
En ung kvinne med langvarig kvalme, oppkast og hikke

NOE Å LÆRE AV

STIG WERGELAND

stig.wergeland@helse-bergen.no

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Stig Wergeland er ph.d. og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANAGHA P. PARKAR

Radiologisk avdeling

Haraldsplass Diakonale Sykehus

Anagha P. Parkar er ph.d., spesialist i radiologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SNEZANA MARIC

Seksjon for nevroradiologi

Radiologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Snezana Maric er ph.d., spesialist i radiologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØIVIND TORKILDSSEN

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Øivind Torkildsen er ph.d., overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En tidligere frisk ung kvinne fikk subakutt kvalme, oppkast og vedvarende hikke. Den underliggende årsaken viste seg å være en kjent presentasjon av en sjelden tilstand.

En ung kvinne ble innlagt ved medisinsk avdeling på sitt lokale sykehus etter ti dagers sykehistorie med kvalme og oppkast flere ganger daglig. Kvalmen var persisterende og uten fluktuasjoner i intensitet, verken i hvile, i aktivitet eller ved stillingsendring, og hun kastet opp etter hvert måltid. Den forutgående måneden hadde hun vært noe forstoppet, men ellers følt seg frisk. Hun var ikke lyssky eller svimmel, og hadde ikke magesmerter eller hodepine. Tre dager før innleggelsen fikk hun en vedvarende hikke som holdt henne våken om nettene. Hun var til konsultasjon hos legevaktslege tre ganger i løpet av uken før innleggelsen, og ved siste konsultasjon rapporterte hun at hun hadde sett blod og slim i avføringen. Legevaktslege oppfattet tilstanden som en uavklart tilstand med behov for øyeblikkelig utredning, og la henne inn ved medisinsk avdeling på lokalsykehuset. Ved innkomst var hun afebril med temperatur 37,2 °C og respiratorisk og sirkulatorisk ubesværet med respirasjonsfrekvens 12 pust/min, pulsfrekvens 72 slag/min og blodtrykk 118/78 mm Hg. Ved klinisk undersøkelse var det normal organstatus. Kliniske biokjemiske prøver viste hyponatremi 135 mmol/L (referanseområde 137–145), hypokalemi 3,0 mmol/L (3,5–5,0) og lett trombocytose $439 \times 10^9/L$ ($165\text{--}387 \times 10^9$), men ellers normale verdier, blant annet CRP < 1 mg/L (< 5), Hb 13,9 g/dL (11,7–15,3), leukocytter $10,5 \times 10^9/L$ ($3,5\text{--}11,0 \times 10^9/L$), ALAT < 10 U/L (10–45), ALP 67 U/L (42–102), amylase 51 U/L (25–120) og bilirubin 14 $\mu\text{mol/L}$ (< 21). Analyse av kalprotektin i feces viste lett forhøyet verdi på 215 mg/kg (< 50). Ultralydundersøkelse av abdomen viste normale forhold ved pankreas, lever, galleveier, milt, nyrer og urinblære. På røntgenoversiktsbilde av abdomen var det funn forenelige med obstipasjon. Ved innleggelsen ble obstipasjon mistenkt å være den underliggende årsaken til symptomene, men osmotisk virkende tarmtømmingsmidler hadde ikke effekt, og klysterbehandling lot seg ikke gjennomføre på grunn av den uttalte kvalmen. Kvalmen og oppkastet samt de forholdsvis lett avvikende blod- og kalprotektinverdiene ble tolket som sekundært til obstipasjon, som på det tidspunktet hadde vart i en drøy måned. Symptomatisk behandling av kvalmen med metoklopramid, og senere ondansetron, hadde ikke effekt.

Diagnosen var uavklart, og pasienten ble henvist til endoskopiske undersøkelser og ytterligere billeddiagnostikk. Gastroskopi, koloskopi, røntgen av tynntarmspassasje og CT av abdomen avdekket ikke patologi, annet enn en lett, distal øsofagitt ved gastroskopi og fortykket tykktarmslimhinne ved koloskopi, som ble oppfattet som forandringer sekundært til langvarig oppkast og obstipasjon. Mikrobiologiske undersøkelser viste negativ hepatittserologi og funn forenelige med tidligere gjennomgått infeksjon med cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus. Det ble ikke påvist antinukleære antistoffer eller lupusantikoagulant. Kvinnen hadde vansker med å ta til seg tilstrekkelig mat og drikke på grunn av uttalt kvalme og måltidsutløst oppkast, og fikk derfor nasogastrisk sonde kort tid etter innleggelsen. Hun fortsatte imidlertid å kaste opp etter administrasjon av ernæring og medikamenter gjennom sonden. En uke etter

