Chronische idiopathische axonale polyneuropathie: stand van zaken

An update on chronic idiopathic axonal polyneuropathy

Mw. J.K. Warendorf[1], mw. dr. N. Visser[2], mw. dr. N.C. Notermans[3], dr. A.F.J.E. Vrancken[3]

SAMENVATTING

Chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) is een langzaam progressieve polyneuropathie, zonder bekende oorzaak. De incidentie neemt toe met de leeftijd. De aandoening leidt niet tot rolstoelafhankelijkheid, maar geeft wel een vermindering van de kwaliteit van leven en beperkingen in het dagelijks leven. Aangetoonde risicofactoren zijn onder andere het metabool syndroom en in het bijzonder hypertensie en abdominale obesitas. Er bestaat nog onduidelijkheid over andere risicofactoren, zoals statinegebruik en blootstelling aan vitamine B6. Onderzoeken tot nu toe lijken vooral een microvasculaire etiologie te ondersteunen. Er is geen bewezen curatieve behandeling voor CIAP.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2017;118(3):87-93)

SUMMARY

Chronic idiopathic axonal polyneuropathy (CIAP) is a slowly progressive axonal polyneuropathy, for which no cause is found. The incidence increases with age. This disease does not lead to loss of ability to walk, but can cause mild disabilities and impaired quality of life. Risk factors include: metabolic syndrome, in particular hypertension and abdominal obesity. There is still uncertainty about other risk factors such as statin use and vitamin B6 metabolism. Studies thus far seem to support a microvascular etiology. There is no evidence-based therapy for CIAP.

INLEIDING

Polyneuropathie is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen. De prevalentie ligt tussen de 1 en 3% en neemt toe met de leeftijd tot meer dan 8% bij personen boven de 55 jaar.[1] Er zijn veel oorzaken van polyneuropathie bekend; de meest voorkomende is diabetes mellitus. *Figuur 1* (pagina 88) toont de frequentie van oorzaken van polyneuropathie in ziekenhuizen in de regio Utrecht.[2] De diagnose chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) kan pas gesteld worden als een eventuele oorzaak is uitgesloten, en komt voor bij 26% van de totale polyneuropathiepopulatie. De incidentie van CIAP in Nederland bedraagt 31,6/100.000 persoonsjaren in de populatie ouder dan 40 jaar en neemt toe met de leeftijd.[2] Meestal wordt de diagnose CIAP rond het 60e levensjaar gesteld.[2] Gezien de vergrijzing van onze samenleving kan een toename van de prevalentie van CIAP en chronische polyneuropathie in het algemeen verwacht worden.

SYMPTOMATOLOGIE

CIAP heeft een langzaam progressief beloop met symmetrische sensorische of sensomotorische symptomen met een lengte-afhankelijke verdeling. De klachten beginnen dus

[1]arts-onderzoeker, [2]aios neurologie, [3]neuroloog, allen Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: J.K. Warendorf, arts-onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Neurologie, Huispostnummer: F02-230 , Heidelberglaan 100, 3584 CX, Utrecht, tel.: 088 757 49 58, e-mailadres: j.k.warendorf@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Prinses Beatrix Spierfonds.

Trefwoorden: CIAP, cryptogene polyneuropathie, idiopathische polyneuropathie

Keywords: CIAP, cryptogenic polyneuropathy, idiopathic polyneuropathy

Ontvangen 30 oktober 2016, geaccepteerd 12 mei 2017.

vrijwel altijd aan de voeten, en kunnen uitbreiden naar proximaal en soms naar de handen. Sensibele klachten staan meestal op de voorgrond, bestaande uit een verminderd ('op watten lopen', slapend, verdoofd), strak of koud gevoel, tintelingen, en soms neuropathische pijn. Neurologisch onderzoek toont een combinatie van distaal verminderde vitale sensibiliteit, verminderde of afwezige distale vibratiezin en verlaagde of afwezige achillespeesreflexen. Later in het beloop kan ook een verminderde positie- en of bewegingszin gevonden worden en distale zwakte, vooral van de teen- en voetheffers.[3] Het klinische beeld van CIAP is dat van een typische chronische polyneuropathie en is niet goed te onderscheiden van vele andere vormen van polyneuropathie, zoals diabetische polyneuropathie.

