

En kvinne i 70-årene med rask forverring av kognitiv funksjon

Vi presenterer en kvinne med en uvanlig årsak til kognitiv svikt som viste seg å være reverserbar. Kasuistikken illustrerer hvorfor akutt forverring av kognitiv funksjon krever grundig klinisk tilnærming.

Pasienten var en kvinne i slutten av 70-årene, som bodde alene uten offentlig hjelp. Hun handlet og laget mat, hadde jevnlig kontakt med en bror og en nevø, og kommuniserte godt med disse også på mobiltelefon og med SMS. Hun hadde medikamentelt behandlet hypotyreose og urinsyregikt, brukte kalsiumblokker og angiotensin II-reseptorantagonist mot hypertensjon, protonpumpehemmer mot spesifisert gastrointestinal sykdom og alendronat mot beinskjørhet. Ifølge pårørende brukte hun ikke alkohol. Hun hadde det siste halvannet år utviklet lett svikt i nærhukommelse. Den akutte endringen tilkom i løpet av en uke mens pårørende var på ferie. Hun sendte uforståelige tekstmeldinger og var ikke helt seg selv ved telefonering. Da de kom tilbake, fant de henne ustelt og forvirret i en rotete leilighet. Via fastlegen fikk hun innvilget et akutt opphold ved demensavdeling på sykehjem.

Langsom utvikling av kognitiv svikt hos eldre mennesker skyldes oftest demenssykdom. Pasienten hadde kliniske trekk forenlige med demens, men på sykehjemmet hadde man ingen opplysninger om at hun tidligere var utredet for kognitiv svikt. Selv om demens kan utvikle seg hurtig etter en langsom startfase, vekket sykehistorien mistanke om at den brå forverringen av kognitiv funksjon kunne skyldes akutt, somatisk sykdom.

Dag 1 i sykehjem var hun i god allmentilstand, klar og orientert for situasjon, men hadde vansker med å redegjøre for hele sykehistorien. Hun var ikke hallusinert eller urolig og hadde normalt stemningsleie. Vekten var 51 kg og BMI 16,3. Hun var ustø, men klarte å gå med rullator og hadde ingen lammelser. Øvrig somatisk undersøkelse var normal. Pårørende opplyste om at fastlegen hadde bestilt MR av hodet på grunn av forverret kognitiv funksjon, men det var usikkert om kognitiv testing var utført. Et utvalg av blodprøver tatt ved innkommst viste følgende verdier: b-hemoglobin 10,2 (11,7–15,3) g/100 ml, CRP 8 (< 5) mg/l, MCV 100 (82–98) fl, s-vitamin B12 320 (170–650) pmol/l, s-folat 19,0 (< 5,7) nmol/l, s-natrium 132 (137–145) mmol/l, s-kalium 3,8 (3,6–5,0) mmol/l, s-kalsium, korrigert 2,29 (2,17–2,53) mmol/l, s-albumin 36

(34–46) g/l, s-TSH 4,7 (0,20–4,0) mU/l, s-fritt T4 12,3 (11,0–23,0) pmol/l.

Bortsett fra lett hyponatremi, lett makrocytær anemi og marginalt forhøyet CRP- og TSH-nivå var blodprøvene normale. Ingen av disse biokjemiske avvikene kunne forklare pasientens akutte funksjonssvikt, og ved klinisk undersøkelse ble det heller ikke funnet tegn til akutt somatisk sykdom. Normale verdier for albumin, kalsium, kalium, vitamin B12 og folat pekte ikke i retning av symptomgivende ernæringssvikt. Det var ikke klare holdepunkter for delirium, som man ofte ser ved interkurrent sykdom hos pasienter med demens, og som foruten forverring av kognitiv svikt kjennetegnes av forstyrret oppmerksomhet, endret bevissthet og fluktuasjon av symptomer.

Hun hadde moderat hjelpebehov med hensyn til praktiske gjøremål og hygiene på sykehjemmet. Blodprøvekontroll dag 15 viste normalisering av nivået av thyreoidea-stimulerende hormon (TSH) og stasjonære verdier for b-hemoglobin og s-natrium. Norsk revidert mini mental status evaluering (MMSE-NR) ble gjennomført dag 16. Hun skåret 18 av 30 poeng, forenlig med moderat kognitiv svikt.

