

Полинейропатии с нарушением чувствительности. Диагностика и лечение

Клинический обзор.

Современное состояние проблемы

Реферативный перевод

Источник: British Medical Journal 2019; 365:1108 doi: 10.1136/bmj. l1108

Gwathmey K. G.* , Pearson K. T.*

* Университет Содружества Вирджинии, отделение неврологии, Ричмонд, США

Реферативный перевод подготовлен:

Ан. Б. Данилов, д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ м. И. М. Сеченова, г. Москва

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

Полинейропатии с нарушением чувствительности, вызванные дисфункцией периферических сенсорных нервных волокон, представляют собой неоднородную группу нарушений, от широко распространенной диабетической нейропатии до редких сенсорных нейропатий. Симптомы, скорость развития, течение со временем, тяжесть и последующая заболеваемость различны и зависят от типа пораженных волокон и причины, лежащей в основе. Повреждение тонких нервных волокон с тонкой миелиновой оболочкой и безмиелиновых волокон приводит к нейропатической боли, тогда как повреждение крупных миелинизированных сенсорных афферентных волокон приводит к проприоцептивным нарушениям и атаксии. Причины этих нарушений разнообразны и включают метаболические, токсические, инфекционные, воспалительные, аутоиммунные и генетические нарушения. Часты идиопатические сенсорные полинейропатии, хотя их следует рассматривать как диагноз, ставящийся методом исключения. Диагностическая оценка включает электрофизиологическое исследование, в том числе исследования нервной проводимости,

гистологический анализ нервной ткани, исследования сыворотки и, иногда, исследования вегетативной системы и анализ спинномозговой жидкости. Лечение этих заболеваний зависит от лежащей в основе причины и может включать иммунотерапию, снижение факторов риска, симптоматическое лечение и генную терапию, такую как недавно разработанная терапия семейной амилоидной полинейропатии интерферирующей РНК и антисмысловыми нуклеотидами. Многие из этих нарушений не имеют специфической терапии, в таких случаях лечение остается симптоматическим и поддерживающим. Чтобы совершенствовать лечение, необходимо подробнее исследовать патологическую физиологию повреждения нервов при данных полинейропатиях. Клинический обзор, обобщающий все известные данные о полинейропатиях с нарушением чувствительности с 2000 г. по 2018 г., был подготовлен Gwathmey K.G. и Pearson K.T. из университета Вирджинии и опубликован в Британском медицинском журнале (Gwathmey K.G., Pearson K.T. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. Clinical Review. BMJ 2019; 365:1108).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОСАН: острая сенсорная атаксическая нейропатия
BPI-MSF: краткий опросник оценки боли
CANADA: хроническая атаксическая нейропатия с антителами к дисиалозилу
CANOMAD: хроническая атаксическая нейропатия, офтальмоплегия, парапротеин IgM, холодовые агглютинины и антитела к дисиалозилу
ХВДП: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
ХИСП: хроническая иммунная сенсорная полирадикулопатия
ДПДСН: дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия
ГДК: ганглии дорсального корешка
EFNS: Европейская федерация неврологических обществ
EMLA: Эвтектическая смесь местных анестетиков
СОЭ: скорость оседания эритроцитов
СГБ: синдром Гийена-Барре
ПИЭНВ: плотность интраэпидермальных нервных волокон
ТГ: толерантность к глюкозе
ПВЛ: потенциал, вызванный лазером
MAG: гликопротеин, связанный с миелином
СМФ: синдром Миллера-Фишера
MPT: магнитно-резонансная томография
mNIS+7: модифицированная шкала оценки ухудшения нейропатии +7
Norfolk QOL-DN: Норфолкская шкала качества жизни при диабетической нейропатии
NPS: шкала оценки нейропатической боли
QSART: количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса
НТВ: нейропатия тонких волокон
SGPG: сульфированный глюкуронил параглобосид
ПДСН: потенциал действия сенсорного нерва
ИОЗСН: ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
ССВП: соматосенсорные вызванные потенциалы
ТЦА: трициклические антидепрессанты
ТТР-НАП: транстиретиновый наследственный амилоидоз с полинейропатией

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Категории полинейропатии с нарушением чувствительности включают как крайне распространенные состояния, такие как диабетические нейропатии (самая распространенная причина нейропатии во всем мире), так и очень редкие состояния, такие как специфические острые атаксические нейропатии (описаны только как серии случаев).

Клинические проявления и отклонения при клиническом осмотре зависят от типа пораженных нервных волокон и распределения повреждений нервов. Пациенты могут жаловаться на сочетание позитивных (парестезия, жгучая боль) и негативных (потеря чувствительности) сенсорных нарушений, а также неуравновешенность походки. Важные параметры при оценке клинической картины включают скорость возникновения, характер прогрессирования со временем и распределение и качество сенсорных симптомов.

НЕЙРОПАТИЯ ТОНКИХ ВОЛОКОН

При нейропатиях тонких волокон (НТВ) поражаются волокна с тонкой миелиновой оболочкой (Аδ) и безмиелиновые волокна (С), участвующие в передаче температурных и болевых импульсов [1, 2]. Клинически повреждение этих нервов проявляется болью, симптомами резкой, болезненной или жгучей парестезии; потерей чувствительности или онемением; и неспособностью различить ощущения горячего и холодного. Симптомы могут быть слабо выраженными и описываться как чувство сдавленности или необычные ощущения в подошвах, непереносимость тактильных раздражителей (от носков или прикосновения к постельному белью) или ощущение беспокойных ног. Распределение симптомов может зависеть или не зависеть от протяженности волокон и затрагивать конечности, туловище, лицо, либо иметь комбинированный характер [1, 2, 40–42]. В зависимости от лежащей в основе причины, возникновение симптомов может быть постепенным, с медленно прогрессирующим ухудшением, или подострым с более быстрым прогрессированием. Боль может быть выраженной и приводить к потере работоспособности. Недавнее крупное когортное исследование пациентов с болевой диабетической нейропатией, проведенное в Италии, дает основания полагать, что боль более распространена у женщин [43].

Вегетативная дисфункция часто характерна для НТВ в связи с нарушением симпатической и парасимпатической функции волокон Аδ и С волокон. Необходимо опросить пациентов о потенциальных вегетативных нарушениях, включая ортостатическую

гипотензию; сердцебиения; аномальную потливость; сухость во рту, сухость глаз или кожи; желудочно-кишечные симптомы, включая спазмы, диарею или запор; приливы крови или другие изменения цвета кожи; и эректильную дисфункцию [2].

У пациента с НТВ может быть пониженная температура и ощущение как от булавочных уколов при осмотре, а также, возможно, аллодиния, дизестезия или гиперестезия при исследовании чувствительности. Двигательная функция (сила), проприоцепция и сухожильные рефлексы при НТВ должны быть сохранены. Кожа может выглядеть сухой, атрофической или изменить цвет [1, 2, 40].

СЕНСОРНАЯ АТАКСИЯ

Нарушения, затрагивающие крупные миелинизированные Аβ-волокна, 1α-волокна, корешки сенсорных нервов или ганглии дорсального корешка (ГДК), приводят к нарушению ощущения вибрации и проприоцепции. Клинически это приводит к сочетанию симптомов потери глубокой чувствительности и шаткой походке. Атаксические (иногда называют атаксические) сенсорные полинейропатии проявляются остро или развиваются постепенно и медленно прогрессируют в результате дисфункции периферических сенсорных нервов. Клинический осмотр может показать отсутствие или снижение чувства вибрации, нарушение проприоцепции, ослабленные или отсутствующие рефлексы и сенситивную атаксию.

При сенсорных нейропатиях (ганглиопатии дорсального корешка) поражаются сенсорные нейроны дорсального корешка и ганглии тройничного нерва. Клиническая картина характеризуется выраженной атаксией и потерей чувствительности, которые могут быть нехарактерными для поражения длинных волокон или многоочаговыми. Кроме того, боль и позитивные сенсорные симптомы часто возникают из-за поражения тонких и средних нервных волокон [44]. Могут быть также затронуты лицо и туловище [44–46]. Отклонения, выявленные при клиническом осмотре, могут быть сходны с наблюдаемыми у пациентов с атаксическими сенсорными полинейропатиями, хотя сенсорные нарушения часто бывают «пятнистыми», независимыми от протяженности волокон или генерализованными. Обнаружение патологических движений в результате нарушенного поступления афферентной проприоцептивной информации является отличительной чертой дисфункции ГДК [44, 46, 47]. Хотя при чисто сенсорных нейропатиях двигательная сила сохранена, она может показаться сниженной из-за отсутствия поступающей проприоцептивной информации при оценке мышечной силы. Клиническое течение идиопатических форм болезни может быть постепенным и не-

заметным, однако для паранеопластических, иммуноопосредованных и токсических причин типичнее подострое течение [44].

У пациентов с дисфункцией дорсальных столбов также возможна сенсорная атаксия. Часто при осмотре таких пациентов также обнаруживаются признаки дисфункции верхних двигательных нейронов, что дает основания предполагать нарушение кортико-спинального пути, и врач, проводящий осмотр, приходит к мнению о локализации вне периферической нервной системы. При поражении дорсальных столбов и кортико-спинального путей у пациентов наблюдается спастичность, слабость и снижение чувствительности к вибрации и проприоцепции: так называемый синдром задних и боковых столбов [48].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ НЕЙРОПАТИЯХ ТОНКИХ ВОЛОКОН

Причины НТВ делятся на шесть широких категорий: метаболические, воспалительные, генетические, токсические, инфекционные и идиопатические (криптогенные). Альтернативно, предложена также классификация на основе клинического фенотипа [49]. Несмотря на подробное обследование, 20–50 % случаев НТВ в конечном итоге классифицируются как идиопатические [50–53]. Наиболее распространенные случаи включают диабет, иммунологические нарушения, мутации натриевых каналов и недостаточность витамина B₁₂ [29]. Хотя иммунологические нарушения были обнаружены у 19 % в когорте из 921 пациента с НТВ, точная патогенетическая роль аутоантител самих по себе остается неясной [29, 54]. В одной серии случаев наиболее частыми отклонениями при анализе крови в случаях НТВ, представлявших «изначально идиопатическими», были отклонения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), антиядерные антитела, отклонения показателей С3 комплемента и наличие аутоантител, связанных с синдромом Шегрена и целиакией [55]. Рекомендовано обследовать пациентов на толерантность к глюкозе, недостаточность витамина B₁₂ и мутации натриевых каналов даже при наличии известной первопричины [29, 54].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ: ДИАБЕТ И ПРЕДИАБЕТ

Диабет — самая распространенная причина полинейропатии во всем мире и, в частности, самая распространенная причина НТВ [56]. Связь между преддиабетом (сниженной толерантностью к глюкозе (ТГ)) и повышением глюкозы натощак и полинейропатией все еще уточняется. Снижение ТГ определяется как повышенная концентрация глюкозы через 2 часа после теста толерантности к глю-

козе 7,8–11,1 ммоль/л (140–199 мг/дл). Повышенная глюкоза натощак определяется как концентрация 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл). Вероятно, что риск нейропатии при снижении ТГ выше, чем при повышении глюкозы натощак [57]. При рассмотрении диагностических обследований таких пациентов важно отметить, что при сниженной ТГ гликозилированный гемоглобин может быть в норме [58].

Некоторые исследования подтверждают связь между сниженной ТГ и полинейропатиями [10, 59–62], тогда как в других не удалось показать такую корреляцию [63–65]. Полагают, что нейропатии, связанные со сниженной ТГ, поражают в основном тонкие нервные волокна, что, вероятно, может объяснить отсутствие корреляции между сниженной ТГ и полинейропатией крупных волокон у некоторых исследователей [60, 66, 68], а другие подвергают сомнению связь между сниженной ТГ и НТВ [64, 69]. Такие несогласующиеся результаты исследований, вероятно, являются результатом различий в определениях полинейропатии (в том числе использования симптомов плотности интраэпидермальных нервных волокон (ПИЭНВ)), интенсивности наблюдения и конечных критериев оценки полинейропатии [69]. Тем не менее, выявление преддиабета крайне важно, так как у 50 % пациентов с преддиабетом в конечном итоге развивается диабет 2 типа [70], и снижение риска прогрессирования до диабета снижает риск развития полинейропатии.

В исследовании нейропатии при сниженной ТГ были исследованы 32 пациента со сниженной ТГ и нейропатией. У 65 % пациентов обнаружена малая амплитуда или отсутствие реакции в икроножной области, у 83 % — снижение ПИЭНВ, и у 61 % — аномальные результаты при количественной оценке автономного судомоторного рефлекса [71]. Обнаружено, что биопсия кожи является самой сенсорной мерой нейропатии, связанной со сниженной ТГ, и после начала подходящей диеты и физических упражнений наблюдается частичная реиннервация кожи. Другие особенности метаболического синдрома, включая гипертриглицеридемию и центральное ожирение, также являются независимыми факторами риска НТВ [72].

АУТОИММУННЫЕ ПРИЧИНЫ

Известные аутоиммунные причины НТВ разнообразны и включают саркоидоз и синдром Шегрена, в дополнение к системной красной волчанке, целиакии и другим нарушениям.

Саркоидоз

НТВ является самым распространенным проявлением саркоидоза со стороны периферической

нервной системы, и его патологическая физиология, вероятно, связана с системным высвобождением посредников воспаления, а не с гранулематозным повреждением тонких нервных волокон [16, 17, 73, 74]. В отличие от саркоидоза легких, который поражает преимущественно афроамериканцев, НТВ, по-видимому, поражает преимущественно белых [75]. У большинства пациентов наблюдаются онемение, боли и парестезии. У половины развиваются вегетативные нарушения, самым распространенным проявлением является ортостатическая гипотензия [75].

Синдром Шегрена

НТВ, вероятно, является самым распространенным нейропатическим проявлением синдрома Шегрена [76, 77]. Развитие симптомов — от подострого до хронического (от недель до месяцев), хотя описаны и сверхострые проявления [77, 78]. Серологическое исследование часто неинформативно — по оценкам, чувствительность обнаружения антител к SSA (анти-Ro) и SSB (анти-La) составляет 39 % или 17 %, соответственно [79].

