

# Smulkiųjų skaidulų neuropatija: klinikinė charakteristika, diagnostikos metodai, ligos priežastys ir gydymas

**E. Paulėkas**  
**D. Garšvienė**  
**K. Petrikonis**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika*

**Santrauka.** Smulkiųjų skaidulų neuropatija (SSN) yra plonai mieliniizuotų A ir nemieliniizuotų C nervinių skaidulų liga, kuri dažniausiai kliniškai pasireiškia simetriniais, nuo ilgio priklausančiais neuropatinio ir autonominio pobūdžio simptomais. Retesniais atvejais būdingi asimetriniai, nuo ilgio nepriklausantys židininiai ar daugiažidininiai klinikiniai požymiai. Izoliuotos SSN diagnostika vis dar išlieka sudėtinga, kadangi dažniausiai standartiniame elektroneuromiografiniame tyrime pataloginiai nervų laidumo radiniai neaptinkami, o interpretuojant pacientų nusiskundimus iškyla sunkumų. Ją palengvina kiekybinis intraepiderminių nervinių skaidulų tankio matavimas odos biopsinėje medžiagoje ir kiekybinis jutimo ar autonominių simptomų įvertinimas. SSN priežasčių spektras yra gana platus. Nustatyta, kad metaboliniai, imuniniai, neurotoksiniai ir kiti veiksniai gali lemti ligos išsivystymą, tačiau visgi apie 50 % visų SSN atvejų priežastys išlieka neaiškios. Literatūros duomenimis, iki trečdaliu idiopatinės SSN pacientų ligos etiologija gali būti genetinės kilmės – nustatytas SSN ryšys su natrio jonų kanalų mutacijomis –  $Na_v1.7$  ir  $Na_v1.8$  (atitinkamai koduojami *SCN9A* ir *SCN10A* genų). Klinikinėje praktikoje svarbu ieškoti galimų SSN priežasčių ir, jas nustatčius, skirti ne tik simptominius, bet ir etiopatogenetinius gydymo būdus. Šioje literatūros apžvalgoje aptarsime pagrindinius SSN klinikinius požymius, ligos priežastis, galimus diagnostinius metodus ir gydymą.

**Raktažodžiai:** smulkiųjų skaidulų neuropatija, skausminga neuropatija, odos biopsija, intraepiderminės nervinės skaidulos, kiekybinis jutimo įvertinimas, kiekybinis sudomotorinio reflekso vertinimas, ragenos konfokalinė mikroskopija.

## ĮVADAS

Smulkiųjų skaidulų neuropatija (SSN) priskiriama neuropatijų grupei, kurią apibūdina selektyvus arba dominuojantis periferinių mažo diametro plonai mieliniizuotų A ir nemieliniizuotų C nervinių skaidulų pažeidimas [1]. Dėl šių abiejų skaidulų tipų pažeidimo atsiranda ne tik skausmas ir temperatūros jutimo sutrikimas, bet ir autonominės nervų sistemos pažeidimai, kurie yra siejami su C nervinėmis skaidulomis [2].

### Adresas:

*Erlandas Paulėkas*  
*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,*  
*Medicinos akademija, Neurologijos klinika*  
*Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas*  
*El. paštas erlandas.paulekas@gmail.com*

Nesant tikslaus apibrėžimo ir aiškių diagnostikos kriterijų, buvo manoma, kad SSN yra reta ligų grupė, tačiau, epidemiologinių tyrimų duomenimis, ligos paplitimas nėra mažas. Pavyzdžiui, epidemiologinio tyrimo Olandijoje, atlikto 2006–2011 m., metu buvo nustatyta, kad šios ligos dažnis – 12 atvejų 100 000 gyventojų per metus, o paplitimas – 53 atvejai 100 000 gyventojų per metus [3]. SSN diagnostika vystėsi pastaruosius du dešimtmečius, kartu su odos biopsijos prieinamumu ir standartizavimu. Esant tik smulkiųjų skaidulų pažeidimams, dėl plono mielino sluoksnio arba jo nebuvimo standartinė elektroneuromiografija (ENMG), tirianti stambiųjų nervinių skaidulų (A ir A<sub>δ</sub>) funkciją, nėra tokia vertinga, nebent SSN diagnostikai taikomi papildomi neurofiziologiniai tyrimai – odos tylusis periodas (OTP) ir skausminio fleksinio reflekso (RIII atsako) tyrimas [4].

Manoma, kad didėjantis ligų, galinčių sukelti SSN, paplitimas ir gerėjančios diagnostikos galimybės lems, kad

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

1 lentelė. Smulkiųjų nervinių skaidulų tipai ir jų charakteristikos. Adaptuota pagal Damien Sène [6]

Nervinių skaidulų tipas	Mielinas	Skersmuo ( m )	Impulso plitimo greitis (m/s)	Funkcija
A	Mielinizuotos	1–5	5–40	Greito skausmo, šalčio
C	Nemielinizuotos	0,3–1,5	0,5–2	Lėto skausmo, karščio, autonominės

klinikinėje praktikoje su šia patologija susidursime vis dažniau [5].