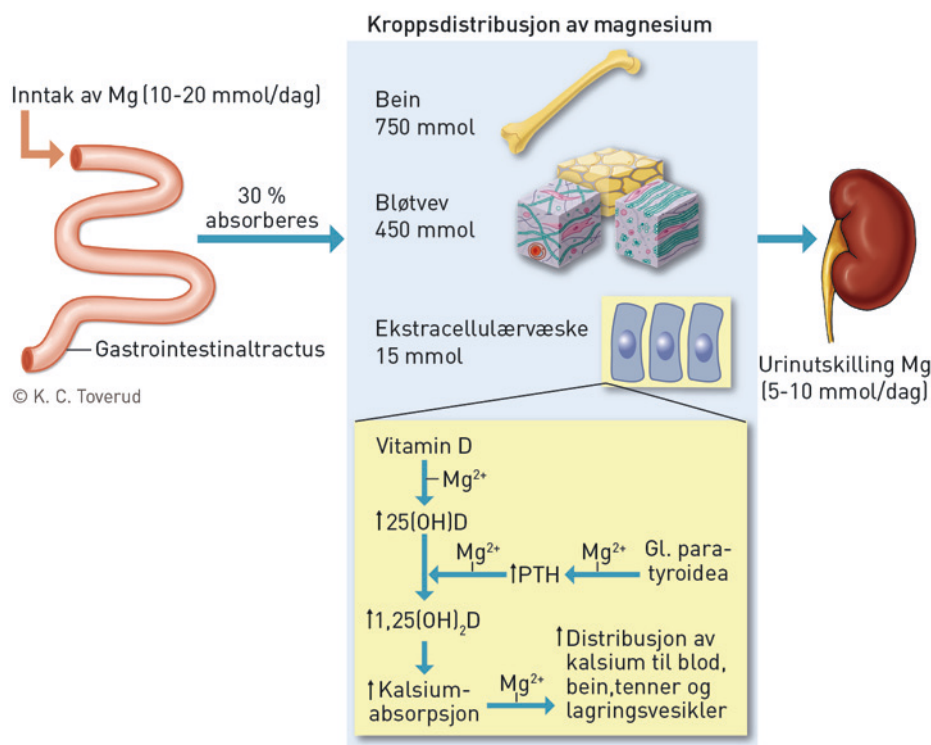
MMSE-NR er den mest anvendte screeningtesten i sykehjem ved kognitiv svikt. Utføring og fortolkning krever erfaring. Skår under 24 poeng indikerer kognitiv svikt, men resultatene må settes inn i en klinisk kontekst. Skåren er et øyeblikksbilde, og vil, særlig ved etablert kognitiv svikt, som oftest påvirkes av akutte sykdomstilstander.

Dag 20 ble pasienten økende desorientert, og pleiepersonell observerte et kortvarig, selvbegrensende generelt tonisk-klonisk krampeanfallet. Ved legetilsyn dag 21 var ikke pasienten orientert for tid, sted, situasjon eller egne data, hadde manglende evne til å løfte armene over hodet og dysdiadokokinesi venstre side. Det var ikke tegn til artritt, vaskulitt, perifere embolier i hud eller under neglesenger, og auskultasjon av hjerte og lunger var normal. Blæreskanning viste ikke tegn til resturin, urinstiks viste ikke utslag

Kyrre Kittang Reiakvam
kyrre.kittang.reiakvam@haraldsplass.no
Medisinsk avdeling
Haraldsplass Diakonale Sykehus

Marianne Catharina Astor
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus
og
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

Bård Reiakvam Kittang
Avdeling for sykehjemsmedisin
og
Medisinsk avdeling
Haraldsplass Diakonale Sykehus



Figur 1 Distribusjonen av magnesium og dets rolle i reguleringen av PTH-sekresjon, omdanningen av vitamin D til aktiv form (1,25-OH-vitamin D₂) og absorpsjon og distribusjon av kalsium til vev og ekstracellulærvæsken. Ved hypomagnesemi hemmes alle disse prosessene

på leukocytter eller nitritt, og CRP-verdien var normal. Det ble avtalt innleggelse på akuttgeriatrisk post i sykehus samme dag.