Прочие аутоиммунные нейропатии с поражением тонких волокон

Некоторые специалисты предложили дополнительную категорию НТВ, которая может быть ответственна за некоторые ее формы [80]. Пациенты в этой категории, у которых есть признаки системных аутоиммунных нарушений и маркеры аутоиммунных процессов в крови, описаны как имеющие атипичную, болезненную НТВ, отвечающую на кортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины [55, 81–83]. Эта классификация не общепринята, и результаты необходимо воспроизвести в крупных проспективных клинических исследованиях. Также описано острое развитие болезненной НТВ, которая может попадать в спектр синдрома Гийена-Барре [84].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ

Учитывая недавние достижения в понимании патофизиологии и появление новых способов лечения, выделены две наследственные причины НТВ — мутации натриевых каналов и транстиретиновый наследственный амилоидоз с полинейропатией (ТТР-НАП)

Патологии натриевых каналов

Гены SCN9A, SCN10A и SCN11A кодируют натриевые каналы Nav1.7, Nav1.8 и Nav1.9, соответственно. Мутации этих генов описаны при болезненных нейропатиях, преимущественно НТВ [85–87]. Эти мутации вызывают усиление функции, приводящее к гиперактивности болевой сигнализации в нейронах ГДК [88].

Полинейропатия при транстретиновом наследственном амилоидозе (ТТР-НАП)

ТТР-НАП эндемична в Японии, Швеции, Португалии и Бразилии. В Европе и Латинской Америке преобладают мутации ATTR-Val30Met, тогда как мутации ATTR-Val122Ile наиболее распространены в США [89]. Описано более 120 мутаций гена TTR, вызывающих амилоидоз [90]. Эти мутации индуцируют неправильную свертку трансферрина и системное отложение амилоида, приводящее к аутосомно-доминантному наследственному транстретиновому амилоидозу. По мере прогрессивного накопления амилоид приводит к полиорганной дисфункции и, в конечном итоге, к смерти. На первой стадии ТТР-НАП симптомы характерны для повреждения длинных волокон, преобладает сенсорная полинейропатия тонких волокон с вегетативной дисфункцией. Пациенты начинают испытывать все большие затруднения при ходьбе и, в конечном итоге, развивается кардиомиопатия. Диагноз подтверждается исследованием ДНК и демонстрацией отложений амилоида при биопсии [91]. Кроме того, появляются новые диагностические инструменты, такие как магнитно-резонансная нейрография и радионуклидная сцинтиграфия сердца [89].

ПРОЧИЕ НЕЙРОПАТИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ТОНКИХ ВОЛОКОН **Фибромиалгия**

Связь между синдромом фибромиалгии — характеризующимся хронической неспецифической болью, усталостью, непереносимостью физических нагрузок и когнитивными проблемами — и патологией тонких волокон была впервые описана в 2013 г. [25, 26, 92]. Почти у половины пациентов с фибромиалгией имеются признаки снижения ПИЭНВ в биоптатах кожи, и появляются данные о дистальной нейропатии крупных волокон почти у трети пациентов, о чем говорит снижение реакций срединного подошвенного нерва [93]. Неясно, можно ли клинически различить пациентов с фибромиалгией с патологией тонких волокон и без [94], хотя некоторые исследователи сообщают, что парестезия и вегетативные нарушения иногда позволяют прогнозировать дисфункцию тонких волокон [95]. В одном проспективном исследовании сравнили 30 пациентов с фибромиалгией и 34 здоровых, подобранных по возрасту и полу, по результатам клинического осмотра, количественной оценки чувствительности, биопсии кожи и выделения кожной мРНК. У пациентов с фибромиалгией обнаружена аномальная экспрессия 51 мРНК в цельной крови, а miR-let-7d коррелировал со снижением ПИЭНВ. Кроме того, в одной группе пациентов с фибромиалгией аномальная экспрессия мРНК miR-let-7d в лейкоцитах коррелировала со снижением ПИЭНВ.

В коже этих пациентов с дисфункцией тонких волокон также обнаружена аномальная экспрессия miR-let-7d и мишени инсулиноподобного фактора роста-1 на последующих стадиях [96].

Хотя связь между нарушением тонких волокон и фибромиалгией проливает свет на лежащие в основе патологические механизмы фибромиалгии, у большинства пациентов с фибромиалгией нет типичных симптомов НТВ [25]. То есть, идентификация дисфункции тонких волокон при фибромиалгии требует проведения исследования на другие причины НТВ, такие как диабет [93, 95, 97].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СЕНСИТИВНОЙ АТАКСИИ

Атаксические нарушения чувствительности можно классифицировать на основании локализации (нерв, нервный корешок, ГДК, дорсальные столбы) и далее дифференцировать по характеру течения (острые, подострые, хронические). Хотя нарушения дорсальных столбов не относятся к процессу в периферической нервной системе, они могут проявляться сходно с атаксическими нейропатиями.

ОСТРЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ СЕНСОРНЫХ НЕРВОВ

Синдром Гийена-Барре (СГБ) с поражением сенсорных нервов

Острые полинейропатии сенсорных нервов имеют перекрывающиеся клинические фенотипы, и границы между чувствительным СГБ, атаксическим СГБ, острой сенсорной атаксической нейропатией (ОСАН) и синдромом Миллера-Фишера (СМФ) часто размыты. В 1981 г. Asbury предложил диагностические критерии сенсорного СГБ, включающие однофазный эпизод острого развития, диффузные, симметричные сенсорные симптомы; характерные для демиелинизации изменения при электродиагностике (часто очевидные при исследованиях двигательной функции); и белково-клеточную диссоциацию [98]. Учитывая малое число таких публикаций в литературе, существование сенсорных СГБ подвергалось сомнению [99].

В серии случаев 2001 г. описано 8 дополнительных пациентов, соответствующих клиническим критериям сенсорного СГБ [100]. Аутоантитела в сыворотке (к MAG (гликопротеин, связанный с миелином)), GM1, GQ1b, GD1b, антигену Hu и сульфированному глюкозилу параглобозиду (SGPG) были в норме у четырех исследованных пациентов. Сенсорный СГБ, по причине его демиелинизирующих характеристик и отсутствия антител к ганглиозиду, по-прежнему отделяют от описанных ниже нарушений, которые имеют во многом сходные клинические, электрофи-

зиологические и лабораторные отклонения. Эти заболевания, которые также классифицируются как варианты СГБ, лучше всего подразделять на полный СМФ и неполный СМФ, что включает острые атаксические нейропатии (ОСАН и атаксический СГБ).

Синдром Миллера-Фишера

СМФ характеризуется классической клинической триадой офтальмоплегии, атаксии и арефлексии [101, 102]. Менее распространенные клинические проявления включают другие черепные нейропатии, блефароптоз, дизестезию в конечностях и проблемы с мочеиспусканием. Полагают, что атаксия при СМФ вызвана как нарушенной проприоцепцией (обратимое нарушение проводимости в афферентных волокнах 1а), так и дисфункцией мозжечка [103, 104]. Как и при других формах СГБ, неврологические симптомы часто возникают после предшествующих заболеваний, таких как инфекция *Campylobacter jejuni* или *Haemophilus influenzae* [105]. Антитела к ганглиозиду GQ1b перекрестно реагируют с поверхностными эпитопами *C jejuni*, что поддерживает теорию молекулярной мимикрии между нервами и бактериями [106, 107]. Эти антитела также перекрестно реагируют с ганглиозидом GT1a [108]. Электродиагностические исследования, в отличие от сенсорного СГБ, показывают аксопатию с преобладающим поражением сенсорных волокон [109]. Восстановление медленное, но часто полное.

Острые атаксические нейропатии

Острые атаксические нейропатии, включающие как ОСАН, так и атаксический СГБ, недавно были классифицированы некоторыми экспертами как неполные формы СМФ [110, 111]. В прошлом ОСАН не считались вариантом СГБ, так как пациенты не соответствуют диагностическим критериям сенсорного СГБ, а при электродиагностических исследованиях нет признаков демиелинизации. Однако, как ОСАН, так и атаксический СГБ имеют много общего с СМФ, включая острую атаксию, арефлексию, предшествующую инфекцию и антитела к ганглиозиду, однако отсутствует типичная офтальмоплегия [110, 112]. Наличие симптома Ромберга помогает дифференцировать ОСАН от атаксического СГБ. У пациентов с ОСАН могут быть антитела к диссиалозилу, только к GD1b или в сочетании с антителами к CD3, GQ1b или GT1a. Также могут присутствовать аутоантитела к ганглиозидам без диссиалозиловых эпитопов (GD1a и GM3) [112]. Учитывая, что для пациентов с ОСАН характерна предшествующая инфекция, однофазное течение и превосходное восстановление, их следует рассматривать в рубрике СГБ, в подкатегории острой атаксической нейропатии [112]. Атаксический СГБ от-

личается атаксией, подобной мозжечковой, и отсутствием симптома Ромберга [113]. Сходно с СМФ, эти пациенты также имеют антитела IgG к GQ1b [114].

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОПАТИИ СЕНСОРНЫХ НЕРВОВ Хроническая атаксическая нейропатия с антителами к диссиалозилу (CANDA)

Эти очень редкие, острые и хронические атаксические нейропатии с антителами к диссиалозилу, вероятно, имеют общий патогенетический механизм, представляющий собой нарушение на уровне перехватов Ранвье или сенсорных волокон. Как и острые атаксические нейропатии и СМФ, хронические атаксические нейропатии также связаны с наличием антител к диссиалозилу (таких как GD1b и GQ1b.) Эти нейропатии, опосредованные антителами к диссиалозилу, можно отдельно классифицировать как патологии перехватов Ранвье и соседних структур [107, 111, 116]. Когда при этих хронических атаксических нейропатиях, опосредованных антителами к диссиалозилу, присутствует полный спектр клинических признаков, нарушение обозначают сокращением CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies (хроническая атаксическая нейропатия, офтальмоплегия, парапротеин IgM, холодовые агглютинины и антитела к диссиалозилу). CANDA (хроническая атаксическая нейропатия с антителами к диссиалозилу) — более общий термин, позволяющий включить пациентов без офтальмоплегии и тех, у кого холодовые агглютинины представляют собой антитела IgM [111]. При CANDA возможны рецидивы, ремиссии и краниальные нейропатии, приводящие к бульбарной дисфункции [117]. Патологический процесс при CANDA может быть результатом опосредованного антителами поражения нервных корешков, ГДК и нервов [111]. При электрофизиологических исследованиях у пациентов с CANDA наблюдаются изменения, характерные для демиелинизации [118, 119].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия сенсорных нервов (ХВДП)

У пациентов с ХВДП с поражением сенсорных нервов проявляется чисто сенсорная нейропатия без изменения мышечной силы, хотя при исследованиях нервной проводимости часто присутствуют признаки приобретенной демиелинизации двигательных нервов [120–123]. У меньшей части пациентов с ХВДП с поражением сенсорных нервов, вероятно, есть электрофизиологические отклонения только в сенсорных нервах [124]. Характеристики, отличающие пациентов с сенсорными ХВДП

от пациентов с хроническими идиопатическими аксональными полинейропатиями, включают раннюю атаксию при ходьбе, черепную нейропатию, диффузное ослабление рефлексов, развитие в возрасте до 55 лет и раннее вовлечение верхних конечностей [123].

Небольшая подгруппа пациентов с ХВДП с поражением сенсорных нервов имеет хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию (ХИСП), при которой патологический процесс ограничен нервными корешками. Для таких пациентов характерны нормальные результаты стандартных исследований нервной проводимости, аномальные вызванные соматосенсорные потенциалы, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости и увеличенные нервные корешки при магнитно-резонансной томографии (МРТ), имеющие признаки воспаления при биопсии [125].

Дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия (ДПДСН)

Дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия (ДПДСН), вариант ХВДП, характеризуется дистальной, симметричной, сенсорной или чувствительно-двигательной полинейропатией в присутствии моноклональной гаммапатии IgM и антител к белку, связанному с миелином (MAG) [126]. Пациентов с идентичным клиническим и электрофизиологическим фенотипом, но без антител к MAG, можно классифицировать как имеющих ДПДСН-ХВДП [36, 127]; у таких пациентов возможен лучший прогноз и более благоприятный ответ на внутривенное введение иммуноглобулинов, кортикостероидов и плазмаферез [127]. Отличительной клинической особенностью нейропатии при ДПДСН является постепенное развитие сенсорной атаксии в результате нарушенной проприоцепции [128]. Слабость менее выражена и, если присутствует, поражает дистальные части нижних конечностей [129]. Выраженной особенностью может быть тремор при напряжении [130, 131]. Электрофизиологические особенности включают очень длительную латентность дистальных двигательных и сенсорных нервов, отражающую дистальную демиелинизацию [132, 133]. С патологической точки зрения наблюдается сегментарная демиелинизация с отложениями IgM и комплемента в миелиновых оболочках и расширение внешних миелиновых пластинок [134]. Более чем у половины пациентов с ДПДСН имеются парепроотеины IgM. Три четверти пациентов с ДПДСН без антител к MAG имеют антитела к ганглиозидам (GD1b, GQ1b, GT1b и др.) [128].

Сенсорные нейронопатии

Сенсорные нейронопатии, или ганглиопатии дорсальных корешков, представляют собой маленькую подгруппу сенсорных полинейропатий, развивающихся в результате повреждения сенсорных нейронов ганглия тройничного нерва и ГДК. Эти нечастые нарушения можно классифицировать в широком плане как врожденные, аутоиммунные или приобретенные. Паранеопластические нарушения, вероятно, затрагивают менее 1 % онкологических пациентов, что делает их крайне редкими [135]. Хотя при паранеопластической сенсорной нейронопатии описаны другие антитела и другие виды рака, антитела к Nu-антигену и их значительная связь с мелкоклеточным раком легкого являются хрестоматийным клиническим примером [136–144]. В дополнение к сенсорной атаксии, у пациентов может развиваться сопутствующая вегетативная дисфункция, нарушения мозжечка и ствола мозга, двигательная нейропатия и лимбический энцефалит [145, 146]. Полагают, что антитела к Nu-антигену, атакующие экспрессирующие его клетки, вызывают цитотоксическую CD8 T-клеточную реакцию [147–149].