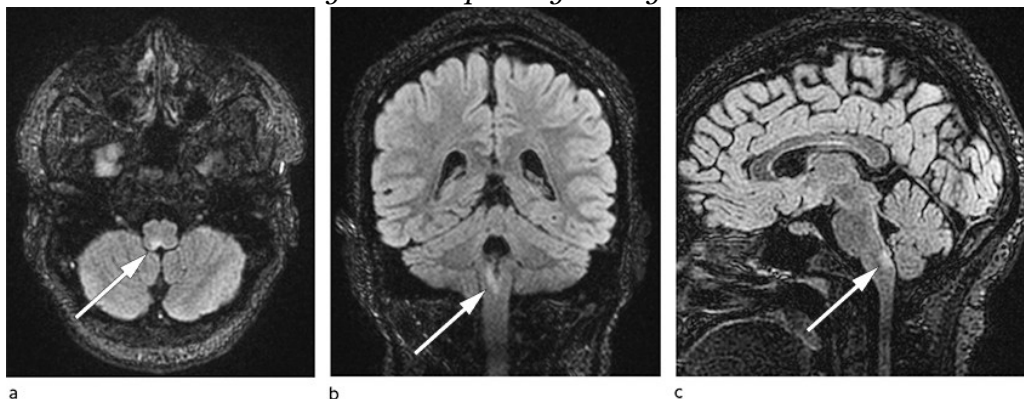
innleggelsen ble det påvist en stigning i konsentrasjonen av ASAT (57 U/L) og ALAT (127 U/L) til henholdsvis 1,6 og 2,8 ganger øvre referanseverdi, men dette normaliserte seg spontant i løpet av den påfølgende uken.

Sikker årsak til levertransaminasestigningen ble ikke funnet, og det kunne ikke påvises en sikker sammenheng mellom stigningen og administrerte legemidler eller næringsløsninger som ble benyttet i perioden. Virushepatitt kunne ikke påvises (serologisk undersøkelse for hepatitt A-, B- og C-virus samt cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus viste mønster forenelig med gjennomgått vaksinasjon mot hepatitt B og tidligere gjennomgått infeksjon med cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus).

Ni dager etter innleggelsen fikk hun total parenteral ernæring via sentralt venekateter på grunn av vansker med ernæring, inkludert via nasogastrisk sonde. Allmenntilstanden bedret seg etter dette. Pasienten ble evaluert og fulgt opp av ernæringsfysiolog, og hun klarte klarte gradvis å ta til seg noe mat gjennom munnen. Parenteral næringstilførsel ble trappet ned og seponert helt etter til sammen fem dagers tilførsel. Sentralt venekateter ble fjernet.

Pasienten ble skrevet ut fra medisinsk avdeling 15 dager etter innkomst. Det ble ikke funnet sikre holdepunkt for sykdom i fordøyelseskanalen som årsak til kvalmen og oppkastet, men funn av forhøyet kalprotektin og lett trombocytose førte til tentativ diagnose irritabel tarm-syndrom med hovedsakelig obstipasjon. Pasienten ble gitt relevante informasjonsskriv og råd om irritabel tarm-syndrom samt instruks om oppfølging med kontroll av blodprøver hos fastlegen etter noen uker.

Fire dager etter utskriving ble kvinnen reinnlagt grunnet forverring av plagene. De første to dagene etter utreise klarte hun å få i seg noe mat og drikke, men deretter fikk hun igjen akutt kvalme og oppkast rett etter matinntak. Kliniske biokjemiske analyser var i hovedsak uendrete eller normaliserte sammenlignet med ved første gangs innleggelse: natrium 141 mmol/L, kalium 3,9 mmol/L og lett trombocytose $452 \times 10^9/L$, men ellers normale verdier, blant annet CRP < 1 mg/L, Hb 14,0 g/dL, leukocytter $7,7 \times 10^9/L$, ALAT 34 U/L, ALP 71 U/L og bilirubin 6 $\mu\text{mol/L}$. 30 dager etter symptomdebut ble det gjort MR-undersøkelse av hodet med spørsmål om sentralnervøs årsak til kvalmen. Det ble påvist en signalforandring i medulla oblongata som målte 4 mm i aksialplan og 11 mm i kraniokaudal retning (figur 1). Den var hyperintens på T2-vektede bilder, hypointens på T1-vektede bilder, og hadde et svakt høysignal på diffusjonsvektede bilder. Lesjonen ladet ikke kontrast. Det var ingen andre patologiske signalavvik.