In *Tabel 1* staan kenmerken in de klinische presentatie die wijzen op een andere oorzaak dan CIAP en dus aanleiding vormen tot uitgebreider aanvullend onderzoek.[4] Bij langdurig vervolg blijkt dat patiënten met CIAP over een beloop van meer dan 10 jaar geen ernstige functionele beperkingen ontwikkelen en niet rolstoelafhankelijk worden.[5] Wel geeft de ziekte een vermindering van de kwaliteit van leven door vermoeidheid, pijn en beperkingen in het dagelijks leven.[6]

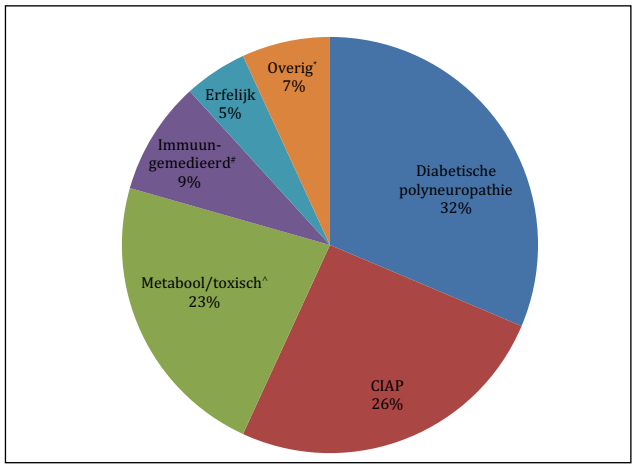
DIAGNOSTIEK

Om de diagnose polyneuropathie te stellen dienen er distale sensorische of sensomotorische symptomen en afwijkingen bij neurologisch onderzoek te zijn.[7] Als er reeds een oorzaak voor de polyneuropathie bekend is (diabetes, overmatig alcoholgebruik, nierinsufficiëntie, medicatie, schildklierfunctiestoornissen) met een hierbij passend klinisch beeld, is er in het algemeen geen aanvullend onderzoek nodig.[4] In de overige gevallen is aanvullend onderzoek nodig om een eventuele oorzaak te achterhalen en is zenuwgeleidingsonderzoek van belang om onderscheid te maken tussen een axonale of demyeliniserende polyneuropathie. Aangezien er meer dan 100 bekende oorzaken van polyneuropathie zijn, kan het aanvullend onderzoek het beste gestructureerd doorlopen worden. In de Richtlijn Polyneuropathie staat een stroomdiagram.[4]

Bij een axonale polyneuropathie met geen of weinig progressie gedurende 6 maanden en zonder alarmsymptomen, en als mogelijke oorzaken zijn uitgesloten, kan de diagnose CIAP gesteld worden. Er bestaan momenteel geen algemeen geaccepteerde diagnostische criteria voor CIAP. *Tabel 2* (pagina 90) toont criteria zoals die in het UMC Utrecht worden gebruikt om tot de diagnose CIAP te komen.

ETIOLOGIE EN RISICOFACTOREN

Zoals de naam aangeeft is de oorzaak van CIAP onbekend.



FIGUUR 1. Verdeling oorzaken polyneuropathie.

