

# Herkenning van en farmacotherapeutisch beleid bij auto-immuun polyneuropathieën

T R E F W O O R D E N

AUTO-IMMUUN; VASCULITIS; NEUROPATHIE; ZENUW; BIOPSIE; CORTICOSTEROÏDEN; IMMUNOSUPPRESSIVA.

door P.A. van Doorn

## Samenvatting

Neuropathieën bij auto-immuunziekten ontstaan veelal door een vasculitis. Meestal gaat het om een mononeuropathie van een enkele zenuw; later betreft het veelal meerdere perifere zenuwen en vaak is er pijn. Er kan ook een symmetrische neuropathie en een sensore neuronopathie voorkomen. De diagnostiek bestaat voornamelijk uit een meer 'intern' gerichte anamnese en aanvullend bloedonderzoek. Naast een neuropathie door een systemische vasculitis bestaat er ook een vasculitis die alleen verschijnselen geeft in het perifere zenuwstelsel. Met name bij deze patiënten kan een zenuw- en/of spierbiopsie zinvol zijn. De therapie van een vasculitis neuropathie bestaat uit een hoge dosering corticosteroïden. Gestart wordt meestal met 1-1.5 mg prednison / kg / dag. Dit kan op geleide van de ernst van de ziekte worden aangevuld met andere immunosuppressiva. Het doseringsschema is sterk individueel afhankelijk. Het is van belang tijdig te anticiperen op het mogelijk ontstaan van corticosteroïd geïnduceerde bijwerkingen.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2000;3:158-163)

## Inleiding

Neuropathieën bij auto-immuunziekten kunnen in diverse verschijningsvormen voorkomen. Herkenning is van groot belang, omdat de aandoening in het algemeen behandelbaar is. Meestal gaat het om een mononeuropathie die zich later uitbreidt tot een aandoening van meerdere zenuwen in armen of benen. Een (multiële) mononeuropathie kan onder andere voorkomen bij de diverse

(primaire) vasculitiden, SLE en bij reumatoïde arthritis. Deze ziekten kunnen echter ook een relatief symmetrische, veelal pijnlijke polyneuropathie geven. Verder kan er, zij het veel zeldzamer, een sensore neuronopathie voorkomen. Deze kan worden gezien in het kader van een kleincellig longcarcinoom met anti-Hu antistoffen, maar ook bij het syndroom van Sjögren. Omdat zowel de neurologische afwijkingen als de overige verschijnselen van een vasculitis zich divers kunnen uiten zal de nadruk liggen op de herkenning van deze ziektebeelden. Vervolgens worden behandelingsmogelijkheden van deze auto-immuun-neuropathieën besproken.

Een goed overzicht van neurologische aandoeningen bij bindweefselziekten is recent verschenen van de hand van Jennekens en Kater<sup>1</sup>. Iedere neuroloog kent het klassieke beeld van de neuropathie die veroorzaakt wordt door een vasculitis. Meestal is er dan sprake van een asymmetrische, pijnlijke neuropathie bij een verhoogde BSE. Als de patiënt reeds bekend is met een bindweefselziekte, dan is de diagnose veelal gemakkelijk te stellen. De neuropathie door een vasculitis kan ook vooraf gaan aan de overige symptomen van een bindweefselziekte. Soms blijkt er ook in het verdere beloop van de ziekte slechts sprake te zijn van een vasculitis die zich beperkt tot het perifere zenuwstelsel. Het is van belang om de diagnose vasculitis neuropathie te stellen mede gezien het om een behandelbare vorm van een veelal ernstige neuropathie gaat. De therapie zelf bestaat doorgaans uit een hoge dosering corticosteroïden, hetgeen vanwege de potentiële bijwerkingen een andere reden is om zo zeker mogelijk te zijn van de precieze diagnose. Om tot de diagnose te komen is met name ook de "interne" anamnese van belang. Deze kan richting geven aan het te bepalen bloedonderzoek; voorts kan een zenuw- en/of spierbiopsie noodzakelijk zijn.

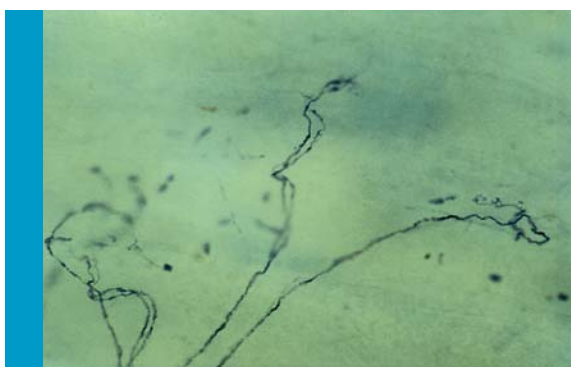
Tabel 1 geeft enkele kenmerken van een vasculitis neuropathie.

