



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

En mann i 50-årene med svimmelhet, dobbeltsyn og gangvansker

NOE Å LÆRE AV

SIMRANJIT KAUR BAJWA

E-post: simranjit_bajwa@hotmail.com

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

Simranjit Kaur Bajwa (f. 1982) var lege i spesialisering i nevrologi under arbeidet med denne kasuistikken. Hun arbeider nå som nevrolog ved Colosseumklinikken, Majorstuen.

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

KRISTIAN BERNHARD NILSEN

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for nevromedisin

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

og

Avdeling for arbeidspsykologi og -fysiologi

Statens arbeidsmiljøinstitutt

Kristian Bernhard Nilsen (f. 1974) er overlege og førsteamanuensis.

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

ERIK AKSEL SPENDRUP ERICHSEN

Klinikk for radiologi og nukleærmedisin

Oslo universitetssykehus

Erik Aksel Spendrup Erichsen (f. 1984) er lege i spesialisering ved Seksjon for nukleærmedisin og ph.d.-stipendiat ved avdeling for klinisk nevrobiologi.

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

PÅL BERG-HANSEN

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Pål Berg-Hansen (f. 1972) er overlege og førsteamanuensis.

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

HANNE FLINSTAD HARBO

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Svimmelhet er en vanlig årsak til henvisning til nevrolog. Vi presenterer her utredning og diagnostikk av en mann med raskt progredierende svimmelhet, synsforstyrrelser og ustøhet ved gange.

En mann i 50-årene ble akuttinnlagt på indremedisinsk avdeling etter at han over fire dager var blitt mer og mer svimmel. Han hadde dobbeltsyn og ustødig gange. Innleggende lege mistenkte at han hadde hatt et hjerneslag.

Av risikofaktorer for tromboembolisk sykdom fremkom røyking og perifer aterosklerose. Han brukte ingen faste medikamenter. Det var ingen kjente tilfeller av hjerte- og karsykdom i familien.

Ved innleggelsen ble det observert hengende venstre munnvik, vertikal nystagmus i alle blikkretninger og horisontalt binokulært dobbeltsyn. Det var symmetriske og normale senerereflekser i alle ekstremiteter. Pasienten måtte støttes ved gange og hadde tendens til å falle bakover og mot venstre. Øvrig somatisk status, blodprøver og CT caput var normale.

Svimmelhet er et uspesifikt begrep. Vertigo – en form for svimmelhet – er en illusjon av at en selv eller omgivelsene beveger seg. Vertigoen kan være nautisk eller rotatorisk.

Raskt progredierende vertigo av nautisk karakter med nystagmus, dobbeltsyn og/eller andre fokalnevrologiske symptomer kan være tegn på infarkt eller blødning i hjernestammen eller lillehjernen, encefalitt eller resultat av et hodetraume. Anfallsvis rotatorisk vertigo med uttalt kvalme og oppkast kan gi mistanke om svikt i balanseorganet i det indre øret (1).

Det kliniske bildet ble vurdert til å kunne være forårsaket av et hjerneinfarkt som ikke var synlig på CT caput. Pasienten ble overvåket med EKG-telemetri, og man startet behandling med acetylsalisylsyre 75 mg og atorvastatin 40 mg som sekundær slagprofylakse.

CT-angiografi av pre- og intracerebrale arterier og MR-undersøkelse av hjernen noen dager etter innleggelsen viste normale funn. Det var også normale funn ved øre-nese-halsundersøkelse, med unntak av nystagmus. Øyelege fant normale forhold ved oftalmoskopi. Spinalvæskeundersøkelsen viste lett pleocytose (leukocytter $14 \cdot 10^6/l$), men ellers normale funn.

Da man på bakgrunn av kliniske funn og spinalvæskefunn ikke kunne utelukke viral encefalitt, ble det startet behandling med aciklovir. Behandlingen ble seponert etter at PCR-undersøkelse for herpes simplex-virus 1 og herpes simplex-virus 2 var negativ.

Antistoffbestemmelser mot bakterier, virus og mykoplasma var også negative.

En uke etter innkomst ble pasienten somnolent og utviklet fluktuerende bevissthet og oppmerksomhet. Da man mistenkte atypisk encefalitt, som Creutzfeldt-Jacobs sykdom, aseptisk meningoencefalitt eller autoimmun encefalitt, ble pasienten overflyttet fra indremedisinsk til nevrologisk avdeling.

Ved undersøkelse på overflyttingstidspunktet var det vertikal nystagmus i alle blikkretninger. Pasienten hadde binokulært dobbeltsyn ved blikk rett frem, med bilder skrått over hverandre. Høyre øyelokk og venstre munnvik hang, det var redusert hastighet på tungebevegelsene og dysartri, koordinasjonsutfall i over- og underekstremitetene og trunkal ataksi.