## APIBRĖŽIMAS IR KLINIKINĖ CHARAKTERISTIKA

Periferinėje nervų sistemoje skiriamos siauro / mažo diametro plonai mielinizuotos A skaidulos ir nemielinizuotos C nervinės skaidulos. Somatosensorinės A ir C skaidulos inervuoja odą, pasibaigdamos epidermyje. A yra jautrios šalčiui ir greitam ar staigiam skausmui, o polimodalinės C tipo skaidulos – šilumai, taip pat lėtam, ilgesnės trukmės skausmui [6, 7]. Be to, smulkiosios skaidulos atlieka svarbų vaidmenį autonominėje nervų sistemoje, nes plonai mielinizuotos skaidulos yra preganglinės, o nemielinizuotos C skaidulos – postganglinės, taip inervuojamos prakaito liaukos, kraujagyslės, širdis ir kt. (1 lentelė) [8].

Dauguma ligų, sukeliančių smulkiųjų skaidulų neuropatiją, tipiška sukelti nuo ilgio priklausanti smulkiųjų skaidulų pažeidimą – „kojinių“ ir „pirštinių“ tipo jutimų sutrikimą galūnėse [9]. Smulkiųjų A ir C nervinių skaidulų pažeidimą lydi spontaniškas, atkaklus, varginantis skausmas, lokalizuotas distalinėse galūnių dalyse, apibūdinamas kaip deginantis ar duriantis ir trunkantis dažniausiai ilgiau kaip 6 mėn. [7]. Skausmo pojūtį lydi niežėjimas, bėdymas lyg adatėlėmis, dilgčiojimas (parestezija, dizestezija). Taip pat tokie pacientai netoleruoja patalynės lietimosi, kojinių dėvėjimo ar kito išorinio dirgiklio (alodinija, hiperalgezija) [10]. Ligai progresuojant ir sunykus smulki-

sioms skaiduloms, „teigiamus“ sensorinius simptomus keičia „neigiami“, kurie yra susiję su specifinių jutimų sumažėjimu (hipoestezija, hipoalgezija) [7]. Svarbu įvertinti, kad tokiems pacientams neurologinio ištyrimo metu neraišiai raumenų jėgos, sausgyslės / antkaulio refleksų, giliųjų ir vibracinio jutimų sutrikimų, koordinacijos pokyčių ar nervų laidumo sutrikimų standartinio ENMG tyrimo metu, priešingai, nei esant stambiųjų skaidulų (A ar A ) neuropatijai, kuri sukelia subjektyvius ir objektyvius periferinių nervų pažeidimo požymius bei pokyčius neurofiziologinių tyrimų metu (1 pav.) [7, 8].

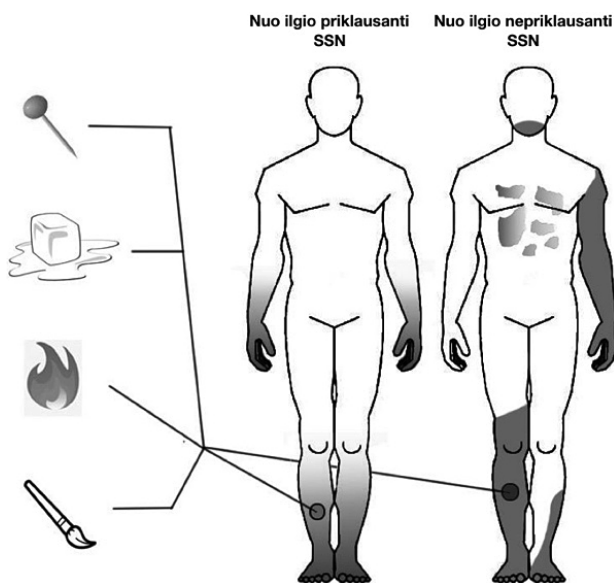
Retesniais atvejais SSN sukelia asimetrinį, nuo ilgio nepriklausantį pažeidimą – židininę ar daugiažidininę mononeuropatiją ar ganglionopatiją (vystosi selektyvi nugarinio mazgo juntamųjų neuronų smulkiųjų skaidulų pažeidimą), kuri dažniausiai yra autoimuninės, idiopatinės kilmės arba išsivysčiusi, sergant Sjogreno sindromu [11, 12]. Esant tokiai mononeuropatijai ar ganglionopatijai, simptomai pasireiškia skausmu ar somatinių jutimų sutrikimu daugelyje kūno vietų: veide, liežuvyje, skalpo ar liemens srityje, vienoje galūnėje [13]. Dėl šios neįprastos kliniki- nių simptomų lokalizacijos yra sunku diagnozuoti šią ligos potipį. Pastebėta sąsaja, kad, esant difuzinio skausmo sindromui, fibromialgijai ir Ehlers Danlos sindromui, nustatomas toks, nuo ilgio nepriklausantis smulkiųjų skaidulų, pažeidimas (1 pav.) [14, 15].

Be somatosensorinių simptomų, svarbu įvertinti ir subtilius autonominės nervų sistemos pokyčius esant SSN, nulemiančius ligos kompleksumą ir heterogeniškumą [16]. Autonominės nervų sistemos sutrikimai gali pasireikšti sumažėjusiu ar padidėjusiu prakaitavimu, odos spalvos pasikeitimu, sausumu, atrofija. Gali pasireikšti ir kitų sistemų pažeidimu – ortostatine hipotenzija, virškinimo, šlapinimosi ar lytinės sistemos disfunkcija [8].