## Pathogenese en classificatie van vasculitiden

De pathogenese van vasculitis is slechts gedeeltelijk

### Tabel 1. Kenmerken van een neuropathie door vasculitis.

- Meestal pijnlijk
- (Multi)focaal (70-80%)
- Motorische en/of sensibele uitval
- Benen (n. peroneus) > armen (n. ulnaris)
- EMG: axonale verschijnselen (maar geleidingsblokkaden zijn beschreven)<sup>11,12</sup>
- Biopt: vasculitis, acute axonale degeneratie
- Behandelbaar



**Figuur 1.** Vasculitis van een perifere zenuw.

opgehelderd. Diverse factoren die bij de verschillende vasculitiden een rol kunnen spelen zijn auto-antistoffen, cytotoxische T-cellen, immuuncomplexen, complement-activatie en adhesiemoleculen. Beschadiging van de vaatwand leidt tot

occlusie van het lumen en uiteindelijk tot ischemie van de zenuw. Het gevolg is acute - soms massale - axonale degeneratie, hetgeen zich dan meestal uit in een pijnlijke, asymmetrische neuropathie.

Vasculitiden kunnen op diverse wijzen worden ingedeeld. Vaak wordt een onderverdeling gemaakt aan de hand van de grootte van de aangedane bloedvaten. Een zeer goed overzicht werd onlangs gepubliceerd<sup>2</sup>. Een andere veel gebruikte classificatie deelt de vasculitis in op basis van de aanwezigheid van onderliggend lijden (zie Tabel 2).

### Welke vasculitis geeft een neuropathie?

Een vasculitis van de grote vaten (o.a. arteriitis gigantocellulare en Takayasu arteriitis) geeft zelden een neuropathie. Bij een vasculitis van de middelgrote vaten ('medium sized vasculitis') komt een neuropathie voornamelijk voor bij de periarteriitis nodosa (PAN). Een vasculitis van de kleine vaten (o.a. de ziekte van Wegener en Churg-Strauss) kan eveneens een neuropathie geven<sup>3,4</sup>. Een vasculitis neuropathie komt het meest frequent voor in het kader van necrotiserende arteriitis zoals die onder andere wordt gevonden bij de PAN. Bij een necrotiserende vasculitis van de zenuw is er necrose van de epi- of perineurale arteriewand. Er is tevens een transmuraal celfiltraat met een occlusie van het lumen terwijl de venen normaal zijn (zie Figuur 1). Een neuropathie ten gevolge van necrotiserende arteriitis komt behoudens bij de primaire vasculitiden (zie onder 'classificatie') onder andere ook voor bij ziekten waarbij circulerende immuun-

### Tabel 2. Een indeling van vasculitiden.

#### Primaire vasculitiden

- Grote, middelgrote en kleine bloedvaten (Takayasu, vasculitis gigantocellulare, geïsoleerde vasculitis van het centrale zenuwstelsel)
- Middelgrote en kleine bloedvaten (Periarteriitis nodosa (PAN), Churg-Strauss, Wegener, geïsoleerde vasculitis van het perifere zenuwstelsel)
- Kleine bloedvaten (microscopische polyangiïtis, Henoch-Schönlein, leucocytoclastische angïtis)
- Diverse andere (Behçet, Bùrger, Cogan, Kawasaki)

#### Secundaire vasculitiden

- Infectie-gerelateerd (zoals hepatitis B, lepra, HIV, cytomegalovirus)
- Bij bindweefselziekten (zoals SLE, reumatoïde artritis)
- Overgevoeligheid (t.g.v. geneesmiddelen)
- Bij maligniteiten (zoals M. Hodgkin)

complexen een rol spelen zoals bij SLE, rheumatoïde arthritis en de ziekte van Sjögren. Een vasculitis van het perifeer zenuwstelsel kan ook voorkomen als secundair fenomeen bij ontstekingsziekten zoals bij de 'reversal reactie' bij lepra, bij HIV en bij een cytomegalovirus infectie. Voorts is een vasculitis beschreven bij patiënten met een pijnlijke proximale zwakte van de benen in het kader van een diabetische neuropathie<sup>5</sup>. Het is dus van belang om te zoeken naar een oorzaak van de vasculitis omdat deze verder richting kan geven aan de in te stellen behandeling.