Man fant nå invertert plantarrefleks på høyre side og svake dype senerereflekser. MR cerebrum viste lett substanstap i vermis cerebelli. MR totalmedulla var normal. Standard revmatiske screeningprøver var normale.

Vertikal nystagmus som ikke reduseres ved visuell fiksasjon, bør gi mistanke om hjernestammeaffeksjon (2). Kombinasjonen av diplopi, dysartri, hyperrefleksi og ataksi pekte også mot påvirkning av hjernestammen og lillehjernen som årsak til pasientens symptomer.

Ny spinalvæskeundersøkelse viste normalt celletall. Ved isoelektrisk fokusering påviste

man 2–3 svake IgG-bånd i spinalvæsken som ikke var til stede i serum. IgG/albumin-ratio i spinalvæske/serum var 0,66 (< 0,7). Det var normalt 14–3–3-protein. EEG-undersøkelse viste langsom bakgrunnsaktivitet – et uspesifikt tegn på cerebral funksjonsforstyrrelse.

Forbigående lett leukocytose i spinalvæsken, forekomst av lokalproduserte IgG-antistoffer og grensehøy IgG/albumin-ratio i spinalvæske/serum talte for en inflammatorisk tilstand i sentralnervesystemet.

Med normalt 14–3–3-protein og beskjedne EEG-funn var mistanken om Creutzfeldt-Jakobs sykdom svekket (3), og pasienten ble videre utredet for system sykdom.

CT thorax viste uspesifikke små nodulære fortetninger i høyre lunge, den største med diameter 7 mm.

Noen dager senere ble det vanskeligere å få kontakt med pasienten. Han hadde fortsatt vertikal nystagmus, diplopi, dysartri og ataksi i ekstremiteter og truncus. De dype senerefleksene var nå ytterligere svekket.

Oftalmoplegi (lammelse av øyemusklene), ataksi og svake til utslukkede senereflekser kan ses ved Miller-Fischers syndrom, en variant av akutt inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (AIDP). Ved samtidig bevisshetspåvirkning bør man mistenke Bickerstaffs encefalitt (4).

Bred immunologisk screening, inkludert autoantistoffer mot gangliosid, GQ1b med tanke på Miller-Fischers syndrom og Bickerstaffs encefalitt, viste normale funn.

Cerebrospinalvæskeproteinnivået er vanligvis forhøyet ved Miller-Fischers syndrom, men kan være normalt i starten av sykdomsforløpet.

Pasienten ble henvist til nevrofysiologisk utredning, som viste lave amplituder for n. tibialis bilateralt, men det var ingen holdepunkter for polynevropati. Repetitiv stimulering med lav frekvens (3 Hz) viste et variabelt og lite konsistent dekrement (m. abductor digiti minimi, m. trapezius, m. nasalis).

Etter maksimal kontraksjon ble det sett et moderat, men variabelt inkrement på 26–47%. Høyfrekvent repetitiv stimulering (10 sek, 30 Hz) av m. trapezius viste et inkrement på kun 19%. Denne delen av undersøkelsen ble vurdert som inkonklusiv.

Signaloverføringen mellom nerve og muskel er rammet ved nevro-muskulære transmisjonsforstyrrelser. Myasthenia gravis er det mest typiske eksemplet, der det som regel kan påvises en postsynaptisk transmisjonsforstyrrelse i form av fallende amplitude (dekrement) ved repetitiv stimulering (5). En presynaptisk forstyrrelse kan påvises ved funn av økende amplitude (inkrement) etter repetitiv stimulering.

Nevromuskulær transmisjonsforstyrrelse var ikke utelukket, men de nevrofysiologiske funnene ble ansett å være for usikre til å kunne brukes diagnostisk.

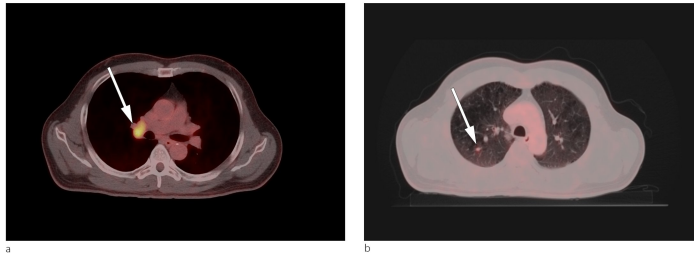
På mistanke om autoimmun sykdom ble pasienten behandlet med 1 g metylprednisolon intravenøst i tre påfølgende dager. Behandlingen hadde ingen sikker effekt. Han ble deretter behandlet med humant immunglobulin (Octagam) intravenøst i fem dager, til tross for at effekten på autoimmun sykdom er mangelfullt dokumentert (6).

