

Dunne vezelneuropathie

C. Faber, afdeling neurologie, MUMC.

Dunne vezelneuropathie betreft een subtype perifere neuropathie waarbij de dun-gemyeliniseerde A δ - en ongemyeliniseerde C-vezels zijn aangedaan. Dit betekent dat zowel somatische als autonome vezels kunnen zijn betrokken, hetgeen leidt tot een sensore en autonome neuropathie. Geïsoleerde autonome neuropathieën zijn zeldzaam. Meestal overheersen de sensore symptomen (branden, pijn, hyperesthesie). Dit is de reden dat vaak wordt gesproken over 'pijnlijke neuropathie' als synoniem voor dunne vezelneuropathie. Dit is echt niet correct: pijnklachten kunnen ook een onderdeel zijn van dikke vezelneuropathieën.

Bij veel dikke vezelneuropathieën is er tevens sprake van betrokkenheid van de dun-gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde zenuwvezels, bijvoorbeeld bij diabetes mellitus of bij het Guillain-Barré syndroom. Wanneer wordt gesproken over een dunne vezelneuropathie bedoelen we echter een neuropathie waarbij uitsluitend de dunne zenuwvezels zijn aangedaan: de geïsoleerde dunne vezelneuropathie (DVN).

Definitie

Verschillende definities voor DVN zijn gebruikt. De meeste auteurs houden de volgende inclusiecriteria aan: klinische symptomen en verschijnselen passend bij DVN, normale geleiding van de nervus suralis en afwijkingen bij kwantitatieve sensibele testen of huidbiopt.

Epidemiologie

De exacte prevalentie van DVN is niet bekend. Goede epidemiologische studies met uniforme criteria zijn niet verricht. Betrokkenheid van dunne vezels komt in ieder geval vaak voor bij diabetische polyneuropathie.

Er zijn evenmin goede longitudinale studies verricht naar geïsoleerde DVN; progressie van DVN naar gemengde (dikke en dunne vezels) polyneuropathie is beschreven.

Klinische verschijnselen (tabel 1)

Positieve sensibele symptomen, spontaan of uitgelokt, overheersen doorgaans het klinisch beeld. Pijn wordt vaak omschreven als brandend, prikkelend, of diep en zeurend. Ook schietende pijn komt voor. Pijnklachten kunnen toenemen in rust of tijdens de nacht, en kunnen leiden tot verstoring van de slaap. Een restless legs syndroom kan onderdeel zijn van de klachten. Paresthesieën kunnen wijzen op betrokkenheid van dikke zenuwvezels. Veel patiënten klagen over vermoeidheid; de exacte relatie met DVN is nog niet duidelijk. Pijnklachten komen vaak voor in een klassiek sokvormig gebied, maar kunnen ook meer vlekkelig verdeeld zijn of gelokaliseerd zijn, bijvoorbeeld bij het burning mouth syndroom, waarbij ook een afname van dunne vezels in het huidbiopt werd gevonden.

Koude voeten of koude- en warmtehypersensitiviteit zijn verschijnselen die passen bij disfunctie van respectievelijk A δ - en C-vezels. Soms komt ook erythermalgie voor, als uiting van dunne vezelneuropathie. Hierbij klagen patiënten over aanvallen van rode, hete en pijnlijke voeten, waarbij koelen vaak verlichting geeft. Allodynie kan

worden opgewekt door lakens, kleding of schoenen, en kan extreem pijnlijk en beperkend zijn.

Tabel 1. Symptomen passend bij een dunne vezelneuropathie.

Sensibel	Autonoom
Perifere pijn (brandend)	Sicca syndroom (droge mond en/of droge ogen)
Paresthesieën	Accomodatiestoornissen
Allodynie (o.a. lakenintolerantie)	Hyperhidrosis/ hypohidrosis
Verminderde temperatuurzin	Mictiestoornissen
Verminderde pijnzin	Impotentie / lubricatie problemen / ejaculatie stoornissen
	Gastroparese
	Diarrhee danwel obstipatie
	Opvliegers (facial flushing)
	Orthostatische klachten
	Palpitaties

Klinische verdenking dunne vezelneuropathie: indien 2 of meer van de symptomen aanwezig zijn, en zonder een goede andere verklaring voor de symptomen. Met dit laatste wordt bedoeld dat bv obstipatie bij gebruik van opiaten heel goed hierdoor verklaard wordt, en dan derhalve niet meetelt als symptoom.

Bij neurologisch onderzoek worden vaak helemaal geen afwijkingen gevonden. Afwijkende temperatuur- en pijnzin kan aanwezig zijn. Proprioceptie en vibratiezin horen normaal te zijn (dit zijn immers dikke vezel kwaliteiten), evenals peesreflexen. Spierzwakte of atrofie is niet aanwezig.

Autonome klachten komen frequent voor, en omvatten klachten van abnormaal zweten, opvliegers, huidverkleuringen, droge ogen of mond, impotentie, obstipatie of diarree, en orthostatische hypotensie. Ernstige autonome stoornissen zijn zeldzaam bij geïsoleerde dunne vezelneuropathie; indien aanwezig moet men bedacht zijn op amyloïdose, diabetes, immuungemedieerde neuropathie of hereditaire neuropathie.