Сенсорная нейропатия, иногда наблюдающаяся при синдроме Шегрена, также связана с вегетативной дисфункцией и, иногда, дисфункцией ствола мозга [78, 150, 151]. Патологическая физиология, лежащая в основе сенсорной нейронопатии при синдроме Шегрена, неизвестна, хотя показана опосредованная T-клетками инфильтрация ГДК [152].

Постеролатеральный синдром

Не все проявления сенсорной атаксии локализованы в периферической нервной системе, поэтому также следует рассматривать возможность нарушений дорсальных столбов спинного мозга. В противоположность нарушениям, обсуждавшимся выше, которые в основном аутоиммунные, миелопатические нарушения, проявляющиеся сенсорной атаксией (в дополнение к спастичности и слабости) часто имеют алиментарные или инфекционные причины. Проявление паренхиматозного нейросифилиса может избирательно поражать дорсальные столбы с сохранением кортико-спинальных трактов [153].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

В дополнение к клиническому осмотру, диагностическое обследование при сенсорных полинейропатиях может включать сочетание электрофизиологических исследований, проверку вегетативной функции, лабораторные исследования и гистологический анализ нервной ткани. На рис. 1–3 показаны алгоритмы, которыми можно руководствоваться при диагностическом обследовании пациентов с сенсорными полинейропатиями.

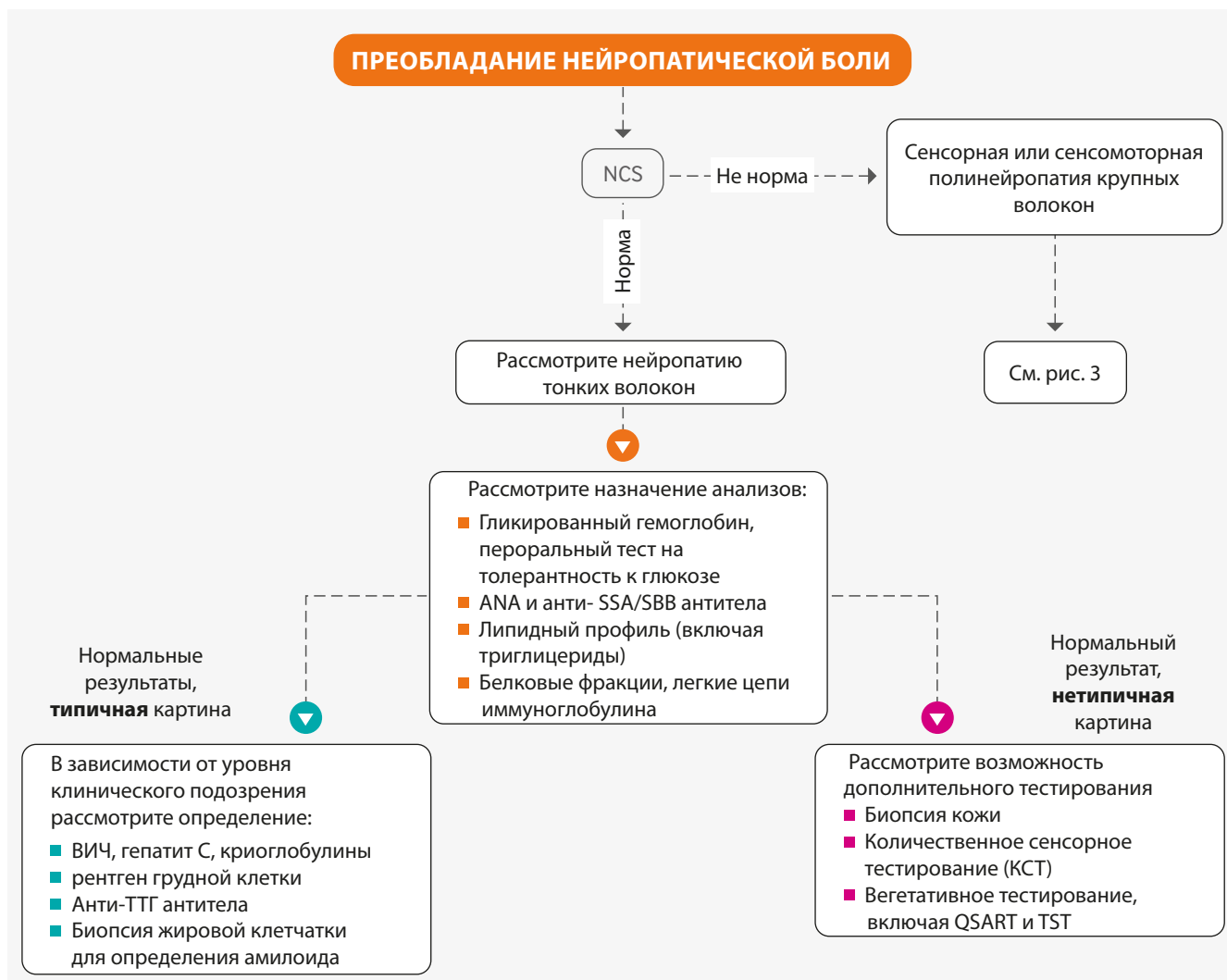


Рис. 1. Диагностический алгоритм при проявлениях с преобладанием нейропатической боли.

Сокращения: ACE = ангиотензин-превращающий фермент; ANA = антиядерное антитело; NCS = исследования нервной проводимости; QSART = тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса; SPEP = белковые фракции крови; SSA = синдром Шегрена А; SSB = синдром Шегрена В; TST = тест на терморегуляцию; TTG = тканевая транслугтаминаза.

ЭЛЕКТРОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования нервной проводимости

Исследования нервной проводимости — чувствительный и специфичный метод оценки поражения крупных миелинизированных нервных волокон, который может дать полезную диагностическую информацию о патологии, лежащей в основе нейропатии (рис. 4) [42, 154]. Большинство экспертов по нервно-мышечным нарушениям рекомендуют использовать электродиагностические методы исследования при дистальной симметричной полинейропатии, если диагноз известен или неизвестен [155]. Несколько исследований показали, что электродиагностические исследования в этой популяции часто приводят к изменению диагноза и лечения [156–158]. Однако другие авторы рекомендуют их только

для пациентов с атипичными проявлениями [159]. Независимо от этого, многие клиницисты не проводят электродиагностические исследования пациентам с очевидной дистальной симметричной полинейропатией, если лежащая в основе причина известна (например, диабет).

Так как результаты электродиагностических исследований при нарушениях, поражающих главным образом тонкие немиелинизированные волокна, нормальны, нормальный результат исследования нервной проводимости не исключает дисфункции тонких волокон. Кроме того, многие нарушения с фенотипом НТВ могут сопровождаться субклиническим поражением крупных миелинизированных волокон и показывать отклонения при электродиагностическом исследовании; таким образом, вовлечение в процесс крупных волокон не исключает дисфункции тонких волокон.

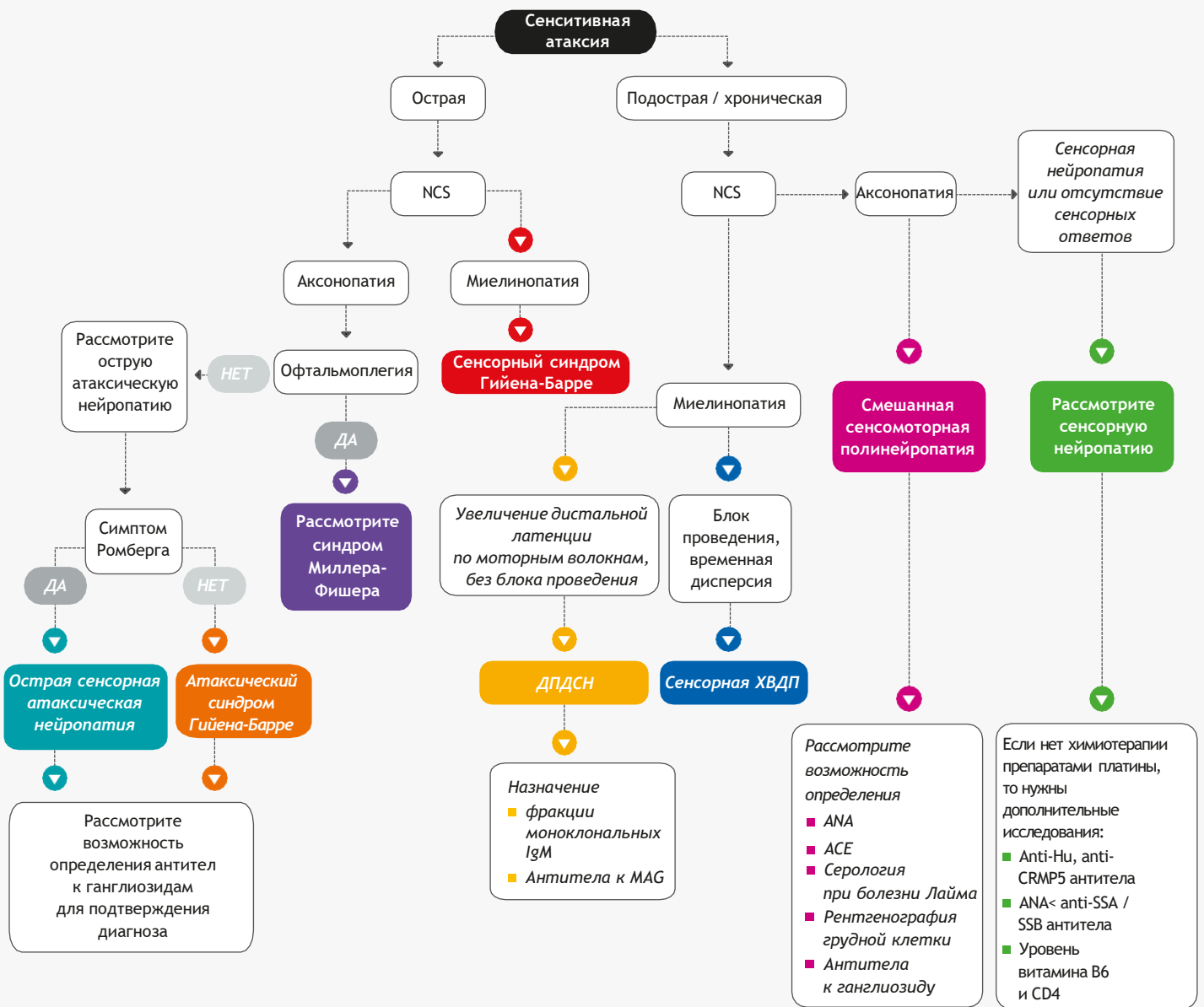


Рис. 2. Диагностический алгоритм при проявлениях сенситивной атаксии.

Сокращения: ACE = ангиотензин-превращающий фермент; ANA = антиядерное антитело; CRMP-5 = collapsing response mediator protein-5; DADS = дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная нейропатия (ДПДСН); MAG = гликопротеин, связанный с миелином; NCS = исследование нервной проводимости; SSA = синдром Шегрена А; SSB = синдром ШегренаВ; SPEP = электрофорез белков сыворотки, CIDP = Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП).

При сенсорных нейропатиях потенциалы действия сенсорных нервов (ПДСН) могут отсутствовать или иметь сниженную амплитуду при относительном сохранении скорости проведения. Отклонения часто не соответствуют картине поражения длинных волокон и могут быть неспецифическими. В противоположность большинству полинейропатий, поражение верхних конечностей может быть более выраженным. Результаты исследований двигательной функции в классическом примере в норме, однако часто встречаются слабовыраженные отклонения [44, 45, 160].

Вызванные потенциалы

Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) позволяют оценить сенсорные пути как в периферической, так и в центральной нервной системе. Они особенно информативны при поражении проксимальных частей периферических нервов, которые не изучаются при стандартных исследованиях нервной проводимости [165]. Биполярная чрескожная электрическая стимуляция кожи над выбранным нервом (часто срединным или большеберцовым)

вызывает ССВП, которые затем записываются стандартными дисковыми электродами для электроэнцефалографии, накладываемыми на кожу головы. Они имеют важную диагностическую роль при ХИСП, которая преимущественно поражает нервные корешки и проксимальные нервы, сохраняя дистальные сенсорные нервы [166]. При сенсорной ХВДП также часто очевидны признаки проксимальной демиелинизации [123].