Encefalittantistoffer var negative. Det ble imidlertid påvist nevronale antistoffer mot SOX-1 og antistoffer mot spenningsavhengige kalsiumkanaler (VGCC).

VGCC-antistoffer er vanligvis forbundet med Lambert-Eatons myastenisk syndrom, en presynaptisk nevro-muskulær transmisjonsforstyrrelse som i 50–60% av tilfellene er assosiert med kreftsykdom (7). Syndromet forårsaker proksimal muskelsvakhhet, autonome symptomer, svake senereflekser og øyemotilitetsforstyrrelser (8).

Påvisning av VGCC-antistoffer sammen med nevrofysiologiske funn, svake dype senereflekser og øyemotilitetsforstyrrelser var forenlig med Lambert-Eatons myastenisk syndrom. Pasientens ustøhet var mest forenlig med cerebellær affeksjon. Påvisning av SOX-1-antistoffer hos pasienter med Lambert-Eatons myastenisk syndrom predikerer i stor grad småcellet lungekreft (9).

Lungekreft ble ikke påvist på CT thorax, men PET/CT helkropp viste malignitetssuspekter forandringer i høyre lungelapp og høyre hilus (fig 1). Cytologiske funn og biopsifunn fra lymfeknute i mediastinum bekreftet mistanken om småcellet lungekreft. Pasientens tilstand var forenlig med Lambert-Eatons myastenisk syndrom forårsaket av småcellet lungekreft ledsaget av cerebellær degenerasjon.



Figur 1 Pasienten ble undersøkt med ^{18}F -fluoro-2-deoksyglukose-positronemisjonstomografi (FDG-PET). I samme seanse utføres lavdose computertomografi (CT) uten kontrast. PET-serien fusjoneres med CT-serien for attenuasjonskorreksjon og anatomisk lokalisasjon. a) PET-CT viste meget høyt FDG-opptak i en lymfeknute/lymfeknutepakke i høyre hilus (pil) og b) lett økt opptak i en nodulus i høyre lunges overlapp (pil). Funnet ble tolket som malignitetssuspekt, og endringene ble senere histologisk verifisert som småcellet lungekreft

Pasienten fikk stråle- og kjemoterapi, og etter fire år er det ikke påvist residiv. Gangfunksjonen er bedret, men han er fortsatt avhengig av rullator. Dobbeltsynet er også noe bedre. Han har sannsynlige ettervirkninger av stråleterapi i form av nevrologiske smerter i føttene og er fortsatt plaget med dårlig matlyst og utmattelse.

Diskusjon

Paraneoplastiske nevrologiske syndromer er en samlebetegnelse for en gruppe tilstander som rammer nervesystemet sekundært til kreftsykdom i et annet organ. Tilstanden er sannsynligvis mediert via autoimmune mekanismer (10).

Paraneoplastiske nevrologiske syndromer forekommer hos 1–3 % av alle kreftpasienter og ses hyppigst ved svulster i lunger, thymus, bryst og indre genitalia (10). De kan ramme alle nivåer av nervesystemet og omfatter perifere nevropatier, forstyrrelser i nevro-muskulære synapser som ved myasthenia gravis eller Lambert-Eatons myastenisk syndrom (11, 12), paraneoplastisk cerebellær degenerasjon, limbisk encefalitt eller opsoklonus-myoklonus-degenerasjon (13).

Ved autonom påvirkning kan man se ortostatisk hypotensjon eller pseudoobstruksjon i gastrointestinaltractus. Det er også beskrevet paraneoplastisk dermatomyositt, vaskulitt og myopati (14). Paraneoplastisk nevrologisk syndrom er alltid en eksklusjonsdiagnose. Hos pasienter med kjent kreftsykdom må man utelukke metastaser til nervesystemet eller nevrotoksiske effekter av kjemoterapi og strålebehandling.

Progredierende multifokale nevrologiske symptomer der annen årsak ikke kan påvises, eventuelt med samtidige allmennsymptomer, funn av patologiske lymfeknuter, paraproteinemi og inflammatoriske forandringer i spinalvæsken, kan gi mistanke om et paraneoplastisk nevrologisk syndrom. Ved påvisning av nevronale antistoffer bør pasienten utredes med tanke på malign årsak.