### Epidemiologie van neuropathie bij vasculitis

Meestal komt een vasculitis neuropathie voor in het kader van een systeemaandoening. Een grote studie onder volwassenen uit het Verenigd Koninkrijk geeft een incidentie van 39/miljoen/jaar (95% CI: 31-47)<sup>6</sup>. Hoe vaak een bepaalde vasculitis, zoals een polyarteriitis nodosa (PAN) precies voorkomt, is sterk afhankelijk van de exacte definitie van zo'n vorm van vasculitis. Indien er bijvoorbeeld een nauwe definitie wordt genomen van de PAN, dan komt de 'klassieke PAN' slechts zeer weinig voor<sup>6</sup>. Indien er wordt gekeken naar het voorkomen van een necrotiserende arteriitis van middelgrote en kleine vaten in het algemeen, dan ligt de incidentie aanmerkelijk hoger. Hoe vaak een vasculitis neuropathie nu precies voorkomt is niet goed uitgezocht. Er zijn wel enkele studies die een indicatie geven over het voorkomen van een neuropathie bij de ziekte van Wegener en bij de necrotiserende angiopathie (meestal een PAN). Binnen de groep patiënten met een systemische vasculitis in het kader van een PAN ontwikkelt ongeveer 50-75% de klinische verschijnselen van een polyneuropathie<sup>7</sup>. Uit een

retrospectieve studie bij 324 patiënten met de ziekte van Wegener bleken 109 patiënten (34%) neurologische verschijnselen te hebben, van wie 53 (16%) een neuropathie<sup>8</sup>.

### Algemeen klinische verschijnselen van vasculitis neuropathie

Een vasculitis neuropathie komt voornamelijk voor bij volwassenen en geeft meestal een asymmetrische neuropathie die veelal pijnlijk is (*zie Tabel 2 op pagina 159*). Uit een onderzoek bij 342 patiënten met de ziekte van Wegener bleek er in 79% van de gevallen sprake te zijn van een multifocale neuropathie, in 11% van de gevallen van een distaal symmetrische neuropathie en bij de overige patiënten was dat niet goed bekend<sup>8</sup>. Said vond bij een groep van 200 patiënten bij wie de diagnose necrotiserende angiitis met een zenuwbiopsie was bevestigd, een mononeuropathie bij 16.5%, een multipole mononeuropathie bij 56.5% en een distaal symmetrische polyneuropathie bij maar liefst 25%<sup>7,9</sup>.

De n. peroneus is het meest frequent aangedaan. Aan de armen is de n. ulnaris het meest frequent aangedaan<sup>3,8</sup>.

Indien een patiënt een pijnlijke neuropathie heeft, dient ook aan andere aandoeningen te worden gedacht (*zie Tabel 3*). De anamnese en overige klinische verschijnselen, zonodig aangevuld met bloedonderzoek en EMG, wijzen meestal de weg. Indien er verdenking op een vasculitis neuropathie bestaat, is het van groot belang om ook gericht te vragen en zo nodig te zoeken naar afwijkingen in andere organen, met name de longen en de nieren. Het bloedonderzoek is belangrijk: de BSE is meestal verhoogd. Zeker als er systemische verschijnselen zijn kunnen er diverse auto-antistoffen worden gevonden, waaronder bijvoorbeeld c-

**Tabel 3. Enkele oorzaken van een pijnlijke (respectievelijk niet pijnlijke) multifocale neuropathie.**

Pijnlijke multifocale neuropathie	Niet pijnlijke multifocale neuropathie
diabetes	multifocale motore neuropathie
vasculitis	multifocale demyeliniserende neuropathie (CIDP variant)
HIV	lepra
Lyme	hereditaire drukneuropathie (HNLPP)
maligne infiltratie zenuwwortels	'gewone' drukneuropathie

**Tabel 4. Enkele klinische aanwijzingen en laboratoriumbepalingen bij verdenking op een vasculitis.**

**Algemene symptomen:**

- malaise
- huidverschijnselen
- afwijkingen nieren en longen
- gastro-intestinale afwijkingen
- KNO klachten

**Laboratoriumbepalingen:**

- BSE, ANA, ANCA, immuuncomplexen, cryoglobuline, hepatitis B, (SS-A, SS-B) en eosinofiele granulocyten

ANCA bij de ziekte van Wegener. Enkele suggesties om tot de diagnose systemische vasculitis te komen worden gegeven in *Tabel 4*.

