

En mann med akutt innsettende smerter i høyre hofta og lår

Pasienter vi møter i allmennpraksis har av og til symptomer og funn som forvirrer oss. Denne pasienten hadde smerter som først ga mistanke om sykdom i muskel-/skjelettapparatet, men etter hvert ble det nærliggende å tenke på sykdom i nervesystemet.

Se kommentar side 961 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Kari Hilde Juvkam
khjuvkam@online.no
Grimstad Legesenter

Randi Eikeland
Nevrologisk avdeling
Sørlandet sykehus Arendal

En mannlig konsulent i midten av 50-årene kom om vinteren til akutttime hos fastlegen på grunn av sterke smerter i høyre hofta og fremre del av høyre lår. Smertene hadde vart i fem dager, var verst om natten og økte etter fysisk aktivitet. Han hadde ingen allmennsymptomer, men på direkte spørsmål oppga han at han muligens hadde noe treg vannlating. Han hadde fire år tidligere hatt cervikobrakialgi med klinisk prolaps i nivå C5, og MR hadde vist degenerative skiveforandringer i flere nivåer. Han røykte og brukte budesonid-/formoterolpulver til inhalasjon for mild astma.

Ved undersøkelse ble det ikke funnet nevrologiske utfall, men pasienten oppga smerter ved fleksjon i hofteleddet og lokal ømhet over trochanter major på høyre side. På mistanke om en trochantertendinititt/bursitt ble det satt en injeksjon med 1 ml betametason blandet med 3 ml lidokainhydroklorid 20 mg/ml mot bursa pertrochanterica. Dette ga smertelindring i et par døgn.

Initialt ble trochantertendinititt /bursitt mistenkt og behandlingen rettet mot dette. Mulige differensialdiagnoser var blant annet muskulære og dermatomrelaterte smerter fra ryggen. Forsøksbehandling for å ekskludere aktuelle diagnoser er vanlig i allmennpraksis dersom det ikke finnes «røde flagg» (ramme 1) (1).

Opplysningen om mulig vannlatingsbesvær ble ikke vektlagt.

14 dager senere kom pasienten tilbake. Han hadde da brennende og krampeliknende

smarter og nummenhetsfølelse lokalisert til ryggen i høyde med crista iliaca bilateralt i tillegg til smerter langs begge kostalbuer. Smertene ble verre utover kvelden og forstyrret nattesøvn. Han opplevde utilstrekkelig smertelindring av diklofenak 50 mg × 3 og paracetamol 1 g × 4 supplert med ketobemidonsuppositorier, men en varm dusj lindret smertene noe. Medisinene hadde han fått av en lege han kjente.

Ved undersøkelse var det avflatet lordose i lumbalrygg, lett redusert sensibilitet langs venstre ytre fotrand tilsvarende S1-dermatomet og lett redusert sensibilitet på høyre fotrygg tilsvarende L5-dermatomet. Det var muligens livligere reflekser på høyre sides underkstremitet enn på venstre sides. Det var ikke nakkestivhet eller utslett, og man fant ingen kraftsvikt. Laboratorieprøver viste Hgb 15,9 g/100 ml, glukose 5,1 mmol/l, CRP 11 mg/l, SR 2 mm – dvs. normale verdier. Urinstiks viste protein 1+ og blod 1+. Uricult var negativ.

Det var ikke tegn til infeksjon, ingen nakkestivhet eller positive infeksjonsvariabler. Anamnese og funn var ikke som ved klassisk lumbago, og det var begrenset effekt av smertestillende medikamenter. Pasienten var palpasjonsømt i muskulaturen i rygg og hofta, og smerten syntes relatert til muskulaturen, men smertens intensitet og karakter gjorde at nevrologisk smerte kunne mistenkes.

Pasienten ble henvist til MR av torakolumbalcolumna på mistanke om prolaps eller annet trykk mot en nerverot som kunne gi utstrålende smerte til låret.

Dagen etter tok han kontakt per telefon. Smerten hadde i løpet av det siste døgnet spredt seg oppover ryggstavlen til nakken og høyre arm. Den var av brennende karakter, verst om natten og uavhengig av fysisk aktivitet. Han fikk noe smertelindring av et varmt bad, men hadde smertetopper som i liten grad ble lindret av analgetika, inkludert opiater. Han ble henvist til nevrologisk avdeling som øyeblikkelig hjelp.