Aanvullend onderzoek

Neurofysiologisch onderzoek

Bij routine zenuwgeleidingsonderzoek wordt het functioneren van dikke zenuwvezels beoordeeld; het onderzoek is bij dunne vezelneuropathie dus normaal.

Dunne vezel functies worden meestal onderzocht met behulp van kwantitatieve sensore testen (QST), waarbij drempels voor warmte, koude en pijn worden bepaald. Er is een correlatie tussen warmte en hitte pijn drempels en intraepidermale zenuwvezeldichtheid beschreven.

Verschillende andere testen zijn beschreven, waaronder laser evoked potentials (LEPs) en contact-heat evoked potentials (CHEPs). Bij beide methoden worden A δ -

en C-vezels geactiveerd, waarna evoked potentials worden gemeten. De exacte waarde van LEPs en CHEPs bij het stellen van de diagnose DVN is nog niet bekend.

Neuropathologisch onderzoek

Huidbiopt met bepaling van de intraepidermale zenuwvezeldichtheid (IENFD) is een betrouwbare en efficiënte methode om de diagnose SFN te bevestigen, en wordt in het algemeen beschouwd als de standaard diagnostiek.

Bij een huidbiopt wordt ca 10 cm boven de laterale malleolus een stansbiopt van 3 mm afgenomen. Dit is een minimaal invasieve ingreep en ernstige complicaties komen vrijwel niet voor. Goede normaalwaarden zijn beschikbaar: IENFD is lager bij mannen dan vrouwen, en neemt af met de leeftijd (tabel 2). Recent zijn hernieuwde richtlijnen verschenen met betrekking tot het gebruik van het huidbiopt in de diagnostiek van perifere neuropathieën. Belangrijke aanbevelingen zijn dat ieder lab adequate training dient te volgen in een ervaren huidbiopt laboratorium, met bepaling van eigen gestratificeerde normaalwaarden, intra- en interobserver betrouwbaarheid, en interlaboratoriumbetrouwbaarheid.

Een biopt van de n. suralis is geen onderdeel van de analyse voor dunne vezelneuropathie, tenzij amyloidose of vasculitis als oorzaak wordt overwogen.

Tabel 2. Normaal waarden intraepidermale zenuwvezeldichtheid per decade voor mannen en vrouwen.

Age (years)	Females (n = 97)		Males (n = 91)	
	0.05 quantile values per age span	Median values per age span	0.05 quantile values per age span	Median values per age span
20–29	6.7	11.2	5.4	9.0
30–39	6.1	10.7	4.7	8.4
40–49	5.2	9.9	4.0	7.8
50–59	4.1	8.7	3.2	7.1
60–69	3.3	7.9	2.4	6.3
≥70	2.7	7.2	2.0	5.9

Oorzaken van dunne vezelneuropathie

Betrokkenheid van overwegend dunne zenuwvezels kan voorkomen bij verschillende verworven en erfelijke neuropathieën (tabel 3). Vaak blijft de oorzaak echter onbekend, vooral bij oudere patiënten.

Diabetes is de meest frequente oorzaak van DVN. Vaak echter is er bij diabetes ook sprake van betrokkenheid van dikke zenuwvezels. Een geïsoleerde DVN komt waarschijnlijk vooral voor in de vroege fase van diabetes, en kan ook voorkomen bij een gestoorde glucosetolerantie.

Pure autonome neuropathieën kunnen voorkomen als paraneoplastische neuropathie. Een zuiver somatische DVN is nooit beschreven als paraneoplastisch syndroom. Een aantal DVN komt voor in het kader van een immunologische aandoening, o.a. bij de ziekte van Sjögren, Guillain-Barre syndroom, coeliakie en inflammatoire darmziekten, en ook bij chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en polyneuropathie bij anti-MAG positieve monoclonale gammopathie.

Alcoholische neuropathie kan zich presenteren als een DVN, vooral bij normale thiamine spiegels. Verschillende medicamenten kunnen een DVN veroorzaken. Van de erfelijke neuropathieën zijn vooral bij HSAN type 1, 4 en 5 de dun-gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde vezels aangedaan. Bij de ziekte van Fabry en de ziekte van Tangier is er naast de DVN sprake van multiorgaan disfunctie.

Tabel 3. Differentiaal diagnostische overwegingen bij verdenking dunne vezelneuropathie

Metabool	Diabetes, glucose intolerantie Hyperlipidemie
Toxisch	Alcohol Antiretrovirale medicatie Chemotherapie Toxines Vitamine B6
Infectieus	HIV Epstein Barr Lepra Botulisme
Immuun-gemedieerd	Vasculitis, SLE, Sjögren Coeliakie Sarcoïdose Monoclonale gammopathie, amyloïdose Paraneoplastische neuropathie Inflammatory Bowel Disease Guillain-Barré syndroom
Hereditair	M. Fabry M. Tangier Familiare amyloïdose Hereditaire sensore autonome neuropathie, Charcot Marie Tooth 2B Erythromelalgie/erythermalgie, burning feet syndroom
Idiopathisch	Idiopathische dunne vezel neuropathie

Behandeling

De behandeling moet in eerste instantie gericht zijn op behandeling van een eventueel onderliggende aandoening.

