

נירופתיה ממושטת של סיבי עצב קטנים בחולים צעירים

תקציר:

נירופתיה ממושטת של סיבי עצב היקפי קטנים (Small Fiber Polyneuropathy) קשורה למגוון מצבי חולי. המשותף למצבים אלו הוא יציאה ממצב שיווי-משקל פיזיולוגי תקין (הומואסטזיס), מצב המקשה על המערכת לספק לעצבים סנסוריים ואוטונומיים אלו את צרכיהם, אשר מוביל לפגיעה בהם.

הסיבה השכיחה ביותר בעולם המערבי לנירופתיה של סיבי עצב היקפיים קטנים היא מחלת הסוכרת (diabetic neuropathy), ולאחריה רשימה ארוכה של גורמי סיכון אחרים, ברובם קשורי-גיל. בשנים האחרונות מצטברות עדויות לכך שבקרב חולים צעירים, הגורם המוביל (על פי ההערכות – כמחצית מהחולים) לנזק העצבי מקורו ברקע אוטואימוני.

תסמיני נירופתיה ממושטת של סיבי עצב קטנים הם מגוונים. על פי רוב, החולים מדווחים בתחילה על תסמינים סנסוריים בקצות הגפיים, ולאילו מצטרפים גם תסמינים אוטונומיים, שונים בחומרתם. חולים רבים מדגימים תסמינים משולבים הפוגעים באופן ניכר באיכות חייהם.

האבחון מתבצע בעיקרו באמצעות בדיקת ביופסיית עור ו/או בדיקת תפקוד אוטונומי. בהיעדר גורמי סיכון, ובהיעדר תוצאות בדיקות חיוביות (כדוגמת בדיקת EMG תקינה), יש נטייה להפנות את החולים לבירור פסיכיאטרי. אבחנה מוקדמת היא מהותית: סיבי העצב מתחדשים כל העת, ולכן גילוי מוקדם של הגורם למחלה והפחתתו או ביטולו, במידת האפשר, יכולים להביא לחזרה למצב של שיווי-משקל פיזיולוגי תקין ולשיקום העצבים ההיקפיים. אנו תקווה שמאמר זה יתרום להעלאת המודעות למצב זה בחולים צעירים, ובכך יתרום להפחתת הסבל ולשיפור איכות חייהם של החולים.

רועי טרייסטר¹
ירדנאור מירסקי¹
ליאת הוניגמן¹
דוד ירניצקי²

¹המעבדה לחדשנות בחקר הכאב, החוג לסייעוד, הפקולטה לרפואה ובריאות, אוניברסיטת חיפה, חיפה
²המחלקה לנירולוגיה, הקריה הרפואית רמב"ם והפקולטה לרפואה בטכניון, חיפה

מילות מפתח: נירופתיה של סיבי עצב קטנים; כאב נירופתי; ביופסיית עור.

KEY WORDS: Small Fiber Polyneuropathy (SFPN); Neuropathic pain; Unexplained widespread pain; Skin biopsy

הקדמה

למרות התקדמות בהבנה של מנגנונים התורמים להתפתחות כאבים כרוניים וזמינות של טיפולים מגוונים, כאב כרוני נותר פעמים רבות ללא מענה טיפולי הולם. בהתאם, חולים רבים ממשיכים לסבול למרות טיפול מיטבי. כאב כרוני עצבי (neuropathic pain) שמקורו בתפקוד לקוי או בפגיעה של המערכת הסומטו-סנסורית [1], נחשב לאתגר גדול, מאחר שכאב זה על פי רוב מגיב פחות טוב לטיפולים מכאב שאינו עצבי [1]. מחקרים העלו, כי שכיחות כאבים עצביים מגיעה עד ל-15% מהאוכלוסייה מעל גיל 40 שנים [2]. העלויות הכרוכות לחברה הן אדירות: בארה"ב בשנת 2010, העלות השנתית של כאב הוערכה ב-560–635 מיליארד דולר [3].

