

En eldre kvinne med artritt, leversykdom og senere muskelparalyse

ARTIKKEL

GRAN JT

PAULSEN AQ

Pasienten var en kvinne med mangeårig hypertensjon og teleangiektasier i ansikt og på bryst. 70 år gammel oppsøkte hun lege på grunn av hevelse i fingrenes midtled (PIP) og Raynaudliknende fenomener. Det ble ikke stilt noen sikker diagnose. I forbindelse med en rutinekontroll et år senere ble det påvist SR 81 mm, GT 201 U/l og ALP 539 U/l.

Serumelektroforese viste betydelig hypergammaglobulinemi. Verdiene for ALAT, TSH og amylase var normale. 71 år gammel ble hun innlagt i sykehus til utredning. Det ble funnet palmart erytem og artritt i tredje og fjerde PIPledd høyre side. SR var 80, TT 73%, NT 80%, kreatinin 122 µmol/l (normalt 55-110) og albumin 36 g/l. ASAT og ALAT var normale. GT var 265 og ALP 574. Antistoffer mot hepatitt A og B var negative.

Diagnostisk overveide man reumatoid artritt på grunn av artritt i PIPleddene, men det forelå ikke polyartikulær sykdom, og senere analyser på serumreumatoide faktorer var også negative. Systemisk lupus erythematosus kan også starte med artralgi og artritt, men typiske manifestasjoner som utslett, soleksem, leukopeni, trombocytopeni og nefritt manglet. Fingrenes midtled var ikke ossøst oppdrevne som ved artrose. Primært Sjögrens syndrom ble også vurdert, da denne tilstanden ofte starter med leddplager og tretthet, men fravær av symptomer fra øyne og munn styrket ikke denne mistanken. Det ble derfor besluttet å utrede pasienten med utgangspunkt i de forhøyede leverenzymverdiene.

SerumIgA var 2,6 g/l (normalt 0,8-3,0 g/l), mens IgG var lett forøket til 19,2 g/l (normalt 6,8-14,5 g/l) og IgM sterkt forhøyet til 11,8 g/l (normalt 0,5-2,5 g/l). Leverbiopsi viste forandringer forenlig med primær biliær cirrhose stadium II (tab 1) (1). Senere ble det påvist antimitokondrieantistoff i titer 2000.

Diagnosen primær biliær cirrhose kunne forklare både leverenzymøkningen, den forhøyede SR og hennes artrittsykdom. Primær biliær cirrhose karakteriseres av destruksjon av intrahepatiske galleganger, portal betennelse, arrdanning og eventuelt utvikling av levercirrhose og leversvikt (1). Årsaken er ukjent, men immunologiske mekanismer er involvert, blant annet med danning av antimitokondrieantistoffer og forhøyede konsentrasjoner av immunglobulin M (2). Sykdommen angriper nesten bare kvinner, oftest i aldersgruppen 30-65 år. Leddsmerter og tretthet er tidlige

symptomer, mens kløe og icterus dominerer ved manifest leversykdom. Ved kliniske tegn på leversykdom er dødeligheten økt betydelig (1), men behandling med urodeoksykolsyre kan muligens forsinke sykdomsprogredieringen (3).

Fire måneder senere klaget pasienten over svimmelhet og smerter i lår, legger og armer. Symptomene var ikke typiske for polymyalgia rheumatica, og SR var uendret fra tidligere. Ytterligere fire måneder senere ble det startet behandling med diuretika (40 til 80 mg furosemid daglig), angivelig på grunn av lette perifere ødemer. I de påfølgende uker og måneder merket hun generell svakhet ved fysiske anstrengelser. Etter åtte måneders behandling med diuretika ble muskelsmertene markert forverret, og i løpet av en dag mistet pasienten følelsen i begge armer og bein. Ifølge familien hadde hun en kortvarig episode med snøvlete tale.

Pasienten ble innlagt som øyeblikkelig hjelp og det ble funnet blodtrykk 180/80 mm Hg, regelmessig puls med frekvens 80 per minutt og spastiske pareser i alle fire ekstremiteter med hyperrefleksi. Plantarrefleksen var bilateralt nedadvendt og sensibiliteten ble bedømt som normal.

Diagnostisk vurderte man apoplexia cerebri, men pasienten var våken og orientert, og det forelå heller ingen tegn til facialisparese eller taleforstyrrelse. Sykdomsforløpet var heller ikke typisk for akutt polyradikulitt.