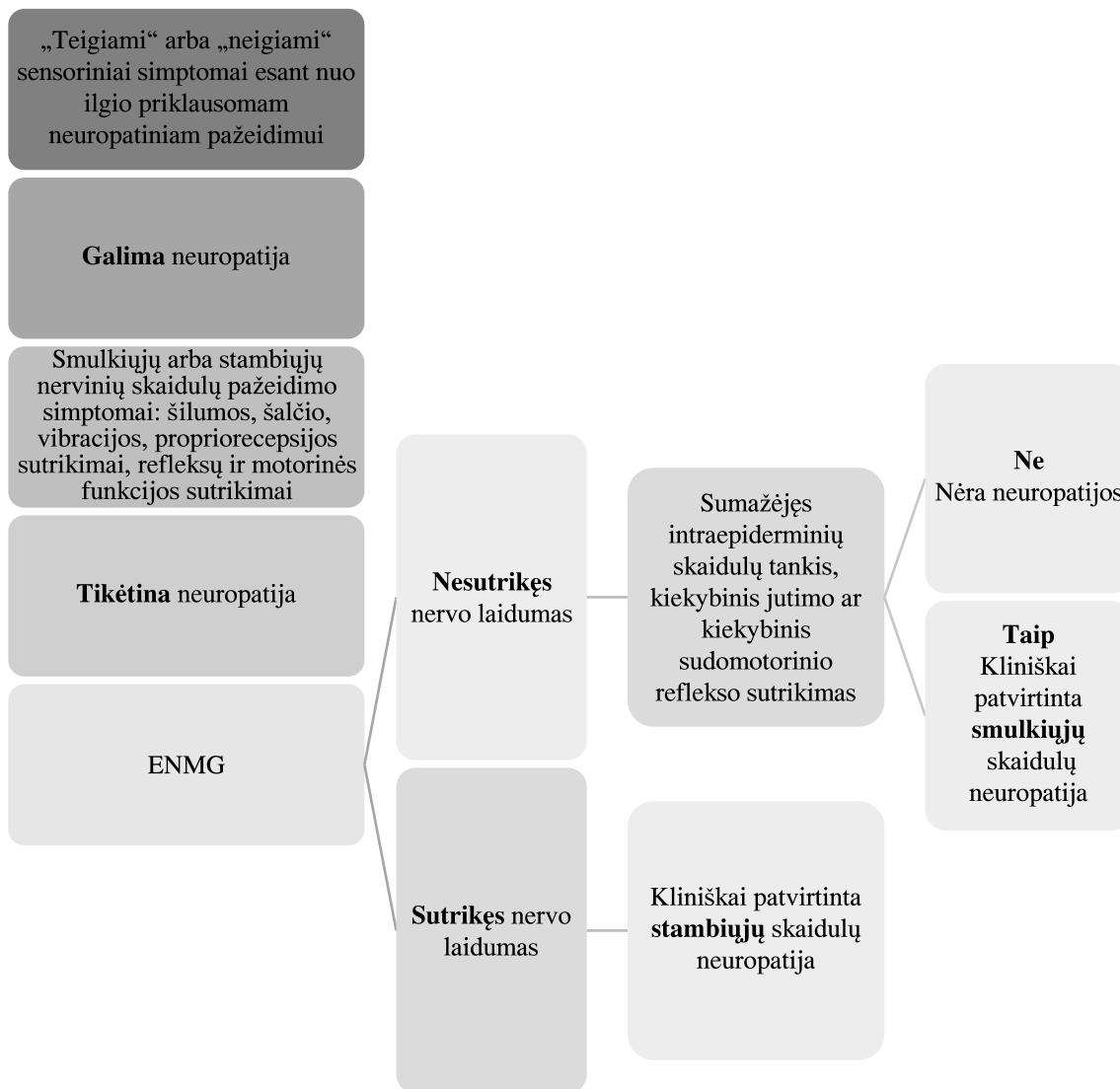
## DIAGNOSTINIAI TYRIMAI

Anksčiau aprašyti dažniausiai pasireiškiantys nusiskundimai ir neurologiniai simptomai klinikinėje praktikoje padeda įtarti SSN, tačiau svarbu atmesti kitas galimas šių simptomų priežastis. Šioje dalyje aptarsime diferencinei diagnostikai atliekamus subjektyvius ir objektyvius tyrimus bei galimas papildomas tyrimo priemones ar jų alternatyvas.

Diferencinei diagnostikai atliekamas standartinis ENMG tyrimas, kuriuo dažniausiai siekiama atmesti galimą stambiųjų skaidulų pažeidimą. ENMG atspindi storai mielinizuotų skaidulų funkciją ir negali nustatyti smulkiųjų nervinių skaidulų funkcijos, kurių diametras – mažesnis nei 7–10 m [8], jei netaikomi svarbūs, papildomi neurofi-



1 pav. Smulkiųjų skaidulų neuropatijos klinikinės išraiškos. Adaptuota pagal Astrid J Terkelsen, Pall Karlsson [4]



2 pav. Smulkiųjų skaidulų neuropatijos diagnostikos algoritmas.

Adaptuota pagal Astrid J Terkelsen, Pall Karlsson [4]

ziologiniai tyrimai – daug vilčių atnešęs odos tylusis periodas (OTP), aprašytas Hoffman, skausminio fleksinio reflekso (RIII atsako) tyrimas ir lazerio sukeltieji potencialai [8, 17].

OTP – tai slopinamojo spinalinio reflekso sukeltas trumpalaikis elektromiografinio aktyvumo išnykimas valingo raumens susitraukimo metu, stimuliuojant periferinį juntamąjį nervą skausminga elektros srove [18]. Šiuo metu yra sukaupta išties daug tyrimų ir įrodymų, kad OTP objektyviai ir jautriai atspindi plonųjų A nervinių skaidulų funkciją įvairių periferinių juntamųjų neuropatijų metu [18–23].

