

En mann med progredierende spastisk paraparese

Ved sentrale pareser i begge bein må man vurdere om strukturelle patologiske forhold i spinalkanalen affiserer medulla. Hvis dette ikke er tilfellet, må andre og sjeldne årsaker til myelopati vurderes.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Basert på særøppgave for medisinstudenter av Stian Lindland og Frode Rekeland ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, 2006 [9]

Se kommentar side 3088 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 39 år gammel mann ble henvist til vår avdeling på grunn gradvis tiltakende stivhet og snubletendens over en periode på 4–5 år. Han hadde også ubehagelig prikking og båndfornemmelse rundt ankene, hyppig vannlating med nokhuri samt hukommelses- og konsentrasjonsvansker. Han kjente ikke sin biologiske familie.

Klinisk undersøkelse viste god kraft i begge beina, men antydning av atrofi i det venstre. Det var lett spastisitet i beina og patologisk livlige reflekser i alle fire ekstremiteter. Abdominalrefleksene var utslukket for de to nederste strøk og plantarrefleksene var inverterte. Det var nedsatt hudsans nedenfor nivå Th9 og også nedsatt vibrasjons- og leddsans i beina. Gangen var lett spastisk.

Hovedfunnet hos denne pasienten var en spastisk paraparese. I tillegg var det visse holdepunkter for en perifer nevrogen affeksjon, men nedsatt ledd- og vibrasjonssans kunne også skyldes en bakstrengsaffeksjon i ryggmargen. En progredierende spastisk paraparese er ikke en uvanlig problemstilling innenfor voksenalderne. Både ervervede og arvelige former finnes. Ved ervervet kombinert ryggmargs- og perifer nerveaffeksjon må man huske på B₁₂-mangel. Det finnes både dominante og recessive former av arvelig spastisk paraparese, hvorav den sistnevnte vil opptre sporadisk. Siden få av årsaksgene kan testes rutinemessig, dreier diagnostikken seg mest om å utelukke andre årsaker.

Her fant man sensorisk tverrsnittsgrense ved Th9, som understøttes ved bortfall av de to nedre abdominalreflekser. Ved slike funn må man først tenke på strukturelle patologiske forhold i spinalkanalen, som tumor eller spondylolyse, med mekanisk trykk mot medulla.

MR av columna viste mulig atrofi av torakal medulla (fig 1). MR av hjernen var normal. Ved isoelektrisk fokusering av spinalvæsken fant man to bånd, som ikke var til stede i serum. Vitamin B₁₂-status var normal. Neuro-

grafi var normal, men visuelt og sensorisk fremkalte responser viste sentral ledningsforsinkelse.

MR kunne ikke forklare tegnene til fokal torakal myelopati som vi fant ved klinisk undersøkelse. Pasientens generelle hyperrefleksi tydet dessuten på en mer generell sentralnervøs affeksjon. På basis av en progredierende spastisk paraparese uten tegn til kompresjon eller inflammasjon, ble arbeidsdiagnosen en degenerativ, muligens arvelig tilstand.

Noen måneder senere hadde tilstanden utviklet seg videre. Han hadde økende problemer med konsentrasjon og hukommelse, og hadde fått svelgevansker, i form av at maten stoppet opp ved svelging. Etter hvert fikk han også dysfoni. De kliniske funnene var i det vesentlige uendret, men det ble registrert nedsatt stikk- og temperatursans diskutert i beina.

Hovedinntrykket var fortsatt at dette dreide seg om en ervervet eller arvelig progredierende myelopati, men svelge- og talevanskerne var vanskelige å plassere i dette bildet. Vi vurderte muligheten for vitaminmangel, bly-

forgiftning, cøliaki (som bakgrunn for malabsorpsjon og vitaminmangel), men alle prøvene var normale.

Feil i omsetningen av ultralange fettsyrer kan gi progredierende sentralnervøs sykdom, og nivået av ultralange fettsyrer i blodet ble derfor undersøkt. Konsentrasjonen av C26-fettsyrer var forhøyet til 1,1 mg/l (normalområde < 0,5). Utvidet analyse ved Universitetssykehus i Amsterdam (Professor R. Wanders, Laboratory of Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, Amsterdam) bekreftet forhøyet C26-nivå med forhøyede ratioer C24/C22 og C26/C22. Ved immunfluoresensundersøkelse av fibroblastkultur fra hudbiopsi ble det påvist mangel på adrenoleukodystrofi-proteinet (ALD-protein). Man stilte dermed diagnosen adrenomyeloneuropati, som er voksenformen av adrenoleukodystrofi. Det var normal morgenkortisol i serum, men ACTH-måling eller binyrebarksuppresjonstest ble dessverre ikke gjort.