Vår pasient ble innlagt med raskt progredierende nevrologiske symptomer i form av svimmelhet, diplopi, dysartri og ataksi. Først ved PET-undersøkelse ble det påvist kreft. Det var ingen holdepunkter for malignitet på CT thorax, abdomen eller bekken. Dette illustrerer at nevrologiske symptomer kan oppstå før kreftsvulsten blir oppdaget og lede til at kreften blir diagnostisert i et tidlig stadium (15).

Denne kasuistikken illustrerer også utfordringer ved å stille diagnosen paraneoplastisk Lambert-Eatons myastenisk syndrom. 40–62 % av dem som blir diagnostisert med dette syndromet har småcellet lungekreft.

Tolkning av nevrofysiologiske undersøkelser ved slike tilstander kan være vanskelig. Inkrement på mer enn 100 % anses som typisk for Lambert-Eatons myastenisk syndrom (16), men lavere inkrement utelukker ikke diagnosen. Inkrementstørrelsen etter maksimal kontraksjon er størst etter ca. 10 sekunder og blir lavere ved lengre varighet av maksimal kontraksjon. I dette tilfellet ble diagnosen først stilt ved påvisning av SOX-1-antistoffer og funn ved PET-undersøkelse. Vi anser det som sannsynlig at pasienten hadde fått diagnosen tidligere dersom vi hadde vurdert inkrementfunnet annerledes.

I løpet av de siste årene har påvisning av antinevronale autoantistoffer (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2, anti-Tr og anti-amfifysin) forbedret diagnostikken av uklare nevrologiske tilstander. Antinevronale antistoffer er nå viktige markører for paraneoplastiske nevrologiske sykdommer (17). De ulike antistoffene er assosiert med spesifikke paraneoplastiske syndromer og krefttyper (18).

Vår pasient fikk påvist anti-SOX-1, som kan være assosiert med paraneoplastiske former av Lambert-Eatons myastenisk syndrom og paraneoplastiske nevropatier forbundet med småcellet lungekreft. Den diagnostiske verdien av anti-SOX-1-antistoffer for å identifisere paraneoplastiske og ikke-paraneoplastiske lidelser er ikke fullt kartlagt (19).

Ved klassiske paraneoplastiske nevrologiske sykdommer gjøres rutinemessig malignitetsutredning med CT thorax, abdomen og bekken, eventuelt mammografi og gynekologisk undersøkelse. Ved negativ CT-undersøkelse må PET-undersøkelse vurderes. Ved negativ kreftutredning og fortsatt klinisk mistanke om paraneoplastiske nevrologiske sykdommer må undersøkelsene gjentas (20).

Intervall mellom debut av paraneoplastiske nevrologiske symptomer og påvisning av kreft er i gjennomsnitt på 2–4 år (21). Der man har mistanke, bør derfor pasientene følges opp over flere år før kreft kan utelukkes.

LITTERATUR:

1. Kerber KA, Baloh RW. The evaluation of a patient with dizziness. *Neurol Clin Pract* 2011; 1: 24 - 33. [PubMed][CrossRef]
2. Baloh RW, Yee RD. Spontaneous vertical nystagmus. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145: 527 - 32. [PubMed]
3. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659 - 68. [PubMed][CrossRef]
4. Winer JB. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 433 - 5. [PubMed][CrossRef]
5. Gilhus NE, Kerty E, Løseth S et al. Myasthenia gravis – diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 1089 - 94. [PubMed][CrossRef]
6. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003279. [PubMed]
7. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1098 - 107. [PubMed][CrossRef]
8. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4260 - 7. [PubMed][CrossRef]
9. Sabater L, Titulaer M, Saiz A et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924 - 8. [PubMed][CrossRef]
10. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543 - 54. [PubMed][CrossRef]
11. Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 723 - 9. [PubMed][CrossRef]

12. Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P et al. Anti-glia nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2005; 165: 166 - 71. [PubMed][CrossRef]
13. Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135 - 40. [PubMed][CrossRef]
14. Racanelli V, Prete M, Minoia C et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 352 - 8. [PubMed][CrossRef]
15. Briggs SE, Gozzard P, Talbot DC. The association between Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma. *Immunotargets Ther* 2013; 2: 31 - 7. [PubMed]
16. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC et al. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 32: 515 - 20. [PubMed][CrossRef]
17. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509 - 17. [PubMed][CrossRef]
18. Kannoth S. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15: 6 - 12. [PubMed][CrossRef]
19. Tschernatsch M, Singh P, Gross O et al. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol* 2010; 226: 177 - 80. [PubMed][CrossRef]
20. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682 - 90. [PubMed][CrossRef]
21. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 18: 19 - e3. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 5. februar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.16.1109

Mottatt 14.12.2016, første revisjon innsendt 7.5.2017, godkjent 28.11.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no