^14% toxische polyneuropathie (alcoholisch, bij medicatiegebruik, blootstelling aan neurotoxische stoffen), 4% metabole polyneuropathie (uremisch, bij schildklierfunctiestoornissen), 3% vitamine B12-deficiëntie

#Guillain-Barrésyndroom, polyneuropathie geassocieerd met MGUS ('monoclonal gammopathy of undetermined significance'), polyneuropathie geassocieerd met maligniteit of neuronale paraneoplastische antilichamen, hiv-geassocieerde polyneuropathie

**5% polyneuropathie bij systemische aandoeningen (vasculitis, amyloïdose, sarcoïdose, bindweefselziekten), 2% idiopathische dunnevezelneuropathie*

Pathologisch onderzoek heeft wel enkele richtinggevende resultaten opgeleverd. Biopten van de nervus suralis bij patiënten met CIAP tonen axonale degeneratie, zonder aanwijzingen voor vasculitis, amyloïdose of inflammatie.[3,8,9] Verder werd bij CIAP-patiënten verdikking van de lamina basalis van endoneuronale vaten aangetoond met deposities, waarschijnlijk bestaande uit collageen. Er was hierbij een relatie tussen de dikte van de lamina basalis en de aanwezigheid van perifeer arterieel vaatlijden. Deze bevindingen kunnen wijzen op een microvasculaire etiologie van CIAP. Bij diabetische polyneuropathie wordt ook verdikking van de lamina basalis gezien door een toename van het aantal lamellae en niet door deposities zoals bij CIAP.[10]

Er wordt ook wel gedacht dat CIAP bestaat uit een heterogene groep aandoeningen met een vergelijkbaar fenotype. Onderzoeken hebben zich tot nu toe gefocust op verschillende mogelijke oorzaken en risicofactoren voor CIAP, waaronder het metabool syndroom of afzonderlijke onderdelen daarvan, blootstelling aan statines en vitamine B6, en COPD. Tevens zou een gedeelte van de patiënten die gediagnosticeerd zijn met CIAP een erfelijke polyneuropathie kunnen

TABEL 1. Klinische kenmerken die wijzen op een andere oorzaak van de klachten dan chronische idiopathische axonale polyneuropathie en aanleiding zijn voor uitgebreider onderzoek.

Verdeling	Asymmetrie
	Proximale uitbreiding: - boven de onderbenen - begin aan armen - hersenzenuwuitval
Beloop	Leeftijd onder de 45 jaar bij begin van symptomen
	Acuut begin (in dagen tot weken)
	Snelle progressie (achteruitgang in dagen tot 6 maanden)
Symptomen	Ernstige pijn
	Uitgesproken motorische uitval (meer dan teen- en voetheffers)
	Vergroeiingen
	Autonome verschijnselen: - Orthostaseklachten - Gastro-intestinale klachten (met name persisterende obstipatie of diarree) - Mictiestoornissen (met name incontinentie) - Erectiestoornissen - Veranderd zweten - Onverklaarde verkleuringen van huid (rood, paars, bleek) - Siccaklachten - Pupilafwijkingen (last van fel licht of wazig zien)

hebben. Enkele risicofactoren lijken uitgesloten, waaronder een auto-immuunrespons tegen axonale antigenen en vitamine C- of E-deficiëntie.[6] Verder lijken CIAP-patiënten vaker te zijn blootgesteld aan toxische stoffen, zowel werkgerelateerd als in de vrije tijd.[11] Daarnaast is er mogelijk een associatie met hart- en vaatziekten, aangezien patiënten met CIAP vaker deze aandoeningen hebben dan gezonde controles.[12] Een beperking van al deze verschillende associatiestudies is dat er geen gebruik is gemaakt van uniforme diagnostische criteria voor CIAP.