Pasienten hadde nevrologisk pregede smerter med dermatomutbredelse. Aktuelle differensialdiagnoser var lumbal prolaps eller en romoppfyllende lumbal prosess. Videre tenkte man på herpes zoster uten utslett eller debut av multipel sklerose. Symptombildet minnet om syfilis, men vi anså ikke dette som sannsynlig.

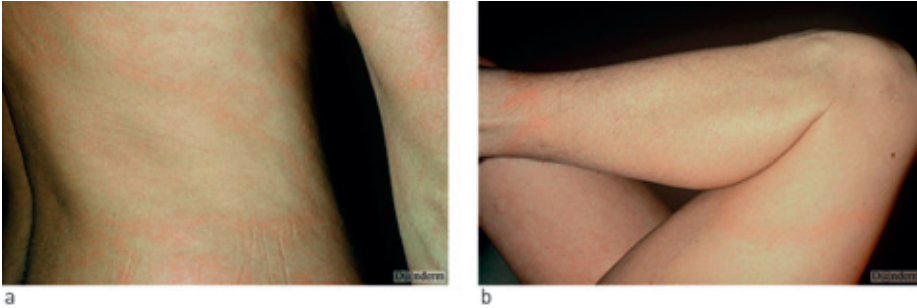
Ved innleggelsen fant mottakende turnuslege palpasjonsømt over columna fra L4 til Th12. Det var symmetriske og normale reflekser, ingen nakkestivhet eller sensitivitetstestutfall, negative nevrestrekktester (Lasègues prøve, Kernigs tegn, Spurlings prøve) og ingen resturin. Det ble bestilt MR av torakolumbalcolumna, spinalpunksjon, infeksjonsserologiske prøver og nevrologisk tilsyn til dagen etter. Blodprøvene som ble tatt var normale, det var hemoglobin, glukose, CRP, kreatinin, elektrolytter og leverprøver. Ved nevrologitilsynet ble det observert at han hadde et utslett over høyre hofta opp til laterale del av truncus. Det var rødt langs kanten og lysere i midten og ble oppfattet som erythema migrans. Samme dag viste MR torakolumbalcolumna en liten midtstilt prolaps i nivå Th12/L1 som ikke ga rotaffeksjon. Dessuten var det degenerative forandringer, mest uttalt i nivå L4/L5. Røntgen thorax var normalt. Spinalvæskeundersøkelsen viste mononukleære leukocytter 1 037 celler/mm³ (< 4 celler/mm³), totalprotein 3,25 g/l

Ramme 1

Røde flagg ved ryggsmarter (1)

Røde flagg indikerer mulig alvorlig sykdom med behov for videre utredning

- Ryggplager som debuterer eller oppfattes annerledes enn tidligere plager ved alder under 20 år eller over 55 år
- Konstante smerter, ev. tiltakende over tid, hvilesmerter
- Generell sykdomsfølelse, feber og/eller vekttap
- Traume, kreft, bruk av steroider eller immunsuppressiver, stoffmisbruk
- Utbredte og ev. progredierende nevrologiske utfall
- Deformitet i ryggstølen
- Høy SR, uttalt morgenstivhet med varighet over en time



Figur 1 a, b) Eksempler på erythema migrans. Gjengitt med tillatelse fra www.danderm.dk

(0,10–0,40 g/l) og glukose 3 mmol/l ($< 2/3$ av blodglukoseverdi).

Pasienten hadde tidligere hatt multiple flåttbitt og bodde i et høyendemisk område for *Borrelia burgdorferi*. Hans sykehistorie, funnet av erythema migrans og økt antall celler i spinalvæsken gjorde at man valgte å behandle tilstanden som nevroborreliose uten å vente de fem dagene det tok å få antistoffsvaret. Intravenøs behandling med ceftriakson ble satt i gang dagen etter innleggelsen og gitt i 14 dager. I dette tilfellet ble ceftriakson valgt fordi man oppfattet at pasienten hadde hatt erythema migrans noen måneder tidligere og hadde fått adekvat doksycyklinkur da. Han korrigerer dette i etterkant – det var over ett år siden forrige kur. Dersom man hadde oppfattet dette, ville man ha valgt standardbehandling med doksycyklin peroralt. I tillegg ble ketobemidon, gabapentin og paracetamol/kodein gitt i nedtrappende doser.

