

Axonale polyneuropathie



Dr. N.C. Notermans en dr. A.F.J.E. Vrancken, neurologen,
Universitair Medisch Centrum Utrecht

Samenvatting

De klinische diagnose polyneuropathie is meestal niet moeilijk. Er zijn echter enkele valkuilen. In 90% van de gevallen is er een chronisch axonale senso(motorische) polyneuropathie. Het vinden van een oorzaak is de grootste uitdaging. De oorzaken kunnen in zeven grote groepen worden ingedeeld: metabool; intoxicaties; deficiënties; infecties; hereditair; auto-immuun en idiopathisch. Hier zal in dit artikel uitgebreid op worden ingegaan.

Leerdoelen

- herkennen van alarmsymptomen bij axonale polyneuropathie
- kennis hebben van metabole afwijkingen, leefstijl, medicatie als oorzaken van een axonale polyneuropathie

Casus 1

Een 60-jarige man kan sinds twee jaar moeilijker lopen met de hond, de loopafstand wordt steeds korter. Hij heeft het gevoel alsof hij door het zand loopt en de linker voet klapt. Hij gebruikt vitamine-B-complex. Zijn vrouw heeft gelezen over polyneuropathie ten gevolge van vitamine B6-gebruik en is overtuigd van deze diagnose omdat hij al jaren een vitaminepreparaat van de drogist gebruikt. Bij neurologisch onderzoek zijn er aan de hersenzenuwen en handen geen afwijkingen. Aan de benen zijn er enkele fasciculaties in de kuiten en er is een voetheffersparese links MRC 4 (*Medical Research Council*). De vibratiezin is verminderd aan de grote tenen en de achillespeesreflex is beiderzijds laag. Het overige neurologisch onderzoek is normaal, inclusief de proef van Romberg. Onder verdenking van een polyneuropathie worden oriënte-

rend laboratoriumonderzoek en een EMG gedaan volgens de richtlijn Polyneuropathie.¹ Er is een normale sensibele geleidingsfunctie van beenzenuwen, terwijl de CMAP-amplitude (*compound muscle action potential*) van de linker nervus peroneus verlaagd is met een normale snelheid en latentie. Ook de H-reflex is aan de linkerzijde verlengd. Naaldonderzoek wordt niet verricht.

Casus 2

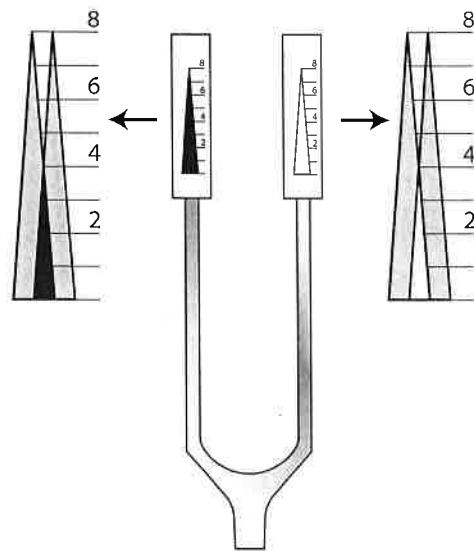
Een man van 39 jaar heeft sinds twee jaar steeds meer last van verminderd gevoel in zijn onderbenen. De klachten begonnen onder de voetzolen en zijn inmiddels tot halverwege de onderbenen opgetrokken. Zijn voeten voelen branderig aan en hij loopt het liefst op teenslip-pers. Bij het lopen verliest hij die soms zonder dat hij het merkt. Hogerop in het lichaam heeft hij geen gevoelsstoornissen en hij heeft geen krachtsverlies. Bij navraag heeft hij geen klachten van incontinentie maar hij heeft het gevoel dat hij niet goed uitplast. Sinds ongeveer een jaar heeft hij erectiestoornissen terwijl zijn libido normaal is. Ook 's ochtends heeft hij geen spontane erectie meer. Zijn voeten voelen droog aan, terwijl hij vroeger juist zweetvoeten had. Opstaan uit liggende of zittende houding moet hij voorzichtig doen om niet duizelig, met zwart voor de ogen, te worden. Hij heeft geen broers en zussen, zijn vader van 75 jaar is goed gezond, zijn moeder overleed op de leeftijd van 47 jaar. Zij had waarschijnlijk soortgelijke klachten, gedacht werd aan multipale sclerose. Met de familie van moeders zijde is het contact verloren gegaan, zodat hierover geen verdere gegevens bekend zijn. Hij is verder altijd goed gezond geweest, sinds zijn 18e jaar rookt hij een pakje sigaretten per dag. Alcoholgebruik wisselend, meestal minstens 1 eenheid per dag, in de weekenden tot 6 eenheden. Bij lichamelijk onderzoek is er een slechte voedings-toestand, BMI 18, tot voor twee jaar had hij juist overgewicht. Hij is kalend sinds enkele jaren. Op de huid worden her en der depigmentaties gezien. Er is een regelmatige pols met een frequentie van 84/min in rust. De bloeddruk is zittend 120/75, staande 100/50. Er is geen spieratrofie, er zijn geen trofische stoornissen aan huid of nagels, wel zijn er 'horloge-glasnagels'. Er is een goede kracht in alle spiergroepen