Det var ikke mistanke om vanlige somatiske årsaker til forverring av kognitiv svikt, som urinretensjon, urinveisinfeksjon eller pneumoni. Differensialdiagnosene inkluderte nå cerebrovaskulær sykdom (subduralt hematom, infarkt i lillehjerne/hjernestamme), elektrolyttforstyrrelser, tumor cerebri, infeksjonssykdommer med påvirkning av sentralnervesystemet (hjerneabscess, encefalitt, lavgradig meningitt og endokarditt med septisk embolisering til hjerne) cerebral vaskulitt og paraneoplasi.

Ved ankomst til sykehuset samarbeidet hun, men var passiv, likegyldig og fjern i blikket. Hun hadde vansker med å uttrykke seg verbalt, uten fremre eller bakre afasi. Det var markert hukommelsessvikt for nyere og eldre data, som egen alder, fødselsdato, adresse og tidligere yrke. Det var som tidligere ikke tegn til delirium. Hun fremsto heller ikke som deprimert. Hun var mager, med mye overflødig hud på abdomen. Det var ingen nevrologiske utfall eller gangforstyrrelse ved gange med rullator. Vekten var 50,4 kg.

Sykdomsforløpet og det kliniske bildet pekte bort fra både delirium og demens med akutt forverring. Det ble derfor planlagt en bred utredning.

CT av hodet uten kontrast viste ikke aktuelle patologiske endringer. Blodprøver tatt ved innkomst viste ingen endringer sammenlignet med blodprøver tatt i sykehjem, bortsett fra moderat til alvorlig hypokalsemi, med albuminkorrigert kalsium på 1,69 mmol/l og ionisert kalsium på 0,84 mmol/l. Nyundersøkelse avdekket Trousseaus tegn i høyre arm. Det ble startet intravenøs kalsiuminfusjon, og rekvirert tilleggsprøver, som avdekket alvorlig hypomagnesemi, med s-magnesium 0,24 mmol/l, normal s-fosfat (1,22 mmol/l), s-PTH i nedre normalområde (2,4 pmol/l) og moderat redusert 25-OH-vitamin D₃ (33 nmol/l). EKG viste sinusrytme og normal QT-tid. Det ble umiddelbart startet med intravenøs magnesiumsulfatinfusjon, og intravenøst tilskudd av tiamin for å beskytte mot skadelige konsekvenser av eventuell tiaminmangel ved reernæring. Tiamin ble gitt i forebyggende doser, da vi ikke fant kliniske holdepunkter for Wernickes encefalopati. Behandling med protonpumpehemmer ble seponert. Magnesium i spoturin, dog tatt etter normalisering av s-magnesium, viste verdi i nedre normalområde (0,31 mmol/mmol kreatinin), og fraksjonert ekskresjon av magnesium i urin ble beregnet til 3,56 %, hvilket ikke tydet på renalt tap. Serumverdier av magnesium og kalsium ble normalisert i løpet av det første døgnet og holdt seg videre stabile med perorale tilskudd.

Utredningen viste altså alvorlig hypomagnesemi og rask utvikling av hypokalsemi – elek-

trolytterforstyrrelser som begge kan gi nevro-muskulære manifestasjoner, f.eks. Trousseaus tegn, og redusert kognitiv funksjon.

Til tross for rask korreksjon av elektrolyttforstyrrelsene gikk den kliniske bedringen sakte. Det ble derfor utført spinalpunksjon (normale funn), EEG (uspesifikk encefalopati) og MR av hode i narkose (kroniske sirkulasjonsforstyrrelser). Tilstanden bedret seg betraktelig de tre ukene hun var innlagt i sykehus, med bedret hukommelse for personlige data og egen fortid, bedre taleflyt, kontakt ved samtale og selvstendighet i praktiske gjøremål. Hun ble skrevet ut til korttidsopphold i sykehjem dag 42. Der oppholdt hun seg i ytterligere fire uker, hvorpå hun reiste tilbake til sin egen leilighet med hjemmesykepleie i påvente av plass i omsorgsbolig. Hun skåret da 29 av 30 poeng på MMSE-NR.