Skausminio fleksinio reflekso (RIII atsako) tyrimas yra dar vienas svarbus metodas smulkiųjų skausminių skaidulų funkcijai įvertinti. Nustatyta, kad reflekso slenkstis ypač gerai koreliuoja su subjektyviu skausmo slenksčiu [24, 25]. Tačiau, vertinant RIII refleksą, derėtų nepamiršti svarbių skausmo slenksčiui įtaką darančių faktorių: slenkščio kitimo per parą, įvairių miego fazių metu, širdies ciklo metu, kas susiję su karotidinių baroreceptorių akty-

vumu ir skausmo moduliavimu, slenkščio priklausomybės nuo amžiaus, lyties ir svorio [26–28].

Lazerio sukelti potencialai (LSP) įvertina A ir galbūt C nervines skaidulas periferijoje bei nugarinį gumburo laidą (lot. *tr. spinothalamicus*). Gauti atsakai į lazerio stimuliaciją yra kiekybiniai ir specifiniai smulkiosioms skaiduloms bei nugariniam gumburo laidui (lot. *tr. spinothalamicus*). LSP jautrumas siekia 70–80 %, diagnozuojant SSN [6]. Šio metodo taikymas Lietuvoje yra apribotas dėl riboto lazerio įrenginių prieinamumo.

Kiekybinis jutimo įvertinimas yra neinvazyvus tyrimo metodas, paremtas subjektyviu somatosensorinės nervų sistemos funkcijos vertinimu [29]. Tam naudojami įvairūs mechaniniai, temperatūros, vibraciniai, nocicepciniai ir ne nocicepciniai stimulai bei vertinamas jutimo ir skausmo slenkstis bei stimulo ir atsako funkcijos [30]. Pavyzdžiui, Vokietijos neuropatinio skausmo tyrimo draugija savo diagnostikos protokole turi 7 testus, kuriais vertinama 13 jutiminės funkcijos parametru [31]. Tyrimas pasižymi ilga atlikimo trukme ir subjektyviu simptomų vertinimu,

todėl jam atlikti reikalingas adekvatus, neturintis pažinimo funkcijų sutrikimo pacientas ir apmokyti tyrėjai [29]. Galbūt dėl to jis nėra taip plačiai paplitęs klinikinėje praktikoje [8]. Šis tyrimas taip pat nėra pakankamai jautrus diferencijuojant periferinės ir centrinės kilmės pažeidimą, todėl, diagnozuojant galimą smulkiųjų skaidulų neuropatiją, yra daugiau kaip papildoma priemonė [4].

Per pastaruosius dešimtmečius odos biopsija ir kiekybinis intraepiderminių nervinių skaidulų tankio (IST) matavimas tapo svarbiausiu, validizuotu tyrimu SSN diagnostikoje [5, 32]. Periferinio nervo biopsija dabar atliekama rečiau, tik esant neaiškiems atvejams, kai neinvazyvūs tyrimo metodai yra neinformatyvūs, įtariant vaskulitą, uždegimines polineuropatijas ar amiloidozę [33].

Odos prakalo biopsijos metu imama 3 mm odos ir poodžio biopsija iš distalinės kojos dalies, dažniausiai 10 cm virš šoninės kulkšnies (lot. *malleolus lateralis*), tačiau gali būti imama iš bet kurios vietos, ypač įtariant nuo ilgio nepriklausantį pažeidimą [34, 35]. Ši procedūra gerai toleruojama ir turi mažą komplikacijų dažnį [36]. Odos ir poodžio biopatas yra dažomas PGP 9.5 antigenų ir tiriamas šviesaus lauko imunohistocheminiu arba imunofluorescenciniu būdu [37, 38]. Abiems būdams yra prieinamos validizuotos norminės vertės, priklausančios nuo tiriamojo amžiaus ir lyties, tačiau nėra validizuota metodika, taikant blisterio poodžio biopato paėmimą, nors jam atlikti nereikalinga vietinė nejautra ir yra minimali kraujavimo rizika [35].

Esant smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimui, stebimas sumažėjęs IST, nervo paburkimas ar nervo išsišakojimo pokyčiai. Nemielinizuotos skaidulos lokalizuojasi epidermyje / dermoje kaip A ir C skaidulos. Sumažėjęs intraepiderminių nervinių skaidulų tankis koreliuoja su neuropatijos simptomais. Šio tyrimo jautrumas siekia 90 %, o specifiskumas – apie 95 % [8]. Taip pat, atliekant odos biopsijos tyrimą, galima įvertinti prakaito liaukų inervaciją, Langerhanso ląsteles, kurių kiekio padidėjimas sietinas su skausminga SSN ar skausminga diabetine neuropatija, palyginus su sveikais tiriamaisiais [39]. Tačiau šių ląstelių vertinimas nėra įtrauktas į SSN diagnostikos protokolą.

