

Intravenøst immunglobulin ved postpoliosyndrom

Sammendrag

Bakgrunn. Postpoliosyndrom rammer en firedel av pasientene med tidligere paralytisk polio. Tilstanden er karakterisert av ny muskelsvakhet, smerter og tretthet, og kan oppstå flere tiår etter den akutte sykdommen.

Materiale og metode. En 47 år gammel kvinne med akutt polio fire år gammel utviklet progredierende muskelsvakhet i venstre arm og høyre bein 35 år senere, med ledsagende muskelsmerter og tretthet. Klinisk undersøkelse, MR og elektromyografi avdekket ingen annen årsak til denne nye svakheten enn postpoliosyndrom. Hun ble behandlet med 400 mg/kg immunglobulin intravenøst i fem dager.

Resultater. Ved undersøkelse to og tre måneder etter behandlingen presterte hun bedre ved isokinetisk muskelstyrketesting av høyre kneekstensjon og -fleksjon, og angav betydelig mindre tretthet.

Fortolkning. Denne kasuistikken antyder at behandling med intravenøst immunglobulin kan være et alternativ i behandlingen av betydelige muskelsvekkelser hos personer med postpoliosyndrom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Elisabeth Farbu
elisabeth.farbu@helse-bergen.no

Tiina Rekan
Nils Erik Gilhus
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
og
Institutt for klinisk medisin og molekylærmedisin
Universitetet i Bergen

Vegard Strøm
Arve Opheim
Johan Kvalvik Stanghelle
Sunnaas sykehus
1450 Nesoddtangen

Johan A. Aarli
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
og
Institutt for klinisk medisin og molekylærmedisin
Universitetet i Bergen

Postpoliosyndrom er karakterisert av ny muskelsvakhet, smerte, tretthet og praktisk funksjonstap som utvikler seg minimum 15 år etter akutt poliomyelitt (polio) (1). Som årsaker til denne svikten er beskrevet økt tap av motornevroner i ryggmargen og slitasje på gjenlevende motorenheter med sekundære forandringer i muskelfibrene (2). Ny forskning har vist at pasienter med postpoliosyndrom har økt produksjon av cytokiner i spinalvæsken. Dette kan være uttrykk for at autoimmune mekanismer bidrar til tap av motornevroner og reduksjon i motorenhetstørrelse (3). Intravenøst immunglobulin kan dempe immunmedierte sykdomsprosesser i nervesystemet. Vi beskriver for første gang slik behandling av postpoliosyndrom.

Pasienten. En kvinne fikk akutt polio under en epidemi i 1959. Hun var da fire år gammel. Hun var den gang ikke innlagt i sykehus. Senere var hun alltid treg og svak motorisk sammenliknet med klassekameratene. Muskulaturen i venstre skulder var atrofisk.

39 år gammel (i 1994) merket hun økende generell tretthet. Hun begynte derfor med jogging og aerobic flere ganger i uken. Få måneder senere ble hun svakere i muskulaturen i venstre arm og høyre bein, og hun registrerte fascikulasjoner i samme område.

Ved nevrologisk undersøkelse et år senere, i 1995, fant man tydelig atrofi av venstre biceps, svekket kraft for fleksjon i venstre albue og atrofi i høyre lår. Tonus var redusert i disse muskelgruppene, og biceps- og

patellarrefleksen var svekket. Sensibiliteten var normal.

Makroelektromyografi viste forstørrede amplituder og forlenget durasjon, forenlig med nevrogen påvirkning. MR av nakken viste et lite, midtstilt prolaps i femte skive med gode plassforhold for ryggmarg og nerverøtter.

Pasienten måtte etter hvert legge om livsstilen for å klare daglige gjøremål, og hun la inn korte hvilepauser regelmessig. Dette gav mer overskudd, og hun intensiverte treningen og innsatsen på jobb, noe som medførte ny svakhet og økte fascikulasjoner, først og fremst i høyre bein. Hun ble nødt til å endre teknikk for å gå i trapper, og hadde vansker med gange i motbakke og nedoverbakke, i tillegg til at hun måtte begynne med skinne på høyre bein på grunn av svakhet i høyre ankel. Hennes venstre arm var så svak at hun ikke klarte å holde kaffekoppen med denne hånden lenger.