behalve in de voetheffers die licht paretisch zijn (MRC 5-). Reflexen alom goed opwekbaar, APR beiderzijds laag. Voetzoolreflexen normaal plantair. Verminderde vibratiezin aan de tenen en enkels, aan de polsen normaal. Verminderde de kop-puntdiscriminatie in de voeten en onderbenen tot aan de knie, ook in de vingertoppen is de pijnzin verminderd. Geen afwijkingen aan de hersenzenuwen, geen ataxie. Normale spiertonus. Aan de handen is er sprake van een fijne snelle tremor. Bij laboratoriumonderzoek waren bloedbeeld, leverfuncties, nierfunctie, glucosestofwisseling, vitaminespiegels (B1, B12) normaal. Immunoserologie geen afwijkingen. X-thorax normaal. Bij EMG-onderzoek was er sprake van een axonale sensorimotorische polyneuropathie. Gezien de progressie van de klachten werd besloten tot een zenuwbiopsie. Bij microscopisch onderzoek werden amyloïddeposities gevonden. Hiermee werd de diagnose amyloïdose gesteld.

Inleiding

Polyneuropathie is wereldwijd de meest voorkomende neuromusculaire ziekte. De geschatte incidentie in Nederland is 77 per 100.000 inwoners per jaar² en de geschatte prevalentie is 4%.³ Met het stijgen van de levensverwachting zal het aantal personen met polyneuropathie toenemen. Het is dan ook van belang om enerzijds overdiagnostiek te vermijden en anderzijds de oorzaak van de polyneuropathie te achterhalen, zodat geen behandeling wordt onthouden. Polyneuropathie is een klinische diagnose en wordt gekenmerkt door gevoelsstoornissen en/of krachtsvermindering, die meestal symmetrisch en in de regel meer aan de benen dan aan de armen en meer distaal dan proximaal aanwezig zijn.

De klinische diagnose polyneuropathie is meestal niet moeilijk. Er zijn echter enkele valkuilen. In casus 1 zou de neuroloog op het verkeerde been gezet kunnen worden, doordat echtgenote van patiënt zeker weet dat hij een polyneuropathie heeft ten gevolge van vitamine B6-gebruik. Bij later nogmaals navragen, blijkt dat de klachten vooral ontstaan na lang lopen met de hond. De afwijkingen die gevonden worden bij EMG-onderzoek passen beter bij lumbale problematiek dan bij een axonale polyneuropathie, omdat er een normale sensibele geleiding is van beenzenuwen gecombineerd met afwijkingen bij motorisch zenuwgeleidingsonderzoek (lage CMAP-amplitude en afwijkende H-reflex). Een MRI LWK toonde een duidelijke stenose ter hoogte van L4-5 met een kleine hernia links. Dit verklaart de klachten van patiënt beter.



Figuur 1 Rydel-Seiffer stemvork.

Het klinische onderzoek

Het onderzoek van de sensibele kan het moeilijkste deel van het neurologisch onderzoek zijn. Zowel het diepe gevoel (gnostische sensibele, *epicritic sensation*) als het oppervlakkige gevoel (vitale sensibele, *protopathic sensation*) moet onderzocht worden en men moet daar 'even voor gaan zitten'. Door dit gestandaardiseerd uit te voeren, wordt de betrouwbaarheid verhoogd. Vooral het onderzoek met een stemvork volgens Rydel-Seiffer (figuur 1) is goed reproduceerbaar.

Balansproblemen door diepe gevoelsstoornissen zijn meestal niet in maat en getal uit te drukken.

Pijnklachten bij polyneuropathie kunnen wijzen op betrokkenheid van dunne zenuwvezels (zie het nascholingsartikel 'Dunnevezelneuropathie' verderop in dit nummer).

Het testen van de kracht en volume van spieren spreekt voor zich. Reflexen kunnen bij een axonale neuropathie behouden blijven. Ten slotte is het van belang naar abnormaal bleke of rode huid en trofische stoornissen te kijken. Ook de zweetsecretie is van belang.