Mistanke om meningitt og radikulitt forårsaket av *Borrelia* ble bekreftet fire dager senere ved positiv serologisk prøve og påvist produksjon av antistoffer i spinalvæsken. I serum ble det påvist positiv *Borrelia*-IgG med en kuttverdi (cut off-verdi) på 900 % og *Borrelia*-IgM+/- (usikker positiv/negativ). Det ble ikke påvist flåttbåren encefalitt (TBE, tick borne encephalitis)-IgG eller -IgM. Herpes simplex-IgG, varicella zoster-IgG og Epstein-Barr-virus-IgG var alle positive, men -IgM negative, forenlig med tidligere gjennomgått infeksjon. *Borrelia*-IgM og -IgG ble påvist i spinalvæsken, men ikke herpes simplex- eller varicella zoster-antistoffer. Det var høyere borreliaantistoffverdier i spinalvæsken enn i serum, dvs. positiv antistoffratio. Svaret på isoelektrisk fokusering forelå 11 dager etter innleggelsen og viste mer enn ti bånd i spinalvæsken.

Kuttverdien (cut off-verdien) er en grenseverdi som er beregnet ut fra målinger hos blodgivere. Den må ses i sammenheng med IgM-antistoffer, kliniske symptomer og eventuelt forhøyet lymfocytinnivå i spinalvæsken. Verdier over 1 500 % regnes som høye, verdier under 450 % som lave. 900 % av kuttverdien er en moderat forhøyet verdi som kan være uttrykk for tidligere gjennomgått infeksjon eller et målt titer tidlig i sykdomsforløpet. *Borrelia*antistoffratioen er

positiv når det påvises høyere konsentrasjon av antistoffer i spinalvæsken enn i serum.

Pasientens smerter avtok raskt under antibiotikabehandlingen, men han var plaget av utmattelse (fatigue) i lang tid etterpå.

Diskusjon

I 2008 ble det registrert 345 tilfeller av disseminert Lyme-sykdom eller Lyme-borreliose i MSIS, hvorav 85 meldinger var fra Agderfylkene (2). Høyendemisk område er kysten fra svenskegrensen til Helgeland. Vanligste manifestasjon av borreliainfeksjon er lokal infeksjon med utslett (fig 1). Ca. 10 % får en disseminert sykdom med organmanifestasjon fra ledd, hjerte, nervesystem eller hud (3, 4). Mange som får nevroborreliose har ingen sikker sykehistorie med flåttbitt eller erythema migrans. I en studie fra Vest-Agder var det bare 30 % av pasientene med *Borrelia* som hadde hatt erythema migrans og 40 % som hadde erkjent flåttbitt (3). Nevroborreliose kan i prinsippet affisere alle deler av nervesystemet og kan derfor gi et vekslende sykdomsbilde (3, 4).

Ved diagnostikk av nevroborreliose må funn i blod og spinalvæske vurderes i sammenheng med anamnese og kliniske symptomer. Det er ikke indikasjon for antistoffmålinger i blod ved flåttbitt eller erythema migrans fordi det tar tid før antistoffproduksjonen kommer i gang. Ved mistanke om sykdom i senere faser tas det prøver til mikrobiologisk undersøkelse. Der det er mistanke om affeksjon av nervesystemet, skal alltid spinalvæske vurderes sammen med blodprøve. Antistoffer mot *Borrelia* i blodprøve og spinalvæske tatt samme dag vil kunne vise om det er intratekal produksjon av antistoffer. Produksjon av antistoffer i spinalvæsken er sannsynlig når antistoffkonsentrasjonen i spinalvæsken er høyere enn konsentrasjonen i serum, det vil si en indeks > 1 , altså positiv borreliaantistoffratio. Kombinasjonen av typiske neurologiske symptomer, pleocytose (økt antall leukocytter i spinalvæsken) og positiv borreliaantistoffratio regnes som sikre kriterier på nevroborreliose (5).

Antistofftiter i blod og spinalvæske utvikler seg gradvis etter infeksjonen og kan holde seg positiv i mange år, også ved vellykket behandling. 15–20 % av befolkningen i høyendemiske områder har IgG-antistoffer

mot *Borrelia* (4). Derfor kan moderat forhøyede verdier av IgG-antistoffer tidlig i sykdomsforløpet dreie seg om restantistoffer fra tidligere gjennomgått infeksjon.

