

Tynnfibernevropati

BAKGRUNN Tynnfibernevropati affiserer i størst grad de tynne nervefibrene. På grunn av manglende kunnskap om tilstanden blant mange leger samt begrensede diagnostiske metoder, er denne typen nevropati sannsynligvis underdiagnostisert. Tynnfibernevropati kan ha mange årsaker, men symptomene er ofte relativt like. Denne oversiktsartikkelen er ment å kunne gi leger en innsikt i kliniske ytringsformer og diagnostikk av tilstanden.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed og forfatterens kliniske og vitenskapelige erfaring med temaet.

RESULTATER Tynnfibernevropati gir en karakteristisk distribusjon av symptomer, spesielt smerte, og er assosiert med flere vanlige sykdomstilstander. Spesifikke tynnfibertester som hudbiopsi og termotest kan brukes for å stille diagnosen. Behandlingen er symptomatisk, men det er ofte vanskelig å oppnå fullstendig smertelindring.

FORTOLKNING Den kliniske neurologiske undersøkelsen vil i liten grad kunne påvise tynnfibernevropati, men først og fremst bidra til å utelukke en mer generell polynevropati. Ofte er det nødvendig med supplerende undersøkelser for å stille endelig diagnose.

Tynnfibernevropati affiserer enten selektivt eller i overveiende grad de tynne nervefibrene, dvs. de myeliniserte C-fibrene og de tynne, myeliniserte A-deltafibrene. Nevropatien kan omfatte både efferente (autonome) og afferente tynnfibre, og klinisk ytringsform vil gjenspeile hvilke fibre som er affisert. En affeksjon av de tynne nervefibrene ses ikke kun ved tynnfibernevropati, men også ved nevropati generelt. Tynnfiberskaden er størst hos de pasientene som også har en tykkfibernevropati (1). Forekomst av tynnfibernevropati er ikke kjent (2). Dette skyldes hovedsakelig at diagnosen baseres på metoder som er innført de senere årene og som fortsatt ikke er rutine. Men tynnfibernevropati forekommer ved mange forholdsvis vanlige tilstander.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på en gjennomgang av litteratur ved søk i PubMed. Vi brukte søkeordet «small fiber neuropathy» som identifiserte 543 artikler. Søket ble deretter spesifisert med følgende kombinasjon: «small fiber neuropathy» AND (diagnosis OR treatment OR etiology). I tillegg ble det søkt med «neuropathic pain treatment». Det var ingen begrensning i studiedesign eller artikkeltyper i søket. Basert på titler, abstrakt og forfatterens kjennskap til forskning innenfor feltet ble det gjort et skjønnsmessig utvalg av artikler. Artikkelen er for øvrig basert på forfatterens egne kliniske og vitenskapelige erfaringer.

Kliniske funn

Symptomene ved tynnfibernevropati gjenspeiler ikke årsaken til nevropatien, men hvilke fibre som er affisert. Den vanligste

grunnen til at en pasient søker lege, er etter vår erfaring smerter distalt i ekstremitetene, slik det også ofte er gjengitt i den aktuelle litteraturen. Dette skyldes en affeksjon av de tynne afferente A-delta-fibrene og C-fibrene. Efferente, tynne autonome sudomotoriske og/eller vasomotoriske fibre kan være skadet, og noen pasienter opplever da et endret svettemønster (som regel manglende svette) og/eller kalde ekstremiteter. Til tross for at de ulike fibertypene kan affiseres selektivt, vil det ved en mer fremskreden nevropati vanligvis være en affeksjon av flere undergrupper av tynne nervefibre. Det finnes allikevel også eksempler på rene autonome nevropatier. En fullstendig kartlegging av omfanget av tynnfiberskade hos den enkelte pasient baserer seg på symptomer, klinisk undersøkelse og resultater av ulike diagnostiske metoder (ramme 1).

Som ved polynevropatier generelt vil ofte utbredelsen av symptomer følge et sokkeformet eller et hanske- og sokkeformet mønster. Fordi det først inntreffer en distal affeksjon av nervefibre, og fordi vi finner de lengste nervefibrene i underekstremitetene, vil pasientene ofte først få symptomer i føttene (2, 3). Men det er også beskrevet mer flekkvis distribusjon (2, 3). Det er viktig å presisere at en smertetilstand som omfatter hele kroppen som regel ikke vil være uttrykk for en perifer tynnfibernevropati.