**Non-systemische (perifeer zenuwstelsel) vasculitis**

Hoewel een vasculitis neuropathie meestal voorkomt in het kader van een systemische aandoening, kan deze neuropathie kennelijk ook geïsoleerd voorkomen in het perifeer zenuwstelsel<sup>3,10</sup>. De eerste manifestatie van een vasculitis kan een neuropathie zijn, zie *Tabel 5*. Overigens - ook indien klinisch alleen de perifere zenuw aangedaan lijkt te zijn - blijkt de vasculitis soms alleen direct aantoonbaar in spierweefsel en niet in de zenuw. In de zenuw kunnen dan wel aanwijzingen worden gevonden voor ernstige axonale degeneratie (zie onder 'een biopt?').

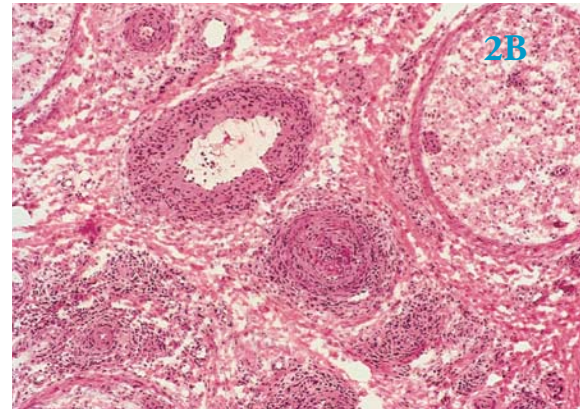
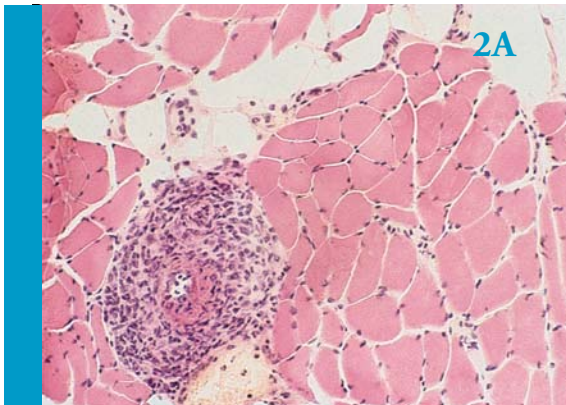
**Een biopt?**

Bij een vasculitis van het perifeer zenuwstelsel kan de diagnose alleen met zekerheid gesteld worden indien de vasculitis is aangetoond via een zenuw- en/of spierbiopsie (*zie Figuur 1 op pagina 159*). Gericht bloedonderzoek is belangrijk en een EMG helpt vaak wel bij het stellen van de diagnose, maar geleidingsblokkaden kunnen ook voorkomen, waardoor deze vasculitis verward kan worden met bijvoorbeeld een multifocaal demyeliniserende neuropathie<sup>11,12</sup>. Indien de diagnose systemische vasculitis al met zekerheid is gesteld, dan is de bijdrage van een EMG gering en is een zenuwbiopsie niet noodzakelijk. Ook in andere gevallen waarbij het klinisch eigenlijk alleen maar om een vasculitis kan gaan, is het zeer de vraag of er dan wel een zenuwbiopsie genomen moet worden. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat de patiënt nogal eens last houdt van zo'n biopsie, de sensitiviteit waarschijnlijk vrij laag is indien er veel onduidelijkheid bestaat over de oorzaak van de ziekte, terwijl de uitslag bij een zeer sterke klinische verdenking het therapeutisch beleid waarschijnlijk niet meer zal beïnvloeden<sup>13</sup>.