Figur 1 Representative MR-bilder av lesjon i area postrema: T2-FLAIR i henholdsvis aksial- (a), koronar- (b) og sagittalplan (c).

På bakgrunn av MR-undersøkelsen var tentative radiologiske diagnoser enten infarkt i subakutt fase eller demyeliniserende lesjon. Lesjonen ble oppfattet som årsak til pasientens vedvarende kvalme, oppkast og hikke, og hun ble overflyttet til et sykehus med nevrologisk avdeling. Ved klinisk nevrologisk undersøkelse ved innkomst, 31 dager etter symptomdebut, var hun våken og orientert, og det var normale funn ved undersøkelse av hjernenerver, motilitet, sensibilitet og koordinasjon. De dype senereflekser var symmetrisk svake. Gangen var upåfallende, og Rombergs prøve var negativ. Sekundærgranskning av MR-bildene etter overflytting utelukket ikke demyeliniserende sykdom, og sammen med det kliniske bildet fattet man mistanke om neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), som presenterte seg som såkalt area postrema-syndrom.

Gjennom sykdomsforløpet hadde pasienten tapt 7 % av kroppsvekten. Hun var fremdeles svært kvalm, hadde persisterende hikke, var ikke i stand til å beholde mat og drikke og ble hydrert og ernært utelukkende parenteralt. Som ledd i utredningen av en mulig inflammatorisk lesjon i sentralnervesystemet ble det utført lumbalpunksjon og analyser for tilstedeværelse av antistoffer assosiert med inflammatoriske sykdommer i sentralnervesystemet. I cerebrospinalvæsken ble det funnet lett forhøyet celletall ($4 \times 10^6/L$, referanseområde $< 3 \times 10^6$) og normal konsentrasjon av protein (0,21 g/L, 0,15–0,50) og IgG (0,02 g/L, 0,00–0,04). Det ble ikke påvist IgG-bånd ved isoelektrisk fokusering av cerebrospinalvæsken. Undersøkelse av antistoff mot akvaporin-4 (anti-AQP4) i serum var svakt positiv, og antistoff mot myelinoligodendrocytt-glykoprotein (anti-MOG) negativ. Det ble ikke påvist anti-AQP4 eller anti-MOG i cerebrospinalvæsken.

35 dager etter symptomdebut startet man behandling med høydosert metylprednisolon, 1 g intravenøst én gang daglig i fem dager. To dager etter behandlingsstart var kvalmen i vesentlig bedring, hikken borte, og kvinnen kunne begynne å spise og drikke uten oppkast. Hun ble utskrevet etter endt metylprednisolonbehandling, med påfølgende behandling med prednisolon 60 mg per døgn trappet ned over 14 dager. En uke etter endt nedtrapping av prednisolonbehandlingen startet hun forebyggende behandling med rituksimab, med første dose på 1 g og med planer om fremtidig vedlikeholdsdose på 500 mg hver sjette måned, ettersom tilstanden ubehandlet medfører risiko for nye inflammatoriske lesjoner i sentralnervesystemet. Ved kontroll tre måneder etter oppstart av behandling var hun fullstendig restituert klinisk. Kontroll-MR viste reduksjon i lesjonens omfang og signalintensitet.

Diskusjon

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser er en gruppe autoimmune inflammatoriske sykdommer som rammer sentralnervesystemet (1). Neuromyelitis optica ble beskrevet første gang av den franske nevrologen Eugène Devic i 1894, og ble i over hundre år oppfattet som en variant av

multippel sklerose. Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse karakteriseres av subakutte episoder med nevrologisk funksjonstap som følge av fokale inflammatoriske demyeliniserende lesjoner i sentralnervesystemet. Sykdommen er vanligvis multifasisk, men monofasiske forløp forekommer. I 2005 ble det påvist patogene autoantistoffer rettet mot vannkanalproteinet akvaporin-4 (AQP4) hos majoriteten av pasientene, noe som førte til at tilstanden ble oppfattet som en egen sykdomsentitet (2). Anti-akvaporin-4-IgG binder til akvaporin-4 lokalisert i astrocyttenes endeføtter mot blod–hjernebarrieren og fører til komplementaktivering og komplementmediert lyse av astrocytter. Antistoffer mot akvaporin-4 produseres perifert, og den typiske distribusjonen av lesjoner i medulla og nervus opticus forklares med distribusjonen av akvaporin-4 i sentralnervesystemet, sammen med en fysiologisk svakere blod–hjerne-barriere i enkelte områder av sentralnervesystemet. Kun unntaksvis, og da hovedsakelig i forbindelse med en akutt forverringsepisode, kan antistoffer påvises i cerebrospinalvæsken.