Smerte

Pasienter beskriver smerten ved tynnfibernevropati på mange ulike måter, slik det også er ved nevropatisk smerte generelt. Smerten kan være dyp og/eller overflatisk og ha mange kvaliteter; brennende, verkende, klemmende, skjærende, sviende, stikkende osv.

Ellen Jørum
Torhild Warncke
Kristin Ørstavik
krorstav@ous-hf.no
Neurologisk avdeling
Klinisk neurofysiologisk seksjon
Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

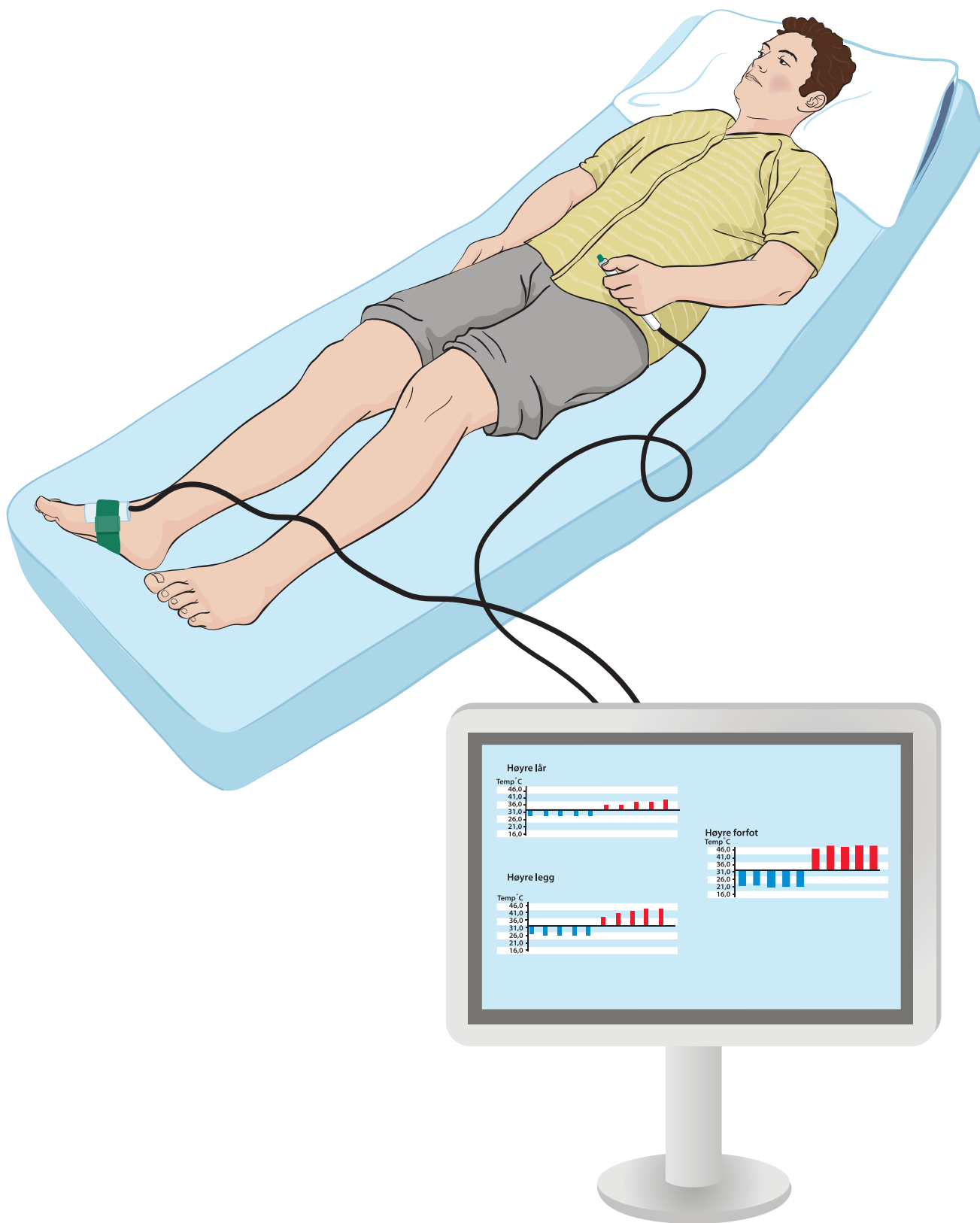
HOVEDBUDSKAP

Ved tynnfibernevropati affiseres selektivt eller overveiende tynne nervefibre

Tynnfibernevropati kan forekomme ved mange forholdsvis vanlige tilstander, som diabetes mellitus eller etter cytostatikabehandling, og er sannsynligvis underdiagnostisert