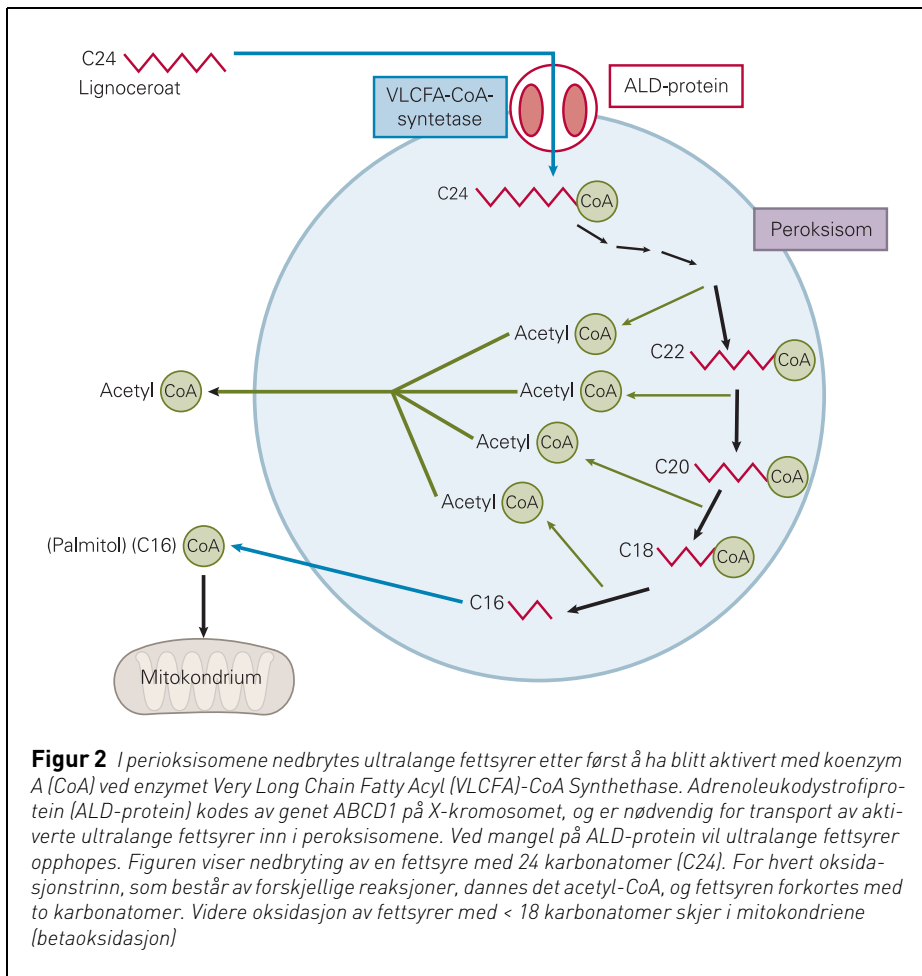
Pasientens økende svelgevansker viste seg å være forårsaket av spiserørskreft, som han døde av 41 år gammel. Obduksjon ble ikke utført.

Diskusjon

Feil i stoffskiftet av ultralange fettsyrer gir sykdommer som oftest rammer barn. X-bundet adrenoleukodystrofi (X-ALD), et alvorlig eksempel på denne type sykdom, rammer først og fremst nervesystemets hvite substans, de perifere nerver og binyrene. Den alvorligste formen, X-bundet adrenoleukodystrofi hos barn, debuterer hos gutter i alderen 5–12 år. Den progredierer oftest til vegetativ tilstand eller død innen to til fem år. I en stor studie av familier med adrenoleukodystrofi rammet barnevarianten 36 % av alle gutter



Figur 1 MR av ryggmargen, sannsynlig atrofi torakalt



med ALD-mutasjonen. Sykdommen kan imidlertid også debutere med cerebral sykdom hos ungdom (juvenil cerebral X-ALD – 7 %) og svært sjelden hos voksne (3 %). Den mildere voksenformen adrenomyeloneuropati utgjorde i samme studie 32 % (1), mens en nederlandsk studie viste at adrenomyeloneuropati var den hyppigste fenotypen (2). Binyrebarksvikt kan opptre alene («Addison-only-formen» – 15 %), eller kan opptre forut for eller i forløpet av de neurologiske fenotypene. Ved antatt idiopatisk Addisons sykdom hos gutter og menn, der vanlige årsaker som autoimmunitet er utelukket, er X-bundet adrenoleukodystrofi den vanligste differensialdiagnosen (3).

Adrenoleukodystrofi oppstår på grunn av feil i genet *ABCD1* på X-kromosomet. Genet koder for et transportprotein, ALD-protein (ALDP), som sitter i peroksisommembranen (fig 2). Mangel på dette proteinet gir svikt i nedbrytingen av, og dermed opphopning av ultralange fettsyrer, som er mettede fettsyrer med mer enn 22 karbonatomer i kjeden.