Kiekybinis sudomotorinio reflekso – prakaito gamybos – vertinimas gali būti įvertintas neinvazyviais metodais, vertinant postganglinę simpatinę nemielinizuotą arba plonai mielinizuotą cholinerginių skaidulų, kurios inervuoja prakaito liaukas, funkciją. Tam naudojamas 10 % acetilcholinai, kuris įvedamas į odą nedidele elektros srove. Taip yra stimuliuojamos nemielinizuotos C skaidulos, o prakaitavimas vertinamas sudorometru [40]. Šiam tyrimui atlikti reikalingas specialus inventorių, tyrimo atlikimas yra techniškai sudėtingas ir užimantis daug laiko. Diagnozuojant SSN, šio tyrimo jautrumas siekia apie 50 % [41].

Autonominės nervų sistemos disfunkcijai nustatyti taip pat gali būti naudojamas simpatinių odos atsakų tyrimas. Tai nesudėtingas smulkiųjų skaidulų sudomotorinės funkcijos tyrimas, kuris gali papildyti rutininę ENMG. Nustatyta, kad simpatinių odos atsakų tyrimas nebloggerai koreliuoja su nemielinizuotų simpatinių skaidulų funkcija [42, 43].

Ragenos konfokalinė mikroskopija – tai greitas ir neinvazyvus, kiekybinis tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimą. Ragenos yra inervuota A ir C skaidulomis. Tai yra tankiausiai inervuota dalis žmogaus kūne. Vertinamas skaidulų tankis, šakotumas, ilgis, vingiuotumas [44]. Skirtingi centrai ir laboratorijos dažniausiai gauna ir naudoja skirtingus parametrus [45]. Šiam tyrimui naudoti klinikinėje praktikoje dar trūksta duomenų apie specifiskumą ir jautrumą, esant skirtingoms neuropatinėms būklėms. Kontaktiniai šilumos sukelti potencialai, mikroneurografija yra naudojami moksliniais tikslais, bet ne klinikinėje praktikoje [4].

## DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI

Klinikinių ekspertų grupė iš Europos diabeto asociacijos priėmė nuo ilgio priklausančios SSN diagnostikos kriterijus sergantiems cukriniu diabetu (CD), atkreipdama dėmesį į klinikinius ligos požymius ir specialiuosius tyrimus [46], (2 pav.). Lauria ir kt. rekomenduoja taikyti šiuos kriterijus, įtariant bet kokios priežasties SSN, nepriklausomai nuo to, ar neuropatija yra priklausanti nuo ilgio, ar ne [36]. Šiuo metu daugiausia įrodymų, diagnozuojant SSN, turi klinikinių simptomų ir sumažėjusių intraepiderminių nervinių skaidulų tankio derinys [8].

## PRIEŽASTYS

Diagnozavus smulkiųjų skaidulų neuropatiją ar įtariant ją, būtina ieškoti galimų ligos priežasčių, kurios gali būti potencialiai gydomos. Nustatyta daugelis priežasčių, galinčių sukelti SSN (2 lentelė), tačiau apie 30–50 % visų atvejų etiologija išlieka neaiški [34].

Iš žinomų SSN priežasčių metabolinės yra dažniausios ir ypač svarbios. Manoma, kad didžiausią jų dalį sudaro cukrinis diabetas, hipotirodizmas ir uremija [47]. CD lemia net apie trečdalių visų SSN atvejų, dažnai kartu esant ir stambiųjų skaidulų pažeidimo požymiams [46]. Esant tik sutrikusiai glikemijai nevalgius ar gliukozės tolerancijos sutrikimui, SSN gali vystytis nepastebimai, dar prieš atsirandant metaboliniam sindromui, todėl gliukozės tolerancijos mėginys turi būti rutiniškai atliekamas visiems pacientams, įtariant SSN [48].

Kitos priežastys – infekcinės ligos, iš kurių daugiausia duomenų žinoma apie ŽIV ir priešvirusinio gydymo įtaką ligos išsivystymui, labai retais atvejais SSN gali sukelti kitos infekcinės ligos (pvz., hepatitas C) ar vakcinacija [49]. Neurotoksiniai veiksniai, alkoholis, chemoterapiniai preparatai taip pat gali paskatinti SSN, dažniausiai apimant kartu ir stambiąsias skaidulas [34, 50]. SSN taip pat gali kilti esant sisteminiam autoimuniniam ar uždegiminiam susirgimui, kaip Sjogreno sindromas ar sarkoidozė, ir esant retoms genetinėms ligoms: Fabry, Pompe ligai ir kt. [8, 51].

2 lentelė. Smulkiųjų skaidulų neuropatijos priežastys. Adaptuota pagal *Themistocleous AC* [8]

Pirminės	Antrinės
<b>Idiopatinės</b>	<b>Metabolinės</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatinė smulkiųjų skaidulų neuropatija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gliukozės tolerancijos sutrikimas</li> <li>• Cukrinis diabetas</li> <li>• Hipotiroidizmas</li> <li>• Dislipidemija</li> <li>• Uremija</li> <li>• Vitamino B 12 stoka</li> </ul>
<b>Genetinės</b>	<b>Infekcinės</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natrio jonų kanalopatijos (<i>SCN9A</i>, <i>SCN10A</i>, <i>SCN11A</i>)</li> <li>• Šeiminė amiloidinė polineuropatija</li> <li>• Fabry, Pompe liga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ŽIV</li> <li>• Hepatitas C</li> </ul>
	<b>Toksinų ir vaistų sukeltos</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoholis</li> <li>• Chemoterapiniai – bortezomibas</li> <li>• Flekainidas</li> </ul>
	<b>Imunologinės</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidozė</li> <li>• Sjogreno sindromas</li> <li>• Reumatooidinis artritas</li> <li>• Vaskulitas</li> <li>• Paraneoplastinis sindromas</li> </ul>

