

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

å ha et entydig biologisk korrelat, fremkommet gjennom ny forskning. Funksjonelle somatiske lidelser er ikke en samlediagnose for det vi ikke forstår, men representerer sykdomsbilder med positive kliniske kriterier og en rekke typiske fellestrekk (2).

Nevrologer kan bli rådvile når det under den kliniske nevrologiske undersøkelsen ikke er sikre og objektive patologiske funn. Men anamnesen er viktigere enn den kliniske undersøkelsen også i nevrologi. Med sensitive og spesifikke bildeundersøkelser og spesialiserte undersøkelser av serum, spinalvæske og andre vev har den kliniske undersøkelsen tapt i diagnostisk verdi. Klinisk nevrologisk undersøkelse er fortsatt et godt hjelpemiddel for diagnose og behandling av mange pasienter, men må ikke bli en sovepute eller en automatisk handling. Fullstendig klinisk nevrologisk undersøkelse er bare sjelden nødvendig. Vanligvis gjøres det både klinisk og ved supplerende prøver for mye som er irrelevant og for lite av inngående og dyptpløyende eksaminasjon i den retning der det er reell klinisk mistanke. Aktiv anamnestic nysgjerrighet, målrettet kombinasjon av kliniske og supplerende undersøkelser samt tilstrekkelig omfattende teoretiske kunnskaper er det som skal til for korrekt diagnose og optimal behandling.

Klinisk kunnskap, behandling i tråd med

oppdaterte retningslinjer og kontroll av kvaliteten på det legearbeidet vi gjør er nødvendig for god medisinsk praksis. De store medisinske fremskrittene kommer likevel gjennom forskning. Den aktuelle pasienten illustrerer det. Autoimmunt stivhetssyndrom ble identifisert gjennom forskning, og den diagnostiske autoantistofftesten er forskningsbasert. Pågående studier vedrørende genetikk og autoimmunitet vil ganske sikkert lede til mer effektiv behandling. Alle aktører innen helsevesenet har nå tatt innover seg at medisinsk forskning er en integrert og prioritert oppgave.

Autoimmunt stivhetssyndrom regnes som en autoimmun sykdom, og autoantistoffer mot GAD65 kan påvises hos 70 % av pasientene. Antistoffene har høy, men ikke absolutt, spesifisitet. De har uavklart patogenetisk betydning (3). Enkelte tilfeller av autoimmunt stivhetssyndrom opptrer paraneoplastisk, på samme måte som for flere andre autoimmune nevrologiske sykdommer. Autoantistoffproduksjonen er en respons på tumor, og antistoffene kryssreagerer så med eget vev. Autoantistoffene er en viktig diagnostisk markør både for tumor og for den nevrologiske tilstanden (4). Svært ofte fremkommer de nevrologiske symptomene før kreften har gitt symptomer eller er diagnostisert.

Det å stille en diagnose som autoimmunt stivhetssyndrom innebærer for en pasient en kjede av positive konsekvenser, godt illustrert i den aktuelle sykehistorien. Grunnen til å ha en høyspesialisert legetjeneste er ikke minst for at man skal kunne diagnostisere og behandle slike sjeldne tilstander.

Nils Erik Gilhus

nils.gilhus@helse-bergen.no

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Vedeler CA. Paraneoplastiske nevrologiske syndromer. I: Gjerstad L, Skjeldal OH, Helseth E, red. *Nevrologi og nevrokirurgi*. Nesbru: Vett & Viten, 2003.
2. Malt UF, Malt EA, Blomhoff S et al. Funksjonelle somatiske lidelser – en oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1379–84.
3. Raju R, Foote J, Banga JP et al. Analysis of GAD65 autoantibodies in stiff person syndrome patients. *J Immunol* 2005; 175: 7755–62.
4. 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.

Manuskriptet ble mottatt 6.3. 2007 og godkjent 23.3. 2007. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.