Smerter i føttene er en vanlig årsak til at pasienter med tynnfibernevropati oppsøker lege

Det er ofte behov for spesifikke tynnfibertester for å stille diagnosen



Utføring av termotest. Temperaturen på termoden endres og pasienten trykker på en knapp når han kjenner den sanse kvaliteten som etterspørres. Figuren illustrerer testing på høyre forfot. Her er høyre bein i nivå med lår, legg og forfot hos en pasient med toksisk induisert tynnfiberneuropati undersøkt. Utskriften fra termotesten viser sokkeformet hyposensibilitet ved måling av varme- og kuldedeteksjonsterskler. Det gis fem gjentatte stimuli for hver test for å se at terskelen er reproducerbar. Her ses forhøyede terskler for kulde og varme på forfoten, som er typisk for en tynnfiberneuropati, og mer normalisering av tersklene mer proksimalt over legg og lår. Illustrasjon © J. Engqvist/Illumedic

RAMME 1**Kasuistikk**

En kvinne i 60-årene fikk parestesier/nummenhet under fotsålene. Det utviklet seg etter hvert også brennende smerter og dysestasier som gradvis bredte seg strømpelormet til knenivå. Over fotrygger og legger hadde hun ofte en sitrende fornemmelse og strømfølelse spontant eller provosert ved berøring. Hun var mye plaget med dyp følelse av iskulde i føtter og legger, mens huden føltes normalt varm ved berøring. Hun hadde økende plager med krampes i føtter og legger, mest om natten. Etter hvert ble det meget smertefullt å gå med sko. Smertene var alltid minst uttalt om morgenen (2–4 på visuell analog smerteskala (VAS), referanseverdier: 0 = ingen smerte 10 = uutholdelig smerte) og verst på kveld/natt (VAS 8–10). Klinisk neurologisk undersøkelse viste normale funn, med unntak av strømpelormet angivelse av lett hypersensibilitet for berøring og stikk. EMG/nevrografi to år etter symptomdebut var negativ. Først tre år etter debut av symptomer ble det gjort termotest (tynnfiberundersøkelse) som viste uttalt termal hyposensibilitet strømpelormet bilateralt forenlig med tynnfibernevropati. Konvensjonell nevrografi (tykkfiberundersøkelse) var fortsatt normal. Generell polyneuropatiutredning hadde ikke gitt etiologisk avklaring. Tre år etter symptomdebut var imidlertid glukosebelastningstest positiv, og ytterligere ett år senere ble det konstatert diabetes mellitus type 2.

De første årene hadde pasienten brukt ulike ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID), paracetamol og kodein uten effekt på smertene. Amitriptylin var uaktuelt pga. kjent hjertesykdom. Opptrapping av gabapentin til 800 mg x 3 hadde moderat lindrende effekt, men hun var plaget med vedvarende sedative bivirkninger ved høyere og mer lindrende doser. Ved skifte til pregabalin 150 mg x 2 anga pasienten meget god effekt, med over 50 % smertelindring. Pregabalin måtte dessverre seponeres grunnet utvikling av perifere ødemer. I videre utprøving av duloksetin 60 mg, som hadde lindrende effekt, måtte denne også seponeres pga. bivirkninger (diaré/svettetokter). Pasienten har brukt gabapentin 1 800–2 400 mg og tramadol 400 mg i uendret dose de siste tre årene og har ca. 40 % smertelindring av denne kombinasjonen.

Pasienten har gitt samtykke til at denne kasuistikken publiseres.