Classificeren

Als de klinische diagnose polyneuropathie is gesteld, is het belangrijk om deze verder te classificeren. Dit artikel zal zich beperken tot axonale polyneuropathie. De volgende vragen zijn hierbij behulpzaam: *a* wat is de snelheid van het ontstaan; *b* welk type zenuwvezel is vooral aangetast; *c* wat is het pathologisch substraat; *d* is er vanuit de anamnese al een mogelijke oorzaak is aan te wijzen?

De snelheid van ontstaan

Bij een acute axonale polyneuropathie zoals bij cytostatica of een vasculitis kan binnen enkele weken ernstige uitval worden bereikt. Van een subacuut ontstaan spreken we als de maximale uitval tussen de vier en acht weken wordt bereikt. De overgang tussen acuut en subacuut is niet altijd even duidelijk. De meeste axonale polyneuropathieën zijn chronisch en het beloop is langzaam progressief. Bij een acuut of subacuut beloop moet men op zijn hoede zijn. Vaak gaat het dan namelijk om een behandelbare polyneuropathie (tabel 1). Aanvullend onderzoek zoals liquordiagnostiek met bepaling van het totaal eiwit en cellen, gangliosidenantistoffen (o.a. GQ1b bij GBS, anti-MAG bij IgM-paraproteïne), paraneoplastische antistoffen, ANA kan hierbij helpen.

Het type zenuwvezel

De meeste polyneuropathieën gaan zowel met sensorische als motorische verschijnselen gepaard. Het komt vaak voor dat een van beide modaliteiten overheerst. Klachten van een veranderd gevoel worden door de patiënt als zeer hinderlijk ervaren en dit wordt versterkt doordat de omgeving vaak niets ziet aan de patiënt. Bij een puur sensibele polyneuropathie moeten oorzaken zoals medicatie, IgM-polyneuropathie, syndroom van Sjögren, HIV, vitamine E-deficiëntie, idiopathische en paraneoplastische neuro(no)pathie (vaak subacuut beloop) overwogen worden. Een puur sensibele polyneuropathie is zelden erfelijk. Bij iedere polyneuropathie kunnen atrofie en zwakte optreden van vooral distaal gelegen spieren. Proximale zwakte of uitgesproken persisterende asymmetrische zwakte is atypisch voor een chronische axonale polyneuropathie. Indien dit aanwezig is, dient altijd

gedacht te worden aan een demyeliniserende polyneuropathie (zie het nascholingsartikel 'Demyeliniserende polyneuropathieën' verderop in dit nummer). Andere oorzaken van puur motorische neuropathie zijn lood-intoxicatie en porfyrie. Ten slotte kan het bij een puur motorische neuropathie om een voorhoornaandoening gaan.

Polyneuropathie bij vasculitis is vaak ($\geq 80\%$) asymmetrisch en gaat meestal gepaard met heftige pijn. Denk bij een pijnloze asymmetrische polyneuropathie met zowel motorische als sensibele uitval aan erfelijke drukneuropathie (HNPP; zie erfelijke polyneuropathie). Deze uitval is vaak reversibel. Vergeet dan niet te vragen naar uitval in het verleden ten gevolge compressie bij drukplaatsen van zenuwen. Denk daarbij ook aan de nervus thoracicus longus met als gevolg een afstaand schouderblad ten gevolge van het dragen van een zware rugzak.

De aanwezigheid van autonome stoornissen zoals orthostatische hypotensie, diarree of obstipatie, zweetstoornissen (zowel hyposecretie bij diabetes, hypersecretie bij alcoholisme) en impotentie kan helpen bij de differentiële diagnose. Polyneuropathieën waarbij autonome klachten vaker kunnen voorkomen zijn: diabetes mellitus, amyloïdose, sarcoïdose, POEMS (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, M-proteïne, 'skin'-afwijkingen), syndroom van Sjögren, Guillain-Barré-syndroom en paraneoplastisch.

