

Noe å lære av

En 64 år gammel kvinne med mellomørebetennelse, miltingfarkt og pareser

Multipel mononevropati kan forekomme ved mange tilstander.

En 64 år gammel kvinne med ørebetennelse, miltingfarkt og pleuravæske fikk økende svakhet i begge bein. Hvordan stilles diagnosen?

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 1187 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 64 år gammel kvinne hadde tidligere vært stort sett frisk. Hun utviklet i løpet av 14 dager smerter i venstre øre og feber og det ble diagnostisert en mellomørebetennelse (CRP 30 mg/l, leukocytter 5,4/ml). Til tross for oppstart med antibiotisk behandling (ciprofloxacin) forverret tilstanden seg etter noen dager (CRP 46 mg/l, leukocytter 7,1/ml) og hun ble tiltakende trett, selv ved vanlig aktivitet. Det tilkom ytterligere redusert allmenntilstand, feberutvikling (39,9 °C), og stigende infeksjonsparameter (CRP 110 mg/l, leukocytter 7,0/l) til tross for intensivt antibiotikabehandling (ciprofloxacin og amoxicillin). Hun ble da innlagt i medisinsk avdeling. Bortsett fra mellomørebetennelsen ble det funnet normal somatisk status.

Otitis media, mellomørebetennelse, er en av de vanligste sykdommer som særlig rammer barn. Sykdommen er vanligvis selvbegrensende. Forekomsten av akutt otitis media i Norge er omkring 200 000 tilfeller per år. Alvorlige komplikasjoner ses hos ca. 5/100 000 barn og er langt sjeldnere hos voksne. Den hyppigste komplikasjonen er akutt mastoiditt, sjeldnere også meningitt eller hjerneabscess. Behandlingen skjer med antibiotika, men økende resistensproblematikk har ført til at Statens helsetilsyn anbefaler antibiotikabruk kun ved høy feber, nedsatt allmenntilstand eller purulent sekresjon fra øret (1).

Som ledd i videre infeksjonsutredning ble det tatt CT abdomen som viste et akutt og komplett miltingfarkt uten at pasienten hadde symptomer på dette. Hun ble overflyttet til kirurgisk avdeling, og milten ble fjernet. Etter operasjonen klaget hun over pustevansker, og fire dager postoperativt også over en svakhet i beina. Dype senereflekser ble vurdert som svake. I tillegg oppsto flere episoder med dobbeltsyn som gjorde at man mistenkte en akutt inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (Guillain-Barrés syndrom) med hjernenerveaffeksjon.

Guillain-Barrés syndrom har en insidens på ca. 1–2/100 000 og opptrer ofte etter infek-

sjoner. Den vanligste manifestasjonen er akutt inflammatorisk demyeliniserende sensorimotorisk polyneuropati. Akutt aksonal motorisk eller sensorisk polyneuropati er sjeldnere. Ved neurofysiologisk undersøkelse kan det som regel ses demyeliniserende affeksjon. I spinalvæsken finner man vanligvis forhøyet totalprotein og normalt celltall.

Pasienten ble overflyttet til neurologisk avdeling til videre utredning. Ved neurologisk undersøkelse hadde hun normale øyebevegelser uten dobbeltsyn, ingen hjernenerveutfall, men tydelig distal svakhet i beina. På Medical Research Council Scale (MRCs) skåret hun følgende kraftgrader: plantarfleksjon i venstre ankel og tå 1; høyre side 4; dorsalfleksjon venstre ankel og tå 3–4; høyre side 4–5. Ingen pareser for øvrig ble funnet, og det var normal kraft i armene. Dype senereflekser i armer og bein var sidelike og svake (+). Sensorisk hadde hun nedsatt følelse for stikk og berøring distalt i beina opp til knærne og opphevet vibrasjonssans over ankelledene. Det var normal sensibilitet i armene. Klinisk var det ingen holdepunkter for autonome forstyrrelser som fluktuasjoner i hjerterytme og blodtrykk eller vansker med temperaturregulering. Ved undersøkelsen ble det også for første gang bemerket ulcerasjoner i ganen og aftoide lesjoner på tungen (fig 1). Hun hadde bilaterale ankelødemer, og blodprøver viste lavt totalprotein (6,1 g/dl, referanseområde 6,6–8,7 g/dl). Spinalvæskeundersøkelse viste normale funn for protein, celler og glukose. Det var ingen oligoklonale bånd i spinalvæsken.