Smerten kan være konstant eller intermitterende. Det mest typiske er at smerten forverres under, og spesielt etter, fysisk aktivitet, om kvelden når pasienten setter seg ned og om natten (2, 3). Pasienter med tynnfibernevropati kan i tillegg ha både spontan paroksysmal og provosert smerte (3). Den paroksysmale smerten innebærer støt- eller sjokklikkende smerte innenfor det smertefulle området, ofte med noe utstråling og med svært varierende frekvens. Den provoserte smerten er smerte utløst ved stimulering av det smertefulle området, som regel ved berøring, trykk, men av og til ved kulde og (noe sjeldnere) varme stimuli. Typisk vil mange pasienter beskrive smerter når de tar på seg sokker og sko, føle ubehag ved trykk fra dynen om natten og at det er smertefullt å gå barbeint. Provosert smerte kan inndeles i *allodyni*, dvs. smerte ved et normalt ikke-smertefullt stimulus og *hyperalgesi*, dvs. en unormal sterk smerte ved et normalt smertefullt stimulus (4).

Årsaken til at den nevnte smerten oppstår, er sannsynligvis ulike former for hypereksitabilitet i tynne myeliniserte C-fibre. Det kan dreie seg om unormal spontan fyring eller doble og tredoble impulser (5). Mengden av spontan fyring synes å stå i forhold til intensiteten av den opplevde smerten (6). Fenomenene mekanisk allodyni og hyperalgesi skyldes i all hovedsak sentralnervøs sensitisering, altså endringer i det sentrale nervesystemet som inntreffer både i ryggmargen og høyere opp i sentralnervesystemet (7).

Årsaker til tynnfibernevropati

Det finnes en rekke tilstander som kan gi eller er assosiert med tynnfibernevropati. Disse kan sammenfattes i noen hovedgrupper: arvelige, toksiske (f.eks. som følge av cytostatika) og sekundære til andre sykdommer, eksempelvis diabetes, hypotyreose og revmatiske lidelser (2, 3, 8–13) (ramme 2).

Den langt vanligste årsaken er antakelig diabetes mellitus (14). I flere studier har man også funnet at det er økt forekomst av forstadier til diabetes og nedsatt glukosetoleranse hos pasienter med tynnfibernevropati (15, 16) og pekt på at det er en mulig årsakssammenheng. I en norsk studie fant man derimot ikke så høye forekomster av nedsatt glukosetoleranse i denne pasientgruppen, men påpekte at forekomsten av nedsatt glukosetoleranse i den generelle befolkningen er ukjent i Norge (17). Dette betyr at selv om det er vanskelig å konkludere når det gjelder norske forhold, hører bred utredning av glukosemetabolismen med i kartleggingen av denne pasientgruppen. Tynnfibernevropati i det autonome nervesystemet ses særlig hos pasienter med diabetes og kan i tillegg til plagsomme symptomer som ereksjonssvikt og vannlatingsforstyrrelser, gi plutselig død som følge av kardial nevropati (18). En annen metabolsk tilstand som kan gi tynnfibernevropati er hypotyreose (9, 11). Cytostatika kan gi generell polyneuropati, og hos enkelte pasienter også langtidssekvele med mer selektiv tynnfibernevropati (19, Warncke (upubliserte data)). Fabrys sykdom er en X-bundet metabolsk tilstand som ubehandlet kan gi nyresvikt, hjertesykdom og hjerneslag når pasientene kommer i 40-årene (20). Hos affiserte gutter starter vanligvis de første symptomene på tilstanden i tidlige barneår med sterke smerter, spesielt i føttene, og særlig relatert til feber. Kvinnelige bærere er også ofte affisert, men får gjerne symptomer noe senere. Disse smertene er uttrykk for en begynnende og selektiv tynnfibernevropati og er et viktig varselsymptom på tilstanden, som kan behandles med enzym-erstatning (21). Tynnfibernevropati er også assosiert med en rekke autoimmune tilstander, som Sjögrens syndrom (22) og systemisk lupus erythematosus (12).

Hos mange pasienter finner man ingen sikker årsak, og i noen tilfeller kan det tenkes at tynnfibernevropati skyldes genetiske faktorer. En nylig publisert studie viste økt forekomst av mutasjoner i genet for en natriumkanal, Na(V) 1.7, hos pasienter med tynnfibernevropati (23). Andre mutasjoner i dette genet har tidligere vist å kunne gi arvelig erytromelalgi, en tilstand karakterisert ved varme, røde og smertefulle ekstremiteter (24) og familiær rektal smerte (25). Studien til Faber og medarbeidere (23) er av stor betydning, fordi den viser at pasienter med en tilsynelatende idiopatisk tynnfibernevropati kan ha en genetisk betinget tilstand.