Laboratorieundersøkelser avslørte serumkalium 1,6 mmol/l og kreatinin 176 µmol/l. Under diagnosen hypokalemisk paralysé sekundært til nyresykdom ble det startet behandling med kaliumtilskudd, og hun kom seg raskt. Ved utskrivelsen ti dager senere var hun uten pareser og i god allmenntilstand.

Under oppholdet ble det påvist følgende blodprøver som avvek fra det normale: SR 90, CRP 33 mg/l, leukocytter 11,9 g/l, natrium 147 mmol/l, klor 118 mmol/l, kalsium 2,10 mmol/l, fosfat 1,05 mmol/l, magnesium 0,79 mmol/l, urinstoff 4,3 mmol/l, albumin 28 g/l, gammaglobulin 17,15 g/l, ASAT 75 U/l, GT 189, ALP 755. Følgende blodprøver var normale: NT, trombocytter, bilirubin, urinsyre, ALAT, CK, tyroksin og TSH, ANA, Waalers test med henblikk på reumatoide faktorer og antistoffer mot parietalceller og intrinsisk faktor. Verdier for serumkortisol og serumaldosteron var normale med normal respons på ACTH-stimuleringstest. Urinundersøkelse viste lett proteinuri og hematuri. Laveste pH under surgjøringstest med furosemid var 6,61. Verdiene for fraksjonert ekskresjon av natrium, kalium og klor var alle forhøyet. Residualanioner i urinen var høye, som uttrykk for lav ammoniumekskresjon. Røntgen av hender viste lett artrose i fingenes midtled, mens røntgen av lunger, nakke og oversikt urinveier kun viste lett osteoporose. Blodgassanalyser viste metabolsk acidose med pH 7,28 og lavest målte bikarbonatkonsentrasjon 14,2 mmol/l. EKG viste sinusrytme og venstre ventrikelhypertrofi.

Det forelå således en distal type renal tubulær acidose som under diuretikabehandling hadde utløst en hyperkloremisk metabolsk acidose med hypokalemi. Den renale tubulære acidose ble antatt assosiert med pasientens primære biliære cirrhose. CRESTsyndromet (kalsinose, Raynauds fenomen, oesophagusdysmotilitet, sklerodaktyli og teleangiektasier) ble overveid, men hun hadde verken kutan kalsinose, dysfunksjon av oesophagus, sklerodaktyli eller sikre Raynauds fenomener. Likledes overveide man systemisk lupus erythematosus og primært Sjögrens syndrom, som begge kan gi renal tubulær acidose, men uten at slike sykdommer ble påvist (4, 5). Deponering av kopper i nyretubuli ved Wilsons sykdom kan også gi renal tubulær acidose (tab 2). Leverbiopsi viste ingen tegn til kopperdeponering, og det videre sykdomsforløp var heller ikke typisk for Wilsons sykdom (6). Pasientens hypertensjon var av mild grad og neppe ansvarlig for denne type skade av nyretubuli.

DISKUSJON

Den grunnleggende abnormitet ved renal tubulær acidose er en manglende evne til å surgjøre urin og til å holde tilbake bikarbonat. Dette fører igjen til økt reabsorpsjon av klor og utvikling av hyperkloremisk metabolsk acidose. Det er vanlig å dele renal tubulær acidose inn i fire typer. Type 1 (distal type) er den vanligste og forårsakes av nyretubulis manglende evne til å utskille det metabolske syreoverskudd. Type 2 (proksimal type)

forekommer sjelden og skyldes en nedsatt evne til å reabsorbere bikarbonat. Type 3 er en blandingstilstand av type 1 og type 2, mens type 4 skyldes et defekt reninaldosteronsystem eller insensitivitet i nyretubuli for aldosteron.

Mistanke om renal tubulær acidose vekkes ved påvisning av hypo og hyperkalemi og nefrosklerose og ved tilbakevendende nyre og ureterstein. Diagnosen av type 1 stilles ved en såkalt furosemidtest. Her gis pasienten 40 mg furosemid per os og man bestemmer urinpH de neste seks timer. Hos friske personer vil inntak av furosemid medføre et fall i urinpH til under 5,3, mens ved type 1 renal tubulær acidose surgjøres ikke urinen til dette nivå. Diagnosen av type 2 stilles ved påvisning av misforhold mellom urinpH og serum-bikarbonat etter inngift av bikarbonat. Type 4 gir hyperkalemisk, hyperkloremisk metabolsk acidose, og diagnosen stilles ved påvisning av manglende aldosteronrespons. Kliniske og laboratoriemessige forskjeller mellom de tre hovedtypene av renal tubulær acidose fremgår av tabell 3.