נזקים (פולינירופתיות) לסיבי עצב קטנים

פולינירופתיות היקפיות נבדלות זו מזו בסוגי העצבים המעורבים, בתפקידם ובמיקומם [5,4]. נירופתיות של סיבי

עצב קטנים הן הסיבה העיקרית לכאבים עצביים. במאמר זה נתמקד בנזק ממושט לסיבי עצב היקפיים קטנים (Small Fiber Polyneuropathy) (פולינירופתיה של סיבי עצב קטנים, בניגוד למונונירופתיה שבה הפגיעה היא בעצב בודד, כדוגמת שלבכת חוגרת). מגוון מצבי חולי ותנאים סביבתיים עלולים להוביל ליציאה ממצב שיווי-משקל פיזיולוגי תקין (הומואסטזיס), למצב שבו הגוף מתקשה לספק לנירונים ההיקפיים את צרכיהם. במקרים אלו, על פי רוב, הראשונים מבין העצבים ההיקפיים להיפגע הם הנירונים הארוכים ביותר (המעצבים את קצות הגפיים). בהתאם, התסמינים מופיעים פעמים רבות בהדרגה, בתחילה בקצות הגפיים ("גרביים וכפפות") ולאחר מכן מתפשטים לאזורים גופניים אחרים. לעיתים הפגיעה היא בגוף התא (גנגליונופתיה), ואז ההסתמנות אינה תלוית-אורך (length dependent) – תופעה שמקשה על האבחנה [6]. על פי נתונים עדכניים, הסיבות המובילות לנירופתיה של סיבי עצב קטנים הן סוכרת (50%) ומקור אידיופטי (20%–50%) [8,7], אם כי גודל הקבוצות שונה מאוד גיאוגרפי אחד למשנהו, הן בשל משתנים סביבתיים (שיעור שונה של

טבלה 1: גורמים לנירופתיה של הסיבים הדקים	
גורמים מטבוליים	חשיפה לגורמים ניירוטוקסיים
Diabetes	Alcohol
Impaired glucose tolerance	Antiretroviral agents
Chronic hyperglycaemia	Chemotherapeutic agents
Hypothyroidism	Organic solvents
Hypertriglyceridaemia	Pyridoxine B6 intoxication
Uraemia	Statins
זיהומים	(Antiarrhythmic drugs (flecainide
Hepatitis C virus	(Antibiotics (metronidazole, nitrofurantoin, linezolid, ciprofloxacin
HIV	ingestion of Clostridium botulinum toxin
Influenza	(Heavy metals (thallium, lead
Leprosy	Tumour necrosis factor α inhibitors
Severe sepsis or septic shock	גורמים אימונולוגיים
Epstein-Barr virus	Autoimmune autonomic ganglionopathy
Herpes simplex infection	Celiac disease
Mycoplasma	Guillain-Barré syndrome
Pneumonia	Monoclonal gammopathies
Rubella	Primary amyloidosis
Syphilis	Paraneoplastic syndrome
Vaccination for rabies	Sarcoidosis
Varicella	Scleroderma
Lyme disease	Sjögren's syndrome
Hepatitis B virus	Systemic lupus erythematosus
מקרים תורשתיים	Vasculitis
(Familial amyloid polyneuropathy (transthyretin amyloidosis	גורמים אחרים
Hereditary sensory and autonomic neuropathies	Vitamin B12 deficiency
Fabry disease	Idiopathic
Mutations in COL6A5 and genes encoding voltage-gated sodium channels	
Pompe's disease	