I november 2001 ble hun undersøkt av nevrolog på nytt. Muskelkraft ble registrert med MRC-skala (Medical Research Council), som går fra 0 = ingen muskelkontraksjon til 5 = normal muskelkraft (4). Man bemerket tydelig parese og atrofi av venstre biceps (MRC = 3) og atrofi og parese av venstre deltoideus (MRC = 4). Brakioradialis- og bicepsrefleksene var utslukket på venstre side. Det var normale forhold i høyre arm. Høyre quadricepsmuskulatur var klart atrofisk, og hun hadde parese for ekstensjon i høyre kne (MRC = 2), fleksjon i høyre hofte (MRC = 3), dorsalfleksjon i høyre ankel (MRC = 4) og eversjon i høyre ankel (MRC = 4). Patellarrefleksene var ikke utløsbar og akillesrefleksene var svekket på høyre side. Plantarrefleksene var nedadvendte, hun hadde normal sensibilitet og ingen hjernenerveutfall.

Hovedbudskap

- En kvinne utviklet symptomer på progredierende nevrogen sykdom 35 år etter akutt poliomyelitt
- Utredning avdekket ingen annen årsak enn postpoliosyndrom
- To og tre måneder etter behandling med intravenøst immunglobulin hadde hun bedre muskelstyrke i paretsk arm og bein evaluert med MRC-skala og isokinetisk muskelstyrkemåling

Tabell 1 Maksimalt dreiemoment (Nm) ved 60°/sek i kneekstensjon og -fleksjon for høyre og venstre side ved testing av isokinetisk muskelstyrke på fem ulike testtidspunkter

	Kneekstensjon 60°/sek				Knefleksjon 60°/sek			
	Høyre	% ¹	Venstre	%	Høyre	%	Venstre	%
Juni 1998	17	14	104	83	54	92	71	120
Sept 1998	12	10	78	62	41	69	50	85
Jan 2000	14	11	111	89	13	22	65	110
Aug 2001 ²	–	–	105	–	–	–	52	88
Apr 2002 ³	25	20	111	89	50	85	57	97

¹ Prosent av alders- og kjønnsjusterte normaldata (5)

² 1 august 2001 klarte ikke pasienten å ekstendere det høyre beinet mot tyngdekraften, og hun var således ikke testbar for denne bevegelsen. Det ble derfor heller ikke foretatt testing av knefleksjon

³ Målingen er foretatt to måneder etter behandling med intravenøst immunglobulin

På standard elektromyografisk undersøkelse registrerte man kroniske nevrogene forandringer, med stor variasjon mellom forskjellige muskler. I venstre biceps var det kun et fåtall fungerende motorenheter med betydelig polyfasi og økt durasjon, mens høyre biceps viste normale forhold. M. peroneus longus og m. vastus lateralis var preget av forstørrede amplituder, forlengede durasjoner og spredt aktiveringsmønster bilateralt, men mest uttalt på høyre side.

Hun ble grundig eksaminert og undersøkt med tanke på annen årsak til symptomene, slik som myopati, amyotrofisk lateralsklerose og Guillain-Barrés syndrom, uten at man fant holdepunkter for noe av dette. Diagnosen postpoliosyndrom ble satt.

I februar 2002 ble hun igjen undersøkt av nevrolog. Det var da helt uendrede funn sammenliknet med undersøkelsen tre måneder tidligere. Pasienten ble behandlet med intravenøst immunglobulin (Octagam) 0,4 g/kg daglig i fem dager.

Isokinetisk muskelstyrketesting (Cybex Norm, Ronkonkoma, USA) med måling av maksimalt dreiemoment (Nm) i kneekstensjon og fleksjon ved bevegelseshastigheten 60°/sek ble gjennomført to måneder etter behandlingen med intravenøst immunglobulin. Disse resultatene ble sammenholdt med tilsvarende tester gjennomført i perioden juni 1998 til august 2001.

Ved utskrivning etter fem dager med immunglobulinbehandling var det uendrede forhold med hensyn til muskelstyrke ut fra MRC-målinger.

Isokinetisk muskelstyrkemåling to måneder etter behandlingen viste en klar forbedring i kraftprestasjonene for kneekstensjon og -fleksjon på høyre side (tab 1) (5). Ny nevrologisk undersøkelse ble foretatt tre måneder etter avsluttet behandling. Ved denne kontrollen oppgav pasienten at hun følte seg mer opplagt enn før behandlingen, hun hadde større kapasitet til daglige gjøremål og trengte færre pauser. Hun kunne holde kaffekoppen med venstre hånd og klarte også å gå i trapper og i nedoverbakke, selv om høyre kne fremdeles hadde en tendens til å svikte. Ved manuell undersøkelse av muskelkraften hadde hun bedre kraft i venstre

biceps (MRC = 4) og bedre ekstensjon i høyre kne (MRC = 4), uendrede kraftprestasjoner i venstre skulder (MRC = 4) og høyre ankel (MRC = 4) sammenliknet med før behandlingen. Kraftprestasjonene i muskulaturen var ellers normale (MRC = 5). Elektromyografi viste uendrede forhold sammenliknet med elektromyografi før behandlingen.