Indien toch besloten wordt te biopteren, heeft een biopt van een zuiver sensibele zenuw uiteraard sterk de voorkeur. Het biopteren van de n. suralis is technisch relatief eenvoudig. De kant die ook afwijkingen laat zien bij EMG onderzoek geniet de voorkeur. In het algemeen geldt dat er een sterke voorkeur bestaat om slechts een klinisch aangedane zenuw te biopteren. Verder is het aan te raden om - indien mogelijk - in één sessie naast het zenuwbiopsie gelijktijdig een biopt te nemen uit een spier, bijvoorbeeld uit de m. peroneus indien de n. suralis wordt gebiopteerd. Dit heeft een voordeel omdat zo'n gecombineerd biopt frequenter afwijkingen laat zien. Bij de beoordeling van het zenuwbiopsie is veelal de vasculitis direct zichtbaar mits er

**Tabel 5. Systemische versus niet-systemische (perifeer zenuwstelsel) vasculitis.**

	Systemisch	Niet-systemisch
Algemene verschijnselen	ja	nee
Andere organen aangedaan	ja	nee
BSE verhoogd	meestal	soms gering
Auto-antistoffen	ja	soms lage titers
Prognose	matig-slecht	relatief goed



**Figuur 2.** *Gecombineerd zenuw/spier-biopt bij een 35-jarige patiënt met een non-systemische vasculitis. Het spierbiopt toont een vasculitis terwijl het zenuwbiopt slechts tekenen van acute, ernstige, axonale degeneratie laat zien. 2A: spierbiopt (m. peroneus); 2B: zenuwbiopt (n. suralis).*

seriële coupes worden gesneden. Indien dit niet het geval is, is het voorkomen van degenererende zenuwvezels die vrijwel allemaal in hetzelfde stadium van Wallerse degeneratie verkeren, zeer suggestief voor een acuut ischemisch proces, zoals voorkomt bij een vasculitis (zie Figuren 2A en 2B). Overigens gaat het in het biopt om het aantonen van een 'echte' ontsteking van de epi- of perineurale arterietakjes en niet om de aanwezigheid van perivenulaire infiltraatcellen teneinde de diagnose vasculitis met zekerheid te kunnen stellen. Zo'n perivenulair infiltraat kan onder andere ook voorkomen bij een chronisch inflammatoir demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) en is derhalve zeer aspecifiek.

### Therapie

De behandeling van een vasculitis neuropathie bestaat voornamelijk uit corticosteroiden<sup>1,3,4,14</sup>. Gerandomiseerde klinische studies zijn echter niet beschikbaar. De ervaring van Said is, dat 'als prednison niet werkt, niets werkt' (persoonlijke mededeling). Het beste doseringsschema voor prednison is niet bekend en is individueel verschillend.

Een advies voor de praktijk is het volgende: start prednison in een dosering van 1-1.5 mg/kg/dag gedurende 4-6 weken, daarna langzaam verlagen, bijvoorbeeld met 5 mg/week tot 50% van de initiële dosering,<sup>1</sup> waarna met ongeveer 5 mg/maand kan worden uitgesloten tot een dosering die om de dag wordt gegeven (het zogenaamde 'alternate day' schema). De begin dosering en het uitsluittempo is echter sterk afhankelijk van de ziekte-activiteit en

de eventuele bijwerkingen van de therapie. Monitoring van het effect door middel van het klinisch beeld, BSE en 'C-reactive protein' (CRP). Toediening van prednison om de andere dag heeft waarschijnlijk pas echt zin (bijnier suppressie) zodra de gemiddelde dosering onder de 15-20 mg/dag is gedaald. Voor de directe bijwerkingen maakt het mogelijk niet zoveel uit. Bij een fulminant beeld is het een overweging te starten met methylprednisolon 1000 mg i.v./dag gedurende 3 dagen. Of dit nu echt beter is, is niet uitgezocht. Bij een ernstige systemische vasculitis kan cyclofosfamide 1.5-2 mg/kg/dag of één maal per maand 1000-1500 mg i.v. worden toegevoegd aan de behandeling met prednison. Indien de patiënt verbetert na prednison en langdurige behandeling noodzakelijk lijkt, of indien er al snel bijwerkingen ontstaan, kan toevoeging van azathioprine (2-3 mg/kg) worden overwogen. Het duurt echter enkele maanden voordat het effect van azathioprine klinisch merkbaar wordt. Methotrexaat (startdosering 7.5 mg/week) is mogelijk een alternatief voor azathioprine.