ועצבים אוטונומיים. נזק לסיבים אלו עלול לגרום לתסמינים מגוונים: נזק לסיבים תחושתיים מקושר לכאב והפרעות תחושתיות אחרות, אשר נהוג לסווגן כתסמינים חיוביים, כדוגמת אלודיניה (כאשר גירוי שאינו אמור להכאיב מכאיב), הפיראלגזיה (תגובה מוגברת לגירוי מכאיב) וגרד (שגם הוא מתווך על ידי הסיבים הקטנים), או כתסמינים שליליים, כדוגמת ירידה בתחושה (numbness) [7-13]. נזק לסיבים האוטונומיים עלול להוביל לתסמינים הנובעים מפגיעה בבקרה אוטונומית של אברי מטרה שונים, כדוגמת כלי דם קטנים (תחושת סחרחורת בשינוי תנוחה, דופק מואץ, נפיחות בגפיים, שינויים בצבע העור ועייפות (fatigue), מערכת העיכול (בחילות, הקאות, שלשולים או עצירות, נפיחות בבטן), ומערכת השתן (נקיטת שתן תכופה, קשיים בנקיטת שתן) והמין (בעיות בתפקוד מיני, בשני המינים) [14]. בקרה אוטונומית של איברי מטרה נוספים עלולה להיפגע, כדוגמת העיניים (יובש וכאב בעיניים), זקיקי השיער (שינויים בדפוס השיעור בגפיים) ושינויים בדפוס הזעה [11]. בהתאם לנזק העצבי ומיקומו, חולים שונים מדגימים הסתמנות המורכבת משילובים שונים של תסמינים אלו בחומרות שונות. התסמינים יכולים לגרום לירידה דרמטית

חולי סוכרת בחלקים שונים בעולם) והן בשל הטיה הנובעת מדפוסי הפניות שונים במרכזים רפואיים שונים [8]. בחולים מסוימים הנזק מתחיל בסיבים קטנים ובהמשך מתרחב גם לסיבים עבים, מצב המוביל לנירופתיה משולבת (mixed neuropathy) הכוללת פגיעה הן בסיבים קטנים והן בסיבים עבים. מאחר שסיבי העצב מתחדשים כל העת, ואם ההפרעה שהובילה ליציאה משיווי המשקל התקין מטופלת/הופסקה (בשל הפחתה במצב החולי או שינויוביטול הגורם הסביבתי המזיק), קצב גדילת הסיבים (באופן תיאורטי) יעלה על קצב פירוקם עד כדי חזרה לנורמה. למרות זאת, לעיתים לא נצפה שיפור משמעותי במצב הקליני גם לאחר חזרה לשיווי משקל תקין. ייתכן שהנזק לסיבים עבר סף מסוים שממנו קשה להחלים, או ששינויים פלסטיים במערכת העצבים המרכזית, שהתרחשו בתגובה לקלט היקפי (שנמשך תקופה משמעותית של חודשים/שנים), גורמים לכאב ממקור מרכזי שנמשך גם לאחר החלמת העצבים [9,10].

העצבים ההיקפיים הקטנים מסווגים לשתי תתי-קבוצות בעלות תפקידים שונים: עצבים תחושתיים (סנסוריים)

כדוגמת סוכרת, מצבי חולי אחרים (HIV, אלכוהוליים) או תנאים סביבתיים (חשיפה לרעלנים, כימותרפיה) הקשורים לנזקים לסיבי עצב קטנים.

שלא כמו בנירופתיה שמסוכרת ("סוכרתית"), שבה הגורם לנזק ידוע, בקרב החולים הצעירים יש לבצע בדיקות רבות על מנת לאתר גורם אפשרי לנזק. יש שורה ארוכה של מחלות/מצבים שגורמים לנירופתיה, הכוללת גורמים מטבוליים (כדוגמת סוכרת, היפרגליקמיה ותת תריסיות), חסר בוויטמינים (Vitamin B12), חשיפה לרעלנים (כדוגמת אלכוהול, כימותרפיה), נגיפים (כדוגמת Hepatitis C virus ו-HIV), גורמים אימונולוגיים (כדוגמת כרסת, סרקואידוזיס ווסקוליטיס), גורמים גנטיים (כדוגמת Familial amyloid, Hereditary sensory and autonomic neuropathies, polyneuropathy, Fabry disease, Pompe's disease), ומצבים אידיופטיים (טבלה 1). לחלק ממצבים אלו ניתן להציע טיפול או שינוי תזונתי (במקרה של סוכרת וכרסת) שיקל על התסמינים ואף יעלים אותם. בחולים רבים, תוצאות כל הבדיקות שליליות, עובדה המובילה לאבחנה של נירופתיה אידיופטית (ממקור שאינו ידוע). נירופתיה ממקור שאינו ידוע מהווה את הקבוצה השנייה בגודלה (שנייה רק לנירופתיה שמסוכרת) של החולים

באיכות החיים, לאחוזי נכות גבוהים, לקושי רב בניידות ולאשפוזים רבים וממושכים.