Axonaal of demyeliniserend

Om onderscheid te maken tussen een axonale en demyeliniserende polyneuropathie wordt gebruikgemaakt van zenuwgeleidingsonderzoek. Axonale degeneratie is het meest voorkomende substraat bij metabole oorzaken, deficiënties, intoxicaties,

immuungemedieerd	
Guillain-Barré-syndroom (GBS), CIDP	demyelinisatie
vasculitis	axonaal
maligne ontaarding paraproteïneneuropathie	demyelinisatie of axonaal
paraneoplastisch	axonaal
infecties	
neuroborreliose	polyradiculair
metabool	
porfyrie	axonaal
intoxicatie	
lood	axonaal
thallium	axonaal
arseen	axonaal

Tabel 1 Sub(acuut) beloop.

metabool	
diabetes mellitus	glucose, HbA1c
hypothyreoïdie	TSH
chronische nierinsufficiëntie (uremie)	Na, K, creatinine, ureum
porfyrie	op indicatie (puur motorisch) porfobilinogeen, d-ALA
toxisch	
medicatie	
alcohol	gamma-GT
zware metalen	op indicatie serologie en urine
deficiënties	
vitamine B1	vit B1
vitamine B6	vit B6
vitamine B12	vit B12, indien < 200 pmol/l, bepaal methylmalonzuur en homocysteïne
vitamine E	op indicatie (puur sensibel) vit E
infecties	
lepra	op indicatie LP (cellen)
HIV	op indicatie LP (cellen)
hereditair	
CMT 2	DNA-diagnostiek
auto-immuun	
vasculitis	ANA, ANCA, SSA, SSB, reumafactoren
amyloïdose	immuno-elektroforese/fixatie
paraneoplastisch	anti-Hu-antlichamen, maligniteitsscreening
paraproteïne	immuno-elektroforese/fixatie
idiopathisch	
CIAP	bij normaal aanvullend onderzoek volgens richtlijn

Tabel 2 Meest voorkomende oorzaken axonale polyneuropathie.

systemische ziekten. Bij axonale degeneratie zijn primair de uitlopers van de sensorische en motorische zenuwcellen aangetast. Aangezien sommige axonen zeer lang zijn, zoals die naar de voeten en handen, zijn deze het gevoeligst voor verstoringen. Vandaar de overwegend distale klachten en afwijkingen bij chronische axonale polyneuropathie.

Slechts zelden is er nog plaats voor een zenuwbiopsie. De belangrijkste indicaties om tot een zenuwbiopsie over te gaan zijn de verdenking op vasculitis, sarcoidose, amyloïdose, maligne infiltratie van perifere zenuwstelsel (bijvoorbeeld door lymfoom).

Oorzaken

Het vinden van een oorzaak is de grootste uitdaging bij een axonale polyneuropathie. Er zijn zeven grote groepen (zie tabel 2).

Het lijkt eenvoudig om vanuit de anamnese een oorzaak voor een polyneuropathie aan te wijzen, maar in

de praktijk kan dit lastig zijn. Wat te denken van een obese patiënt met wisselende glucosewaarden, die net niet voldoet aan de criteria voor diabetes mellitus. Is de hypothyreoïdie, die drie jaar geleden is vastgesteld en waarvoor patiënt inmiddels wordt behandeld, de oorzaak van de polyneuropathie of moeten we verder zoeken? Bij een intoxicatie wordt meestal gedacht aan alcohol, maar er zijn natuurlijk ook geneesmiddelen die een polyneuropathie kunnen veroorzaken. Wanneer is er nu wel of geen vitamine B12-deficiëntie en moet je dan bij elke patiënt met een polyneuropathie het methylmalonzuur en homocysteïne bepalen? Het bepalen van een M-proteïne is standaard bij polyneuropathie, maar wat te doen wanneer dit wordt gevonden? En wanneer kan men uiteindelijk spreken van een idiopathische axonale polyneuropathie? Om te proberen om op deze vragen antwoord te geven, zullen we de groepen oorzaken behandelen en een aantal 'rode vlaggen' benoemen.

chemotherapeutica	cardiovasculaire middelen	antibiotica/antivirale middelen	CZS-middelen	overig
bortezomib	amiodaron D*	dapson	lachgas (distikstofmonoxide)	colchicine
ixabepilone		isoniazide		dichlooracetaat
cisplatine		linezolid		etanercept
carboplatine		metronizadol		infiximab D*
oxaliplatine		didanosine		pyridoxine (vit B6)
paclitaxel (taxanen)		stavudine		overmaat
thalidomide		nitrofurantoïne		allopurinol
vinca-alkaloïden		fluorochinolonen		hydroxychloroquine

Tabel 3 Meest voorkomende 'medicatie' geassocieerd met polyneuropathie.

*D = demyelinisatie. Bron: ref. 8.