Bij diabetes is stricte glycemische controle van belang. Ook zijn cardiovasculaire risicofactoren geassocieerd met een verhoogd risico op neuropathie; hypertriglyceridemie, body mass index, roken en hypertensie zijn onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van een neuropathie.

Voor de ziekte van Fabry bestaat enzymvervangende behandeling.

De meeste patiënten met DVN hebben ernstige neuropathische pijnklachten, die symptomatisch behandeld kunnen worden. Medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn is echter vaak teleurstellend; veel patiënten hebben geen of

onvoldoende pijnreductie. Een geneesmiddel dient voldoende lang (2-8 weken) te worden gegeven om het effect te kunnen beoordelen, en minimaal 1-2 weken in de maximale dosering.

De meeste studies zijn verricht naar diabetische pijnlijke polyneuropathie. Er is geen verschil tussen diabetische en niet-diabetische pijnlijke neuropathie ten aanzien van symptomatologie en effect van medicatie. De enige uitzondering hierop betreft HIV-neuropathie.

Antidepressiva

Tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline) zijn effectief gebleken bij neuropathische pijn.

Van twee serotonine-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs; venlafaxine en duloxetine) is effect op neuropathische pijn aangetoond. Van venlafaxine is in verschillende studies een effect aangetoond. Bijwerkingen zijn vooral gastrointestinale klachten; bij 5% van de patiënten treden bloeddrukstijging en klinisch relevante ECG veranderingen op.

Het effect van duloxetine is aangetoond in 3 grote trials bij pijnlijke diabetische neuropathie, en lijkt gelijkwaardig aan het effect van gabapentin en pregabaline (hoewel geen directe vergelijkende studie is verricht). De meest voorkomende bijwerkingen van duloxetine zijn misselijkheid, slaperigheid, droge mond, obstipatie, diarree, hyperhidrosis en duizeligheid; ongeveer 15-20% van de patiënten staakt de behandeling.

Anti-epileptica

Gabapentin en pregabaline zijn effectief bij neuropathische pijn, waarbij van pregabaline een dosisafhankelijk effect werd aangetoond (een dosis van 150 mg/dag is meestal niet effectief, doses van 300-600 mg zijn wel effectief). Het effect van pregabaline en nortriptyline is gelijkwaardig. Bijwerkingen zijn duizeligheid, slaperigheid, perifeer oedeem, gewichtstoename, asthenie, hoofdpijn en droge mond. Gebruik van pregabaline wordt door patiënten gestaakt in 0-20%.

Van andere anti-epileptica is het effect in trials wisselend geweest, o.a. voor carbamazepine.

Opiaten

Oxycodon, tramadol en de combinatie oxycodon/acetaminophen verminderen pijn bij diabetische neuropathie. De belangrijkste bijwerkingen zijn misselijkheid en obstipatie, maar langdurig gebruik van opiaten is geassocieerd met afhankelijkheid en mediactiemisbruik (3% bij een diabetes populatie, maar ook hogere percentages zijn genoemd). Bij oudere patiënten moet tramadol met terughoudendheid worden voorgeschreven vanwege de kans op verwardheid. Vooral de combinatie met SSRIs moet worden vermeden.

Combinatietherapie

Verschiedende studies vonden een hogere effectiviteit van combinatietherapie in vergelijking met monotherapie (combinatie gabapentin-morfine/oxycodon) en gabapentin-nortriptyline). Ook de combinatie venlafaxine-gabapentin zou een betere werking hebben dan gabapentin alleen.

HIV neuropathie

Lamotrigine is aangetoond effectief bij HIV neuropathie. Recent werd ook effect aangetoond van cannabis op de pijn.

Aanbevelingen EFNS guideline voor neuropathische pijn

Tricyclische antidepressiva, gabapentin, pregabaline en duloxetine en venlafaxine zijn middelen van eerste keus.

Tramadol is een tweede lijns middel, met uitzondering van patienten waarbij er een exacerbatie is van pijn (dan is de combinatie tramadol-acetaminophen een goed optie), of indien niet-neuropathische pijn overweegt (tramadol heeft een goed effect op nociceptieve pijn).

Derde lijns therapie omvat opiaten, vooral vanwege de nadelen van gebruik op langere termijn (afhankelijkheid, misbruik).

Literatuur

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-e88.

Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73(14):1142-8.

Bakkers M, Faber CG, Drent M, Hermans MC, van Nes SI, Lauria G, et al. Pain and autonomic dysfunction in patients with sarcoidosis and small fibre neuropathy. *Journal of Neurology* 2010; in press

Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131(Pt 7):1912-25.

Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12(10):747-58.

Lauria G. Small fibre neuropathies. *Current opinion in neurology* 2005;18(5):591-7.

Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(3):202-07.

Singleton JR. Evaluation and treatment of painful peripheral polyneuropathy. *Semin Neurol* 2005;25(2):185-95.

Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003;16(5):623-8.