Kliniske funn var som ved sensorimotorisk polyneuropati. Det kliniske bildet hos pasienter med Guillain-Barrés syndrom er vanligvis preget av tiltakende symmetriske perifer pareser, hovedsakelig distale, med sensible og/eller autonome utfall og utslukkede dype senereflekser. Pasientens symptom-bilde var derimot asymmetrisk og refleksene var bevart. Differensialdiagnosene omfattet derfor andre årsaker til akutt nevropati, som

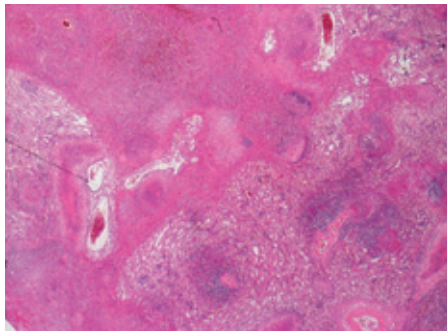
autoimmune tilstander eller vaskulittsykdommer.

Det ble gjort neurofysiologisk undersøkelse, bestående av nevrografi, elektromyografi, somatosensorisk fremkalte responser og motorisk fremkalte responser. Sistnevnte utføres ved å registrere elektriske svarpotensialer i periferien etter stimulering med magnetfelt over cortex. Nevrografi ble utført for nervus ulnaris venstre side, n. suralis og n. peroneus høyre side og for n. tibialis bilateralt. Nevrografifunn av n. ulnaris viste normale verdier, derimot var det ingen målbar nerveledning i n. suralis og n. tibialis på høyre side. Det var nedsatt nerveledningshastighet for høyre n. peroneus og venstre n. tibialis ved samtidig fraværende F-bølger og forlenget distal motorisk latens. Elektromyografi viste patologisk spontanaktivitet for begge mm. tibialis anteriores uten tegn på voluntær aktivitet på venstre side, ellers normale funn. Somatosensorisk fremkalte responser i tibialis viste patologisk forlengede latenser bilateralt, forenlig med affeksjon fra begge bein. Motorisk fremkalte responser gjenspeilte perifer affeksjon i venstre bein, da det ikke ble funnet nerveledning til venstre m. tibialis anterior. Funnene ved neurofysiologisk undersøkelse var forenlig med en aksonal sensorimotorisk multipel mononevropati. Videre ble det målt vaskulittparametere i blod (bl.a. antinukleære antistoffer (ANA), cytoplasmatiske (C-ANCA) og perinukleære (P-ANCA) antinøytrifile cytoplasmautoantistoffer, anti-DNA, komplement, lupus antikoagulans og serum-immunelektroforese).

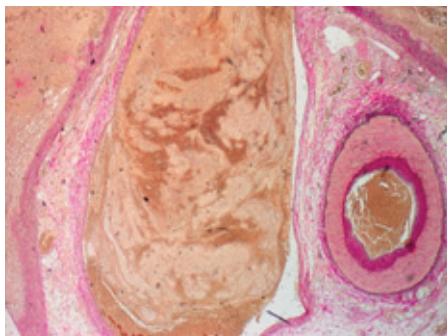
Hovedårsaker til multipel mononevropati er diabetes mellitus, revmatologisk sykdom eller vaskulitt. Tilstanden kan også ses som et paraneoplastisk fenomen, eventuelt infek-



Figur 1 Munnsvelg som viser ulcerasjoner i ganen og aftoide lesjoner på tungen



Figur 2 Hematoksylin-eosin-farget biopsi fra milt (2x) som viser iskemisk nekrose med granulocytær demarkering i randsonen



Figur 3 Elastica-van Gieson-farget biopsi fra milt (2x) som viser sekundær trombotisk vene (til venstre) og normal arterie (til høyre)

sjon (borreliose, HIV, cytomegalovirus, herpes zoster, leptospirose) eller ved sarkoidose.

For å se etter mulige sentrale vaskulitt-manifestasjoner ble det gjort en MR-undersøkelse (med MR-angiografi) av hjernen. Denne viste lettgradige kroniske iskemiske forandringer og upåfallende funn ved MR-angiografi. Et døgn etter overflyttingen forverret pasientens tilstand seg respiratorisk. Røntgen av thorax viste bilateral pleuravæske som måtte dreneres. Cytologisk undersøkelse av pleuravæskene viste aktiverte mesotelialceller, makrofager, lymfocytter og nøytrofile leukocytter.