Atradus genų mutacijas, kurios lemia natrio jonų kanalų pažeidimą, padidėjo galimas SSN priežasčių spektras [51]. Nustatyta, kad mutavęs  $Na_v1.7$  (*SCN9A*) jonų kanalas buvo rastas 28 % sergančiųjų idiopatine SSN [52]. Identifikuojant šias geno mutacijas *SCN9A*, *SCN10A* (genas, koduojantis  $Na_v1.8$  subvienetą), *SCN11A* (genas, koduojantis  $Na_v1.9$  subvienetą), nustatyta, kad jos nulemia įtampos ir membranos kanalų laidumo pokyčius nociceptoriuose ir nugariniuose mazguose, taip pat simpatiniuose autonominiuose neuronuose, kurie galimai sukelia autonominės nervų sistemos disfunkciją [53]. Pakitęs natrio ir kalcio jonų kanalo jaudrumas didina viduląstelinio kalcio kiekį, kuris nulemia natrio jonų kanalo degeneraciją smulkiosiose nervinėse skaidulose. Vis dėlto tikslus tokios degeneracijos molekulinis mechanizmas ir izoliuotas smulkiųjų skaidulų pažeidimas nėra iki galo aiškūs [54].

Įtarus SSN, visiems pacientams turėtų būti atliekama patikra dėl galimų priežasčių identifikavimo.

## GYDYMAS

Išsiaiškinus SSN priežastis, turėtų būti taikomi, jei įmanoma, etiologiniai gydymo metodai, o esant idiopatinei SSN – skiriamas simptominis skausmo gydymas [34]. Pavyzdžiui, esant cukriniam diabetui, kuris galimai sukėlė SSN, pagrindinis gydymo metodas yra griežta gliukemijos kontrolė, kuri stabdo ligos progresavimą ir palengvina klinikinius simptomus [8, 55]. Esant diabetinei neuropatijai, kuri galimai susijusi su arterine hipertenzija, rūkymu, nu-

tukimu, dislipidemija, svarbi šių rizikos veiksnių korekcija, taip pat turinti įtakos neuropatijos eigai [34]. Didelis mokslininkų dėmesys nukreiptas į klinikinio efekto pasiekimą, bandant paveikti diabetinės neuropatijos patogenetinius mechanizmus, t. y. slopinant neuropatiją sukeliančius ir (ar) aktyvuojant neuropatiją slopinančius signalų kelius [56].

Nustačius Fabry ligą ir su ja susijusią SSN, tikslinga skirti alfa-galaktozidazę A, kuri ne tik sumažina neuropatinio pobūdžio skausmą, bet ir pagerina skausmo bei temperatūros jutimo slenkstį rankose ir kojose [57]. Lietuvoje yra registruoti du pakaitinės alfa-galaktozidazės A preparatai: „Replagal“ ir „Fabrazyme“.

Pastebėta, kad imuninės sistemos sukeltoms būklėms gydyti skirtas imunomoduliuojantis gydymas lengvina ir SSN sukeltus simptomus, tačiau tikslesnėms rekomendacijoms reikalingi papildomi, didesnės imties, kontroliuojami tyrimai, galintys patvirtinti šiuos rezultatus [33].

Šiuo metu pasaulyje nėra prieinamo SSN neuroprotektinio gydymo. Atlikta nemažai tyrimų, analizuojančių nervo augimo faktoriaus poveikį, siekiant regeneruoti nervines skaidulas, ypač sergantiems diabetine neuropatija [8], tačiau šiuose tyrimuose trūksta efektyvumo įrodymų. Visgi manoma, kad pirmenybė turėtų būti teikiama etiologiniam gydymui, taip išvengiant tokių komplikacijų, kaip SSN, išsivystymo.

Pagrindinė SSN komplikacija yra neuropatinio pobūdžio skausmas, turintis simptominių gydymą, tačiau klinikinėje praktikoje pastebėta, kad gydymas ne visada yra efektyvus [8]. Išskiriami šie vaistai, geriausiai kontroliuojantys neuropatinio pobūdžio skausmą: gabapentinas arba pregabalinas ir antidepresantai [6]. Tricikliai antidepresantai (amitriptilinas, nortriptilinas) veiksmingai malšina neuropatinį skausmą, tačiau pasižymi dažnesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis, todėl selektyvūs serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (duloksetinas, venlafaksinas) yra tinkama alternatyva, siekiant išvengti šalutinio poveikio, nors analgetinis poveikis yra netoks stiprus kaip triciklių antidepresantų [58]. Šie preparatai turi būti dozuojami atsižvelgiant į klinikinį efektyvumą, toleravimą ir nepageidaujamas reakcijas. Jei pirmos eilės gydymas yra neefektyvus ir skausmas išlieka intensyvus, tikslinga skirti daugiadalykį gydymą skausmo klinikoje [8]. 2019 m. Olandijoje atliktas tyrimas, kurio metu buvo vertintas lakozamido efektyvumas pacientams, sergantiems izoliuota SSN ir turintiems nustatytą *SCN9A* geno mutaciją. Jo metu nustatytas efektyvumas, gydant neuropatinio pobūdžio skausmą, taip pat gautas teigiamas efektas gerinant miego kokybę, tačiau vaistui taikyti klinikinėje praktikoje dar trūksta didesnės imties ir ilgesnės trukmės tyrimų [59].

