

En mann med stive bein og bisarr gange

Det er ikke uvanlig at en frisk, veltrent mann blir stiv i beina etter en treningstur. Men hvis stivheten blir verre og det kommer andre symptomer i tillegg, kan det være nødvendig med en omfattende utredning.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 1530 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 43 år gammel tidligere frisk mann merket etter en løpetur stivhet i venstre ankel. Plagene økte gradvis og førte i løpet av noen uker til spissfotstilling, sterke smerter i ankelen og gangvansker. Han søkte ortoped, som ikke fant noe annet enn stivhet og bevegelsesinnskrenkning i leggen. Etter tre år utviklet mannen liknende symptomer også i høyre bein, dessuten en tendens til å falle, og han hadde plutselige anfall med muskulære kramper ved små emosjonelle stimuli. Han var anspent i hele kroppen, men hadde god kontroll over muskulaturen i overkroppen og armene. Det var ingen sensoriske eller kognitive symptomer. Til tross for betydelige motoriske problemer var han fire år etter symptomdebut i arbeid som sjåfør.

Ved neurologisk undersøkelse ble det bemerket «bisarr gange». Muskulaturen i leggene var hard, særlig venstre legg var steinhard. Forsøk på voluntære bevegelser utløste synlig simultan kontraksjon i agonister og antagonister. Det var vanskelig å vurdere kraft og senerefleks i venstre ankel på grunn av reduserte bevegelsesutslag. Øvrig neurologisk undersøkelse og somatisk status var normal.

Ved utredning av neurologiske symptomer vil man ut fra sykehistorie og kliniske funn forsøke å avdekke om årsaken sitter i sentralnervesystemet, det perifere nervesystem eller muskulaturen. Dette gir mulighet for målrettet diagnostikk. Skader i sentralnervesystemet fører ofte til spastisk parese med redusert tempo, ataksi, hyperrefleksi og inverterte plantarreflekser. Skade i det perifere nervesystem forårsaker slapp parese med redusert muskeltonus, muskelatrofi, kraftsvikt og hyporefleksi. Både ved sentrale og perifere neurologiske sykdommer er det ofte sensoriske utfall, og distribusjonen av disse kan en pekepinn om skadens lokalisasjon. Muskelsykdommer kan være vanskelig å skille fra sykdommer i det perifere nervesystem, men sykdommer i muskulaturen gir ikke sensoriske utfall og angriper ofte proksimal muskulatur i hofter og skuldre.

Hos vår pasient pekte økt muskeltonus i retning av sykdom i sentralnervesystemet. Progredierende motoriske symptomer i beina uten affeksjon av armene ga mistanke om sykdom i midtre eller nedre del av ryggmargen (torakolumbal myelopati), selv om man ved myelopati oftest finner hyperrefleksi i beina, inverterte plantarreflekser og sensoriske funn som korresponderer med angrepet ryggmargsnivå. Dystoni og atypisk parkinsonisme ble vurdert, men det var ikke dystone eller andre ufrivillige bevegelser som støttet dette. Fravær av atrofi, kraftsvikt og fascikulasjoner talte imot muskelsykdom eller motornevronsykdom, som ofte mistenkes ved motoriske symptomer uten sensoriske utfall. Ut fra symptomer og kliniske funn kunne vi således ikke stille fokalnevrologisk eller etiologisk diagnose, og pasienten måtte utredes bredt.

MR av hjernen, ryggmargen, spinalkanalen, ankene og leggene samt rutineblodprøver inkludert kreatininkinase (CK) og ANA, ANCA og revmatoid faktor var normale, mens det var forhøyet nivå av antistoffer mot tyreoperoksidase. Spinalvæsken hadde normalt innhold av protein, immunglobulin, glukose og celler, og det var ikke tegn til patologisk produksjon av immunglobulin ved elektroforese og isoelektrisk fokusering av spinalvæske og serum. EMG bekreftet mistanken om simultan aktivering av agonistisk og antagonistisk muskulatur, men var for øvrig normal.

Omfattende neurologisk utredning avdekket ikke organisk sykdom. Bildediagnostikken avslørte ikke noen strukturell prosess, og vanlige immunologiske undersøkelser ga ikke holdepunkter for immunologisk eller inflammatorisk sykdom. De vanligste årsakene til progredierende myelopati er myelitt og romoppfyllende prosesser i spinalkanalen, så som tumor, karmalformasjoner, prolaps eller osteokondrose, men slike sykdommer ville høyst sannsynlig blitt avdekket ved utredningen. Sjeldne muskelsykdommer som

Torbergsens syndrom (rippling muscle disease), nevromyotoni (Isaacs syndrom) og dystrophia myotonica kan gi stivhet og tendens til kramper, men er som oftest ledsaget av karakteristiske tilleggssymptomer og nevrofysiologiske funn. Metabolske myopatis kan gi forbigående anstrengelsesutløst krampetendens, men i fravær av kraftsvikt var slike sykdommer mindre sannsynlig.