Utredning

En tentativ tynnfibernevropatidiagnose kan stilles klinisk på bakgrunn av pasientens symptomer og funn ved neurologisk undersøkelse. Det viktigste kriteriet for å mistenke tynnfibernevropati er manglende funn forenlig med generell tykkfibernevropati, dvs. at det er intakt sensibilitet for lett berøring, vibrasjon og leddsans, normal motorikk og normale reflekser. Pasientene vil ofte ha nærmest normal neurologisk status, men kan ha nedsatt sensibilitet for stikk og temperatur, eventuelt også allodyni eller hyperalgesi, oftest i sokkeformet mønster. Allodyni undersøkes ved bruk av lett berøring med bomull eller en børste og hyperalgesi ved stikk med sikkerhetsnål eller liknende, for eksempel en spiss tannstikker.

Den viktigste delen av den kliniske undersøkelsen er anamneseopptaket, med spesielt fokus på eventuelle smerter, endret svette-mønster og plager med kalde ekstremiteter. Det er allikevel vanskelig med sikkerhet å stille diagnosen tynnfibernevropati på bakgrunn av den kliniske undersøkelsen og anamnesen alene, og vi anbefaler at diagnosen verifiseres ved hjelp av supplerende undersøkelser.

Supplerende undersøkelser

Den tradisjonelle klinisk neurofysiologiske undersøkelsesmetoden, nevrografi kombinert med elektromyografi (EMG), vil gi normale funn ved en isolert tynnfibernevropati. Det samme vil vibrametri. Disse metodene

RAMME 2

Tilstander som er assosiert med eller kan gi tynnfibernevropati

Metabolske

Diabetes mellitus type 1 og 2
Nedsatt glukosetoleranse (omdiskutert)
Hypotyreose
Hyperlipidemi
Leversvikt
Nyresvikt

Arvelige

Fabrys sykdom
Familiær amyloidose
Hereditær sensorisk og autonom nevropati

Toksiske

Alkoholmisbruk
B₆-intoksikasjon
Cytostatika

Andre

Antifosfolipidsyndrom
Bindevevssykdommer
Cøliaki
Hemokromatose
Hiv
Kryoglobulinemi
Monoklonal gammopati
Paraneoplas
Sarkoidose
Sjögrens syndrom

tester kun funksjonen til de *tykke* nervefibrene. Det er grunn til å anta at flere pasienter med affeksjon av tynne fibre, men normal EMG/nevrografi, feilaktig er blitt fortalt at de ikke har affeksjon av nervefibre. For å stille diagnosen tynnfibernevropati er man avhengig av spesifikke tynnfibertester.

Hudbiopsi. Hudbiopsi tas som en 3 mm eller 4 mm stansebiopsi i lokalanestesi, normalt fra nedre del av leggen. Man teller mengden av intraepidermale tynne nervefibre, som ved tynnfibernevropati er nedsatt i forhold til et normalmateriale. Fordelen ved metoden er at den er objektiv og regnet som den mest sensitive av tynnfibertestene (1, 3). Ulempen er at den er invasiv og at den så langt ikke har kunnet differensiere mellom hvilke undergrupper av tynnfibre som er affisert. Metoden er kun tilgjengelig få steder i Norge.

Termotest. Dette er en test av afferente temperaturmedierende A-delta-fibre og C-fibre. En termode festes på pasientens hud. Temperaturen i termoden kan være 10–50 °C. Pasienten signaliserer ved å trykke på en knapp når han eller hun kjenner den minste antydning til kulde (en test av A-delta-fibre), den minste antydning til varme (en test av C-fibre) og også ved terskel til kuldesmerte (en test av både A-delta-fibre og C-fibre) og varmesmerte (en test av C-fibre) (illustrasjon). Man tester i serier med flere stimuli perifert over fotrygg, thenar og

mer proksimale, som i nivå av kne og eventuelt lår, for å sjekke utbredelsen av patologiske funn. En pasient med tynnfibernevropati vil ha forhøyde terskler (først kjenne varme ved høyere temperaturer enn normalt og kulde ved lavere temperaturer enn normalt) sammenliknet med en frisk person, hyppigst perifert på ekstremitetene (illustrasjon) Fordelen med metoden er at den er enkel å utføre og at den ikke er invasiv. Ulempen er at den er avhengig av at pasienten både kan og vil samarbeide. Testen er således ikke helt objektiv og må tolkes i lys av symptomer og øvrige funn.