Metabole oorzaken

Diabetes mellitus kan gepaard gaan met verschillende vormen van neuropathie.⁵ De klassieke presentatie is een zich langzaam ontwikkelende distale sensibele polyneuropathie, die soms door patiënten niet opgemerkt wordt. Acute metabole veranderingen (snelle wisselingen in de glucosespiegel) kunnen een zeer pijnlijke polyneuropathie uitlokken, die meestal goed reageert op herstel van de glucoseregulatie. Ook bij patiënten met diabetes mellitus kan het nodig zijn nader onderzoek naar een mogelijke andere oorzaak te verrichten. Dit geldt vooral bij de volgende alarmsymptomen: acuut begin, asymmetrie, veel pijn, proximale klachten, overwegend motorische klachten of snelle progressie van de motorische klachten.

Niet alleen een manifeste diabetes is een oorzaak van polyneuropathie bij chronische aandoeningen of levensstijl. Onlangs is er een verband aangetoond tussen chronische axonale polyneuropathie en het metabool syndroom, waarbij hypertensie en een abdominale obesitas de belangrijkste risicofactoren bleken te zijn.^{6,7} Hypothyreoïdie kan leiden tot een chronische axonale polyneuropathie met overwegend sensibele klachten. Indien er ook proximale spierzwakte aanwezig is, kan dit komen door myopathische klachten bij hypothyreoïdie. Als er daarbij areflexie is, moet men ook denken aan een demyeliniserende neuropathie. Recentelijk zagen wij twee patiënten die een ontregeling kregen van de polyneuropathie bij hypothyreoïdie, mogelijk ten gevolge van het omzetten van de schildklierhormoonsubstitutie therapie.

Er is weinig recente informatie over de klinische presentatie en het beloop van polyneuropathie bij chronisch nierfalen. Rusteloze benen en distale, vooral sensibele klachten blijken bij het merendeel van de patiënten met (pre)terminaal nierfalen en/of langdurige nierdialyse voor te komen. De uremische polyneuro-

pathie is de laatste decennia naar de achtergrond verdwenen door de betere en met name eerdere behandeling voor chronisch nierfalen.¹

Een uitermate zeldzame oorzaak voor een metabole polyneuropathie is porfyrie. Hier moet aan gedacht worden indien er sprake is van een puur motorische en subacute polyneuropathie.

Intoxicatie

In tabel 3 staan de geneesmiddelen die het vaakst geassocieerd zijn met een polyneuropathie.^{8,9} De meeste medicatie-geïnduceerde polyneuropathieën zijn dosisafhankelijk en progressief zolang de blootstelling doorgaat. Bij het staken van de medicatie stabiliseren of verminderen de symptomen in het algemeen na verloop van tijd. Is dit niet het geval, dan moet getwijfeld worden of de intoxicatie de oorzaak is. De polyneuropathie die ontstaat ten gevolge van neurotoxische medicatie is een distale sensibele axonale polyneuropathie. Zelden is er sprake van zwakte of is de polyneuropathie demyeliniserend (tabel 3). Patiënten die door een andere oorzaak al een polyneuropathie hebben, zijn gevoeliger voor deze medicamenten. Een enkele keer kan het voorkomen dat er na het staken van de medicatie een tijdelijke verergering van de symptomen optreedt (*coasting*).

Bij 10-15% van de chronische alcoholisten ontstaat een polyneuropathie, die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een combinatie van thiaminedeficiëntie (vitamine B1) en een direct effect van de alcohol op de zenuwen.¹ Ook is er vaak ondervoeding. De sensibele klachten die ontstaan zijn sluipend en kunnen variëren van matig tot ernstig, net als de neuropathische pijnklachten. Behalve een verhoogd gamma-GT kunnen andere leverenzymen en het MCV verhoogd zijn. De oorzaak voor een polyneuropathie lijkt bij alcoholisme voor het oprapen, maar bij klachten die niet overeenkomen met

een distale symmetrische sensibele polyneuropathie moet toch naar andere oorzaken gezocht worden. Zware metalen komen in de westerse wereld eigenlijk niet meer voor als oorzaak voor het ontstaan van polyneuropathie. Dit komt door veiligheidsvoorschriften, onder andere bij het werken met lood. De polyneuropathie die door zware metalen ontstaat is progressief. Bij lood is de polyneuropathie hoofdzakelijk motorisch, aan de armen meer uitgesproken dan aan de benen en soms asymmetrisch. Denk bij een atypische axonale multifocale motorische neuropathie dan ook aan een loodintoxicatie. Ook arseen en thallium kunnen een polyneuropathie veroorzaken. Deze geven zowel sensibele als motorische klachten.