METABOOL SYNDROOM

In gecontroleerde studies is een associatie tussen het metabool syndroom en CIAP aangetoond.[13,14] Het metabool syndroom is gedefinieerd als de aanwezigheid van ten minste 3 van de volgende aandoeningen: pre-diabetes (verhoogd nuchter glucose of gestoorde glucosetolerantie), hypertensie, abdominale obesitas, dyslipidemie. Er is in verschillende studies ook gekeken naar associaties tussen CIAP en losse onderdelen van het metabool syndroom. Een review van meerdere niet-gecontroleerde studies toonde een associatie tussen pre-diabetes en idiopathische polyneuropathie. Hierbij werd vergeleken met oude populatiecijfers die waarschijnlijk niet meer van toepassing zijn, gezien de toenemende prevalentie van pre-diabetes.[15] In gecontroleerde studies, waaronder 2 case-controlstudies naar CIAP en 1 prospectieve cohortstudie bij patiënten met pre-diabetes, werd deze associatie tussen polyneuropathie en pre-diabetes niet terug gevonden.[6,14] Daarnaast lijken de verschillen in morfologie bij zenuwbiopsie tussen CIAP en diabetische polyneuropathie te pleiten tegen het concept dat CIAP een pre-diabetische polyneuropathie is, ofschoon zenuwbioptstudies bij patiënten met pre-diabetische polyneuropathie ontbreken. Pre-diabetes lijkt dus geen onafhankelijke risicofactor voor CIAP. Voor andere onderdelen van het metabool syndroom, zoals hypertensie en abdominale obesitas, zijn wel associaties met CIAP aangetoond.[14]

TABEL 2. Diagnostische criteria voor CIAP.
Voldoet aan alle onderstaande klinische criteria:
1. Distale symmetrische sensibele of sensomotorische klachten passend bij polyneuropathie, met begin aan benen
2. Bij neurologisch onderzoek symmetrische sensibele of sensomotorische uitval, met dikkevezelbetrokkenheid
3. Langzame of geen progressie over 6 maanden, geleidelijk begin van symptomen
4. Geen aantoonbare oorzaak bij uitgebreide anamnese, neurologisch onderzoek en laboratoriumonderzoek (zie onder)
5. Geen aanwijzingen voor erfelijke neuropathie: negatieve familieanamnese voor polyneuropathie, geen vergroeiingen bij neurologisch onderzoek, aanvangsleeftijd >45 jaar, eventueel: geen afwijkingen bij genetisch onderzoek
6. EMG toont geen demyelinisatie. Indien geen sprake is van dikkevezelbetrokkenheid bij onderzoek, met in beschouwing nemen van leeftijd van patiënt: aangetoonde dikkevezelbetrokkenheid op het EMG
Normale waarden bij laboratoriumonderzoek naar ten minste:
- Bloedbeeld - Bezinkingssnelheid - Nuchter glucose - HbA1c - Kreatinine - Ureum - Leverenzymen - Vitamine B1 - Vitamine B12 - Vitamine B6 - Foliumzuur - Homocysteïne - TSH - Serum en urine M-proteïne - CK
Op indicatie:
Immunoserologie

STATINEGEBRUIK

Er bestaan meerdere casereports van patiënten met statinegeïnduceerde polyneuropathie.[16] Gecontroleerde studies laten echter zeer wisselende uitkomsten zien. Twee grote cross-sectionele databasestudies vonden geen associatie tussen idiopathische polyneuropathie en statinegebruik.[16] In de enige studie waarin wel een associatie werd gevonden, lijken de eigen criteria voor idiopathische polyneuropathie van de onderzoekers niet goed te zijn toegepast, waardoor de uitkomsten onbetrouwbaar zijn.[17] Twee studies toonden dat patiënten met polyneuropathie, inclusief die met een bekende oorzaak, vaker cholesterolverlagers gebruikten dan controles.[16,18] In de grootste gerandomiseerde studie naar de effecten van simvastatinegebruik bij oudere patiënten werd echter geen verhoogde incidentie van polyneuropathie vermeld.[19] Daarnaast is in 2 grote cross-sectionele studies aangetoond dat statinegebruik bij patiënten met diabetes mellitus juist geassocieerd is met een verlaagde kans op het ontwikkelen van diabetische polyneuropathie.[20,21]

Er is veel aan te merken op de genoemde studies: inadequate inclusiecriteria (met name voor idiopathische polyneuropathie), geen consequente correctie voor andere risicofactoren voor polyneuropathie (bijvoorbeeld metabool syndroom), methodologische beperkingen. Daarnaast is slechts in 1 studie adequaat gecontroleerd of de patiënt inderdaad een statine gebruikte vóór het begin van de symptomen van polyneuropathie, en in deze studie werd juist een lager risico op diabetische polyneuropathie bij statinegebruik gevonden.[21] Concluderend is er onvoldoende bewijs voor een associatie tussen statinegebruik en CIAP. Aangezien sommige casereports wel een verbetering beschrijven na het staken van statines en een terugkeer van de klachten bij hervatting van statinegebruik, lijkt het waarschijnlijker dat bij enkele patiënten een idiosyncratische reactie optreedt bij blootstelling aan statines.