אבחון נירופתיה של סיבי עצב קטנים

ביסוס החשד לנירופתיה של עצבים קטנים עולה תחילה מהתסמינים שהחולה מדווח עליהם, ומשיללה של מצבים חולי אחרים שיכולים להסביר את התסמינים וממצאי הבדיקות. שלא כמו בפגיעה בעצבים עבים, אשר אבחנה מסתמכת על אמצעים פשוטים יחסית וזמינים כמו ירידה בהחזרים בבדיקה הניורולוגית, והפרעה בבדיקת הולכה עצבית, נזק לעצבים קטנים אינו מזהה על ידי בדיקות שגרתיות אלו [13].

הבדיקות המומלצות על ידי האגודות האירופאית והאמריקאית לניורולוגיה לאבחון נירופתיה של סיבי עצב קטנים הן בדיקת ביופסיה של העור ובדיקת תפקוד אוטונומי (Autonomic Function Testing) [15–18]. בבדיקת ביופסיה נוטלים פיסת עור קטנה (בדרך כלל 3–4 מ"מ מאזור הקרסול), ובצביעה היסטולוגית המבוססת על שימוש בנוגדן ספציפי (PGP9.5) מאתרים את סיבי העצב הקטנים אשר נמצאים בשכבות העליונות של העור [17,18]. ספירת סיבים סנסוריים והשוואתם לערכי נורמה מותאמים מין וגיל מאפשרת אבחנה מהימנה. אם התוצאה נמצאת ב-5% הנמוכים של הנורמה, הבדיקה מעידה על נירופתיה של סיבי עצב קטנים (סנסוריים). בדיקה זו מוצעת במרכזים רפואיים גדולים בלבד (בארץ יש כיום שני מרכזים). בדיקה נוספת מומלצת היא בדיקת תפקוד אוטונומי (AFT) הכוללת בחינה של תגובה קרדיוסקולרית לבדיקת טילט (head-up tilt), ולסלווה (Valsalva maneuver) ונשימה עמוקה (deep birthing), כמו גם בחינת תפקוד בלוטות הזעה (Sudomotor function) [7,17,18]. אף תוצאות בדיקה אלו מושוות לערכי נורמה מבוססי גיל ומין, ובהתאם לתוצאות מתקבלת אבחנה [19]. כאשר התסמינים ברובם סנסוריים, נהוג להפנות לבדיקת ביופסיה, וכאשר רוב התסמינים הם אוטונומיים, יש עדיפות להפניה לבדיקת AFT. המתאם בין שתי שיטות האבחנה, שאינו גבוה (50%), מרמז על כך שבעוד שלחלק מהחולים נגרמים נזקים לשני סוגי הסיבים, חלק אחר סובל מנזק יותר ספציפי. בדיקות נוספות התומכות באבחנה כוללות בדיקות תחושתיות (Quantitative Sensory Testing) המבוססות על שיטות פסיכופיזיות, שבהן מוערך הכאב בתגובה לגירויים מעוררי כאב ממגוון אופנויות (תרמי, מכאני, כימי, חשמלי) ולאחרונה גם בדיקות מיקרוסקופיות בלתי-פולשניות של עצבוב הרשתית (Corneal confocal microscopy) [6].