Type 1 renal tubulær acidose er blitt satt i sammenheng med en lang rekke sykdommer (tab 2). Det som i første rekke karakteriserer disse tilstandene er hypergammaglobulinemi, noe som ble påvist hos vår pasient flere år før den tubulære sykdom manifesterte seg klinisk. Den økte mengde gammaglobulin i serum er da også blitt foreslått som årsaksfaktor til den forstyrrede tubulusfunksjonen (7). Andre har imidlertid ansett endringer i den peritubulære sirkulasjon og immunologisk mediert skade for å være av større patofysiologisk betydning (7).

Av pasienter med renal tubulær acidose og ledsagende autoimmun sykdom vil de fleste kunne diagnostiseres som primært Sjögrens syndrom, og man regner med at 22-30% av pasienter med primært Sjögrens syndrom har renal tubulær acidose (4). Den høye forekomst er ikke overraskende, da Sjögrens syndrom jo nettopp karakteriseres av dysfunksjon i secernerende organer (5). Ved systemisk lupus erythematosus dominerer imidlertid glomerulonefritt som nyrekomplikasjon, men renal tubulær acidose er også rapportert.

Vår pasient hadde primær biliær cirrhose, som hos opptil 84 % opptrer sammen med andre systemiske bindevevssykdommer (8). Blant annet sees primært Sjögrens syndrom hos omkring 10 % av pasienter med primær biliær cirrhose. En slik bindevevssykdom kan utvikles etter leverlidelsen, men vi har ikke observert utvikling av slik sykdom hos vår pasient i de ti årene som er gått siden den hypokalemiske paralyse. Andre sykdommer som har vært satt i sammenheng med primær biliær cirrhose er systemisk lupus erythematosus, polymyalgia rheumatica, reumatoid artritt og varianter av systemisk sklerose.

Vår pasient hadde teleangiektasier, men andre tegn på CRESTsyndromet hadde hun som nevnt ikke. Pasientens smerter i fingrenes midtledde ble antatt å være forårsaket av artrose, men svært mange pasienter med primær biliær cirrhose har artralgi og artritt, og sykdommen kan også starte med leddsymptomer.

Akutt innsettende parese av både proksimal og distal muskulatur forårsaket av hypokalemi er tidligere rapportert ved renal tubulær acidose, og tilstanden lar seg lett behandle ved tilførsel av kalium (9, 10). Forstyrrelsen i tubulusapparatet behandles med bikarbonat, og utvikling av symptomgivende nefrokalsinose sees sjelden. Mange klinikere er imidlertid ikke oppmerksomme på sammenhengen mellom primær biliær cirrhose, systemiske bindevevssykdommer og renal tubulær acidose, og korrekt diagnostikk og behandling av akutt hypokalemisk paralyse kan derfor forsinkes.

Jan Tore Gran

Arne Quist Paulsen

Kunnskapsprøve på

<http://dnlfquiz.tangen.no>

LITTERATUR:

1. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1987; 316: 521-8.
2. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis - a first step in prolonging survival. N Engl J Med 1994; 330: 1386-7.
3. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the longterm treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1994; 330: 1342-7.
4. Kassan SS, Talal N. Renal disease with Sjögren's syndrome. I: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, red. Sjögren's syndrome. Berlin: SpringerVerlag, 1987: 96-101.
5. Gran JT. Viscerale manifestasjoner ved primært Sjögrens syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 719-20.
6. Pares A. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1981; 80: 681-6.
7. Blythe WB. Renal tubular disorders in the rheumatic diseases. I: Bacon PA, Hadler NH, red. The kidney and rheumatic disease. London: Butterworths International Medical Reviews, 1982: 267-81.
8. Kowdley KV, Kaplan MM. The liver in collagenvascular diseases. I: Rustgi VK, van Thiel DH, red. The liver insystemic disease. New York: Raven Press, 1993: 43-60.
9. Owen EE, Verner JV. Renal tubular disease with muscle paralysis and hypokalemia. Am J Med 1960; 28: 8-19.
10. Raskin RJ, Tassar JT, Lawless OJ. Hypokalemic periodic paralysis in Sjögren's syndrome. Arch Intern Med 1981; 141:1671-3.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

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