Funnene av multipel mononevropati, systemaffeksjon med ulcerasjoner og pleuravæske i tillegg til lav totalprotein-konsentrasjon i serum (mulig nyreaffeksjon) ga mistanke om en vaskulittisk systemisk sykdom. Det var ingen kliniske eller parakliniske holdpunkter for sentralnervøs vaskulitt.

Histologisk undersøkelse av milten viste nekrose med partiell karnekrose (fig 2), histiocytiske granulomer og sekundært til dette, trombotiske vener (fig 3). Resultatene ble tolket som mulig Wegeners granulomatose. En biopsi fra nesesvelget viste karulcerasjoner og blandet granulomatøs inflammasjon. I tillegg fant man en proteinuri (1,5 g/døgurnurin) som gjenspeilte nyreaffeksjonen. Oftalmologisk og dermatologisk undersøkelse viste ellers normale funn.

Vaskulittprøver i blod viste forhøyet C-ANCA (12U/ml, normalt < 6 U/ml). Kliniske, histologiske og biokjemiske funn førte til diagnosen Wegeners granulomatose.

Behandling med 75 mg prednisolon daglig førte til rask bedring av pasientens pareser og sensibilitetstap. På grunn av nyreaffeksjon startet man også med cyklofosfamid (seks kurer à 750 mg), som bedret de neurologiske symptomene ytterligere. Etter avslutning av cyklofosfamidkuren ble det innledet immunsuppressiv behandling i form av prednisolon 5 mg og azatioprin 50 mg daglig. En måned etter oppstart av behandling viste pasientens pareser fortsatt klinisk bedring, mens neurofysiologiske funn var vesentlig uendrede.

Diskusjon

Wegeners granulomatose er en alvorlig og sjelden systemisk granulomatøs, nekrotiserende vaskulitt i små kar, sjeldnere med affeksjon av store kar. Man mistenker autoimmun etiologi, og sykdommen har en insidens på ca. 0,6/100 000 (2). Sykdommen affiserer hovedsakelig øvre og nedre luftveier og nyrene. Andre organmanifestasjoner, for eksempel milt, som i pasientens tilfelle, er sjeldnere. For å kunne stille diagnosen må minst to av følgende symptomer foreligge:

- purulente eller blodige nasale lesjoner eller orale ulcerer
- noduler, fikserte infiltrater eller kaviteter i lungene
- mikrohaturi
- granulomatøs inflammasjon ved biopsi

Biopsier viser ofte uspesifikke forandringer (3). Kliniske symptomer inkluderer feber, leddsmerter og utmattelse (4). Nyresvikt er den hyppigste dødsårsaken og er ofte forårsaket av en glomerulonefrit. Mellomøretennelse forekommer hos 7–33 % av alle pasienter. Laboratoriefunn er ofte uspesifikke, men CRP kan korrelere med sykdomsaktivitet. C-ANCA, som reagerer mot protease-3 i azurofilisk granulat, har høy spesifitet for aktiv Wegeners granulomatose (nær 100 %) (5) og har en sensitivitet på 50 % tidlig i sykdomsforløpet (6). P-ANCA, som reagerer mot myeloperoksidase i nøytrofile granulocytter, er vanligvis assosiert med andre vaskulittformer (7), men P-ANCA-positiv Wegeners granulomatose forekommer (8).

Affeksjon av nervesystemet ved Wegeners granulomatose er rapportert hos 20–55 % av pasientene (9, 10). I en prospektiv kohortstudie av 128 pasienter med Wegeners granulomatose hadde 7 % symptomer fra sentralnervesystemet og 44 % fra det perifere nervesystemet (9). Destruerende granulomer i skallebasis kan føre til skade av hjernenervene, eksoftalmus og diabetes insipidus. Systemisk vaskulitt kan gi hjerneinfarkt, hjerneblødning og subaraknoidal blødning.