QSART (Quantitative sudomotor axon reflex test). Dette er en spesifikk og objektiv test av de efferente autonome sudomotorfibrene. Testen måler volum av svette på huden etter iontoforese av acetylkolin. Ved tynnfibernevropati som affiserer sudomotorfibre, er volum av svette gjennom huden redusert sammenliknet med normalt (26). Fordelen ved metoden er at den er objektiv. Metoden er lite utbredt, sannsynligvis fordi den er teknisk komplisert og dyr.

Andre tester på tynnfiberfunksjon. Det finnes en rekke andre tester på tynnfibre. Noen undersøker primært efferente fibre ved aksonreflekstest og svettetester. Det finnes også mer sofistikerte hudbiopsimetoder som kan avdekke tidlige forandringer i tynnfibre. Et annet alternativ er å telle tynne nervefibre i cornea ved å ta spesialbilder med konfokal mikroskopi, noe som har vist seg å korrelere med antallet tynnfibre ved hudbiopsi hos pasienter med tynnfibernevropati (27).

Hvilken tynnfibertest er best?

Det er fordeler og ulemper ved alle tynnfibertestene. I Norge vil man i praksis kun ha mulighet til å henvise pasienter til hudbiopsi eller termotest. Det viktigste er at pasienter med symptomer og funn som samsvarer med mulig tynnfibernevropati henvises til neurofysiologisk utredning.

Behandling

Hvis man kjenner årsaken til pasientens tynnfibernevropati, kan det i noen tilfeller være mulig å redusere symptomene ved behandling eller forebygging av grunnlidelsen. Foruten en alvorlig autonom nevropati som kan kreve overvåking og behandling i en intensivenhet, vil ofte smerte være det enkeltsymptomet som gjør at en pasient oppsøker lege. Medikamentell behandling av smertefull tynnfibernevropati vil i praksis være som ved behandling av nevropatisk smerte generelt, som tar utgangspunkt i de kunnskapsbaserte retningslinjene for behandling av smertefull polynevropati (28). En svakhet er at majoriteten av de til grunnliggende studiene er utført på pasienter med diabetesnevropati, og det har kun vært antatt at dette vil være likt for smertefulle polyneuropatier uansett etiologi. I de få studiene der man har sett på smertefull polynevropati induisert av hiv/retroviral behandling eller cytostatika, er

det derimot vist lite effekt av smertestillende behandling, også for de medikamenter som har dokumentert effekt ved smertefull diabetesnevropati og nevropatisk smerte generelt (29–32). Høykonsentrert capcainplaster, som har dokumentert effekt ved postherpetisk neuralgi, har imidlertid også vist moderat effekt ved smertefull hivnevropati (33).

Førstehåndspreparater ved behandling av smertefull tynnfibernevropati er trisykliske antidepressiver (amitriptylin, nortriptylin), serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (duloksetin) eller anti epileptika (gabapentin eller pregabalin) (34, 35). Antidepressiver og anti epileptika brukes alene eller i kombinasjon, og ved manglende eller partiell effekt kan det være aktuelt å prøve ut depotopioider til noen pasienter som tilleggsmedikasjon eller som monoterapi (28, 35). Hovedregel ved de ulike preparatene er at man begynner med lavest mulig dose og samarbeider med pasienten om å justere dosen avhengig av bivirkninger og effekt (når dosen tolereres øker man til neste trinn ved fortsatt manglende smertelindring). Maksimal tolererbar dose av de aktuelle preparatene er meget individuell.

Konklusjon

Tynnfibernevropati forekommer ved mange vanlige lidelser, men det er grunn til å anta at det er en underdiagnostisert tilstand. Ved klinisk mistanke og normale funn ved EMG/nevrografi bør pasienten henvises til spesifikke tynnfibertester.