Forekomsten av neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse anslås til cirka 1 per 100 000 individer, og tilstanden er hyppigere i Asia og Karibia. Tilstanden har fått navn etter de to vanligste kliniske sykdomsmanifestasjonene, transvers myelitt og optikusnevritt. En mer uvanlig debuterende manifestasjon er det såkalte area postrema-syndromet (3, 4). Syndromet er en klinisk symptomtriade av intraktable hikke, kvalme og oppkast, og til tross for lav forekomst anses dette like fullt som et klinisk kjernekarakteristikum ved tilstanden, på lik linje med myelitt og optikusnevritt.

Signalforandringer i area postrema på MR er ikke spesifikt for neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse. Det kliniske symptomet med kvalme, oppkast og hikke er derimot mer spesifikt. Area postrema-syndrom ved anti-akvaporin-4-IgG-positiv neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse defineres ved akutt eller subakutt innsettende kvalme, oppkast og hikke (enkeltstående eller kombinerte symptomer) med varighet over 48 timer, og eksklusjon av annen etiologi.

Kriteriene er utdypet av Shosha og medarbeidere (4). Area postrema er lokalisert helt kaudalt og dorsalt i medulla oblongata og er et emetogent senter i hjernen. I tillegg er det, sammen med nucleus tractus solitarius og de motoriske kjernene til nervus vagus, et sentralt område for autonom regulering av lunge- og hjertefunksjon. Blodkarene som forsyner area postrema, mangler blod–hjerne-barriere (5), og området er dermed direkte eksponert for substanser og patogene antistoffer i blodsirkulasjonen. I en pasientserie med akvaporin-4-antistoff-positive pasienter med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse ble area postrema-syndrom oppgitt som første tegn på tilstanden hos 7,1–10,3 %, avhengig av befolkningsgruppe. Tilsvarende forekommer area postrema-syndrom som ledd i en senere forverringsepisode hos 9,4–14,5 % (4).

Ved neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse er det som regel indikasjon for forebyggende immunbehandling med formål å forhindre nye lesjoner. Rituksimab, et monoklonalt antistoff mot overflatemarkøren CD20 (B-celler), har vist svært god effekt for forebygging av nye forverringsepisoder i en dobbeltblind randomisert placebokontrollert studie (6), og er vanligvis førstevalg. Videre er behandling med monoklonale antistoff mot interleukin-6-

reseptor, CD19 og komplementfaktor C5 godkjent av europeiske og amerikanske legemiddelmyndigheter. For detaljer om effekten av de ulike behandlingsalternativene viser vi til en nylig publisert oversiktsartikkel (7).

Ved area postrema-syndrom er prognosen i regelen god, og fullstendig restitusjon etter oppstart av immunbehandling med metylprednisolon er vanlig, noe som også var tilfellet for vår pasient (4). Funksjonstap som følge av gjennomgått optikusnevritt og myelitt er ofte mer alvorlige med stor risiko for å vedvare. Typiske sekveler er redusert visus og fargesyn etter gjennomgått optikusnevritt, og paraparese med sensibilitetstap og autonome blære- og tarmforstyrrelser etter gjennomgått myelitt. Neuromyelitis optica-lesjoner i area postrema er imidlertid ofte reversible, og det er derfor viktig å stille diagnosen og komme i gang med immunmodulerende behandling for å forhindre myelitt og betydelig funksjonsutfall. Tidlig behandling med metylprednisolon og rask oppstart med forebyggende immunbehandling er anbefalt. Som vår kasuistikk illustrerer, er det viktig å huske at gastrointestinale symptomer kan ha en sentralnervøs årsak.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–15. [PubMed][CrossRef]
2. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–7. [PubMed][CrossRef]
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–89. [PubMed][CrossRef]
4. Shosha E, Dubey D, Palace J et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018; 91: e1642–51. [PubMed][CrossRef]
5. Duvernoy HM, Risold PY. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Brain Res Rev* 2007; 56: 119–47. [PubMed][CrossRef]
6. Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 298–306. [PubMed][CrossRef]
7. Holmøy T, Høglund RA, Illes Z et al. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol* 2020. Preprint 3.10.2020. doi.org/10.1007/s00415-020-10235-5

Publisert: 11. oktober 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0071
Mottatt 25.1.2021, første revisjon innsendt 26.3.2021, godkjent 30.5.2021.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 12. februar 2026.