Epileptiske anfall og hodepine i kombinasjon med hjernenervoutfall er ofte uttrykk for en kronisk, hypertrofisk hjernehinnebetennelse og forekommer ofte ved C-ANCA-negativ Wegeners granulomatose (5, 8). Noen pasienter uten fokale neurologiske utfall kan ha nevropsykologiske symptomer som abstrakte tanke- og hukommelsesforstyrrelser (11). Perifer nevropati er den hyppigste manifestasjonen av nervesystemet ved Wegeners granulomatose og skyldes systemisk vaskulitt og granulomatøs infiltrasjon. Klinisk og neurofysiologisk dreier det seg hovedsakelig om symmetriske akutte eller subakutte aksonale sensorimotoriske nevropatier eller multipel mononevropati, først og fremst i beina. Andre akutte og subakutte demyeliniserende polynevropatier og blanding av aksonale og demyeliniserende polynevropatier er beskrevet, men er sjeldne ved Wegeners granulomatose (9).

Standardterapi ble lansert i 1983 av Fauci og medarbeidere og innebærer kombinert behandling med glukosteroider og cyklofosfamid (4). Imidlertid brukes det også andre cytostatiske medikamenter som azatioprin, metotreksat og rituximab. Med denne behandlingen er 90 % av pasientene i live etter fire år. Pasienter med ubehandlet Wegeners granulomatose har en gjennomsnittlig overlevelsestid på omtrent fem måneder etter sykdomsdebut.

Konklusjon

Wegeners granulomatose er en sjelden nekrotiserende granulomatøs vaskulitt som hovedsaklig affiserer luftveiene. 20–50 % av pasientene har affeksjon av nervesystemet, og multipel mononevropati er et typisk funn. Utredning av Wegeners granulomatose omfatter mange differensialdiagnoser. Det er viktig med rask utredning og immunsuppressiv behandling, da ubehandlet Wegeners granulomatose har høy mortalitet og morbiditet, særlig ved nyreaffeksjon.

Martin Wilhelm Kurz

kuma@sus.no

Nevrologisk avdeling

og

Nasjonalt kompetansesenter

for bevegelsesforstyrrelser

Thomas Rudolph

Nevrologisk avdeling

Stavanger universitetssjukehus

Postboks 8100

4068 Stavanger

Gabriele Arendt

Nevrologisk avdeling

Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

Tyskland

Elisabeth Farbu

Nevrologisk avdeling

Stavanger universitetssjukehus

Vi takker Petra Reinecke for arbeidet og tolkingen av de histologiske snittene.

>>>

Litteratur

- Berild D, red. Veileder i antibiotikabruk i allmennpraksis. Oslo: Statens helsetilsyn, 2000.
- Andrassy K. Therapeutic modalities in patients with generalized Wegener's granulomatosis (WG) and related diseases. APMIS Suppl 1990; 19: 47.
- Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ et al. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 1992; 99: 120–4.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983; 98: 76–85.
- Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's granulomatosis consistently negative for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: 541–9.
- Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. Arch Intern Med 1989; 149: 2461–5.
- Younger DS. Vasculitis of the nervous system. Curr Opin Neurol 2004; 17: 317–36.
- Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y et al. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. Neuropathology 2000; 20: 23–30.
- de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC et al. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener's granulomatosis. Arch Neurol 2001; 58: 1215–21.
- Nishino H, Rubino FA, Parisi JE. The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis. Neurology 1993; 43: 1334–7.
- Mattioli F, Capra R, Rovaris M et al. Frequency and patterns of subclinical cognitive impairment in patients with ANCA-associated small vessel vasculitides. J Neurol Sci 2002; 195: 161–6.

Manuskriptet ble mottatt 10.2. 2006 og godkjent 14.10. 2007. Medisinsk redaktør Elisabeth Swensen.

Kommentar

Perifer nevropati og vaskulitt

Vaskulitt er en sykdom med inflammatorisk nekrose av blodkar og iskemisk skade av affisert vev. Tilstanden kan være systemisk og ramme flere organer eller være begrenset til ett enkelt organ. Den kan være primær eller sekundær til infeksjon, medikamenter, toksiner, malign sykdom eller bindevevssykdommer. Denne kasuistikken minner oss om at systemisk vaskulitt ofte rammer perifere nerver og at nevropati kan være en tidlig eller presenterende manifestasjon (1). Vaskulitt kan også være begrenset til perifere nerver og gi såkalt ikke-systemisk vaskulittnevropati (2, 3). Perifer nevropati er en vanlig tilstand med mange mulige årsaker. Vaskulitt er en av de sjeldne, og kasuistikken illustrerer hvordan kartlegging av kliniske utfall og nevrofysiologiske funn kan bidra til årsaksutredningen.