## APIBENDRINIMAS

SSN turi būti įtariama visiems pacientams, besiskundžiantiems lėtiniu neuropatinio pobūdžio skausmu, temperatū-

ros jutimo ir (ar) autonominės nervų sistemos sutrikimais galūnėse. Diagnozuojant šią ligą, svarbi ligos anamnezė, klinikinis neurologinis ištyrimas, auksiniu standartu pripažinta odos biopsija, vertinant intraepiderminių skaidulų tankį, autonominės funkcijos ir funkciniai jutimų testai. Standartinė ENMG dažniausiai būna neinformatyvi, jei netaikoma OTP, skausminio fleksinio reflekso (RIII atsako) tyrimas ar lazerio sukelti potencialai, kurie yra vertinga papildoma priemonė.

Kadangi ankstyva šios ligos diagnostika ir tikslus ligos etiologijos identifikavimas klinikinėje praktikoje vis dar išlieka iššūkiu, optimistiškai tikimasi, kad augantis susidomėjimas naujais, galimai su SSN susijusiais mechanizmais, tokiais kaip natrio jonų kanalų mutacijos, pagerins ligos diagnostiką ir sudarys galimybę plačiau taikyti etiopatogenezinius gydymo metodus.

### Literatūra

- Cazzato D, Lauria G. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(5): 490–9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000472>
- Hoitsma E, Reulen JPH, de Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci* 2004; 227(1): 119–30. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.08.012>
- Peters MJ, Bakkers M, Merkies IS, et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 2013; 81: 1356–60. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a8236e>
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017; 16(11): 934–44. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)
- 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. <https://doi.org/10.1093/brain/awn093>
- Sène D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine* 2018; 85(5): 553–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002>
- Garšvienė D, Vaičienė-Magistris N, Petrikonis K. Gliukozės toleravimo sutrikimo sąlygotos polineuropatijos klinikinių simptomų spektras. *Neurologijos seminarai* 2012; 16(51): 53–60.
- Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol* 2014; 14(6): 368–79. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000758>
- Gibbons CH. Small fiber neuropathies. *Continuum* 2014; 20(5 Peripheral Nervous System Disorders): 1398–412. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455874.68556.02>
- Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014; 13(9): 924–35. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)
- Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A, Hoke A, Mammen AL, Polydefkis M. Longitudinal assessment of small fiber neuropathy: evidence of a non-length-dependent distal axonopathy. *JAMA Neurol* 2016; 73(6): 684–90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0057>
- Waheed W, Boyd J, Khan F, Mount SL, Borden NM, Tandan R. Double trouble: para-neoplastic anti-PCA-2 and CRMP-5-mediated small fibre neuropathy followed by chorea associated with small cell lung cancer and evolving radiological features. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016215158. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215158>
- Goebel A, Lecky B, Smith L-J, Lunn MP. Pain intensity and distribution in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2012; 46(2): 294–5. <https://doi.org/10.1002/mus.23355>
- Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013; 136(Pt 6): 1857–67. <https://doi.org/10.1093/brain/awt053>
- Cazzato D, Castori M, Lombardi R, Caravello F, Bella ED, Petrucci A, et al. Small fiber neuropathy is a common feature of Ehlers-Danlos syndromes. *Neurology* 2016; 87(2): 155–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002847>
- Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Autonomic evaluation is independent of somatic evaluation for small fiber neuropathy. *J Neurol Sci* 2014; 344(1–2): 51–4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.017>
- Angel RW, Hofmann WW, Eppler W. Silent period in patients with parkinsonian rigidity. *Neurology* 1966; 16: 529–32. <https://doi.org/10.1212/WNL.16.5.529>
- Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Electrophysiology of small peripheral nerve fibers in man. A study using the cutaneous silent period. *Medicina* 2006; 42(4): 300–13.
- Uncini A, Kujirai T, Gluck B, et al. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 344–52. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90023-Q](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90023-Q)
- Corsi FM, Fausti S, Serrao M, et al. Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Funct Neurol* 2002; 17: 31–4.
- Floeter MK. Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve* 2003; 28(4): 391–401. <https://doi.org/10.1002/mus.10447>
- Onal MR, Ulas UH, Oz O, Bek VS, Yucel M, Taslipinar A, et al. Cutaneous silent period changes in Type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(5): 714–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.12.024>
- Garšvienė D, Švilpauskė J, Vaičienė-Magistris N. The study of nerve conduction and cutaneous silent period in impaired glucose tolerance neuropathy. *Baltic Endocrinology* 2012; 6(1,2): 1–7.
- Hugon M. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In: Desmedt JE, ed. *Human reflexes, pathophysiology of motor systems, methodology of human reflexes*. Basel: Karger, 1973; 713–29. <https://doi.org/10.1159/000394186>
- Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J, Arendt-Nielsen L, Marino FE. Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with pain threshold. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105(1): 55–62. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0872-x>
- Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 1986; 25(3): 403–10. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90245-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90245-9)