VITAMINE B6

In de afgelopen decennia is meer aandacht gekomen voor de mogelijke schadelijke effecten van vitamine B6-suppletie, door aangetoonde neurotoxische effecten van hoge doseringen pyridoxine in dierstudies (>1 g/dag) en meerdere casereports en caseseries van polyneuropathie (vooral sensorisch atactisch, dus niet het typische CIAP-fenotype) bij overmatig pyridoxinegebruik. Dit wordt ondersteund door een kleine interventiestudie met 5 gezonde participanten, die allen sensorische klachten ontwikkelden na blootstelling aan hoge doseringen pyridoxine (1-3 g).[22] De enige gecontroleerde studie vond dat CIAP-patiënten weliswaar vaker vitamine B6-bevattende preparaten gebruikten dan controles (31% versus 22%), maar vond geen significant verschil in serumconcentraties, dosering of duur van de expositie. Na staken van deze preparaten trad slechts bij 10% een verbetering op.[23] In deze studie werden relatief lage doseringen gebruikt (0,5-200 mg/dag) in vergelijking met de dier-

studies en de genoemde interventiestudie. Er zijn echter meerdere caseseries van polyneuropathie bij lage doseringen pyridoxine (<100 mg/dag).
In andere observationele studies is de dosisresponsrelatie tussen pyridoxine en polyneuropathie niet eenduidig. Daarnaast zijn er ook patiënten en gezonde controles met hoge serumwaarden en langdurige blootstelling aan pyridoxine zonder klachten.[23] Een mogelijke verklaring voor deze inconsistente bevindingen is dat de vitameer van vitamine B6 die gewoonlijk bepaald wordt, niet de juiste maat is voor pyridoxineblootstelling. In de meeste ziekenhuizen wordt de actieve metaboliet pyridoxal 5'-fosfaat (PLP) bepaald, terwijl een gerandomiseerde studie aantoonde dat concentraties van B6-vitameren verschillend reageren op vitamine B6-suppletie.[24] PLP neemt veel minder toe (10 x) dan pyridoxal (50 x) en 4-pyridoxinezuur (100 x). Mogelijk is het neurotoxische effect van pyridoxinegebruik dus te wijten aan een andere vitameer dan PLP. Een kleine interventiestudie toonde een positief effect van PLP-suppletie bij patiënten met mogelijke vitamine B6-intoxicatie, wat juist een aanwijzing zou kunnen zijn voor een relatief tekort van PLP in plaats van een intoxicatie.[23]
Een andere mogelijkheid waar nog geen studies naar zijn gedaan is dat vitamine B2 een rol speelt in het ontstaan van polyneuropathie bij pyridoxinegebruik. Vitamine B2 is een cofactor in het vitamine B6-metabolisme.

COPD

Drie kleine gecontroleerde studies toonden een associatie tussen COPD en polyneuropathie. In deze studies was de prevalentie van polyneuropathie echter 4 keer hoger dan bekende prevalentiecijfers. Dit komt waarschijnlijk doordat de diagnose polyneuropathie te veel werd gesteld.[25] Bij >60% van de patiënten werd de diagnose alleen op basis van een afwijkend zenuwgeleidingsonderzoek gesteld. Het is onduidelijk of deze patiënten klachten hadden die passen bij polyneuropathie en het is de vraag of dan de diagnose polyneuropathie terecht wordt gesteld.
Een Utrechtse case-controlstudie toonde geen verhoogde prevalentie van COPD in de CIAP-populatie (n=345). Ook de ernst van COPD verschilde niet tussen de CIAP-patiënten en de controles.[25] Er lijkt dus geen associatie tussen CIAP en COPD te zijn.