Потенциалы, вызванные лазером — потенциалы, вызванные лазером (ПВЛ), позволяющие оценить ноцицептивные пути как периферически (волокна Аδ и С), так и центрально на уровне спиноталамических путей, называют «наиболее общепризнанным инструментом для исследования повреждения тонких волокон» [167]. Излучением углекислотного лазера воздействуют на стопы и голени. Латентность и амплитуду ПВЛ измеряют с помощью электродов на коже голо-

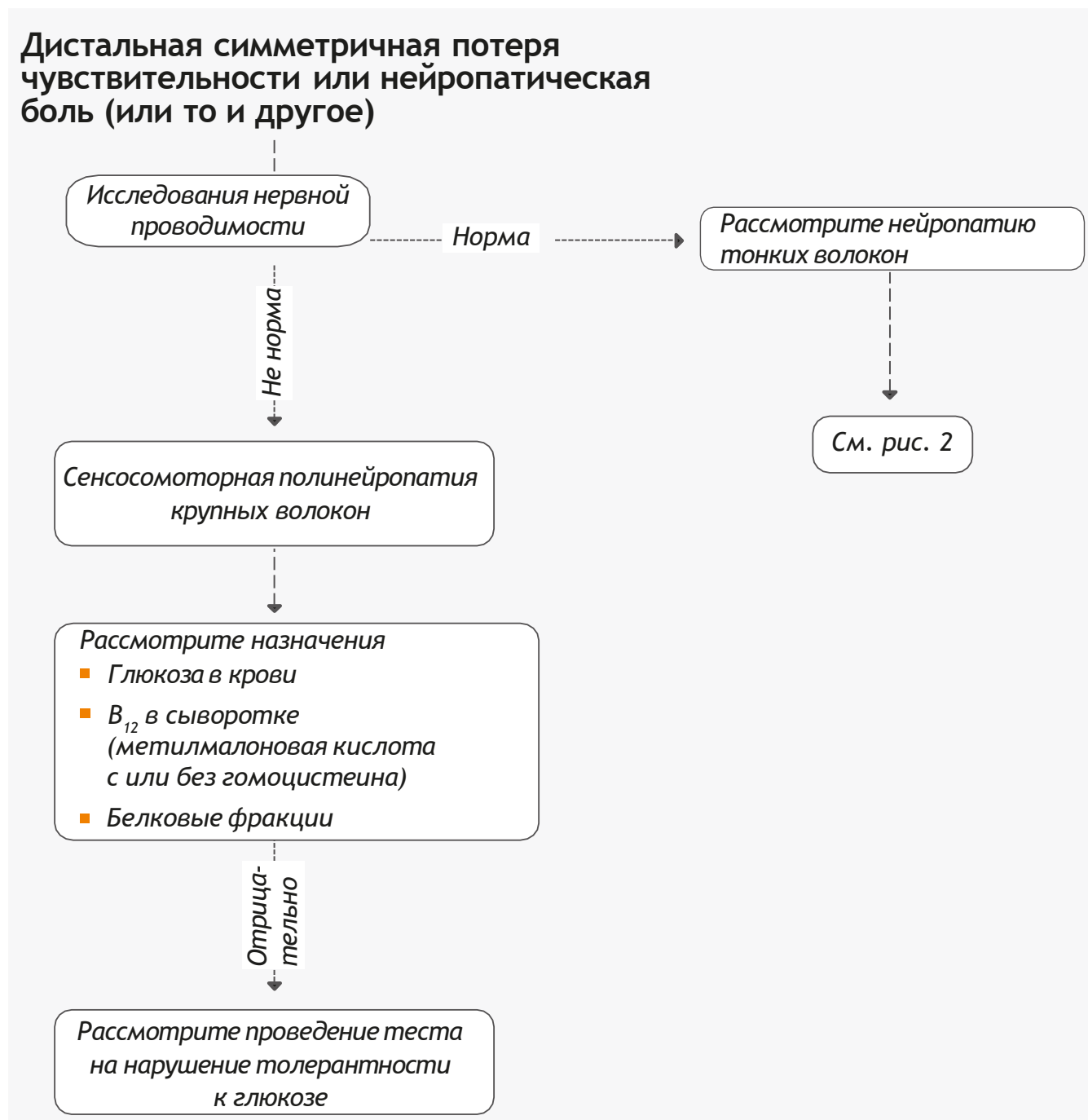


Рис. 3. Диагностический алгоритм при дистальной симметричной потере чувствительности и (или) нейропатической боли.
Сокращения: NCS = исследования нервной проводимости. * На основании рекомендаций Американской академии неврологии [154]

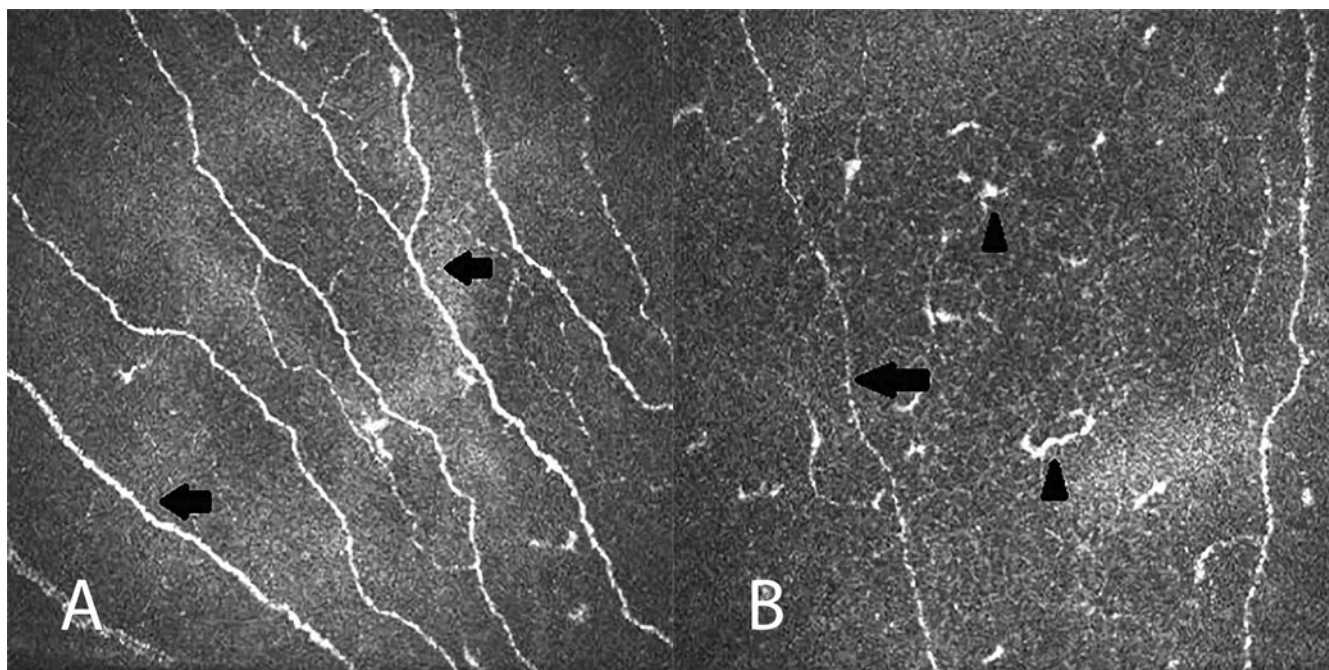


Рис. 4. Анализ нервных волокон роговицы с помощью конфокальной микроскопии роговицы у (А) здорового участника с нормальной плотностью нервных волокон (стрелки) и (В) пациента с диабетической полинейропатией, у которого заметно снижена плотность нервных волокон (стрелка) и количество клеток Лангерганса (короткие стрелки).

вы. Боль воспринимается сначала как ощущение укола (активация Аδ), а затем как тупое чувство жжения (активация С-волокон). Хотя ПВЛ обладает высокой чувствительностью (в диапазоне 70–80 %) при НТВ [167, 168], в мире мало учреждений, предлагающих лазерное исследование [168]. Учитывая простоту применения, ПВЛ предложены в качестве альтернативы биопсии кожи при диабете, связанном с НТВ [167].

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СЕНСОРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) может дать доказательства повреждения тонких нервных волокон на основании измерения аномальных порогов чувствительности, и так как аномальные результаты КСТ коррелируют с отклонениями ПИЭНВ [169, 170]. КСТ имеет несколько ограничений, таких как невозможность дифференцировать заболевание центральной и периферической нервной системы, необходимость в кооперации и внимании участника и тот факт, что на результаты легко влияют другие факторы. Таким образом, этот метод не следует применять изолированно и необходимо интерпретировать в контексте клинической ситуации и в сочетании с другими исследованиями [54, 171–174].

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ РОГОВИЦЫ

Конфокальная микроскопия роговицы — дополнительный диагностический инструмент, позволяющий визуализировать периферические нервы ро-

говицы и коррелирующий с ПИЭНВ (рис. 2). В этой неинвазивной технике используется сочетание длины нервных волокон роговицы, плотности нервных ветвей и плотности нервных волокон для оценки нервного сплетения роговицы [175, 176]. Показано, что метод обнаруживает ранние повреждения тонких нервных волокон при многих нарушениях [175, 177–182]. Эта техника имеет преимущества перед биопсией кожи, так как является быстрой и неинвазивной, однако она пока не стала широкодоступной. Корреляция со стадией болезни у любого пациента лишь незначительная и имеет ограниченную применимость в клинической практике [183–185]. Недавнее исследование почти 1000 пациентов с диабетом 1 и 2 типа показало диагностическую валидность конфокальной микроскопии роговицы с использованием оптимального порога 12,5 мм/мм² для автоматического определения длины роговичного нерва при диабете 1 типа (73 % чувствительность, 69 % специфичность) и 12,3 мм/мм² для диабета 2 типа (69 % чувствительность, 63 % специфичность) [176]. При рассмотрении всей когорты нижний порог для автоматического определения длины роговичного нерва 8,6 мм/мм² может позволить включить диабетическую полинейропатию в список возможных диагнозов, а верхний порог 15,3 мм/мм² может позволить исключить ее (88 % специфичность, 88 % чувствительность). То, как эти исследования будут внедряться в клиническую практику, и их роль как меры результата клинического исследования еще предстоит установить [176].

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Исследования вегетативной нервной системы могут помочь в диагностике НТВ, особенно при наличии вегетативной дисфункции [186]. Исследование судомоторной функции в качестве меры вегетативной функции можно оценить путем оценки потения как механизма терморегуляции, количественного теста, вызванного судомоторного аксон-рефлекса (QSART) или более новых техник, таких как электрохимическая оценка проводимости кожи [187]. Исследования дают основания полагать, что эти методы исследования вегетативной нервной системы дают ограниченную дополнительную диагностическую информацию при обнаружении патологии в биоптатах кожи [188].

Количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса

Количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса представляет собой метод оценки постганглионарной судомоторной функции путем измерения локального выделения пота в определенных участках (предплечье, дистальные и проксимальные части ноги и стопа) в ответ на ионофорез 10 % ацетилхолина. Показано, что аномальные результаты QSART коррелируют со снижением ПИЭНВ [189]. Однако недавнее проспективное исследование умеренного размера показало, что добавление QSART к измерениям ПИЭНВ незначительно повышает диагностическую значимость при НМВ [188]. Ограничения QSART включают техническую сложность исследования, стоимость оборудования и доступность [187].

Исследование потения как механизма терморегуляции (TST = thermoregulatory sweat testing; тест на терморегуляцию)

Исследование потения как механизма терморегуляции оценивает характер потения тела с помощью индикаторного красителя при контролируемой влажности и нагреве, обычно в течение 70 минут. Эта техника активирует периферическую судомоторную функцию посредством центральных автономных путей. Преимущества этого метода включают топографический анализ аномалий потения и оценку как пре-, так и постганглионарной судомоторной функции (если другие исследования не выявили отклонений при преганглионарных поражениях). Однако этот тест технически сложен, требует терпения от пациента и не является широкодоступным [187]. Недавнее ретроспективное исследование дает основания полагать, что новая техника термальной визуализации форсированного охлаждения за счет

испарения по результатам соответствует стандартной технике с порошкообразным индикатором и эффективнее [190].

Электрохимическое измерение проводимости кожи

Электрохимическое измерение проводимости кожи описано в нескольких небольших исследованиях как неинвазивный, надежный маркер функции потения и НМВ [191–193]. Проводится электрическая стимуляция судомоторных волокон ладоней и подошв постоянным током низкого напряжения, что, в свою очередь, активирует потовые железы. Однако недавний крупный систематический обзор установил, что доказательства в пользу применения этой техники ограничены и в целом низкого качества; кроме того, оценку результатов потенциально затрудняют технические факторы, непоследовательные нормативные значения и систематическая погрешность, связанная с финансированием [194].

Стимулированная морщинистость кожи

Стимулированная морщинистость кожи — это обратимая волнообразность поверхности кожи, опосредованная постганглионарными симпатическими волокнами. Она исследуется путем погружения участков кожи (гладкая кожа без волосков, например, на ладонях и подошвах) в воду или воздействия EMLA (эвтектическая смесь местных анестетиков) [195, 196]. Показано, что это коррелирует с ПИЭНВ у пациентов с чувствительной полинейропатией [195, 197], а чувствительность сравнима с другими методами исследования на диабетическую нейропатию [196].

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

У большинства пациентов с сенсорной нейропатией нейровизуализация неинформативна, однако в отдельных ситуациях МРТ может дать некоторую дополнительную диагностическую информацию. В небольших сериях случаев у пациентов с сенсорными нейропатиями показаны продольные протяженные очаги без усиления контраста в дорсальных столбах, указывающие на дегенерацию центральных афферентных соединений между ГДК и дорсальными столбами [198]. Небольшая серия случаев ХИСП дает основания полагать, что отклонения при МРТ, такие как увеличение нервных корешков или усиление контраста, могут быть диагностически информативными у пациентов с нормальными результатами оценки нервной проводимости [125]. У пациентов с синдромом поражения задне-боковых рогов и сенсорной дисфункцией в результате нарушения дор-

сальных столбов МРТ часто показывает усиление в режимах T2 и FLAIR на уровне дорсальных столбов.

Ультразвуковое исследование нервов и мышц (УЗИ)

УЗИ нервов и мышц — перспективный инструмент, особенно информативный при иммуноопосредованных смешанных сенсорных и двигательных демиелинизирующих полинейропатиях и нейропатиях вследствие защемления, при которых можно обнаружить локальное утолщение нерва. Обнаружено, что в популяции пациентов с НТВ икроножный нерв имеет большее поперечное сечение по сравнению со здоровыми [199]. В настоящее время большинство экспертов рекомендуют УЗИ нервов и мышц для пациентов с чисто сенсорной полинейропатией, хотя эта область остается открытой для будущих исследований [200].