27. Pradalier A, Dry J, Willer JC, Boureau F. Obesity and the nociceptive reflex (author's transl.). *Pathol Biol (Paris)* 1980; 28(7): 462-4.
28. Edwards L, McIntyre D, Carroll D, Ring C, Martin U. The human nociceptive flexion reflex threshold is higher during systole than diastole. *Psychophysiology* 2002; 39(5): 678-81. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3950678>
29. Chong PST, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004; 29(5): 734-47. <https://doi.org/10.1002/mus.20053>
30. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150(3): 439-50. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.002>
31. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R-D, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123(3): 231-43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>
32. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995; 45(10): 1848-55. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.10.1848>
33. Üçeyler N, Geng A, Reiners K, Toyka KV, Sommer C. Non-systemic vasculitic neuropathy: single-center follow-up of 60 patients. *J Neurol* 2015; 262(9): 2092-100. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7813-5>
34. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies - advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(7): 369-79. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.97>
35. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17(7): 903-12, e44-9.
36. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(5): 591-7. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000177330.35147.70>
37. Thompson RJ, Doran JF, Jackson P, Dhillon AP, Rode J. PGP 9.5 - a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Res* 1983; 278(1-2): 224-8. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90241-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90241-X)
38. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edström D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res* 1990; 261(1): 25-33. <https://doi.org/10.1007/BF00329435>
39. Cheng HT, Dauch JR, Porzio MT, Yanik BM, Hsieh W, Smith AG, et al. Increased axonal regeneration and swellings in intraepidermal nerve fibers characterize painful phenotypes of diabetic neuropathy. *J Pain* 2013; 14(9): 941-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.005>
40. Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JAM, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013; 48(6): 883-8. <https://doi.org/10.1002/mus.23891>
41. Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017; 18(3): 125-31. <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000154>
42. Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci* 1988; 87: 299-306. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(88\)90254-7](https://doi.org/10.1016/0022-510X(88)90254-7)
43. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response - a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(5): 536-42. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.5.536>
44. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001; 20(4): 374-84. <https://doi.org/10.1097/00003226-200105000-00008>
45. Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, Asghar O, Green P, Ponirakis G, et al. Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3646-51. <https://doi.org/10.2337/dc13-0193>
46. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285-93. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
47. Khan S, Zhou L. Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2012; 45(1): 86-91. <https://doi.org/10.1002/mus.22255>
48. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World J Diabetes* 2015; 6(2): 296-303. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.296>
49. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, Creighton J, Hauer P, Raman SP, et al. Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology* 2006; 66(6): 867-73. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203336.12114.09>
50. Mellion M, Gilchrist JM, De La Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic, or both? *Muscle Nerve* 2011; 43(3): 309-16. <https://doi.org/10.1002/mus.21946>
51. Bennett DLH, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 587-99. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70024-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70024-9)
52. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn H-S, Cheng X, Han C, Choi J-S, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71(1): 26-39. <https://doi.org/10.1002/ana.22485>
53. Han C, Hoeijmakers JGJ, Liu S, Gerrits MM, te Morsche RHM, Lauria G, et al. Functional profiles of SCN9A variants in dorsal root ganglion neurons and superior cervical ganglion neurons correlate with autonomic symptoms in small fibre neuropathy. *Brain* 2012; 135(Pt 9): 2613-28. <https://doi.org/10.1093/brain/aws187>
54. Rolyan H, Liu S, Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS, Lauria G, et al. A painful neuropathy-associated Nav1.7 mutant leads to time-dependent degeneration of small-diameter axons associated with intracellular Ca<sup>2+</sup> dysregulation and decrease in ATP levels. *Mol Pain* 2016; 12. <https://doi.org/10.1177/1744806916674472>
55. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJM, Augustine T, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2608-12. <https://doi.org/10.2337/dc07-0870>
56. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia A, Dua TK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy

- and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018; 833: 472–523. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.034>
57. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003; 28(6): 703–10. <https://doi.org/10.1002/mus.10497>
58. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
59. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M, Oakes M, Church TJE, Waxman SG, et al. Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial. *Brain* 2019; 142(2): 263–75. <https://doi.org/10.1093/brain/awy329>

**E. Paulėkas, D. Garšvienė, K. Petrikonis**

**SMALL FIBER NEUROPATHY: CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSTIC METHODS, POSSIBLY CAUSES AND TREATMENT**

**Summary**

Small fiber neuropathy (SFN) is a disorder affecting the thin myelinated A and unmyelinated C nerve fibers, which usually

presents clinically with symmetrical, length-dependent neuropathic and autonomic symptoms. In some cases, a non-length-dependent clinical presentation may develop instead, characterized by focal or multifocal symptoms. Diagnosis of pure SFN remains difficult in situations when no pathological findings are detected during nerve conduction tests (using standard electroneuromyography) and patients present with unusual subjective symptoms. However, quantitative measurement of intraepidermal nerve fiber density (INFD) in skin biopsy and quantitative evaluation of sensory or autonomic symptoms may facilitate the diagnostic process. There is a plethora of possible SFN causes, such as metabolic, immune system mediated or neurotoxic factors, although in about 50% of cases, the precise etiology remains unknown. In recent years, mutations in genes SCN9A and SCN10A that encode voltage-gated sodium channels Na<sub>v</sub>1.7 and Na<sub>v</sub>1.8, respectively, have been linked to nearly a third of SFN cases that previously were thought of as idiopathic. In clinical practice, it is important to identify possible SFN causes and prescribe medications that not only treat the symptoms but directly intervene in the etiopathogenetic mechanisms of the disorder itself. In this review, we examine clinical signs, possible causes, available diagnostic methods and treatment of SFN.

**Keywords:** small fiber neuropathy, painful neuropathy, skin biopsy, intraepidermal nerve fibers, quantitative sensory testing, quantitative sudomotor axon reflex test, confocal corneal microscopy.

Gauta:  
2020 01 27

Priimta spaudai:  
2020 02 11