Vitamedeficiënties

De meest voorkomende oorzaken van een vitamine B1 (thiamine)-deficiëntie is chronisch alcoholisme (door slechte voeding) of herhaaldelijk braken (bijvoorbeeld bij hyperemesis gravidarum). De eerste klachten die optreden bij vitamine B1-deficiëntie zijn niet neurologisch maar meer algemeen zoals moeheid, prikkelbaarheid en spierkrampen. Pas later ontstaat er een sensomotorische polyneuropathie. De polyneuropathie verbetert na suppletie, maar dit kan maanden duren. Een vitamine B6 (pyridoxine)-deficiëntie is uitermate zeldzaam en geassocieerd met isoniazide- en hydralazinegebruik, zwangerschap en peritoneale dialyse. De klachten zijn hetzelfde als bij een vitamine B6-intoxicatie. In beide gevallen ontstaat er een puur sensibele atactische polyneuropathie. Vitamine B12 (cobalamine) is een essentieel vitamine. Oorzaken van een vitamine B12-deficiëntie zijn inadequate productie van de *intrinsic factor* in de maag (pernicieuze anemie, gastritis, maagresectie), ziekten van het ileum (ileumresectie, ziekte van Crohn), bacteriële of parasitaire infecties, blootstelling aan lachgas. Met het toenemen van allerlei strikte vegetarische diëten neemt ook de kans op een vitamine B12-deficiëntie toe. Er kan zowel een polyneuropathie als een gecombineerde strengziekte optreden (subacute degeneratie van de achterstrengen en de piramidebaan) en dit is ook het geval bij foliumzuurdeficiëntie. Er is een absolute vitamine B12-deficiëntie als het vitamine B12-gehalte onder de ondergrens van de referentiewaarde van het laboratorium ligt.¹⁵ *Borderline* is een waarde tussen de 150 en 200 pmol/l. Indien dit het geval is, is aanvullende bepaling van methylmalonzuur en homocysteïne nodig om te onderzoeken of er een functioneel vitamine B12-tekort is.

Bij een polyneuropathie hoeft niet standaard het vitamine E bepaald te worden. Alleen bij puur

sensibele atactische polyneuropathie moet aan een vitamine E-deficiëntie worden gedacht.

Infecties

Lepa is wereldwijd de meest voorkomende infectieuze oorzaak van polyneuropathie. In de westerse wereld komt dit eigenlijk niet voor. Met de toenemende migratie is het goed om lepra te overwegen als er huidafwijkingen en ernstige sensibele brandende pijnen zijn.

Polyneuropathie komt vaker voor bij patiënten met onbehandelde HIV-infectie (humaan immunodeficiëntievirus). Meestal gaat het om een overwegend sensibele polyneuropathie. Door de introductie van antivirale medicatie is het ontstaan van deze polyneuropathie afgenomen. Men moet bij HIV-patiënten echter bedacht zijn op andere oorzaken dan het HIV zelf, zoals opportunistische infecties, neurotoxische medicatie, vitaminedeficiënties en andere ziektebeelden geassocieerd met HIV, zoals diabetes mellitus. Bepaal dan ook altijd het gehele laboratoriumonderzoek naar andere oorzaken.¹ Indien er sprake is van een (sub)acuut beeld, met areflexie, denk dan altijd aan een auto-immuun oorzaak zoals het Guillain-Barré-syndroom of chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP).

Bij een infectie met *Borrelia burgdorferi* ontstaat strikt genomen geen polyneuropathie maar een polyradiculopathie. Overweeg daarom bij een patient met een normaal EMG en radriculaire sensibele pijnklachten een lumbaalpunctie op zoek naar cellen in de liquor.

Hereditair

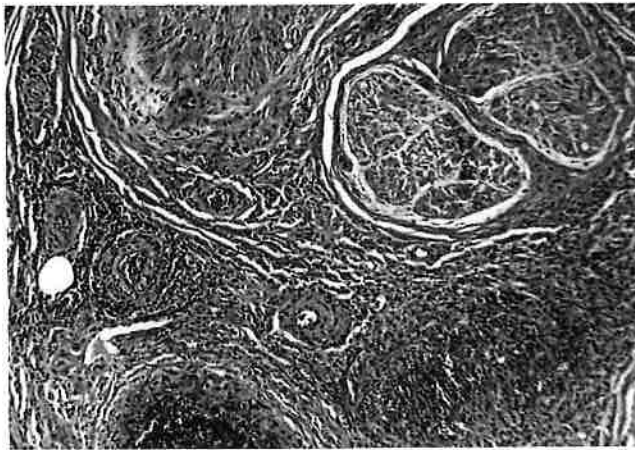
Voor de erfelijke axonale polyneuropathie verwijzen wij naar het nascholingsartikel 'Diagnose in de ziekte van Charcot-Marie-Tooth' verderop in dit nummer.