БИОПСИЯ ТКАНЕЙ

Биопсия кожи

Рекомендации Европейской Федерации неврологических обществ / Общества по изучению периферических нервов и многочисленные исследования поддерживают биопсию кожи для оценки IEFND, и это считается золотым стандартом патологической диагностики НТВ (рис. 5) [201]. Это воспроизводимая и надежная техника со специфичностью более 90 %, чувствительностью, близкой к 80 %, и хорошей прогностической значимостью положительного и отрицательного результата [1, 2, 202–204]. Проведено много крупных когортных исследований для установления нормативных значений ПИЭНВ для дистальных отделов нижней конечности, так как известно, что возраст, этническая принадлежность и пол способствуют вариативности [202, 203, 205]. Недавнее долгосрочное исследование типа случай-контроль показало, что частота снижения ПИЭНВ в проксимальных и дистальных участках биопсии сходна независимо от причины, что говорит в пользу процесса, независимого от протяженности волокон [41]. Предложены диагностические критерии НТВ, чтобы включать пациентов в клинические исследования. В Приложении 1 показано сравнение критериев 2008 и критериев 2017 Blackmore и Siddiqui (которые не требуют биопсии кожи) [206, 207]. В простых случаях НТВ, когда диагноз подтверждается типичными данными анамнеза и клинического осмотра, в биопсии кожи часто нет необходимости, и необходимы дополнительные исследования для изучения точной роли биопсии кожи в клинической практике.

В целом, биопсия нервов не требуется для постановки диагноза сенсорной полинейропатии, хотя многие из нарушений, обсуждающихся в этом обзор

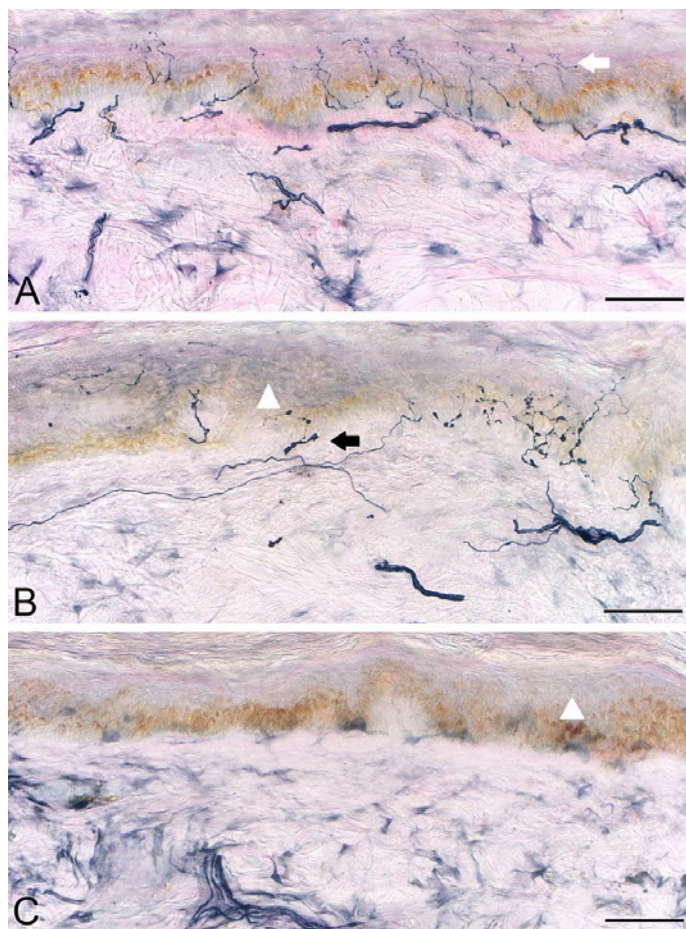


Рис. 5. Биопсия кожи (планки шкалы соответствуют 50 мкм). (А) Здоровые испытуемые с нормальной плотностью внутридермальных нервных волокон (белые стрелки). (В) Пациент с диабетической полинейропатией, у которого снижена плотность внутридермальных нервных волокон (белые короткие стрелки) и набухание аксонов (черная стрелка), частые изменения у таких пациентов. (С) Пациент с диабетической полинейропатией и сильно сниженной плотностью внутридермальных нервных волокон (белые короткие стрелки).

ре, имеют характерные гистологические особенности. При сенсорной ХВДП биопсия нерва позволяет обнаружить признаки демиелинизации, включая гипомиелинизированные волокна при световой микроскопии и утолщения в форме луковиц, а также инфильтрацию интерстициальной ткани мононуклеарными клетками [123]. У пациентов с нейропатиями с антителами к MAG имеются признаки демиелинизации и отложений моноклональных IgM и C3d на миелиновых оболочках [208]. Исследования ультраструктуры показывают расширение миелиновых пластинок из-за M-белка и активированных белков комплемента, которые располагаются вместе с MAG в этих областях [208–212]. Хотя диагноз сенсорной нейропатии считается «окончательным» только при наличии патологических доказательств дегенерации ГДК, биопсия ГДК не рекомендуется из-за связанных с этим осложнений [45, 161].

Приложение 1.

Предложенные диагностические критерии для нейропатии тонких волокон

Критерии 2008 г. Devigili и соавт. [203]

Диагноз НТВ требует соответствия как минимум двум из следующих критериев:

- Клинические признаки нарушения тонких волокон (потеря чувствительности к уколам и воздействию тепла, гипералгезия или аллодиния, или их сочетание) с распределением, характерным для периферической нейропатии.
- Аномальный порог восприятия тепла или охлаждения (или обоих) стопы при КСТ.
- Снижение ПИЭНВ в дистальной части конечности.

Критерии 2017 г. Blackmore and Siddiqi [207]

- Определенная НТВ: отклонения при неврологическом обследовании (нарушение восприятия боли или термического воздействия) и любые два из QSART, КСТ или ВСР.
- Вероятная НТВ: отклонения при неврологическом исследовании и что-либо из QSART, КСТ или ВСР.
- Возможная НТВ: отклонения при неврологическом исследовании или QSART или КСТ.

Сокращения: ВСР = вариабельность сердечного ритма; ПИЭНВ = плотность интраэпидермальных нервных волокон; НТВ = нейропатия тонких волокон; QSART = количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса; КСТ = количественное сенсорное тестирование

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЕКУЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кроме НТВ, связанной с диабетом и предиабетом, обсуждающиеся сенсорные полинейропатии относительно редки и общепризнанного специфического лечения не существует. В ранних клинических исследованиях физические упражнения представлялись перспективным средством лечения НТВ, связанной с нарушением регуляции глюкозы. В проспективных рандомизированных исследованиях физические упражнения приводили к повышению ПИЭНВ у пациентов с диабетом, но не с нейропатией [246, 247]. Небольшое проспективное предварительное исследование при диабетической нейропатии также показало, что физические упражнения способны облегчить боль [248].

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Нейропатическая боль и позитивные нарушения чувствительности вносят большой вклад в заболеваемость, связанную с сенсорной полинейропатией. Большинство исследований были посвящены лечению болезненной нейропатии на фоне диабета или химиотерапии. В крупном метаанализе, опубликованном в 2015 г., обновлены рекомендации по фармакологическому лечению нейропатической боли [256]. В этом обзоре представлены доказательства в пользу применения ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), прегабалина и габапентина, трициклических антидепрессантов (ТЦА), опиоидов, ботулинического токсина и капсаицина от умеренного до высокого качества. ИОЗСН, ТЦА, габапентин и прегабалин получили сильные рекомендации и предложены в качестве препаратов первой линии, тогда как рекомендации в пользу местного капсаицина или лидокаина и трамадола были слабее, и они предложены в качестве препаратов второй линии. Сильные опиоиды и ботулинический токсин А рекомендованы в качестве препаратов третьей линии.

В недавнем крупном ретроспективном систематическом обзоре 106 рандомизированных контролируемых исследований оценивалось влияние различных препаратов на боль и качество жизни при диабетической нейропатии. Установлено, что противосудорожные препараты, включая прегабалин и оксакарбазепин; ИОЗСН, включая дулоксетин и венлафаксин; ТЦА; атипичные опиоиды, включая трамадол и тапентадол; и ботулинический токсин А эффективнее плацебо. Сила доказательств в пользу ИОЗСН была оценена как умеренная, а в пользу остальных перчисленных препаратов — как низкая. В обзоре сделано заключение, что другие распространенные препараты, включая габапентин, местный капсаицин, типичные опиоиды, декстрометорфан и мексилетин, не эффективнее чем плацебо [257]. При сравнении доз начальной стандартной монотерапии дулоксетин в дозе 60 мг/сут. эффективнее прегабалина в дозе 300 мг/сут. ($P < 0,01$) [258]. Эффективность дулоксетина выше чем у прегабалина, но существуют серьезные опасения по поводу их безопасности, особенно при длительном применении [259, 260]. При сравнении опиоидов с неопиоидными альтернативами эффективность в плане снижения боли и улучшения физического функционирования представляется сходной [261].

Комментарий главного редактора

Роль антихолинэстеразных препаратов

До недавнего времени антихолинэстеразные препараты при периферических поражениях нервной системы рассматривались лишь в аспекте улучшения нервно-мышечной передачи [1]. Однако, за последние десятилетия накоплено достаточно данных об их плеiotропных эффектах.

В клинических исследованиях препарата Нейромидин® (МНН Ипидакрин), обнаружено влияние не только на улучшение двигательной активности и М-ответа по данным ЭНМГ, но уменьшение сенсорных нарушений и ускорение проведения нервного импульса по сенсорным волокнам, что было до недавнего времени необъяснимо.

Так, в исследовании пациентов с дискогенной поясничной радикулопатией наблюдалось значимое уменьшение сенсорных расстройств и ускорение проведения нервного импульса по сенсорным волокнам на фоне комплексной терапии, включавшей Нейромидин® [2].

В исследованиях пациентов с диабетической полинейропатией также было продемонстрировано улучшение вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности на фоне применения Нейромидина® в составе комплексного лечения [3, 4].

В экспериментальном исследовании влияния ипидакрина на нервную передачу по срединному нерву в условиях искусственной компрессии была показана большая восприимчивость к препарату именно сенсорных волокон срединного нерва, что выражалось в увеличении амплитуды ответа и СПИ [5]. Аналогичные результаты получены в исследовании фокальных нейропатий, где на фоне применения Нейромидина® получена выраженная положительная динамика купирования синдромов заболевания (онемение, болевой синдром) и улучшение показателей ЭНМГ, в первую очередь по сенсорным волокнам [6].

Вышеописанные эффекты ингибитора холинэстеразы Нейромидина® можно объяснить с позиции накопленных в последнее время данных о роли холинергической системы в регуляции передачи нервного импульса по периферическим нервам и их регенерации.

Была обнаружена консолидирующая роль М2-мускариновых рецепторов в контроле пролиферации и дифференцировки Шванновских клеток в сторону промиелинового фенотипа, то есть стимуляции ремиелинизации. Более того, обнаружено, что на фоне повышения концентрации ацетилхолина увеличивается продукция фактора роста нервов, что может играть ключевую роль в регенерации при аксональных повреждениях. В то же время обнаружено, что на поврежденных Шванновских клетках увеличивается экспрессия 7-никотиновых рецепторов, участвующих в процессах модуляции воспаления и нейрорегенерации [7, 8]. Все эти данные говорят о центральной роли ацетилхолина и холинергических рецепторов в дифференцировке и пластичности Шванновских клеток, таким образом объясняя позитивную роль антихолинэстеразных средств, в частности Нейромидина®, в регенерации периферической нервной системы.

Более того, было показано, что активация рецепторов ацетилхолина на Шванновских клетках способна изменять возбудимость аксонов, ускоряя проведение нервного импульса [9].

Таким образом, позитивная роль в восстановлении чувствительности при периферических нейропатиях, в том числе полинейропатиях, а также улучшение показателей электронейромиографии по сенсорным волокнам при применении препарата Нейромидин®, можно объяснить повышением концентрации ацетилхолина в нервной ткани, что запускает и ускоряет процессы нейрорегенерации и стимулирует нервную проводимость.

Литература

1. Hobbiger, F. (1976). Pharmacology of Anticholinesterase Drugs. In: Zaimis, E., MacLagan, J. (eds) Neuromuscular Junction. Handbuch der experimentellen Pharmakologie / Handbook of Experimental Pharmacology, vol 42. Springer, Berlin, Heidelberg
2. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий / С. А. Живолупов, М. Н. Воробьева, И. Н. Самарцев, Н. А. Рашидов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 25-31
3. Дзяк Л.А., Шульга А.Н., Цуркаленко Е.С. Эффективность применения нейромидина в лечении диабетической полинейропатии // Український вісник психоневрології. — 2007. — т. 15, № 2. — с. 135-138.
4. Ромейко Д.И. с соавт. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полинейропатии. Медицинские новости. – 2009 – №6. – С. 82-85
5. Влияние ипидакрина (нейромидин) на электронейромиографические показатели в условиях искусственной компрессии (клинико-инструментальное исследование) / Е. В. Бахтерева, В. А. Широков, Е. Л. Лейдерман [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 1. – С. 25-28.
6. Широков, В. А. Фокальные нейропатии: новые возможности лекарственной терапии / В. А. Широков, Е. В. Бахтерева, Е. Л. Лейдерман // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 6. – С. 49-52.
7. Wessler, I.; Kilbinger, H.; Bittinger, F.; Unger, R.; Kirkpatrick, C.J. The non-neuronal cholinergic system in humans: Expression, function and pathophysiology. Life Sci. 2003, 72, 2055–2061.
8. Kume, T.; Takada-Takatori, Y. Nicotinic Acetylcholine receptor signaling: Roles in neuroprotection. In Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection; Akaike, A., Shimohama, S., Misu, Y., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2018; Chapter 4.
9. Verdijan EE, Allakhverdiev ES, Maksimov GV. Study of the Peripheral Nerve Fibers Myelin Structure Changes during Activation of Schwann Cell Acetylcholine Receptors. PLoS One. 2016 Jul 25;11(7):e0158008.