Diskusjon

Pasienten hadde symptomer på en langsomt progredierende nevrogen sykdom, og sykehistorie og kliniske funn var forenlig med postpoliosyndrom. Hun hadde subjektivt god effekt av behandling med intravenøst immunglobulin, og på ulike tester av muskelkraft fikk hun merkbart bedre resultater etter behandlingen enn før.

Vi evaluerte effekten av behandlingen med kun manuell og isokinetisk muskelstyrkemåling. Slik testing kan påvirkes av pasientens motivasjon og evne til å utføre bevegelsen som måles. Manuell muskelstyrkemåling med MRC-skala har likevel vist seg pålitelig når pasienten evalueres av samme undersøker, og vår pasient ble undersøkt av samme nevrolog før og etter behandling (6). Isokinetisk muskelstyrkemåling med måling av maksimalt dreiemoment (Nm) har vist seg å være en nøyaktig og høyt reproduserbar variabel (7). En norsk studie av reproduserbarhet over en tre månedersperiode har vist at forskjeller større enn 6 % kan regnes som signifikante (8). Ved elektromyografisk undersøkelse både før og etter behandling ble det påvist redusert antall motorenheter med betydelig polyfasi og økt durasjon av amplituden, forenlig med kronisk nevrogen påvirkning. Elektromyografi kan ikke skille mellom stabile polioskader og postpoliosyndrom (9). Uendrede elektromyografiske funn før og etter behandling var derfor ventet, selv med klinisk bedring.

Det er påvist forhøyede nivåer av de inflammatoriske cytokinene TNF- α , IFN- γ og IL-4 i spinalvæsken hos pasienter med postpoliosyndrom (3). Man kjenner ikke til hvorfor pasienter med postpoliosyndrom har forhøyede nivåer av disse cytokinene, men muligheter er en autoimmun reaksjon, kro-

nisk viral infeksjon eller sekundær effekt av neurodegenerasjon (3, 10). Spinalvæskeundersøkelser ble ikke foretatt for vår pasient.

Behandling med intravenøst immunglobulin nedregulerer produksjonen av cytokiner i nervesystemet (11). Den kliniske bedringen ved Guillain-Barrés syndrom og kronisk idiopatisk demyeliniserende nevropati, som man kan se etter behandlingen, blir delvis tilskrevet denne effekten. Dette kan være en mulig mekanisme for bedringen hos vår pasient.

Den observerte effekten av intravenøst immunglobulin hos vår pasient kan støtte teorien om at immunologiske prosesser er involvert i patogenesen ved postpoliosyndrom. Større randomiserte og kontrollerte studier er imidlertid nødvendige for å undersøke en potensiell effekt av behandling med intravenøst immunglobulin ved postpoliosyndrom.

Litteratur

- Halstead LS, Rossi CD. Post-polio syndrome: clinical experience with 132 consecutive outpatients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1987; 23: 13–26.
- Dalakas MC. Pathogenic mechanisms of post-polio syndrome: morphological, electrophysiological, virological, and immunological correlations. *Ann NY Acad Sci* 1995; 753: 167–85.
- Gonzalez H, Khademi M, Andersson M et al. Prior poliomyelitis – evidence of cytokine production in the central nervous system. *J Neurol Sci* 2002; 205: 9–13.
- Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. Oxford: Oxford university press, 1992.
- Sunnerhagen KS, Hedberg M, Henning GB et al. Muscle performance in an urban population sample of 40- to 79-year-old men and women. *Scand J Rehab Med* 2000; 4: 159–67.
- Florence JM, Pandya S, King WM et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council Scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. *Phys Ther* 1992; 72: 115–22.
- Kannus P. Isokinetic evaluation of muscular performance: implications for muscle testing and rehabilitation. *Int J Sports Med* 1994; 15: 11–8.
- Holm I, Bakken M, Ludvigsen P et al. Reproducibility and effect of learning in isokinetic testing of muscle forces by Cybex 340. *Acta Orthop Scand* 1990; 61 (suppl 239): 31.
- Ravits J, Hallett M, Baker M et al. Clinical and electromyographic studies of post-poliomyelitis muscular atrophy. *Muscle Nerve* 1990; 13: 667–74.
- Dalakas MC. Pro-inflammatory cytokines and motor neuron dysfunction: is there a connection in post-polio syndrome? *J Neurol Sci* 2002; 205: 5–8.
- Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002; 59: S13–21.