Diskusjon

Hypomagnesemi og hypokalsemi assosieres oftest med kardiale arytmier og forlenget QT-tid (1–3). Disse forstyrrelsene i mineralstoffskiftet kan også forårsake et bredt spekter av nevro-muskulære og nevropsykiatriske symptomer, inkludert forverret kognitiv funksjon, muskelsvakhet og krampeanfoll (4–6). Vår pasient hadde ikke kardiale manifestasjoner, og vi så en klar bedring av kognitiv funksjon etter korreksjon av elektrolyttforstyrrelsene.

En kohortstudie fra Nederland antyder en forekomst av hypomagnesemi hos eldre uten-

for helseinstitusjon på ca. 2 % (7). I sykehus forekommer hypomagnesemi betydelig oftere, spesielt i intensivavdelinger, og kan være assosiert med andre elektrolyttforstyrrelser, inkludert hypokalsemi (8–10). Data fra sykehjem er sparsomme, men tyder på at ca. en tredel av pasientene har hypomagnesemi, relativt ofte assosiert med hypokalsemi (11, 12). Hovedkilden til magnesium er i kosten, og magnesium finnes i de fleste matvarer, særlig i kornprodukter og grønnsaker. Kun 1 % av kroppens totale innhold av magnesium gjenfinnes i blodbanen, mens resten er fordelt mellom skjelett (60 %), muskulatur (20 %) og annet vev, som hjerte og lever (4).

Hypomagnesemi kan skyldes underernæring, intestinal malabsorpsjon, redistribusjon mellom ulike vev, bivirkning av medikamenter, ekstrarenalt og renalt tap (4). Siden mesteparten av kroppens magnesium finnes intracellulært, kroppen tilstreber normalt magnesiuminnhold i blodet, og det foregår frisetting av magnesium fra skjelett til blodbanen, kan total magnesiummangel maskeres av normale serumverdier (13). Dette betyr at s-magnesium ikke er en optimal prøve i vurdering av magnesiummangel. Magnesium i spoturin og estimering av fraksjonert magnesiumekskresjon i urin kan gi informasjon om årsak, mens døgnutskillelse av magnesium i urin, som er praktisk vanskelig å gjennomføre i sykehjem og heller ikke ble gjennomført i sykehus i vårt tilfelle, sannsynligvis er en bedre parameter for evaluering av hypomagnesemi (14, 15).

Kalsiumstoffsiftet reguleres primært av parathyreoideahormon (PTH), vitamin D og fosfat. Årsaker til hypokalsemi og lavt/normalt nivå av parathyreoideahormon inkluderer blant annet hypoparathyroidisme etter lokal kirurgi og på grunn av autoimmun sykdom (16, 17). Ved hypokalsemi og høye verdier av parathyreoideahormon dominerer vitamin D-mangel og kronisk alvorlig nyresvikt, og en sjelden gang ser man såkalt pseudohypoparathyroidisme (18–20). Ved alvorlig hypomagnesemi ser samtidig hypokalsemi ut til å kunne induseres av både redusert sekresjon av, og redusert perifer følsomhet for, parathyreoideahormon (21).

Vår pasient hadde alvorlig hypomagnesemi og rask utvikling av hypokalsemi. Vi ser for oss følgende utvikling av elektrolyttforstyrrelsene:

Det startet trolig med en langsomt progredierende total magnesiummangel som følge av mangelfull ernæring og bruk av protonpumpehemmer. Pasientens vekt ved innkomst var 51 kg, og senere opplysninger fra hennes fastlege om at vekten ca. ett år tidligere var 64 kg, støtter antagelsen om mangelfull ernæring over tid. Protonpumpehemmere er en medikamentgruppe kjent for å kunne øke risikoen for magnesiummangel, der mekanismen sann-

synligvis er hemming av intestinal absorpsjon og renal reabsorpsjon av magnesium via ionekanalene TRPM6 (22, 23). Selv om s-magnesium ikke ble målt før et stykke ut i forløpet, kan det tenkes at normal kalsiumverdi dag 1 indikerer at s-magnesium ble opprettholdt relativt lenge på tross av alvorlig total magnesiummangel, og at hypokalsemi ble indusert av hypomagnesemi gjennom redusert sekresjon og følsomhet for parathyreoideahormon når serumverdien av sistnevnte begynte å falle. Det er også nærliggende å tro at den lave verdien av 25-OH-vitamin D3, som også delvis kan ha vært forårsaket av hypomagnesemi, bidro til utviklingen av akutt hypokalsemi.