I mangel på annen forklaring ble det vurdert om plagene var av psykosomatisk, såkalt funksjonell karakter, og om pasienten led av konversjonsnevrose. Dissosiative motoriske og sensoriske lidelser forekommer hos 0,01–0,3 % av normalbefolkningen, hyppigere blant pasienter i allmennpraksis og i nevrologiske avdelinger (1). Nevrologer i Storbritannia finner ikke organisk sykdom hos om lag en tredel av pasientene henvist med nevrologiske symptomer (2). Vi fant imidlertid ingen positive holdepunkter for dissosiativ lidelse, og pasienten hadde ikke tidligere hatt psykosomatiske eller andre psykiatriske symptomer.

I løpet av det følgende år ble plagene verre. Pasienten klarte ikke å gå uten hjelpemidler, han fikk vansker med personlig stell og ble arbeidsufør. Symptomene var fortsatt muskulær stivhet og krampetendens i beina, etter hvert også i overkroppen, men ikke i armene. Dette sykdomsbildet stemte svært godt med «stiff person syndrome».

Dette er en sjelden tilstand kjennetegnet av progredierende muskelstivhet og smertefulle kramper utløst av bevegelser og emosjoner (3). Ofte rammes aksial muskulatur. Dette fører til feilstilling i ryggsoylen. Det finnes en variant som bare rammer beina, «stiff limb syndrome» (4). Oftest stivner ekstremitetene i ekstendert stilling. Sykdommen påvirker ikke kognitive funksjoner, og gir ikke typiske forandringer ved MR eller nevrofysiologiske undersøkelser. Imidlertid finnes ofte antistoffer mot 65kD-isotypen av glutamatdekarboksylase (glutamic acid decarboxylase; GAD65), et autoantistoff som også er assosiert med diabetes type 1 (5). Serumanalyse ved Hormonlaboratoriet ved Aker universitetssykehus viste sterkt økt nivå av antistoff mot GAD65, og intratekalt produserte antistoffer mot GAD65 ble også påvist i spinalvæsken. Ettersom pasienten ikke hadde diabetes type 1, bekreftet dette mistanken om «stiff person syndrome».

Behandling med 80 mg prednisolon daglig, gabapentin 600 mg tre ganger daglig og 2 mg diazepam ved behov hadde liten effekt, men førte til betydelig vektøkning. Derimot hadde diazepam 5 mg to ganger daglig som monoterapi utmerket virkning. Pasienten ble raskt arbeidsfør og kunne i løpet av få uker gå flere kilometer uten hjelpemidler. Effekten av diazepam har vedvart i flere år uten plagsomme bivirkninger eller behov for doseøkning. Mannen utviklet etter hvert hypotyreoese, som ble substitusjonsbehandlet med tyroksin, men han har ikke fått diabetes mellitus.

Diskusjon

«Stiff person syndrome» ble beskrevet i 1956 (3), men er fortsatt lite kjent. Sykdomsårsaken er uvisst, men autoimmunitet er antakelig viktig. Hos om lag to tredeler av pasientene er det forhøyet nivå av antistoffer mot GAD65 i serum og lokal produksjon i sentralnervesystemet av antistoff mot GAD65 (6). Vi vil derfor foreslå at sykdommen benevnes «autoimmunt stivhetssyndrom» på norsk. GAD65 katalyserer omdanningen av glutamat til GABA i sentralnervesystemet. Glutamat og GABA er antagonistiske neurotransmittere: Glutamat virker eksitatorisk, GABA inhibitorisk. Hos personer med autoimmunt stivhetssyndrom og antistoffer mot GAD65 er det redusert nivå av GABA i hjernen (7). Det er derfor fristende å tro at antistoffene mot GAD65 har patogenetisk betydning, men dette er ikke endelig avklart.

GAD65 er også uttrykt i øyceller i pancreas, og antistoffer i serum mot GAD65 er vanlig ved diabetes type 1. Minst en tredel av pasientene med autoimmunt stivhetssyndrom og antistoffer mot GAD65 utvikler denne sykdommen. Likevel får pasienter med diabetes type 1 svært sjelden autoimmunt stivhetssyndrom. Årsaken til dette er ikke kjent, men det kan skyldes at immunsystemet gjenkjenner ulike deler av GAD65-

molekylet (epitoper) ved de to sykdommene. Noen pasienter utvikler annen autoimmun sykdom, slik som tyreoiditt eller pernisiøs anemi.