Auto-immuun

Polyneuropathie kan het eerste verschijnsel zijn van een vasculitis van de kleine of middelgrote vaten. Het merendeel van de patiënten met een vasculitis-polyneuropathie heeft het beeld van een pijnlijke asymmetrische/multifocale polyneuropathie of multipole mononeuropathieën (mononeuritis multiplex), met een vlekkelig verdeelde uitval van verschillende perifere zenuwen. Ook ziekten waarbij circulerende immuuncomplexen een rol spelen zoals bij systemische lupus erythematoses (SLE), reumatoïde artritis en syndroom van Sjögren kunnen een vasculitisneuropathie geven. De nervus peroneus en de nervus ulnaris zijn hierbij het frequentst aangedaan.¹⁰ Andere pijnlijke multifocale neuropathieën komen voor bij diabetes

	systemische vasculitis	non-systemische vasculitis
algemene verschijnselen	ja	nee
andere organen aangedaan	ja	nee
BSE verhoogd	meestal	zelden (zo ja; geringe verhoging)
autoantistoffen	ja	zelden (zo ja; lage titers)
indicatie zenuw/spierbipt	zelden	ja

Tabel 4 Vasculitisneuropathie.



Figuur 2 Epineurale mononucleaire ontstekingscellen met infiltratie van de bloedvatwand. Aan de linkerkant midden zijn getromboseerde vaatjes te zien, aan de rechterkant onder een hemorrhagische infarctering.

mellitus en bij maligne of infectieuze (lepra-)infiltratie van perifere zenuwen en zenuwwortels.

Bij het syndroom van Sjögren kan ook het beeld van een puur sensibele polyneuropathie worden gezien met sensorische ataxie ten gevolge van de subacute neuronopathie. Deze komt ook voor als paraneoplastische aandoening ten gevolge van ontsteking van de achterwortels en sensibele ganglia.

Bij patiënten met een bekende auto-immuunziekte zal er zelden een indicatie bestaan voor een zenuwbipt. Anders is dit bij de verdenking op non-systemische vasculitisneuropathie (NSVN, tegenwoordig *single organ vasculitis of the peripheral nervous system*, SOV PNS genaamd; tabel 4), vanwege *mimics* zoals sarcoïdose, amyloïdose, neurolymfomatose.¹¹ Hierbij beperkt de ontsteking zich (in eerste instantie) tot het perifere zenuwstelsel. Indien klinisch alleen perifere zenuwen aangedaan lijken, blijkt de vasculitis soms ook aantoonbaar in spierweefsel (figuur 2). Om de diagnostische opbrengst te verhogen, kan daarom overwogen worden om een gecombineerd spier/zenuwbipt te doen.

Tegenwoordig hoort bij de *work-up* van een polyneuro-

pathie ook een immunoelektroforese op zoek naar een paraproteïne (monoklonaal eiwit).¹² Uitsluitend bepalen van het eiwitspectrum in het bloed volstaat niet om een paraproteïne op te sporen. Een IgG-paraproteïne komt voor bij 3% van de 60-jarigen en dit percentage stijgt verder met de leeftijd. Een verwijzing naar de internist is raadzaam, deze beoordeelt of er verdere diagnostiek moet worden gedaan of dat simpel het vervolgen van het eiwit voldoende is (benigne gammopathie-MGUS). Vaak is er bij een IgG-MGUS en een chronische axonale polyneuropathie op oudere leeftijd sprake van coincidentie. Als er naast het IgG-paraproteïne echter sprake is van een snel progressieve polyneuropathie of de polyneuropathie gaat met veel pijnklachten, autonome stoornissen of gewichtsverlies gepaard, overweeg dan POEMS, vasculitisneuropathie, hematologische maligniteit (multipel myeloom, ziekte van Waldenström), of amyloïdose. Het hebben van een polyneuropathie is noodzakelijk voor de diagnose POEMS en domineert vaak het klinische beeld. Bijna alle patiënten hebben een osteosclerotisch myeloom. De polyneuropathie ontstaat gemiddeld anderhalf jaar voorafgaand aan het osteosclerotisch myeloom. Lichteketen(AL-)amyloïdose (verworven) en transthyretine(TTR-)amyloïdose (ereditair) zijn geassocieerd met progressieve axonale polyneuropathie. AL-amyloïdose komt vaak voor bij mannen rond de 60 jaar. De polyneuropathie is snel progressief en begint met sensibele afwijkingen gevolgd door autonome verschijnselen. Carpaletunnelsyndroom kan de eerste presentatie zijn bij TTR-familiaire amyloïdose polyneuropathie (TTR-FAP), waarbij er meestal een combinatie is van progressieve polyneuropathie en cardiomyopathie. Autonome verschijnselen treden bij TTR-FAP in de regel binnen drie jaar na het debuut van de polyneuropathie op of kunnen eraan voorafgaan. Het is belangrijk aan deze aandoening te denken, aangezien TTR-FAP tegenwoordig behandelbaar is.