Adrenomyeloneuropati oppstår på grunn av defekt i samme gen som de andre formene for X-bundet adrenoleukodystrofi. Insidens totalt er estimert til mellom 1:20 000 og 1:100 000 (1). I en studie fra USA ble bærerfrekvens for X-bundet adrenoleukodystrofi estimert til ca. 1:17 000 (4), og adrenomyeloneuropati utgjør altså omtrent

en tredel av dette. Hvis frekvensen virkelig er så høy, vil vi tro at mange pasienter med denne tilstanden har fått uspesifikke spastisk paraparese-diagnoser. Sykdommen rammer menn, med typisk debutalder 28 ± 9 år (1), og debuterer oftest med spastiske pareser i beina. I de tilfellene der binyrebarksvikt oppstår før de neurologiske symptomene, kan ortostatisme, kvalme og vektappet være innledende symptomer. Vannlatingsforstyrrelser og ereksjonssvikt er vanlig. Typiske klinisk-neurologiske funn er pyramidebaneutfall med spastisitet, hyperrefleksi og inverterte plantarreflekser. Sensibilitetsforandringer er også vanlig, særlig nedsatt vibrasjonssans distalt i underekstremitetene. Hudpigmentering kan ses ved binyrebarksvikt. Adrenomyeloneuropati er oftest en progredierende tilstand med økende neurologiske utfall, og de fleste blir avhengige av ganghjelpemidler eller rullestol. Hos flertallet finnes de patologiske forandringene hovedsakelig i ryggmargen og de perifere nervene, der ultralange fettsyrer antas å gjøre nervecellemembranen ustabil. Hos 46 % er det sett MR-forandringer i hjernens hvite substans, som klinisk kan knyttes til ulike grader av kognitiv svikt. Vår pasient hadde slike symptomer selv om MR av hjernen var normal. En mindre gruppe får en alvorlig cerebral inflammatorisk sykdom som likner barnevarianten, med død etter få år. Ved de alvorlige cerebrale formene ses en

inflammatorisk prosess ikke ulik den man finner ved multipel sklerose.

Kanskje så mange som 50 % av de kvinnelige bærerne av sykdomsgenet utvikler en mildere form for adrenomyeloneuropati med senere debut enn menn (38 ± 14 år). Vanlige funn er lett myelopati med nedsatt vibrasjonssans og økte senerereflekser i beina. Cerebral affeksjon ses kun hos ca. 2 % av kvinnelige bærere, og binyrebarksvikt er meget sjeldent (1).

En av våre kvinnelige pasienter ble henvist 55 år gammel på grunn av sju års gradvis økende gangvansker i tillegg til lett urininkontinens av urgetype. Klinisk fant vi spastisitet og inverterte plantarreflekser i begge beina. Da det fremkom at hennes ene sønn døde 12 år gammel av mistenkt adrenoleukodystrofi, kom vi raskt på sporet av diagnosen. MR av sentralnervesystemet var normal, mens blodprøvene viste funn forenlig med bærertilstand for X-bundet adrenoleukodystrofi. Hun har en frisk sønn på 24 år som foreløpig ikke har ønsket testing for X-ALD.

Diagnosen adrenomyeloneuropati bør vurderes særlig hos unge menn med spastisk paraplegi og lett polyneuropati. Viktigst i diagnostikken er måling av ultralange fettsyrer i blodet, som gjøres ved Klinisk Kjemisk avdeling, Rikshospitalet. Ved tvil kan man gå videre med direkte studier av ALD-protein i dyrkede fibroblaster og/eller påvisning av gendefekt. De sistnevnte undersøkelsene er mer aktuelle for kvinnelige bærere, da kun 85 % av disse har typiske avvik i fettsyrenivåene (1). Hvis genfeilen er kjent i en familie, gir det mulighet for sensitiv og sikker diagnostikk både av syke og av bærere. Nymutasjonsraten er lav, slik at ett oppdaget klinisk tilfelle svært ofte vil føre til oppdagelse av andre tilfeller i familien. Samme genfeil kan gi både milde og alvorlige former i en og samme familie.

Bildeundersøkelser av sentralnervesystemet kan vise normale funn. I noen tilfeller finnes det atrofi av medulla spinalis, som var antydnet hos vår pasient, og nær halvparten kan ha signalforandringer på MR av hjernen. MR-funnene i hjernen kan variere fra beskjedne høysignalforandringer i pyramidebanene til symmetrisk demyelinisering i parietooccipital området og kontrastoppladning i den aktive randsonen (1). Neurofysiologiske undersøkelser kan vise en primært aksonal polyneuropati, eventuelt med sekundær demyelinisering.