נירופתיה של סיבי עצב קטנים בחולים צעירים

בניגוד לתפיסה הרפואית הרווחת שעל פיה נירופתיות של עצבים קטנים הן בעיה של הגיל השלישי, בשנים האחרונות מצטברות עדויות לנירופתיה של סיבים קטנים בקרב צעירים, בשנות העשרים ואף העשרה של חייהם [20]. חולים צעירים אלו אינם נמצאים בקבוצות הסיכון המוכרות בחולים מבוגרים יותר, ששיחותן עולה עם הגיל,

■ **בניגוד לדעה הרווחת, בשנים האחרונות מצטברות עדויות לכך שנירופתיה של סיבי עצב קטנים מופיעה גם בחולים צעירים שאינם נכללים בקבוצות הסיכון המוכרות.**

■ **פגיעה בסיבי עצב קטנים עלולה להוביל למגוון תסמינים סנסוריים ואוטונומיים. פעמים רבות, לצד תלונות על כאב ממושך, התסמינים של החולים מורכבים.**

■ **האבחון הוא קריטי: בחלק מהחולים ניתן לאתר את הגורם, להציע טיפול ולהוביל לשינוי משמעותי במצבם של החולים.**

בנירופתיה של הסיבים הקטנים בכלל האוכלוסייה [21,22]. מאחר שנירופתיה שמסוכרת ושאר גורמי הסיכון אינם שכיחים בגילים הצעירים, סביר שרוב החולים הצעירים יאובחנו כלא אורגניים (כלומר, אבחנה אידיופטית), מצב שעלול למנוע מהם אבחנה מדויקת וקבלת טיפול ייעודי.

ממצאים מהשנים האחרונות מלמדים כי חלק לא מבוטל מהחולים (כמחצית, או יותר) מגיבים לטיפולים כדוגמת קורטיקוסטרואידים ו-IVIg. (7,12) יעילותם של טיפולים אלה, שמהווים טיפולי קר-ראשון ב-Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

(CIDP), מרמזים על כך שלפחות בחלק מהחולים הצעירים, הרקע הוא אוטואימוני. בהיעדר בדיקה ספציפית, ניתן לאתר רמזים לרקע חיסוני (אימוני) בבדיקות דם שונות כדוגמת erythrocyte sedimentation rate (ESR), antinuclear antibody (ANA), C3, and autoantibodies for Sjögren's and celiac [8].

הרעיון שהגורם אצל חולים בנירופתיה של עצבים קטנים הוא אוטואימוני, בהינתן שאינם לוקים במחלה אוטואימונית ראשונית אחרת, הוא חדשני, אך מתבקש. העצבים הקטנים האוטונומיים נמצאים בקשר פיזי (יוצרים סינפסות) עם תאי מערכת החיסון [23], וכך חשופים לפגיעה של נוגדנים עצמיים כאשר אלה מיוצרים. במספר עבודות חלוציות הדגימו יעילות מרשימה של טיפולים אלו בחלק מהחולים [7], אך העדויות כרגע חלשות באיכותן. בימים אלו נערכים מחקרים מרובי-מרכזים לבחינת

מה התסמין או התסמינים הפוגמים באיכות חייו במידה הרבה ביותר, ולהתמקד בהערכה רציפה שלהם. מאחר שלא קיים כלי שמאפשר הערכה של מגוון התסמינים הרחב ממנו החולים סובלים, בשיתוף עם פרופ' אוקלאנדר (Oaklander) באוניברסיטת הרווארד בבוסטון, פיתחנו לאחרונה שאלון תסמינים שנועד להעריך באופן מקיף את התמונה התסמינית של חולים עם נורופתיות של סיבי עצב קטנים ממקור אידיופטי. שאלון זה פותח על בסיס ראיונות אישיים שבוצעו עם מספר רב של חולים, תוך היועצות בפנל של מומחי תוכן שונים הכולל קלינאים ממגוון תחומים רלוונטיים ומומחים בפיתוח שאלונים. אנו ממשיכים בשיפור השאלון ובתרגומו (בשיתופי פעולה בין-לאומיים) על מנת לבחון את תקפותו של גרסאות למגוון שפות¹.

לסיכום

בניגוד לתפיסה הרווחת, בשנים האחרונות מתגבשת ההבנה שנירופתיה של סיבי עצב קטנים מופיעה גם בגילים צעירים, בקרב חולים ללא גורמי הסיכון המוכרים. החשיבות להעלאת המודעות לתופעה זו היא תולדה של כמה גורמים: (1) הסיבות לתחלואה בקרב צעירים שונות מהסיבות באוכלוסייה המבוגרת; (2) חלק מהגורמים לנירופתיה של סיבי עצב קטנים הם ברי טיפול; (3) הסבל והמצוקה של החולים הצעירים ובני משפחותיהם הנגרמים מאי-אבחנה או אבחנה נפשית הם משמעותיים. אנו תקווה שהעלאת המודעות תקצר את משך הזמן שחולף עד לאבחנה ותשפר את מצבם של הסובלים.