Reernæringssyndrom kan gi mangel på fosfat og andre kationer som magnesium, kalium og kalsium (24, 25). Vår pasient hadde ernæringssvikt med påfølgende regelmessig næringssinntak etter ankomst sykehjemmet. Selv om reernæringen kan ha bidratt, peker normale verdier for kalium og fosfat ikke i retning av reernæringssyndrom som hovedårsak til magnesium- og kalsiummangel i dette tilfellet.

Årsakene til akutt forverring av kognitiv funksjon er ofte banale. Denne kasuistikken minner oss imidlertid om at en rask og bred utredning av slike tilstander, inkludert utvidet elektrolyttstatus og grundig gjennomgang av medikamentlisten, noen ganger kan identifisere sjeldnere årsaker som kan behandles effektivt med enkle midler.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Kyrre Kittang Reiakvam (f. 1975)

er overlege og spesialist i indremedisin og i geriatri.

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

Marianne Catharina Astor (f. 1968)

er stipendiat, overlege og spesialist i indremedisin og i endokrinologi.

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

Bård Reiakvam Kittang (f. 1971)

er overlege, ph.d. og spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer.

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

Litteratur

1. Ceremuzyński L, Van Hao N. Ventricular arrhythmias late after myocardial infarction are related to hypomagnesemia and magnesium loss: preliminary trial of corrective therapy. *Clin Cardiol* 1993; 16: 493–6.
2. Dyckner T. Serum magnesium in acute myocardial infarction. Relation to arrhythmias. *Acta Med Scand* 1980; 207: 59–66.
3. Meyer T, Ruppert V, Karatolios K et al. Hereditary long QT syndrome due to autoimmune hypoparathyroidism in autoimmune polyendocrinopathy-can-

didiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *J Electrocardiol* 2007; 40: 504–9.

4. Berkelhammer C, Bear RA. A clinical approach to common electrolyte problems: 4. Hypomagnesemia. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 360–8.
5. Boulos MI, Shoamanesh A, Aviv RI et al. Severe hypomagnesemia associated with reversible subacute ataxia and cerebellar hyperintensities on MRI. *Neurologist* 2012; 18: 223–5.
6. Schafer AL, Shoback DM. Hypocalcemia: diagnosis and treatment. I: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos et al, red. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2000–2016.
7. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126: 256–63.
8. Liamis G, Liberopoulos E, Alexandridis G et al. Hypomagnesemia in a department of internal medicine. *Magnes Res* 2012; 25: 149–58.
9. Velissaris D, Karamouzos V, Pierrakos C et al. Hypomagnesemia in critically ill sepsis patients. *J Clin Med Res* 2015; 7: 911–8.
10. Wong ET, Rude RK, Singer FR et al. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 348–52.
11. Arinzo Z, Peisakh A, Schrire S et al. Prevalence of hypomagnesemia (HM) in a geriatric long-term care (LTC) setting. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: 36–40.
12. Wörwag M, Classen HG, Schumacher E. Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursing home residents in Germany. *Magnes Res* 1999; 12: 181–9.
13. Drenick EJ, Hunt IF, Swendseid ME. Magnesium depletion during prolonged fasting of obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 1341–8.
14. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737–52.
15. Elisaf M, Panteli K, Theodorou J et al. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magnes Res* 1997; 10: 315–20.
16. Glinoe D, Andry G, Chantraine G et al. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 571–7.
17. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 595–603.
18. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48: 1832–44.
19. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913–21.
20. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4125–30.
21. Garty R, Alkalay A, Bernheim JL. Parathyroid hormone secretion and responsiveness to parathyroid hormone in primary hypomagnesemia. *Isr J Med Sci* 1983; 19: 345–8.
22. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015; 37: 1237–41.
23. Rondón LJ, Groenestege WM, Rayssiguier Y et al. Relationship between low magnesium status and TRPM6 expression in the kidney and large intestine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R2001–7.
24. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001; 17: 632–7.
25. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 34–40.

Mottatt 25.11.2015, første revisjon innsendt 8.4.2016, godkjent 22.4.2016. Redaktør: Martine Rostadmo.