Differensialdiagnoser til adrenomyeloneuropati er først og fremst arvelig spastisk paraparese. Andre muligheter er inflammatorisk sykdom som multipel sklerose, mangeltilstand (vitamin B₁₂, vitamin E), og kompresjon (f.eks. tumor, spondylose eller skiveprolaps). Disse er vanligere tilstander, som bør utelukkes før man leter etter sjeldnere forklaringer. Når det gjelder arvelig spastisk paraparese, finnes det flere varianter som gir tilsvarende klinisk bilde, og der gendefekten kan være kjent. Oversikt finner

man på nettsiden www.genetests.org/profiles/hsp. Visse laboratorier utfører gentesting for arvede spastisk paraparese på forskningsbasis, men slik diagnostikk er ikke rutinemessig tilgjengelig.

På grunn av fare for binyrebarksvikt, bør binyrebarkfunksjon undersøkes regelmessig, med konsentrasjonsmåling av ACTH og kortisol årlig eller ved nye symptomer. Ved neurologisk sykdom hos voksne er det ikke noen etablert kurativ behandling. Den spastiske tilstanden må behandles på vanlig måte med fysioterapi og spasmolytika om nødvendig. Ved alvorlig cerebral sykdom, foreslås det i internasjonal litteratur beinmargstransplantasjon, som er vist å ha effekt ved den alvorlige barneformen. Mekanismen er usikker, men det er mulig at friske donormakrofager entrer hjernen og fjerner ultralange fettsyrer og dermed hindrer den alvorlige inflammasjonen (5). Behandlingen er forbundet med stor morbiditet og mortalitet, og er ikke brukt på disse indikasjonene i Norge.

Lorenzos olje er en blanding av enumettere fettsyrer fra henholdsvis oliven- (oljesyre) og rapsolje (erukasyre). Endogene ultralange fettsyrer er viktigere for patogenesen av X-ALD enn de som kommer fra kosten, og Lorenzos olje virker ved kompetitiv hemming av kroppens egen syntese. Den må kombineres med fettrestriksjon i kosten. Ved behandling av gutter uten neurologiske symptomer har man vist forbyggende effekt på utvikling av neurologisk sykdom (6). Loren-

zos olje har så langt ikke vist seg effektivt på menn med adrenomyeloneuropati, selv om nivået av ultralange fettsyrer i blodet reduseres (7). En del legemidler er også under utprøving, blant annet 4-HMG-CoA-redukta- sehemmere som lovastatin (8), som reduserer nivået av ultralange fettsyrer i blodet.

I og med at presymptomatisk forebyggen- de behandling har vist seg effektivt, reises spørsmålet om screening med måling av ultralange fettsyrer i blodet hos alle guttebarn kunne være aktuelt. Prevalensen av X-ALD kan være sammenliknbar med prevalensen av fenylyketonuri, som det screenes for ved fødselen (4). Identifisering av voksne familie- medlemmer med mildere fenotyper som adre- nomyeloneuropati, kan også bidra til å iden- tificere gutter i fare for å utvikle X-ALD, som kan ha nytte av forebyggende behandling.

Petter Schandl Sanaker

Nevrologisk avdeling
og
Institutt for klinisk medisin
Haukeland Universitetssjukehus

Stian Lindland

Frode Rekeland
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Laurence A. Bindoff

laurence.bindoff@nevro.uib.no
Nevrologisk avdeling
og
Institutt for klinisk medisin
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Litteratur

1. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120: 1485–508.
2. van Geel BM, Assies J, Weverling GJ et al. Pre- dominance of the adrenomyeloneuropathy pheno- type of X-linked adrenoleukodystrophy in The Netherlands: a survey of 30 kindreds. *Neurology* 1994; 44: 2343–6.
3. Laureti S, Casucci G, Santeusano F et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 470–4.
4. Bezman L, Moser AB, Raymond GV et al. Adrenole- ukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001; 49: 512–7.
5. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleuko- dystrophy: new approaches to a neurodegenera- tive disease. *JAMA* 2005; 294: 3131–4.
6. Moser HW, Raymond GV, Lu SE et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodys- trophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 2005; 62: 1073–80.
7. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC et al. A two-year trial of oleic and erucic acids («Lorenzo's oil») as treatment for adrenomyelo- neuropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 745–52.
8. Pai GS, Khan M, Barbosa E et al. Lovastatin ther- apy for X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and biochemical observations on 12 patients. *Mol Genet Metab* 2000; 69: 312–22.
9. Lindland S, Rekeland F. Adrenomyeloneuropati. Studentoppgave. Bergen: Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, 2006.

Manuskriptet ble mottatt 8.11. 2006 og godkjent 5.7. 2007. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.

>>>