מחבר מכותב: רועי טרייסטר
 דוא"ל: treister.roi@gmail.com

http://HaifaCATRC.eu.qualtrics.com/jfe/form/SV_eKcFlUDSUqu5QLr1

יעילות IVIG לנירופתיה של סיבי עצב קטנים [24], ובשנים הקרובות נלמד האם הטיפול אכן יעיל.

חשיבות אבחנה וטיפול בגילים צעירים

בחולים צעירים, בהיעדר גורמי סיכון ובהינתן המגוון הרחב (והשילוב של) התסמינים האפשריים, החשד לנירופתיה של סיבים קטנים בתחילת הליך הבריור הרפואי לכאורה אינו סביר. עד לפני פחות מעשור, חולים צעירים רבים סבלו מהתסמינים שנים רבות עד לקבלת אבחון, אם בכלל. גם בימים אלו, התהליך שעוברים הצעירים החולים ובני משפחותיהם עד לאבחנה הינו ארוך ומייסר (לרוב מעל שנה ולעיתים שנים רבות), ובהיעדר ממצאים כולל לא פעם הפניות לתחום רפואת הנפש. אנו תקווה שעם עליית המודעות למחלה בגילאים צעירים, משך הזמן לאבחנה יקטן. מאחר שהעצבים ההיקפיים מתחדשים בקצב המוערך בכ-1 מ"מ ביום [25], נודעת חשיבות לקביעת אבחנה מיד ובמידת האפשר, לקבוע טיפול מתאים. זיהוי מוקדם של הגורם לנזק העצבי, והניסיון לבטלו או להפחיתו יתמוך בחזרה למצב שיווי-משקל תקין, שבו קצב גדילה והתחדשות הסיבים מהיר יותר מקצב פגיעתם, עד כדי (במקרים מסוימים) חזרה לבריאות מלאה.

האתגר שבהערכת יעילות הטיפול

בשל מגוון השילובים של תסמינים שונים בדרגות חומרה שונות, ההערכה של יעילות טיפולים שונים מאתגרת במיוחד. במקרים רבים התסמינים הקשורים לתפקודי העצבים הספציפיים שנפגעו (סיבים סנסוריים, סיבים אוטונומיים למגוון אברי מטרה) אינם מגיבים באופן דומה לטיפול: כלומר, חלקם משתפרים, חלקם לא משתנים וחלקם אף עלולים להחמיר. מכאן החשיבות של מעקב הדוק אחר מצבו של החולה, בניסיון להבין האם המצב נוטה להשתפר או להחמיר. במקרים אלו חשוב לברר עם החולה

ביבליוגרפיה

- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D & al, Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Feb 16;3:17002.
- Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R & al Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population ≥40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004 Jul;27(7):1591-7.
- Institute of Medicine (U.S.). Committee on Advancing Pain Research C. *Relieving Pain in America : a Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research.* National Academies Press; 2011. 364 p.
- England JD & Asbury AK, Peripheral neuropathy. *Lancet (London, England).* Elsevier; 2004. p. 2151-61.
- Hanewinckel R, Ikram MA & Van Doorn PA, Peripheral neuropathies. *Handbook of Clinical Neurology.* 2016. p. 263-82.
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G & al, The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *The Lancet Neurology.* 2017. p. 934-44.
- 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 Jan 8;11:175628561774448.
- Lang M, Treister R & Oaklander AL, Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol.* 2016 Dec 11;263(12):2515-27.
- Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S & al, Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions.