Een additionele therapie bij de behandeling met corticosteroiden die vaak gegeven wordt om te trachten de botmineraaldichtheid niet te veel aan te tasten, betreft de toevoeging van vitamine D (bijvoorbeeld Devaron® 400 IU/dag), voldoende kalk (bijvoorbeeld Calcium Sandoz 1 gram/dag) en een bifosfonaat (bijvoorbeeld Fosamax® 10 mg/dag)<sup>1,14</sup>. Recente studies suggereren dat het wellicht zinvol is om niet te lang te wachten met deze aanvullende therapie omdat osteoporose reeds snel na het starten van de prednisonbehande-

- 1 Overweeg bij een asymmetrische, pijnlijke neuropathie als oorzaak een vasculitis.
- 2 Een vasculitis kan alleen symptomen geven van het perifere zenuwstelsel.
- 3 Richt de anamnese ook op 'interne' problemen (long, nier) en kijk naar de huid; vraag hierop gericht laboratoriumonderzoek aan.
- 4 Doe alleen een zenuwbiopsie als het echt nodig is voor het stellen van de diagnose; overweeg alsnog (of tevens) het nemen van een spierbiopsie.
- 5 Start bij een vasculitis neuropathie met corticosteroïden en anticipeer in een vroeg stadium op de potentiële bijwerkingen.

ling kan ontstaan. Voorts is het aanbevelenswaardig naast tensie controles geregeld bloedonderzoek (glucose, hematologie) te verrichten. De patiënt moet worden aangeraden zoveel mogelijk te mobiliseren. Dit alles om het nut van corticosteroïden te optimaliseren en de kans op blijvende nadelen te minimaliseren.

### Conclusie

Neuropathieën bij auto-immuunziekten ontstaan veelal in het kader van een vasculitis. Meestal is er duidelijke asymmetrie volgens de verdeling van een perifere zenuw en vaak is er pijn. Een gerichte anamnese, bloedonderzoek en een EMG zijn vaak voldoende. Met name indien er een verdenking bestaat op een vasculitis die alleen verschijnselen geeft van het perifere zenuwstelsel kan een zenuwen/of spierbiopsie zinvol zijn. De therapie van een vasculitis neuropathie bestaat uit een hoge dosering corticosteroïden en wordt soms ondersteund met andere immunosuppressiva.

### Referenties

1. Jennekens FGI, Kater L. *Neurology of the inflammatory connective tissue diseases. Major problems in Neurology.* Saunders London, 1999.
2. Jennette JC, Falk RJ. *Small-vessel vasculitis.* *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
3. Chalk CH, Dyck PJ, Conn DL. *Vasculitic neuropathy.* In: *Peripheral Neuropathy, Third Ed.* Eds: Dyck PJ and Thomas PK. Saunders, Philadelphia 1993. Chapt 79:1424-1436.
4. Said G. *Vasculitic neuropathies.* In: *Latov et al. Immunology and infectious diseases of the peripheral nerve.* Cambridge University Press 1998: 158-167.
5. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C et al. *Proximal diabetic neuropathy - clinical aspects and morphological findings in biop-*

- sy specimens of the intermediate cutaneous nerve of the thigh.* *Ann Neurol* 1994;35:559-569.
6. Watts RA, Scott DG. *Classification and epidemiology of the vasculitides.* *Clin Rheumatology* 1997;11:191-217.
7. Said G. *Vasculitic neuropathy.* XVI World congress of Neurology 1997. Abstract p89.
8. Nishino H, Rubino FA, DeRemee et al. *Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic.* *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
9. Puechal X, Said G, Hilliquin et al. *Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis: a clinicopathological and prognostic study of 32 patients.* *Arthritis Rheum* 1995;38:1618-1629.
10. Davies L, Spies JM, Pollard JD et al. *Vasculitis confined to peripheral nerves.* *Brain* 1996;119:1441-1448.
11. Mohammed A, Davies L, Pollard JD. *Conduction block in vasculitic neuropathy.* *Muscle Nerve* 1998;21:1084-1088.
12. McCluskey L, Feinberg D, Vantor C, Bird S. *Pseudo-conduction block in vasculitic neuropathy.* *Muscle Nerve* 1999;22:1361-1362.
13. Kallenberg CGM en Vermeulen M. *Vasculitis bij neuromusculaire aandoeningen, altijd biopteren? Boerhaave cursus: de internist, reumatoloog en neuroloog rond de neuromusculaire patiënt. 14 januari 2000.*
14. Kissel JT, Mendell JR. *Peripheral neuropathy due to vasculitis: immunopathogenesis, clinical features and treatment.* In: *Immunology of neuromuscular disease.* Ed: Hohlfeld R. Kluwer Acad Press, Dordrecht 1994: 105-121.

### Correspondentie-adres auteur:

**Dr. P.A. van Doorn**  
 Academisch Ziekenhuis Rotterdam  
 Afdeling Neurologie  
 Dr. Molewaterplein 40  
 3015 GD Rotterdam