Om lag 5% av pasientene med autoimmunt stivhetssyndrom har brystkreft eller småcellet lungekreft. Paraneoplastisk autoimmunt stivhetssyndrom er assosiert med antistoffer mot amfifysin og ikke med antistoffer mot GAD65. Det er ikke påvist økt forekomst av kreft hos dem som har antistoff mot GAD65. Pasienter med autoimmunt stivhetssyndrom og antistoffer mot GAD65 bør således følges med tanke på utvikling av diabetes type 1, tyreoiditt og pernisiøs anemi. Pasienter med antistoffer mot amfifysin må utredes nitid for malignitet, særlig småcellet lungekreft og brystkreft. Antistoffer mot GAD65 bestemmes både ved Hormonlaboratoriet ved Aker universitetssykehus og ved Laboratorium for biokjemisk endokrinologi ved Haukeland Universitetssykehus. Antistoffer mot amfifysin bestemmes ved Nevro-Revma-laboratoriet, Haukeland Universitetssykehus.

Diazepam er ofte effektivt ved autoimmunt stivhetssyndrom, og effekt av diazepam støtter diagnosen (5). Høye doser kan være nødvendig, og nytten begrenses ofte av sedasjon (8). Andre medikamenter som også påvirker GABAerg neurotransmisjon, så som gabapentin, valproat, vigabatrin, tiagabin og baklofen, kan prøves, men har ikke dokumentert effekt. Derimot er intravenøst immunglobulin (IVIG) effektivt ved autoimmunt stivhetssyndrom og førstevalg som immunmodulerende behandling (9).

Denne sykehistorien illustrerer en viktig fallgrube i klinisk medisin. Pasienter med «bizarre symptomer», ikke minst nevrologiske, ender ofte med merkelappen «funksjonelle plager» dersom det ikke gjøres objektive funn. Mange ganger er dette både korrekt og nødvendig for at de skal få riktig behandling (1). Imidlertid finnes det en rek-

ke sjeldne sykdommer, som samlet rammer et betydelig antall mennesker, der diagnosen kun kan stilles hvis man gjenkjenner et karakteristisk klinisk bilde. At utredningen ikke har vist objektive forandringer er ikke ensbetydende med at slike ikke finnes, som illustrert av funnet av antistoffer mot GAD65 hos vår pasient.

Trygve Holmøy

trygve.holmoy@medisin.uio.no

Morten Andreas Horn

Bodvar Vandvik

Nevrologisk avdeling

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Litteratur

1. Malt UF, Malt EA, Blomhoff S et al. Funksjonelle somatiske lidelser – en oversikt. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 122: 1379–84.
2. Carson AJ, Ringbauer B, Stone J et al. Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 207–10.
3. Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm («stiff-man» syndrome): report of a case and some observations in 13 other cases. Mayo Clin Proc 1956; 31: 421–7.
4. Brown P, Rothwell JC, Marsden CD. The stiff leg syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 31–7.
5. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1988; 318: 1012–20.
6. Dalakas MC, Li M, Fujii M et al. Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. Neurology 2001; 57: 780–4.
7. Levy LM, Levy-Reis I, Fujii M et al. Brain gamma-aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome. Arch Neurol 2005; 62: 970–4.
8. Vasconcelos OM, Dalakas MC. Stiff-person syndrome. Curr Treat Options Neurol 2003; 5: 79–90.
9. Dalakas MC, Fujii M, Li M et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. N Engl J Med 2001; 345: 1870–6.

Manuskriptet ble mottatt 18.12. 2006 og godkjent 21.3. 2007. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.

Kommentar

En diagnose for spesialister

Denne pasienten, godt beskrevet av Holmøy og medarbeidere, viser de typiske trekkene for tilstanden «stiff man syndrome», i de senere år ofte benevnt «stiff person syndrome». I tillegg til en lærerik beskrivelse får vi i artikkelen endelig en god norsk betegnelse på sykdommen, mer presis enn den som brukes internasjonalt. «Autoimmunt stivhetssyndrom» bør fra nå av være sykdommens navn i Norge.

Kasuistikken belyser hvordan kunnskap og kompetanse er kjernepunktet i spesialisert medisin. Det tok tid å stille diagnosen,

selv om sykdomsbildet var typisk. Det finnes en enkel diagnostisk test av stor verdi, nemlig påvisning av autoantistoffer mot glutamatdekarboksylase (GAD65) i serum, en test som var positiv hos denne pasienten. Utfordringen består i at tilstanden er særdeles sjelden – men den er omtalt i et eget avsnitt på åtte linjer i den mest brukte norske læreboken i nevrologi (1). Kompetansekravet blir altså å huske på også de sjeldne sykdommene. I travle sykehusavdelinger og spesialistpraksiser dominerer det vanlige og det som haster. Spesialistaktivitet betinger imid-

lertid noe mer, slik Ullevål universitetssykehus demonstrerer ved sin vellykkede utredning av en utfordrende pasient.

Med manglende kunnskap kan diagnostiske overveielser gå i gal retning. Hos den beskrevne pasienten overveide man om de aktuelle plagene kunne være «funksjonelle». Legespesialisten kjente ikke til noen sykdom som passet. Da kan det være fristende å ty til psykiske forklaringer. Både innen nevrologi og andre spesialiteter har en rekke tilstander gjennom årene vært omdefinert fra funksjonelle eller konversjonsnevrologiske til