Выводы

Полинейропатии с нарушением чувствительности представляют собой неоднородные состояния с четкими клиническими фенотипами, определяемыми типом затронутых нервных волокон и клиническим течением патологического процесса. Хотя многие из нейропатий тонких волокон с преобладанием боли и нейропатий крупных волокон с преобладанием атаксии относительно редки, общей характеристикой рассмотренных нейропатий является потенциальная излечимость и даже обратимость. Очень важно распознать эти характерные проявления, чтобы можно было начать лечение прежде, чем возникнут необратимые повреждения нервов.

Литература

1. 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;16:934-44. 10.1016/S1474-4422(17)30329-0. pmid:29029847.
2. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve* 2016;53:671-82. 10.1002/mus.25082. pmid:26872938.
3. Grant G. The 1932 and 1944 Nobel Prizes in physiology or medicine: rewards for ground-breaking studies in neurophysiology. *J Hist Neurosci* 2006;15:341-57. 10.1080/09647040600638981. pmid:16997762.
4. Centers for Disease Control and Prevention USD of H and HS. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report. 2017. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
5. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:143-59. 10.1007/s11940-011-0113-1 pmid:21274758.
6. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:747-87. 10.1016/j.ecl.2013.06.001 pmid:24286949.
7. Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1480-1. 10.2337/diacare.28.6.1480 pmid:15920071.
8. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-4. 10.1007/BF00400697 pmid:8458529.
9. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-24. 10.1212/WNL.43.4.817 pmid:8469345.
10. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A. KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain* 2009;13:582-7. 10.1016/j.ejpain.2008.07.007. pmid:18782673.
11. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400. 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x pmid:19207236.
12. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis* 2017;14:E24. 10.5888/pcd14.160287 pmid:28301314.
13. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67. 10.1016/S0140-6736(13)60680-7 pmid:24090799.
14. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr., Malierik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-41. 10.1093/oxfordjournals.aje.a009096 pmid:9012596.
15. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest* 2011;139:144-50. 10.1378/chest.10-0413 pmid:20595459.
16. Hoitsma E, Marziani M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6. 10.1016/S0140-6736(02)08912-2 pmid:12086764.
17. Tavee J, Culver D. Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:201-6. 10.1007/s11916-011-0180-8. pmid:21298560.
18. Heijl L, Niesters M, Swartjes M, et al. Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med* 2012;18:1430-6. 10.2119/molmed.2012.00332. pmid:23168581.
19. Oudejans LC, Niesters M, Brines M, Dahan A, van Velzen M. Quantification of small fiber pathology in patients with sarcoidosis and chronic pain using cornea confocal microscopy and skin biopsies. *J Pain Res* 2017;10:2057-65. 10.2147/JPR.S142683 pmid:28894389.
20. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Consequences of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:727-37. 10.1016/j.ccm.2015.08.013 pmid:26593145.
21. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1983-9. 10.1136/annrheumdis-2014-205375 pmid:24938285.
22. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. *RMD Open* 2016;2:e000179. 10.1136/rmdopen-2015-000179 pmid:27110384.
23. Collin SM, Bakken IJ, Nazareth I, Crawley E, White PD. Trends in the incidence of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in the UK, 2001-2013: a Clinical Practice Research Datalink study. *J R Soc Med* 2017;110:231-44. 10.1177/0141076817702530 pmid:28358988.
24. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37:1527-39. 10.1007/s00296-017-3725-2 pmid:28447207.
25. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013;136:1857-67. 10.1093/brain/awt053. pmid:23474848.
26. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 2013;154:2310-6. 10.1016/j.pain.2013.06.001. pmid:23748113.
27. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of trans-thyretin familial amyloid polyneuropathy in Portugal: a nationwide study. *Neuroepidemiology* 2018;51:177-82. 10.1159/000490553 pmid:30153683.
28. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care* 2017;23(Suppl):S107-12. pmid:28978215.
29. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merckies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy—a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol* 2018;25:348-55. 10.1111/ene.13508. pmid:29112785.
30. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn H-S, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26-39. 10.1002/ana.22485 pmid:21698661.
31. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123-33. 10.1159/000324710 pmid:21422765.
32. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-27. 10.1016/S0140-6736(16)00339-1 pmid:26948435.
33. Teener JW. Miller Fisher's syndrome. *Semin Neurol* 2012;32:512-6. 10.1055/s-0033-1334470. pmid:23677659.
34. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, Bankart J, Gosalakal JA. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009;39:432-8. 10.1002/mus.21206 pmid:19260065.
35. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;73:39-45. 10.1212/WNL.0b013e3181aaea47 pmid:19564582.
36. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:2-13. 10.1111/jns.12053. pmid:24612201.
37. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:50-6. 10.1111/j.1529-8027.2010.00251.x pmid:20433605.
38. Dalakas MC. Rituximab in anti-MAG neuropathy: More evidence for efficacy and more predictive factors. *J Neurol Sci* 2017;377:224-6. 10.1016/j.jns.2017.04.016 pmid:28477700.
39. Antoine J-C, Camdessanché J-P. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2017;30:513-20. 10.1097/WCO.0000000000000475 pmid:28682959.
40. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* 2009;76:297-305. 10.3949/ccjm.76a.08070. pmid:19414545.
41. 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;73:684-90. 10.1001/jamaneurol.2016.0057. pmid:27065313.
42. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther* 2018;40:828-49. 10.1016/j.clinthera.2018.04.001. pmid:29709457.

43. Truini A, Spallone V, Morganti R, et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain* 2018;159:2658-66. 10.1097/j.pain.0000000000001378. PMID:30161042.
44. Gwathmey KG. Sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2016;53:8-19. 10.1002/mus.24943. PMID:26467754.
45. Kuntzer T, Antoine J-C, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuropathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve* 2004;30:255-68. 10.1002/mus.20100. PMID:15318336.
46. Camdessanché J-P, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuropathy: a case-control study. *Brain* 2009;132:1723-33. 10.1093/brain/awp136. PMID:19506068.
47. Riggins S, England JD. Ataxias related to sensory neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2012;103:605-17. 10.1016/B978-0-444-51892-7.00043-7. PMID:21827921.
48. Cho TA, Bhattacharyya S. Approach to Myelopathy. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24(2, Spinal Cord Disorders):386-406. 10.1212/CON.0000000000000583. PMID:29613892.
49. Levine TD. Small fiber neuropathy: disease classification beyond pain and burning. *J Cent Nerv Syst Dis* 2018;10:1179573518771703. 10.1177/1179573518771703. PMID:29706768.
50. Peters MJH, Bakkers M, Merckies ISJ, Hoeijmakers JGJ, van Raak EPM, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 2013;81:1356-60. 10.1212/WNL.0b013e3182a8236e. PMID:23997150.
51. Hoffman EM, Staff NP, Robb JM, St Sauver JL, Dyck PJ, Klein CJ. Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology* 2015;84:1644-51. 10.1212/WNL.0000000000001492. PMID:25832668.
52. Visser NA, Notermans NC, Linszen RSN, van den Berg LH, Vrancken AFJE. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015;84:259-64. 10.1212/WNL.0000000000001160. PMID:25503982.
53. Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM, Brannagan TH 3rd. Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy". *Muscle Nerve* 2016;53:856-61. 10.1002/mus.24969. PMID:26561790.
54. Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merckies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24:19-33. 10.1111/jns.12298. PMID:30569495.
55. Lang M, Treister R, Oaklander AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol* 2016;263:2515-27. 10.1007/s00415-016-8270-5. PMID:27730378.
56. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54. 10.2337/dc16-2042. PMID:27999003.
57. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:2867-73. 10.2337/diabetes.52.12.2867. PMID:14633845.
58. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, et al. Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance. Implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988;37:60-4. 10.2337/diab.37.1.60. PMID:3335278.
59. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014;126:109-22. 10.1016/B978-0-444-53480-4.00009-6. PMID:25410218.
60. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-11. 10.1212/WNL.60.1.108. PMID:12525727.
61. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006;63:1075-9. 10.1001/archneur.63.8.noc50336. PMID:16769858.
62. Bongaerts BWC, Rathmann W, Kowall B, et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2012;35:1891-3. 10.2337/dc11-2028. PMID:22751964.
63. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG Survey. *Diabetes Care* 2012;35:584-91. 10.2337/dc11-1421. PMID:22355020.
64. Pourhamidi K, Dahlin LB, Englund E, Rolandsson O. No difference in small or large nerve fiber function between individuals with normal glucose tolerance and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2013;36:962-4. 10.2337/dc12-1331. PMID:23223347.
65. Ylitalo KR, Herman WH, Harlow SD. Serial anthropometry predicts peripheral nerve dysfunction in a community cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:145-51. 10.1002/dmrr.2367. PMID:23161607.
66. Gordon Smith A, Robinson Singleton J. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2006;242:9-14. 10.1016/j.jns.2005.11.020. PMID:16448668.
67. Gordon Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17(Suppl 2):15-21. 10.1111/j.1529-8027.2012.00390.x. PMID:22548618.
68. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225-8. 10.1002/mus.1136. PMID:11494277.
69. Kassardjian CD, Dyck PJB, Davies JL, Carter RE, Dyck PJ. Does prediabetes cause small fiber sensory polyneuropathy? Does it matter? *J Neurol Sci* 2015;355:196-8. 10.1016/j.jns.2015.05.026. PMID:26049659.
70. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2354-66. 10.1210/jc.2011-0246. PMID:21697254.
71. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294-9. 10.2337/dc06-0224. PMID:16732011.
72. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2013;27:436-42. 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.003. PMID:23731827.
73. Burns TM, Dyck PJB, Aksamit AJ, Dyck PJ. The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases. *J Neurol Sci* 2006;244:77-87. 10.1016/j.jns.2006.01.014. PMID:16524595.
74. Bakkers M, Merckies ISJ, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73:1142-8. 10.1212/WNL.0b013e3181bacf05. PMID:19805731.
75. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z, Thompson N, Parambil J, Culver DA. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med* 2017;126:135-8. 10.1016/j.rmed.2017.03.011. PMID:28318820.
76. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun* 2012;39:27-33. 10.1016/j.jaut.2012.01.003. PMID:22318209.
77. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 2010;16:287-97. 10.1097/NRL.0b013e3181e5e59f. PMID:20827117.
78. Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-34. 10.1093/brain/awh605. PMID:16049042.
79. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol* 2014;14:14-22. 10.1136/practneurol-2013-000651. PMID:24307005.
80. Liu X, Treister R, Lang M, Oaklander AL. IVIg for apparently autoimmune small-fiber polyneuropathy: first analysis of efficacy and safety. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617744484. 10.1177/1756285617744484. PMID:29403541.
81. Patićoff J, Valovska A, Nedeljkovic SS, Oaklander AL. Defining a treatable cause of erythromelalgia: acute adolescent autoimmune small-fiber axonopathy. *Anesth Analg* 2007;104:438-41. 10.1213/01.ane.0000252965.83347.25. PMID:17242106.
82. Gorson KC, Ropper AH. Idiopathic distal small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:376-82. 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00150.x. PMID:8610490.
83. Dabby R, Gilad R, Sadeh M, Lampl Y, Watenberg N. Acute steroid responsive small-fiber sensory neuropathy: a new entity? *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:47-52. 10.1111/j.1085-9489.2006.00062.x. PMID:16519781.
84. Yuki N, Chan AC, Wong AHY, et al. Acute painful autoimmune neuropathy: A variant of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2018;57:320-4. 10.1002/mus.25738. PMID:28667708.
85. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merckies IS, Waxman SG. Small-fiber neuropathies—advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012;8:369-79. 10.1038/nrneuro.2012.97. PMID:22641108.
86. Faber CG, Lauria G, Merckies ISJ, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:19444-9. 10.1073/pnas.1216080109. PMID:23115331.
87. Huang J, Han C, Estacion M, et al. PROPANE Study Group. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. *Brain* 2014;137:1627-42. 10.1093/brain/awu079. PMID:24776970.
88. Waxman SG, Merckies ISJ, Gerrits MM, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol* 2014;13:1152-60. 10.1016/S1474-4422(14)70150-4. PMID:25316021.
89. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol* 2018;265:976-83. 10.1007/s00415-017-8708-4. PMID:29249054.
90. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat* 2014;35:E2403-12. 10.1002/humu.22619. PMID:25044787.
91. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-97. 10.1016/S1474-4422(11)70246-0. PMID:22094129.
92. Oaklander AL, Klein MM. Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics* 2013;131:e1091-100. 10.1542/peds.2012-2597. PMID:23478869.
93. Lawson VH, Grewal J, Hackshaw KV, Mongioli PC, Stino AM. Fibromyalgia syndrome and small fiber, early or mild sensory polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;58:625-30. 10.1002/mus.26131. PMID:29572887.
94. Farhad K, Oaklander AL. Fibromyalgia and small-fiber polyneuropathy: What's in a name? *Muscle Nerve* 2018;58:611-3. 10.1002/mus.26179. PMID:29938813.