Ellen Jørum (f. 1954)

er dr.med., spesialist i nevrologi og klinisk neurofysiologi, seksjonsoverlege og professor. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forskningsmidler fra AstraZeneca og er medlem av redaksjonskomiteen til Smertefokus i regi av Pfizer.

Torhild Warncke (f. 1961)

er dr.med., spesialist i nevrologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har sittet i rådgivende organ for Eli Lilly og mottatt forelesningshonorar fra Pfizer og Eli Lilly samt mottatt reisestøtte til kongress fra Pfizer.

Kristin Ørstavik (f. 1963)

er dr.med., spesialist i klinisk neurofysiologi og nevrologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har sittet i rådgivende organ for Eli Lilly, mottatt reisestøtte til kongress fra Pfizer samt mottatt forelesningshonorar fra Pfizer og Eli Lilly. Arbeidsgiver har mottatt forskningsmidler fra AstraZeneca.

Litteratur

1. Løseth S, Lindal S, Stålberg E et al. Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and signs of sensory polyneuropathy. Eur J Neurol 2006; 13: 105–11. >>>

2. Hoeymakers JG, Faber CG, Lauria G et al. Small-fibre neuropathies -advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 369–79.
3. Devigili G, Tugnoli V, Penza P et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912–25.
4. Jørum E. Utredning av neuropatisk smerte. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2652–4.
5. Schmidt R, Kleggetveit IP, Namer B et al. Double spikes to single electrical stimulation correlates to spontaneous activity of C-nociceptors in painful neuropathy patients. *Pain* 2012; 153: 391–8.
6. Kleggetveit IP, Namer B, Schmidt R et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain* 2012; 153: 2040–7.
7. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–64.
8. Hoitsma E, Drent M, Verstraete E et al. Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fibre neuropathy in sarcoidosis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2326–33.
9. Magri F, Buonocore M, Oliviero A et al. Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 279–84.
10. Malik R, Veves A, Tesfaye S et al. Small Fiber Neuropathy: Role in the diagnosis of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; e-publisert 22.6.2011.
11. Ørstavik K, Norheim I, Jørum E. Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology* 2006; 67: 786–91.
12. Omdal R, Mellgren SI, Gøransson L et al. Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1228–32.
13. Weis J, Katona I, Müller-Newen G et al. Small-fiber neuropathy in patients with ALS. *Neurology* 2011; 76: 2024–9.
14. Bednarik J, Vlckova-Moravcova E, Bursova S et al. Etiology of small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 177–83.
15. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1225–8.
16. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–11.
17. Nebuchennykh M, Løseth S, Jorde R et al. Idiopathic polyneuropathy and impaired glucose metabolism in a Norwegian patient series. *Eur J Neurol* 2008; 15: 810–6.
18. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* 2011; 28: 643–51.
19. Giannoccaro MP, Donadio V, Gomis Pèrez C et al. Somatic and autonomic small fiber neuropathy induced by bortezomib therapy: an immunofluorescence study. *Neurol Sci* 2011; 32: 361–3.
20. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
21. Biegstraaten M, Binder A, Maag R et al. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. *Eur J Pain* 2011; 15: 822–9.
22. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 509–13.
23. Faber CG, Hoeymakers JG, Ahn HS et al. Gain of function Na^v1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 26–39.
24. Ørstavik K, Weidner C, Schmidt R et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 2003; 126: 567–78.
25. Fischer TZ, Waxman SG. Familial pain syndromes from mutations of the NaV1.7 sodium channel. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 196–207.
26. Low PA, Caskey PE, Tuck RR et al. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 1983; 14: 573–80.
27. Tavakoli M, Malik RA. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies. *J Vis Exp* 2011; e-publisert 3.1.2011.
28. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–e88.
29. Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology* 1998; 51: 1682–8.
30. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002; 98: 195–203.
31. Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260–6.
32. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007; 110: 2110–8.
33. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305–13.
34. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1999; 173: 12–24, discussion 48–52.
35. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (suppl): S3–14.

Mottatt 3.2. 2012, første revisjon innsendt 27.6. 2012, godkjent 3.12. 2012. Medisinsk redaktør Merete Kile Holtermann.