CIAP EN ERFELIJKE POLYNEUROPATHIE

De laatste jaren is duidelijk geworden dat sommige erfelijke polyneuropathieën, zoals Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2), X-gebonden Charcot-Marie-Tooth en transthyretine familiaire amyloïdpolyneuropathie (TTR-FAP), zich kunnen uiten als een axonale polyneuropathie vergelijkbaar met CIAP. De onderscheidende klinische kenmerken voor erfelijke polyneuropathie, zoals uitgesproken motorische uitval, jongere leeftijd bij ontstaan van symptomen en vergroeiingen, zijn dus niet altijd aanwezig, of ontstaan soms pas later in het beloop.[26] Ook is er niet altijd een duidelijke familiaire belasting (de-novo mutaties komen bij CMT tot 20% voor).[27] Erfelijke polyneuropathie wordt dan ook initieel vaak gemist (tot 40% bij patiënten met ongeclassificeerde polyneuropathie).[28] Er zijn geen studies gedaan naar het voorkomen van bekende veroorzakende mutaties voor erfelijke polyneuropathie bij patiënten met CIAP. Evenmin zijn er studies gedaan naar het nut van nieuwe technieken bij genetische diagnostiek, zoals 'whole exome sequencing', bij CIAP. Het is dus mogelijk dat een deel van de patiënten met CIAP eigenlijk een erfelijke polyneuropathie heeft. De verwachte opbrengst van genetische diagnostiek bij CIAP-patiënten is echter laag, aangezien deze opbrengst bij patiënten met een klinische diagnose van CMT2 slechts 17-35% is.[27]

THERAPIE

Er zijn momenteel geen curatieve behandelingen voor CIAP. Wel is vaak symptomatische behandeling geïndiceerd, bestaande uit pijnstilling en eventueel mechanische hulpmiddelen via een revalidatiearts, zoals een enkel-voetorthese. Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar over pijnstilling bij CIAP-patiënten.[29] Aanbevelingen worden gedaan op basis van studies bij diabetische polyneuropathie, aangezien er weinig studies zijn uitgevoerd bij andere vormen van polyneuropathie. In het kleine aantal studies bij andere vormen van polyneuropathie lijken de uitkomsten wel vergelijkbaar met diabetische polyneuropathie (behalve bij hiv-geassocieerde polyneuropathie). Middelen van eerste keus zijn tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline), pregabaline, gabapentine en duloxetine. Tramadol en oxycodon zijn middelen van tweede keus.[4,30] Welk middel als eerste gestart wordt, is een individuele keuze, en is afhankelijk van comorbiditeit, interacties en leeftijd. Combinatietherapie kan overwogen worden bij onvoldoende effect van monotherapie. Gezien de mogelijke microvasculaire etiologie van CIAP zouden toekomstige studies zich kunnen focussen op het behandelen van bekende risicofactoren voor microvasculaire complicaties.

CONCLUSIE

CIAP is een langzaam progressieve axonale polyneuropathie en is een diagnose per exclusionum. De incidentie neemt toe met de leeftijd. Er zijn geen bewezen curatieve behandelingen voor CIAP. De huidige behandeling is symptomatisch

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. **Bij een axonale polyneuropathie zonder bekende oorzaak in de voorgeschiedenis is aanvullende diagnostiek geïndiceerd. Dit kan gestructureerd worden uitgevoerd door het volgen van de richtlijn Polyneuropathie.[4]**
2. **Men dient alert te zijn op klinische kenmerken zoals omschreven in *Tabel 1*. Dit zijn indicaties voor uitgebreidere aanvullende diagnostiek.**
3. **Er zijn geen wetenschappelijk bewezen behandelingen voor CIAP. Bij invaliderende pijn wordt geadviseerd te starten met pijnstilling. Middelen van eerste keus zijn tricyclische antidepressiva, pregabaline, gabapentine en duloxetine. Ook kunnen begeleiding door een revalidatiearts of mechanische hulpmiddelen overwogen worden.**

en bestaat uit pijnstilling en eventueel hulpmiddelen. Met name het metabool syndroom, en sommige onderdelen hiervan, lijken risicofactoren voor CIAP. Dit zou kunnen duiden op een microvasculaire etiologie van CIAP. Pathologisch onderzoek lijkt deze hypothese te ondersteunen.