95. Lodahl M, Treister R, Oaklander AL. Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy. *Pain Rep* 2017;3:e633. 10.1097/PR9.0000000000000633. pmid:29430562.
96. Leinders M, Doppler K, Klein T, et al. Increased cutaneous miR-let-7d expression correlates with small nerve fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2016;157:2493-503. 10.1097/j.pain.0000000000000668. pmid:27429177.
97. Saperstein DS, Levine TD, Levine M, Hank N. Usefulness of skin biopsies in the evaluation and management of patients with suspected small fiber neuropathy. *Int J Neurosci* 2013;123:38-41. 10.3109/00207454.2012.723652. pmid:22947232.
98. Asbury AK. Diagnostic considerations in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981;9(Suppl):1-5. 10.1002/ana.410090703 pmid:7224610.
99. Windebank AJ, Blexrud MD, Dyck PJ, Daube JR, Karnes JL. The syndrome of acute sensory neuropathy: clinical features and electrophysiologic and pathologic changes. *Neurology* 1990;40:584-91. 10.1212/WNL.40.4.584 pmid:2157173.
100. Oh SJ, LaGanke C, Claussen GC. Sensory Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;56:82-6. 10.1212/WNL.56.1.82 pmid:11148240.
101. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-6. 10.1212/WNL.56.8.1104 pmid:11320188.
102. Schabet M. Miller Fisher syndrome. *Pract Neurol* 2009;9:289-91. 10.1136/jnnp.2009.182113. pmid:19762889.
103. Weiss JA, White JC. Correlation of 1a afferent conduction with the ataxia of Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 1986;9:327-32. 10.1002/mus.880090408. pmid:3713737.
104. Kornberg AJ, Pestronk A, Blume GM, Lopate G, Yue J, Hahn A. Selective staining of the cerebellar molecular layer by serum IgG in Miller-Fisher and related syndromes. *Neurology* 1996;47:1317-20. 10.1212/WNL.47.5.1317 pmid:8909449.
105. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-27. 10.1002/mus.20835. pmid:17657801.
106. Jacobs BC, Endtz H, van der Meché FG, Hazenberg MP, Achtereekte HA, van Doorn PA. Serum anti-GQ1b IgG antibodies recognize surface epitopes on *Campylobacter jejuni* from patients with Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1995;37:260-4. 10.1002/ana.410370218. pmid:7531419.
107. Jacobs BC, Hazenberg MP, van Doorn PA, Endtz HP, van der Meché FG. Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barré or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997;175:729-33. 10.1093/infdis/175.3.729 pmid:9041356.
108. Schwerer B. Antibodies against gangliosides: a link between preceding infection and immunopathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *Microbes Infect* 2002;4:373-84. 10.1016/S1286-4579(02)01550-2 pmid:11909748.
109. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1987;37:1493-8. 10.1212/WNL.37.9.1493 pmid:2819783.
110. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014;10:537-44. 10.1038/nrneur.2014.138. pmid:25072194.
111. Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. *Muscle Nerve* 2014;49:629-35. 10.1002/mus.24192. pmid:24477718.
112. Rojas-García R, Querol L, Gallardo E, et al. Clinical and serological features of acute sensory ataxic neuropathy with antiganglioside antibodies. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:158-68. 10.1111/j.1529-8027.2012.00407.x. pmid:22734901.
113. Richter RB. The ataxic form of polyradiculoneuritis (Landry-Guillain-Barre syndrome). Clinical and pathologic observations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1962;21:171-84. 10.1097/00005072-196204000-00001 pmid:14492053.
114. Yuki N, Susuki K, Hirata K. Ataxic Guillain-Barré syndrome with anti-GQ1b antibody: relation to Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2000;54:1851-3. 10.1212/WNL.54.9.1851 pmid:10802797.
115. Ito M, Matsuno K, Sakamoto Y, Hirata K, Yuki N. Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:294-9. 10.1136/jnnp.2010.222836. pmid:21252265.
116. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1928-34. 10.1016/j.clinph.2013.03.025. pmid:23639374.
117. Garcia-Santibanez R, Zaidman CM, Sommerville RB, et al. CANOMAD and other chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies (CANDA). *J Neurol* 2018;265:1402-9. 10.1007/s00415-018-8853-4. pmid:29633012.
118. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001;124:1968-77. 10.1093/brain/124.10.1968 pmid:11571215.
119. Attarian S, Boucraut J, Hubert AM, et al. Chronic ataxic neuropathies associated with anti-GD1b IgM antibodies: response to IVIg therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:61-4. 10.1136/jnnp.2009.185736. pmid:19726417.
120. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:677-80. 10.1136/jnnp.55.8.677 pmid:1326601.
121. Oh SJ, Joy JL, Sunwoo I, Kuruoglu R. A case of chronic sensory demyelinating neuropathy responding to immunotherapies. *Muscle Nerve* 1992;15:255-6. 10.1002/mus.880150219. pmid:1549147.
122. Simmons Z, Tivakaran S. Acquired demyelinating polyneuropathy presenting as a pure clinical sensory syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:1174-6. 10.1002/(SICI)1097-4598(199609)19:9<1174::AID-MUS16>3.0.CO;2-V. pmid:8761278.
123. Ayrignac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve* 2013;48:727-32. 10.1002/mus.23821. pmid:23424105.
124. Rajabally YA, Wong SL. Chronic inflammatory pure sensory polyradiculoneuropathy: a rare CIDP variant with unusual electrophysiology. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13:149-52. 10.1097/CND.0b013e31822484fb. pmid:22538310.
125. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004;63:1662-9. 10.1212/01.WNL.0000142507.12763.58 pmid:15534252.
126. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-24. 10.1002/1097-4598(200103)24:3<311::AID-MUS1001>3.0.CO;2-A pmid:11353415.
127. Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol* 2011;18:899-905. 10.1111/j.1468-1331.2010.03312.x. pmid:21199182.
128. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617746640. 10.1177/1756285617746640. pmid:29403542.
129. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000;54:615-20. 10.1212/WNL.54.3.615 pmid:10680792.
130. Dalakas MC, Terävaäinen H, Engel WK. Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. Incidence and management. *Arch Neurol* 1984;41:711-4. 10.1001/archneur.1984.04050180033012 pmid:6743059.
131. Pedersen SF, Pullman SL, Latov N, Brannagan TH 3rd. Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. *Muscle Nerve* 1997;20:38-44. 10.1002/(SICI)1097-4598(199701)20:1<38::AID-MUS5>3.0.CO;2-I pmid:8995581.
132. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994;117:941-7. 10.1093/brain/117.5.941 pmid:7953603.
133. Lupu VD, Mora CA, Dambrosia J, Meer J, Dalakas M, Floeter MK. Terminal latency index in neuropathy with antibodies against myelin-associated glycoproteins. *Muscle Nerve* 2007;35:196-202. 10.1002/mus.20678. pmid:17068765.
134. Monaco S, Bonetti B, Ferrari S, et al. Complement-mediated demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:649-52. 10.1056/NEJM199003083221002. pmid:1689461.
135. Antoine J-C, Camdessanché J-P. Paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Presse Med* 2013;42:e235-44. 10.1016/j.lpm.2013.01.059. pmid:23608019.
136. Taieb G, Renard D, Deverdal M, Honnorat J, Labauge P, Castelnovo G. Pure monomelic sensory neuropathy associated with anti-yo antibodies. *Muscle Nerve* 2012;45:297-8. 10.1002/mus.22168. pmid:22246892.
137. Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, Convers P, Honnorat J, Michel D. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:7-14. 10.1136/jnnp.67.1.7 pmid:10369814.
138. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48. 10.1093/brain/124.6.1138 pmid:11353730.
139. Côté-Mantha E, Savard M. Paraneoplastic anti-HU syndrome associated with uterine tumor. *Can J Neurol Sci* 2012;39:254-5. 10.1017/S0317167100022198 pmid:22506291.
140. Fournier CN, Kalra A, Lachance DH, Zarwan C, Srinivasan J. ANNA-1 (anti-Hu) associated sensory neuropathy with malignant mixed müllerian tumor. *Muscle Nerve* 2013;47:776-7. 10.1002/mus.23764. pmid:23536385.
141. Sano T, Tanaka K, Ito N. Anti-Hu-antibody-associated paraneoplastic neurological syndrome accompanying testicular cancer. *Int J Urol* 2010;17:99. 10.1111/j.1442-2042.2009.02422.x. pmid:20377832.
142. Lukacs S, Szabo N, Woodhams S. Rare association of anti-hu antibody positive paraneoplastic neurological syndrome and transitional cell bladder carcinoma. *Case Rep Urol* 2012;2012:724940. 10.1155/2012/724940. pmid:23320243.

143. Cowley A, Pascoe S. Paraneoplastic subacute sensory neuropathy in association with adenocarcinoma of the prostate. *BMJ Case Rep* 2011;2011:bcr04201114077. 10.1136/bcr.04.2011.4077. pmid:22689835.
144. Matsui T, Hori Y, Nagano H, et al. Poorly differentiated hepatocellular carcinoma accompanied by anti-Hu antibody-positive paraneoplastic peripheral neuropathy. *Pathol Int* 2015;65:388-92. 10.1111/pin.12304 pmid:25941021.
145. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, King P, Claussen GC. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005;116:28-34. 10.1016/j.clinph.2004.07.012. pmid:15589180.
146. Ogawa M, Nishie M, Kurahashi K, Kaimori M, Wakabayashi K. Anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy with upper motor neurone involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1051-3. 10.1136/jnnp.2003.024265 pmid:15201371.
147. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998;51:1146-50. 10.1212/WNL.51.4.1146 pmid:9781545.
148. Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013;136:2563-78. 10.1093/brain/awt193. pmid:23884813.
149. Dalmau J, Graus F, Cheung NK, et al. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer* 1995;75:99-109. 10.1002/1097-0142(19950101)75:1<99::AID-CNCR2820750117>3.0.CO;2-I pmid:7804984.
150. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1990;27:304-15. 10.1002/ana.410270313. pmid:2327738.
151. Damasceno A, França MC Jr, Cury H, Nucci A. Autonomic dysfunction in non-paraneoplastic sensory neuropathy: beyond sensory abnormalities. *J Neurol* 2011;258:231-7. 10.1007/s00415-010-5730-1. pmid:20820798.
152. Mellgren SI, Göransson LG, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2007;34:280-7. 10.1017/S0317167100006697 pmid:17803024.
153. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1461-72. 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00098-5. pmid:24365430.
154. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:185-92. 10.1212/01.wnl.0000336370.51010. a1 pmid:19056666.
155. Bodofsky EB, Carter GT, England JD. Is electrodiagnostic testing for polyneuropathy overutilized? *Muscle Nerve* 2017;55:301-4. 10.1002/mus.25464. pmid:19056666.
156. Kothari MJ, Preston DC, Plotkin GM, Venkatesh S, Shefner JM, Logigian EL. Electromyography: do the diagnostic ends justify the means? *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:947-9. 10.1016/S0003-9993(95)80072-7 pmid:7487436.
157. Kothari MJ, Blakeslee MA, Reichwein R, Simmons Z, Logigian EL. Electrodiagnostic studies: are they useful in clinical practice? *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1510-1. 10.1016/S0003-9993(98)90411-7 pmid:9862291.
158. Cho SC, Siao-Tick-Chong P, So YT. Clinical utility of electrodiagnostic consultation in suspected polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;30:659-62. 10.1002/mus.20119. pmid:15389656.
159. Callaghan BC, Burke JF, Kerber KA, Albers JW, Feldman EL. Electrodiagnostic tests are unlikely to change management in those with a known cause of typical distal symmetric polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2017;56:E25. 10.1002/mus.25713. pmid:28561909.
160. Pereira PR, Viala K, Maisonobe T, et al. Sjögren sensory neuropathy (Sjögren ganglionopathy): long-term outcome and treatment response in a series of 13 cases. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3632. 10.1097/MD.0000000000003632. pmid:27175675.
161. Antoine J-C, Robert-Varvat F, Maisonobe T, et al. French CIDP study group. Testing the validity of a set of diagnostic criteria for sensory neuropathies: a francophone collaborative study. *J Neurol* 2014;261:2093-100. 10.1007/s00415-014-7423-7. pmid:25108558.
162. Zis P, Hadjivassiliou M, Sarrigiannis PG, Barker ASJE, Rao DG. Rapid neurophysiological screening for sensory ganglionopathy: A novel approach. *Brain Behav* 2017;7:e00880. 10.1002/brb3.880. pmid:29299392.
163. Auger RG, Windebank AJ, Lucchinetti CF, Chalk CH. Role of the blink reflex in the evaluation of sensory neuropathy. *Neurology* 1999;53:407-8. 10.1212/WNL.53.2.407. pmid:10430436.
164. Alam T, Barker ASE, Alix JJP, Hadjivassiliou M, Rao DG. Sensory ganglionopathy and the blink reflex: electrophysiological features. *Can J Neurol Sci* 2016;43:385-9. 10.1017/cjn.2015.361. pmid:26795713.
165. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705-19. 10.1016/j.clinph.2008.03.016. pmid:18486546.
166. Clerici AM, Nobile-Orazio E, Mauri M, Squellati FS, Bono GG. Utility of somatosensory evoked potentials in the assessment of response to IVIG in a long-lasting case of chronic immune sensory polyradiculopathy. *BMC Neurol* 2017;17:127. 10.1186/s12883-017-0906-2. pmid:28668085.
167. Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, et al. Diagnostic accuracy of laser-evoked potentials in diabetic neuropathy. *Pain* 2017;158:1100-7. 10.1097/j.pain.0000000000000889. pmid:28267059.
168. Lefaucheur J-P, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin* 2015;45:445-55. 10.1016/j.neucli.2015.09.012. pmid:26596193.
169. Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 2013;154:1807-19. 10.1016/j.pain.2013.05.047. pmid:23742795.
170. Selim MM, Wendelschafer-Crabb G, Hodges JS, et al. Variation in quantitative sensory testing and epidermal nerve fiber density in repeated measurements. *Pain* 2010;151:575-81. 10.1016/j.pain.2010.06.034. pmid:20851518.
171. Maier C, Baron R, Tölle TR, 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;150:439-50. 10.1016/j.pain.2010.05.002. pmid:20627413.
172. Dyck PJ, Dyck PJ, Kennedy WR, et al. Limitations of quantitative sensory testing when patients are biased toward a bad outcome. *Neurology* 1998;50:1213. 10.1212/WNL.50.5.1213 pmid:9595965.
173. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Quantitative sensory testing: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904. 10.1212/01.WNL.0000058546.16985.11 pmid:12654951.
174. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256-9. 10.1016/j.pain.2007.03.030. pmid:17451879.
175. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2009;40:976-84. 10.1002/mus.21383. pmid:19902546.
176. Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, et al. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia* 2018;61:1856-61. 10.1007/s00125-018-4653-8. pmid:29869146.
177. Brines M, Culver DA, Ferdousi M, et al. Corneal nerve fiber size adds utility to the diagnosis and assessment of therapeutic response in patients with small fiber neuropathy. *Sci Rep* 2018;8:4734. 10.1038/s41598-018-23107-w. pmid:29549285.
178. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy. *PLoS One* 2017;12:e0180175. 10.1371/journal.pone.0180175. pmid:28719619.
179. Chen X, Graham J, Dabbah MA, et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care* 2015;38:1138-44. 10.2337/dc14-2422. pmid:25795415.
180. Bucher F, Schneider C, Blau T, et al. Small-fiber neuropathy is associated with corneal nerve and dendritic cell alterations: an in vivo confocal microscopy study. *Cornea* 2015;34:1114-9. 10.1097/ICO.0000000000000535. pmid:26186372.
181. Ferdousi M, Azmi S, Petropoulos IN, et al. Corneal confocal microscopy detects small fibre neuropathy in patients with upper gastrointestinal cancer and nerve regeneration in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10:e0139394. 10.1371/journal.pone.0139394. pmid:26430773.
182. Kemp HI, Petropoulos IN, Rice ASC, et al. Use of corneal confocal microscopy to evaluate small nerve fibers in patients with human immunodeficiency virus. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:795-800. 10.1001/jamaophthalmol.2017.1703. pmid:28594979.
183. Scarr D, Lovblom LE, Lovshin JA, et al. Lower corneal nerve fibre length identifies diabetic neuropathy in older adults with diabetes: results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Diabetologia* 2017;60:2529-31. 10.1007/s00125-017-4439-4. pmid:28971222.
184. Kass-Iliyya L, Javed S, Gosal D, et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1454-60. 10.1016/j.parkreldis.2015.10.019. pmid:26578039.
185. Scarr D, Lovblom LE, Ostrovski I, et al. Agreement between automated and manual quantification of corneal nerve fiber length: Implications for diabetic neuropathy research. *J Diabetes Complications* 2017;31:1066-73. 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.024. pmid:28347694.
186. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009;72:177-84. 10.1212/01.wnl.0000336345.70511.0f. pmid:19056667.