Flåttbitt krever ikke medikamentell behandling, men erythema migrans og alle andre manifestasjoner av Lyme-borreliose skal behandles med antibiotika. I Norge er gjeldende anbefaling for primærbehandling av erythema migrans fenoksymetylpenicillin 1,3 g \times 3 i 10–14 døgner (6). Ved penicillinallergi anbefales doksycyklin 200 mg \times 1 i 10–14 døgner. Det er vist i en studie at peroral behandling med doksycyklin med døgndose 200 mg \times 1 i 14 dager er like effektivt ved nevroborreliose som intravenøs behandling med ceftriakson (7). Tidligere borreliainfeksjon gir ikke immunitet. Det finnes ikke vaksiner mot *Borrelia*, men en vaksine mot flåttbåren encefalitt (tick borne encephalitis) er tilgjengelig.

Langtidsprognosen etter antibiotikabehandlet nevroborreliose regnes for å være god, men frekvensen av langtidsplager etter gjennomgått og behandlet infeksjon er fremdeles ikke fullstendig kartlagt. Noen kan ha plager i mer enn seks måneder på tross av adekvat antibiotikabehandling (ramme 2) (4). Pasienter som har infeksjon avgrenset til meninger og nerverøtter og ikke er affeksjon av hjernens parenkym, som får tidlig behandling og som responderer raskt på den, har best prognose (8, 9). Ved enkelte undersøkelser har man funnet at opp mot 50 % klager over uspesifikke plager som konsentrasjonsproblemer, hukommelsesproblemer, utmattelse (fatigue) og smerter i lang tid etter infeksjonen (2, 10). De aller fleste tilfeller av akutt nevroborreliose opptrer på høsten (11).

Konklusjon

Man bør ha nevroborreliose i tankene ved akutte smerter med dermatomutbredelse, allmennsymptomer og når det er noe i sykdomsbildet som «ikke stemmer». Dette gjelder især i de høyendemiske områdene. Mange vil ikke ha merket flåttbitt. Kasuistikken minner oss om at vi ikke må glemme denne flåttbårne sykdommen om vinteren.

Ramme 2

Stadier av Lyme-borreliose eller Lyme-sykdom. Sykdommen kan debutere i alle stadier (4)

- Tidlig lokal sykdom som erythema migrans eller lymfocytom
- Tidlig disseminert sykdom med organmanifestasjon fra ledd, hjerte, nervesystem eller hud. Multiple erythema migrans regnes også som tidlig disseminert sykdom
- Sen disseminert sykdom ved symptomvarighet over 6–12 måneder

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Vi takker Harald Reiso, kommuneoverlege i Arendal, og Unn Ljøstad, overlege ved Nevrologisk avdeling, Sørlandet sykehus Kristiansand, for verdifull hjelp med artikkelen.

Kari Hilde Juvkam (f. 1953)

er spesialist i allmennmedisin. Hun er fastlege i Grimstad og universitetslektor ved Universitetet i Oslo. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Randi Eikeland (f. 1966)

er spesialist i nevrologi. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Korsryggsmarter med og uten nererotaffeksjon. Nasjonale kliniske retningslinjer. Formidlingsenheten for muskel- og skjelettlidelser (FORMI) og Sosial- og Helsedirektoratet, 2007. www.formi.no/images/uploads/Kortversjon.pdf [13.10.2010].
2. Folkehelseinstituttet. Lyme borreliose. www.fhi.no/artikler/?id=55929 [8.6.2009].
3. Ljøstad U, Mygland Å, Skarpaas T. Neuroborreliosis in Vest-Agder. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 610–3.
4. Ljøstad U, Mygland Å. Lyme borreliosis in adults. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 1175–8.
5. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010; 17: 8–16. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=European.
6. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten Oslo: Helsedirektoratet, 2008.
7. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 690–5.
8. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K et al. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002; 34: 421–5.
9. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J Neurol 1989; 236: 464–9.
10. Reiso H, Brage S. Borreliose som årsak til uførepensjon i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 3061–3.
11. Nygård K, Brantsaeter AB, Mehl R. Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995–2004. Euro Surveill 2005; 10: 235–8.