For å diagnostisere vaskulittnevropati kreves vanligvis nervebiopsi, og n. suralis er mest brukt. Undersøkelsen er imidlertid ressurskrevende og beheftet med varige bivirkninger, slik som sensibilitetstap (100 %) og smerter (ca. 30 %). Sensitiviteten er lav (ca. 50 %) (4). Den bør derfor begrenses til nevropati der andre årsaker er utelukket, og der symptomene er progredierende og hemmende. Det viktige første steget i diagnostisering av vaskulittnevropati er å gjenkjenne det kliniske bildet som er typisk for eller forenlig med tilstanden.

Det typiske forløpet er subakutt debut med raskt progredierende pareser og nedsatt hudsensibilitet. Et mindre stormende forløp med langsom progresjon over måneder og år er imidlertid ikke uvanlig. Symptomene er asymmetriske ved debut, fordi vaskulitt rammer fokalt i enkeltnerver (mononevritis multiplex). Men symptomene kan flyte sammen og gi relativt symmetrisk affeksjon, ettersom flere nerver rammes. I de fleste tilfellene debutterer sykdommen med distale pareser i beina, men i prinsippet kan alle ner-

ver rammes. Hjernenerveaffeksjon og pareser proksimalt i ekstremitetene kan forekomme. Noen pasienter kan få rent sensoriske symptomer distalt i ekstremitetene (5). Nevropatiske smerter er vanlig, men ikke obligat.

Nevrografi viser alltid aksonal nevropati med et generalisert eller multifokalt preg. Funnene er ofte mer uttalt enn de kliniske forhold tilsier og ofte mest uttalt i underekstremitetene, særlig i peroneusnervene. Forbigående ledningsblokk kan forekomme pga. fersk iskemisk nerveskade og pågående wallersk degenerasjon.

De fleste pasienter med systemisk vaskulittnevropati har allmennsymptomer, som økt tretthet, vekttap, artralgi eller feber, og symptomer fra andre organsystemer, for eksempel luftveissymptomer, hematuri, magesmerter eller utslett. De aller fleste har forhøyet SR, og hos mange påvises vaskulittmarkører i blod, bl.a. antinukleære antistoffer (ANA), revmatoid faktor og antinøytrifile cytoplasmaautoantistoffer (ANCA). Pasienter med ikke-systemisk vaskulittnevropati kan også ha allmennsymptomer (50 %) og lett til moderat forhøyet SR (60 %), men er oftest uten positive vaskulittmarkører i blod. ANCA påvises hos 11 %, ANA hos 30 % og revmatoid faktor hos 13 %. Mindre enn 10 % har inflammasjonstegn i spinalvæsken (2).

Diagnostikk av vaskulittnevropati baseres på en samlet vurdering av kliniske funn, nevrografi, laboratoriefunn og biopsi. Følgende nøkkelspørsmål kan være nyttige: Er det kliniske bildet typisk eller forenlig med vaskulittnevropati? Er det nevrografiske mønsteret typisk eller forenlig med vaskulittnevropati? Er andre årsaker til asymmetrisk eller subakutt nevropati utelukket, slik som diabetes, inflammatorisk demyeliniserende type, Lyme-sykdom, paraneoplas, sarkoidose og porfyri? Har pasienten sym-

ptomer fra andre organsystemer? Er det laboratoriefunn som støtter diagnosen vaskulitt?

Åse Mygland

aase.mygland@ssshf.no

Nevrologisk avdeling
Sørlandet sykehus
4604 Kristiansand
og
Spesialsykehuset for rehabilitering
Kristiansand
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Unn Ljøstad

Nevrologisk avdeling
Sørlandet sykehus

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. J Neurol 2005; 252: 633–41.
- Collins MP, Periquet MI. Non-systemic vasculitic neuropathy. Curr Opin Neurol 2004; 17: 587–98.
- Collins MP. Localized vasculitis and the peripheral nervous system. J Rheumatol 2005; 32: 769–71.
- Schweikert K, Fuhr P, Probst A et al. Contribution of nerve biopsy to unclassified neuropathy. Eur Neurol 2007; 57: 86–90.
- Seo J-H, Ryan HF, Claussen GC et al. Sensory neuropathy in vasculitis. A clinical, pathological and electrophysiological study. Neurology 2004; 63: 874–8.

Manuskriptet ble mottatt 21.11. 2007 og godkjent 10.12. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.