187. Buchmann SJ, Penzlin AJ, Kubasch ML, Illigens BM-W, Siepmann T. Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res* 2019;29:41-53. 10.1007/s10286-018-0530-2. PMID:29737432.
188. Abuzinadah AR, Kluding P, Wright D, et al. Less is more in diabetic neuropathy diagnosis: comparison of quantitative sudomotor axon reflex and skin biopsy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;19:5-11. 10.1097/CND.0000000000000150. PMID:28827483.
189. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001;56:861-8. 10.1212/WNL.56.7.861 PMID:11294922.
190. Carroll MS, Reed DW, Kuntz NL, Weese-Mayer DE. Novel methods of imaging and analysis for the thermoregulatory sweat test. *J Appl Physiol* (1985) 2018;125:755-62. 10.1152/jappphysiol.01086.2017. PMID:29878873.
191. Castro J, Miranda B, Castro I, de Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2222-7. 10.1016/j.clinph.2016.02.013. PMID:27072093.
192. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006;34:57-61. 10.1002/mus.20551. PMID:16718689.
193. Gordon Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511-6. 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.013. PMID:24661818.
194. Rajan S, Campagnolo M, Callaghan B, Gibbons CH. Sudomotor function testing by electrochemical skin conductance: does it really measure sudomotor function? *Clin Auton Res* 2019;29:31-9. 10.1007/s10286-018-0540-0. PMID:29956008.
195. Wilder-Smith EP, Guo Y, Chow A. Stimulated skin wrinkling for predicting intraepidermal nerve fibre density. *Clin Neurophysiol* 2009;120:953-8. 10.1016/j.clinph.2009.03.011. PMID:19375384.
196. Ping Ng KW, Ong JY, Nyein Nyein TD, et al. EMLA-induced skin wrinkling for the detection of diabetic neuropathy. *Front Neurol* 2013;4:126. 10.3389/fneur.2013.00126. PMID:24032026.
197. Teoh HL, Chow A, Wilder-Smith EP. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:835-7. 10.1136/jnnp.2007.140947. PMID:18270233.
198. Birnbaum J, Lalji A, Piccione EA, Izbudak I. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in the evaluation of 3 patients with sensory neuronopathies: Diagnostic assessment, indications of treatment response, and impact of autoimmunity: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8483. 10.1097/MD.00000000000008483. PMID:29245216.
199. Ebadi H, Siddiqui H, Ebadi S, Ngo M, Breiner A, Bril V. Peripheral nerve ultrasound in small fiber polyneuropathy. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:2820-6. 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.011. PMID:26318562.
200. Walker FO, Cartwright MS, Alter KE, et al. Indications for neuromuscular ultrasound: Expert opinion and review of the literature. *Clin Neurophysiol* 2018;129:2658-79. 10.1016/j.clinph.2018.09.013. PMID:30309740.
201. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies Peripheral Nerve Society. 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;17:903-12, e44-9. 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x. PMID:20642627.
202. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:202-7. 10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x. PMID:21040142.
203. Collongues N, Samama B, Schmidt-Mutter C, et al. Quantitative and qualitative normative dataset for intraepidermal nerve fibers using skin biopsy. *PLoS One* 2018;13:e0191614. 10.1371/journal.pone.0191614. PMID:29370274.
204. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:747-58. 10.1111/j.1468-1331.2005.01260.x. PMID:16190912.
205. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, et al. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol* 2016;23:333-8. 10.1111/ene.12842. PMID:26493160.
206. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-25. 10.1093/brain/awn093. PMID:18524793.
207. Blackmore D, Siddiqui ZA. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;18:125-31. 10.1097/CND.0000000000000154. PMID:28221302.
208. Takatsu M, Hays AP, Latov N, et al. Immunofluorescence study of patients with neuropathy and IgM M proteins. *Ann Neurol* 1985;18:173-81. 10.1002/ana.410180203. PMID:2412485.
209. Hays AP, Lee SS, Latov N. Immune reactive C3d on the surface of myelin sheaths in neuropathy. *J Neuroimmunol* 1988;18:231-44. 10.1016/0165-5728(88)90101-4. PMID:2452830.
210. Mendell JR, Sahenk Z, Whitaker JN, et al. Polyneuropathy and IgM monoclonal gammopathy: studies on the pathogenetic role of anti-myelin-associated glycoprotein antibody. *Ann Neurol* 1985;17:243-54. 10.1002/ana.410170305. PMID:2581496.
211. Jacobs JM, Scadding JW. Morphological changes in IgM paraproteinaemic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1990;80:77-84. 10.1007/BF00294225. PMID:2163186.
212. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol* 2014;10:435-46. 10.1038/nrneuro.2014.117. PMID:24980070.
213. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. FAPWTR. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 2011;18(Suppl 1):193-5. 10.3109/13506129.2011.574354072. PMID:21838484.
214. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21. 10.1056/NEJMoa1716153. PMID:29972753.
215. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31. 10.1056/NEJMoa1716793. PMID:29972757.
216. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-67. 10.1001/jama.2013.283815. PMID:24368466.
217. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-92. 10.1212/WNL.0b013e3182661eb1. PMID:22843282.
218. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-6. 10.1212/01.wnl.0000258673.31824.61. PMID:17404197.
219. Overall JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005;18:562-6. 10.1097/01.wco.0000173284.25581.2f. PMID:16155441.
220. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78:1009-15. 10.1212/WNL.0b013e31824de293. PMID:22454268.
221. Siddiqui K, Cahalane E, Keogan M, Hardiman O. Chronic ataxic neuropathy with cold agglutinins: atypical phenotype and response to anti-CD20 antibodies. *Neurology* 2003;61:1307-8. 10.1212/WNL.61.9.1307. PMID:14610153.
222. Löscher WN, Woertz A, Wallnöfer M, Wanschitz JV, Luef G. Successful treatment of CANOMAD with IVIg and rituximab. *J Neurol* 2013;260:1168-70. 10.1007/s00415-013-6867-5. PMID:23400502.
223. Delmont E, Jeandel PY, Hubert AM, Marcq L, Boucraut J, Desnuelle C. Successful treatment with rituximab of one patient with CANOMAD neuropathy. *J Neurol* 2010;257:655-7. 10.1007/s00415-009-5412-z. PMID:19960199.
224. Kam C, Balaratnam MS, Purves A, et al. Canomad presenting without ophthalmoplegia and responding to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2011;44:829-33. 10.1002/mus.22167. PMID:22006700.
225. Dalakas MC. Rituximab in anti-MAG neuropathy: More evidence for efficacy and more predictive factors. *J Neurol Sci* 2017;377:224-6. 10.1016/j.jns.2017.04.016. PMID:28477700.
226. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-93. 10.1002/ana.21577. PMID:19334068.
227. Iancu Ferfoglia R, Guimarães-Costa R, Viala K, et al. Long-term efficacy of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: RIMAG follow-up study. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:10-4. 10.1111/jns.12156. PMID:26748872.
228. Gazzola S, Delmont E, Franques J, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2017;377:144-8. 10.1016/j.jns.2017.04.015. PMID:28477685.
229. Svahn J, Petiot P, Antoine J-C, et al. Francophone anti-MAG cohort Group. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:499-505. 10.1136/jnnp-2017-316715. PMID:29070644.
230. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:185-95. 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x. PMID:21040140.
231. Rakocevic G, Martinez-Outschoorn U, Dalakas MC. Obinutuzumab, a potent anti-B-cell agent, for rituximab-unresponsive IgM anti-MAG neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e460. 10.1212/NXI.0000000000000460. PMID:29629397.
232. Antoine J-C, Robert-Varvat F, Maisonobe T, et al. French Neuromuscular Network FILNEMUS. Identifying a therapeutic window in acute and subacute inflammatory sensory neuronopathies. *J Neurol Sci* 2016;361:187-91. 10.1016/j.jns.2015.12.044. PMID:26810539.
233. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M, Sakurai M, Kanazawa I. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. IV immunoglobulin. *Neurology* 2003;60:503-5. 10.1212/01.WNL.0000046680.47883.7D. PMID:12578938.
234. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol* 2001;45:270-4. 10.1159/000052142. PMID:11385268.

235. Santosa A, Lim AYN, Vasoo S, Lau TC, Teng GG. Neurosjögren: early therapy is associated with successful outcomes. *J Clin Rheumatol* 2012;18:389-92. 10.1097/RHU.0b013e318277369e. pmid:23188203.
236. Pertovaara M, Korpela M. Sustained response to rituximab in a patient with Sjögren's syndrome and severe refractory polyneuropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:808-9. pmid:22992382.
237. Martinez ARM, Nunes MB, Nucci A, França MC Jr. Sensory neuronopathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis* 2012;2012:873587. 10.1155/2012/873587. pmid:22312482.
238. Caroyer J-M, Manto MU, Steinfeld SD. Severe sensory neuronopathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 2002;59:1113-4. 10.1212/WNL.59.7.1113. pmid:12370480.
239. Oh SJ, Dropcho EJ, Claussen GC. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy responding to early aggressive immunotherapy: report of two cases and review of literature. *Muscle Nerve* 1997;20:1576-82. 10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1576::AID-MUS13>3.0.CO;2-Z. pmid:9390671.
240. Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:528-38. 10.1007/s11864-013-0249-1. pmid:23900965.
241. Uchuya M, Graus F, Vega F, Reñé R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-92. 10.1136/jnnp.60.4.388. pmid:8774401.
242. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:479-82. 10.1136/jnnp.68.4.479. pmid:10727484.
243. Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42:536-40. 10.1212/WNL.42.3.536. pmid:1312683.
244. Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006;253:16-20. 10.1007/s00415-005-0882-0. pmid:16444604.
245. de Jongste AH, van Gelder T, Bromberg JE, et al. A prospective open-label study of sirolimus for the treatment of anti-Hu associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neuro Oncol* 2015;17:145-50. 10.1093/neuonc/nou126. pmid:24994790.
246. Singleton JR, Smith AG, Marcus RL. Exercise as therapy for diabetic and prediabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2015;15:120. 10.1007/s11892-015-0682-6. pmid:26538074.
247. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JEK, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:844-9. 10.1002/acn3.125. pmid:25493275.
248. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2012;26:424-9. 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007. pmid:22717465.
249. van Velzen M, Heij L, Niesters M, et al. ARA 290 for treatment of small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:541-50. 10.1517/13543784.2014.892072. pmid:24555851.
250. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009;279:57-61. 10.1016/j.jns.2008.12.018. pmid:19168191.
251. Mori K, Koike H, Misu K, Hattori N, Ichimura M, Sobue G. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuronopathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:488-92. 10.1136/jnnp.71.4.488. pmid:11561032.
252. Wakasugi D, Kato T, Gono T, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009;19:437-40. 10.3109/s10165-009-0180-2. pmid:19458906.
253. Dib-Hajj SD, Binshtok AM, Cummins TR, Jarvis MF, Samad T, Zimmermann K. Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment. *Brain Res Rev* 2009;60:65-83. 10.1016/j.brainresrev.2008.12.005. pmid:19150627.
254. Dib-Hajj SD, Waxman SG. Translational pain research: lessons from genetics and genomics. *Sci Transl Med* 2014;6:249. 10.1126/scitranslmed.3007017. pmid:25122641.
255. de Greef BTA, Merckies ISJ, Geerts M, Faber CG, Hoesjmakers JGJ. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide in patients with gain-of-function Nav1.7 mutation-related small fiber neuropathy: study protocol of a randomized controlled trial—the LENSS study. *Trials* 2016;17:306. 10.1186/s13063-016-1430-1. pmid:27363506.
256. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73. 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. pmid:25575710.
257. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017;88:1958-67. 10.1212/WNL.0000000000003882. pmid:28341643.
258. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616-25. 10.1016/j.pain.2013.05.043. pmid:23732189.
259. Roy MK, Kuriakose AS, Varma SK, Jacob LA, Beegum NJ. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11:31-5. 10.1016/j.dsx.2016.07.003. pmid:27484440.
260. Ballantyne JC. Opioids for the treatment of chronic pain: mistakes made, lessons learned, and future directions. *Anesth Analg* 2017;125:1769-78. 10.1213/ANE.0000000000002500. pmid:29049121.
261. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448-60. 10.1001/jama.2018.18472. pmid:30561481.