Mottatt 14.6.2009, første revisjon innsendt 3.1.2010, godkjent 23.12.2010. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.

Kommentar

Når røde flagg blafrer, men blodprøver og MR er normale

Denne sykehistorien minner oss om at smerter i en ekstremitet kan skyldes infeksjon i spinale nerverøtter og meninger (meningoradikulitt). Meningoradikulitt er lett å overse fordi pasienten ofte mangler systemiske infeksjonstegn og MR av columna vil være normal. Spinalpunksjon er nødvendig for å stille diagnosen.

Den flåttbårne bakterien *Borrelia burgdorferi* er et vanlig agens ved meningoradikulitt. Andre mulige agens er varicella zoster-virus, herpes simplex-virus type 2, flåttbåren encefalitt-virus (TBE-virus), *Treponema pallidum* og *Cryptococcus neoformans*.

I Europa er meningoradikulitt den vanligste manifestasjonen av infeksjon med *Borrelia burgdorferi* i nervesystemet (Lyme-nevroborreliose) (1). Tilstanden, som ofte kalles Bannwarths syndrom, oppstår 1–12 uker etter et flåttbitt. Pasienten vet ofte ikke at han er bitt av flått. Radikulitten er gjerne lokalisert til samme kroppssegment som flåttbittet og den lokale hudinfeksjonen (erythema migrans). Man tror at bakterien kan migrere lokalt fra huden langs periferer nerver og lymfekar til nerverøtter og spinalkanal (1). Tilstanden kjennetegnes av intense, brennende smerter som ofte er verre om natten, fordi nevrogene smerter gjerne er verre når man er i ro. Smerten kan være lokalisert til nakke, rygg, bryst, abdomen, hofte, skulder eller mer distalt i en ekstremitet. Den beskrives av pasientene som annerledes enn tidligere opplevd smerte og responderer dårlig på vanlige analgetika (2). Smerten ledsages etter hvert av endret hudsensibilitet

og eventuelt redusert muskelkraft. Ved affeksjon av rent motoriske hjernenerver, som for eksempel facialisnerven, vil det bare være pareser.

Ved neuroborreliose er det i spinalvæsken et høyt antall mononukleære lymfocytter og ofte høyt proteinnivå. Diagnosen bekreftes ved påvisning av intratekal borreliaantistoffproduksjon, vist ved høy ratio mellom nivå i spinalvæske og nivå i serum (også kalt positiv antistoffindeks). Det er verdt å merke seg at man ikke alltid finner borreliaantistoffer i serum, og hvis symptomene har vart kortere enn seks uker, vil ca. 26 % av pasientene heller ikke ha utviklet påviselige antistoffer i spinalvæsken (3). Metoder for direkte påvisning av bakterien (PCR og dyrking) har svært lav sensitivitet og anbefales ikke (2).

Behandling med antibiotika gir rask symptomlindring og bør startes så snart det er klinisk mistanke om neuroborreliose og funn av høyt antall lymfocytter i spinalvæsken. Lang tid fra symptomdebut til behandling er assosiert med økt frekvens av langtidsplager (4). Doksycylin tabletter 200 mg daglig i 14 dager er like effektivt, både på kort og lang sikt, som intravenøs behandling med ceftriaxon (5).

Åse Mygland

aase.mygland@sshf.no
Nevrologisk avdeling
Sørlandet sykehus Kristiansand
og
Institutt for klinisk forskning
Universitetet i Bergen

Åse Mygland (f. 1958) er overlege ved Nevrologisk avdeling og ved Avdeling for voksenhabilitering ved Sørlandet sykehus Kristiansand og professor ved Institutt for klinisk forskning. Hun har drevet forskning innen nevrologiske sykdommer, neuroimmunologi og neuroborreliose. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Rupperecht TA, Koedel U, Fingerle V et al. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. Mol Med 2008; 14: 205–12.
2. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2010; 17: 8–16, e1–4. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.
3. Ljøstad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol 2007; 14: 873–6. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01799.x.
4. Ljøstad U, Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis: frequency, pattern and risk factors. Eur J Neurol 2010; 17: 118–23. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02756.x.
5. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 690–5. doi:10.1016/S1473-4422(08)70119-4.

Mottatt 18.2.2011, første revisjon innsendt 13.3.2011, godkjent 14.3.2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.