- Eur J Pain (United Kingdom) [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Apr 18];22(2):216-41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejp.1140>
10. Pan PL, Zhong JG, Shang HF & al, Quantitative meta-analysis of grey matter anomalies in neuropathic pain. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2015. p. 1224-31.
 11. Treister R, Lodahl M, Lang M & al, Initial Development and Validation of a Patient-Reported Symptom Survey for Small-Fiber Polyneuropathy. *J Pain*. 2017 May;18(5):556-63.
 12. Oaklander AL, Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics*. Springer; 2016. p. 108-17.
 13. Fink E & Oaklander AL, Small-Fiber Neuropathy: Answering the Burning Questions. *Science of Aging Knowledge Environment*. 2006. p. pe7-pe7.
 14. Treister R, O'Neil K, Downs HM & Oaklander AL, Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015 Jul;22(7):1124-30.
 15. Cruccu G, Sommer C, Anand P & al, EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. *European Journal of Neurology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2010. p. 1010-8.
 16. Devigili G, Tugnoli V, Penza P & al, The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(7):1912-25.
 17. England JD, Gronseth GS, Franklin G & al, 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 Electrodiagnosti. Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2009 Jan 13;72(2):177-84.
 18. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O & al, EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy [Internet]. *European Journal of Neurology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2005 [cited 2019 Jan 31]. p. 747-58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2005.01260.x>
 19. Idiaquez J, Benarroch EE & Noguez M, Evaluation and management of autonomic disorders : a case-based practical guide. 2018. 137 p.
 20. Oaklander AL & Klein MM, Evidence of small-fiber polyneuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2013 Apr;131(4):e1091-100.
 21. Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM & Brannagan TH, Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy." *Muscle & Nerve*. 2016. p. 856-61.
 22. Hoffman EM, Staff NP, Robb JM & al, Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology*. 2015 Apr 21;84(16):1644-51.
 23. Steinman L, Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nature Immunology*. 2004. p. 575-81.
 24. De Greef BTA, Geerts M, Hoeijmakers JGJ & al, Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. BioMed Central; 2016 Dec 20;17(1):330.
 25. Lozeron P, Krarup C & Schmalbruch H, Regeneration of unmyelinated and myelinated sensory nerve fibres studied by a retrograde tracer method. *J Neurosci Methods*. 2004 Sep 30;138(1-2):225-32.

כרוניקה

התפרצות קדחת לאסה בניגריה 2020



הנחשפים המחלה פוגעת במערכות רבות בגוף ושיעור התמותה הוא 1%-15%, בהתאם לתנאי הטיפול התומך. ארגון הבריאות העולמי מנחה את התושבים בניגריה להתנהג בצורה היגיינית בקהילה, להקפיד על ניקיון המזון ולהימנע ממגע עם חולים. לצוותי הרפואה ההנחיות הן להפעיל אמצעי בקרת זיהומים קפדניים, כולל ציוד מגן אישי הכולל הגנת העיניים, הידיים ודרכי הנשימה. החוקרים צופים שההתפרצות תדעך לקראת סוף אפריל 2020, שאז מסתיימת העונה היבשה, והמכרסם ממתן את התרבותו ואת הפצת הנגיף (2020-february-2020) (<https://www.who.int/csr/don/20-february-2020>).

איתן ישראל

בצל התפרצות נגיף הקורונה, התפרצה בניגריה קדחת לאסה: החל מינואר עד 20 בפברואר 2020 נדבקו במחלה קרוב ל-500 איש. שבעים איש נפטרו מהמחלה, ובחישוב פשטני שיעור התמותה הוא 15%. בין הנדבקים היו גם 15 נדבקים בקרב עובדי בריאות. נגיף לאסה מופץ בעיקר על ידי מכרסם בשם מאסטומיס, וההדבקה מתרחשת במגע עם הפרשותיו, או צריכת מזון מזהם בהפרשות המכרסם. שלטונות הבריאות בניגריה הפיצו הנחיות התנהגות ומניעת הדבקה למחוזות במדינה, וחמש מעבדות מסוגלות לאבחן את המחלה בדגימות נסיו. הדבקות מאדם לאדם עלולות להתרחש במגע עם נוזלי גוף, שהרי הנגיף הוא המורגי. שיעור של 80% מהנשנים שנדבקו אינם מצויים תסמינים, אך בשאר