REFERENTIES

1. Hanewinckel R, van Oijen M, Ikram MA, et al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. Eur J Epidemiol 2016;31:5-20.
2. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, et al. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. Neurology 2015;84:259-64.
3. Notermans NC, Wokke JH, Franssen H, et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:1066-71.
4. Nederlandse Vereniging voor Neurologie en Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Richtlijn Polyneuropathie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2005.
5. Notermans NC, Wokke JH, Franssen H, et al. Course of chronic idiopathic polyneuropathy during middle age and older: 2-year follow-up study. Ned Tijdschr Geneeskd 1994;138:1281-5.
6. Hughes RA, Umapathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Brain 2004;127(Pt 8):1723-30.
7. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2005;64:199-207.
8. Kelkar P, McDermott WR, Parry GJ. Sensory-predominant, painful, idiopathic neuropathy: inflammatory changes in sural nerves. Muscle Nerve 2002;26:413-6.
9. Vrancken AF, Notermans NC, Jansen GH, et al. Progressive idiopathic axonal neuropathy--a comparative clinical and histopathological study with vasculitic neuropathy. J Neurol 2004;251:269-78.
10. Teunissen LL, Notermans NC, Jansen GH, et al. Thickness of endoneurial vessel basal lamina area in chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Acta Neuropathol 2000;100:445-50.
11. Persson B, Vrethem M, Murgia N, et al. Urinary 2,5-hexanedione excretion in cryptogenic polyneuropathy compared to the general Swedish population. J Occup Med Toxicol 2013;8:21.
12. Teunissen LL, Franssen H, Wokke JH, et al. Is cardiovascular disease a risk factor in the development of axonal polyneuropathy? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:590-5.
13. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2012;17:6.
14. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2013;36:817-22.
15. Rajabally YA. Neuropathy and impaired glucose tolerance: an updated review of the evidence. Acta Neurol Scand 2011;124:1-8.
16. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97:52c-60c.
17. Leis AA, Stokic DS, Olivier J. Statins and polyneuropathy: setting the record straight. Muscle Nerve 2005;32:428-30.
18. Tierney EF, Thurman DJ, Beckles GL, et al. Association of statin use with peripheral neuropathy in the U.S. population 40 years of age or older. J Diabetes 2013;5:207-15.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004;363:757-67.
20. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2008;51:562-6.
21. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:894-900.
22. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. J Clin Neuromuscul Dis 2014;16:25-31.
23. Visser NA, Notermans NC, Degen LA, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and vitamin B6: a controlled population-based study. J Peripher Nerv Syst 2014;19:136-44.

24. Bor M V, Refsum H, Bisp MR, et al. Plasma vitamin B6 vitamers before and after oral vitamin B6 treatment: a randomized placebo-controlled study. Clin Chem 2003;49:155-61.
25. Visser NA, Notermans NC, Teding van Berkhout F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is not a risk factor for polyneuropathy: A prospective controlled study. Chron Respir Dis 2016; epub ahead of print.
26. Teunissen LL, Notermans NC, Franssen H, et al. Differences between hereditary motor and sensory neuropathy type 2 and chronic idiopathic axonal neuropathy. A clinical and electrophysiological study. Brain 1997;120:955–62.
27. Rudnik-Schoneborn S, Tolle D, Senderek J, et al. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. Clin Genet 2016;89:34-43.
28. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. Ann Neurol 1981;10:2226.
29. Vrancken AF, van Schaik IN, Hughes RA, et al. Drug therapy for chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):Cd003456.
30. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88.