De frequentie van voorkomen van een IgM-paraproteïne is veel lager dan die van een IgG-paraproteïne, ook op oudere leeftijd. De relatie tussen het IgM-paraproteïne en de polyneuropathie wordt inmiddels beschouwd als

bewezen, ook als er geen anti-MAG (*myelin-associated-glycoprotein*)-antilichamen worden gevonden. De 'klassieke' anti-MAG-polyneuropathie is een overwegend sensibele atactische polyneuropathie met milde zwakte, en gaat soms gepaard met een tremor. Zenuwgeleidingsonderzoek toont meestal een overwegend distaal demyeliniserende polyneuropathie.¹³ Gebleken is dat er ernstige invaliditeit en zwakte kunnen ontstaan in het verloop van de ziekte. De kans op het maligne ontaarden van het IgM-paraproteïne is vele malen groter als er een polyneuropathie aanwezig is. De term MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* = benigne gammopathie) is dan ook feitelijk onjuist. De laatste jaren zijn er voor de behandeling van een paraproteïnemie verschillende monoklonale antilichamen op de markt gekomen waarvan rituximab de bekendste is. Omdat ataxie en sensibele stoornissen moeilijk in maat en getal zijn uit te drukken, is het effect van deze medicatie nog onduidelijk.¹⁴ Verwijzing naar een neuromusculair centrum alvorens te starten met deze medicatie wordt aanbevolen.

Een paraneoplastische polyneuropathie is doorgaans een subacute sensibele neuronopathie, waarbij ernstige sensore ataxie op de voorgrond staat. Door de meeste neurologen wordt er altijd aan gedacht, maar de aandoening is erg zeldzaam. Het is een auto-immuun-neuropathie die vaak gepaard gaat met anti-Hu-antilichamen. Een 'gewone', huis-tuin-en-keuken-polyneuropathie is in principe niet geassocieerd met een maligniteit. Ook vasculitisneuropathie kan in zeldzame gevallen paraneoplastisch zijn.

Idiopathisch

Begin jaren negentig van de vorige eeuw is voor het eerst een groep patiënten met chronisch idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) beschreven. De naam zegt het al, ondanks uitvoerig aanvullend onderzoek, kan bij ongeveer een derde geen oorzaak voor de polyneuropathie worden gevonden.² Het is een langzaam progressieve aandoening die begint rond het 57e levensjaar. Vanuit neurologisch oogpunt is het een ziekte met een vrij mild beloop; na een ziekte duur van meer dan tien jaar komt rolstoelgebruik uitsluitend als gevolg van CIAP niet voor. De klachten en beperkingen door CIAP beïnvloeden wel de kwaliteit van leven van de patiënten. Daarom wordt nog steeds gezocht naar risicofactoren en mogelijke oorzaken. CIAP blijkt vooral geassocieerd met het metabool syndroom, de rol van een verhoogd vitamine B6 is onzeker.⁴⁻⁶

Literatuur

- 1 Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Richtlijn Polyneuropathie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2005. ISBN 90-8523-0403.
- 2 Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, Berg LH van den, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015;84(3):259-64.
- 3 Hanewinkel R, Drenthen J, Oijen M van, Hofman A, Doorn PA van, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016;87(18):1892-8.
- 4 Visser NA, Notermans NC, Degen LR, Kruijk JR de, Berg LH van den, Vrancken AF. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and vitamin B6: a controlled population-based study. *J Peripheral Nerv Syst* 2014;19(2):136-44.
- 5 Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(3):354-8.
- 6 Visser NA, Vrancken AFJE, Schouw YT van der, Berg LH van den, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2013;36:817-22.
- 7 Hanewinkel R, Drenthen J, Ligthart S, Dehghan A, Franco OH, Ikram MA, Doorn PA van. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(12):1336-42.
- 8 Manji H. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2011;24:484-90.
- 9 Brusse E, Verhamme C. 'Spuiten en slikken': Hospital acquired neuromuscular diseases. Boerhaave nascholing, 2017. ISBN 978-90-6767-763-9.
- 10 Vrancken AF, Said G. Vasculitic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:463-83.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.nervus-online.nl.

Financiële banden: De auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.