
En mann i 50-årene med nærbesvimelser og vedvarende svimmelhet

NOE Å LÆRE AV

MAGNE SOLBERG NES

magne.solberg.nes@helse-forde.no

Nevrologisk seksjon

Helse Førde, Førde sentralsjukehus

Magne Solberg Nes er lege i spesialisering i nevrologi.

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

CHRISTIAN A. VEDELER

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitetet i Bergen

Christian A. Vedeler er spesialist i nevrologi, overlege og professor.

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

Subakutt invalidiserende ortostatisk hypotensjon hos en ellers sprek mann ble utgangspunktet for en langvarig utredning. Årsaken skulle vise seg å være en sjelden, men sannsynligvis underdiagnostisert tilstand med gode behandlingsmuligheter.

En tidligere frisk mann i slutten av 50-årene ble innlagt ved sin lokale medisinske avdeling for utredning av synkopetendens. Den siste måneden hadde han utviklet vedvarende, invalidiserende svimmelhet i stående stilling ledsaget av hyppige nærbesvimelser.

Gjentatte blodtrykksmålinger i sittende stilling viste systolisk trykk i intervallet 81–113 mmHg. Ortostatisk blodtrykkstest ga patologisk resultat med fallende blodtrykk til 47/20 mmHg ledsaget av svimmelhet etter fire minutter i stående stilling.

Ultralydundersøkelse av hjertet viste normale forhold, mens belastnings-EKG måtte

avbrytes på grunn av knesmerter. Prøver til serummåling av kortisol, ACTH, renin og aldosteron ble tatt, men på grunn av feilmerking av prøverør ble det kun utført måling av aldosteron (144 pmol/L, referanseområde 20–620) og kortisol (328 nmol/L, 60–600), begge med normalt resultat. Ved utskriving et døgn etter innleggelsen konkluderte man med at pasienten hadde alvorlig ortostatisk hypotensjon av ukjent årsak. Det ble anbefalt konservative tiltak som bruk av støttestrømper og økt inntak av væske og salt. Pasienten ble henvist videre til fastlege, og hvis klinisk respons etter konservativ behandling uteble, anbefalte man behandlingsforsøk med fludrokortison-tabletter. Fastlegen henviste etter kort tid til supplerende MR-undersøkelse av hjernen på bakgrunn av synkopetendensen, og denne viste normale forhold.

Forbigående bevissthetstap er en vanlig årsak til innleggelse på sykehus. Mulige nevrologiske differensialdiagnoser inkluderer epilepsi, iskemi i bakre kretsløp og subaraknoidalblødning. Den vanligste årsaken til forbigående bevissthetstap er imidlertid synkope, definert som bevissthetstap grunnet cerebral hypoperfusjon. Blant de vanligste formene for synkope er vasovagal synkope, reflekssynkope og ortostatisk hypotensjon. Sistnevnte skyldes unormal opphopning av venøst blod, blant annet i beina, som hovedsakelig forårsakes av redusert vaskulær tonus (1). Kardial synkope, lungeembolisme og aortadisseksjon er sjeldne, men alvorlige differensialdiagnoser.

Utredning av synkope avhenger i stor grad av hvilken årsak man mistenker. Mens EKG og generell somatisk undersøkelse bør utføres hos alle, er mer spesifikke hjerteundersøkelser som telemetri, ultralydundersøkelse og belastnings-EKG forbeholdt tilfeller der man har mistanke om kardial synkope. Røde flagg for kardial synkope inkluderer høy alder, strukturell hjertesykdom, hjerterytmeforstyrrelse, cyanose under anfall og bevissthetstap fra liggende stilling (2). Ortostatisk blodtrykkstest utføres ved mistanke om ortostatisk hypotensjon. En ortostatisk blodtrykkstest regnes som positiv dersom det foreligger systolisk blodtrykksfall på > 20 mmHg eller diastolisk blodtrykksfall på > 10 mmHg innen tre minutter etter oppreising, særlig ved samtidig reproduksjon av symptomer (3). Hos pasienter med tegn til binyrebarksvikt kan det være aktuelt med spesifikk hormonutredning. Tegn på dette inkluderer (i tillegg til hypotensjon) fatigue, vekttap, gastrointestinale plager og hyperpigmentering.

Hvis det er mistanke om ortostatisk hypotensjon, bør man utelukke at det dreier seg om legemiddelbivirkninger. Flere antihypertensiver, nitroglyserin, opiater og enkelte antidepressiver er eksempler på preparat med slike bivirkninger. Førstelinjebehandling bygger på konservative tiltak med økt væske- og saltinntak, fysisk aktivitet, forsiktighet ved stillingsendring, kompresjonsstrømper og endring av ev. medvirkende medikament. Ved vedvarende symptomer kan medikamentell andrelinjebehandling forsøkes. Tabletter med fludrokortison kan forsøkes, da det utvider intravaskulært volum. Alternativ er α -reseptorstimulatoren midodrin eller droksidopa, som omdannes til noradrenalin (4), begge i tablettform. Dette er delvis ikke-registrerte medikamenter hvor bruken også begrenses av høy legemiddelpriis.

Om lag ett år etter første innleggelse ble pasienten på ny lagt inn på medisinsk avdeling ved samme sykehus på grunn av vedvarende ortostatiske symptomer tross konservative tiltak og behandling med fludrokortison (tabletter, 0,1 mg $\times$ 1). Det ble utført telemetri over et liggedøgn, uten tegn til hjerterytmeforstyrrelse. Ny ortostatisk blodtrykksmåling viste fall i blodtrykk til 69/44 mmHg ledsaget av symptomer på presynkope i stående stilling, som ved undersøkelsen ett år tidligere. Pasienten ble

anbefalt å forsøke behandling med droksidopa (tabletter, 100 mg × 3), og ble henvist til nevrologisk avdeling lokalt med spørsmål om underliggende nevrologisk sykdom. Ved vedvarende synkoper ble det anbefalt henvisning til universitetssykehus for vippetest. Symptomer på autonom svikt inkludert ortostatisme sees ikke sjelden hos pasienter med nevrologisk sykdom, ofte som ledd i systemsykdom som diabetes mellitus og amyloidose, etter infeksjoner som hivinfeksjon eller sekundært til bruk av toksiner som alkohol, tobakk og cytostatika (5). Autonom svikt kan også skyldes arvelige nevropatier som hereditær sensorisk og autonom nevropati eller neurodegenerative sykdommer. Sistnevnte inkluderer særlig synukleinopatier som Parkinsons sykdom, multisystematrofi, lewylegemedemens og ren autonom svikt (6). Ved ren autonom svikt er det vanlig med gradvis progredierende autonom svikt uten tegn til affeksjon av sentralnervesystemet. Ved andre typer synukleinopatier oppstår dysautonomi oftest senere i sykdomsforløpet, som gjerne domineres av andre symptomer.

Under den polikliniske nevrologiske konsultasjonen ved lokalsykehuset om lag 14 måneder etter symptomdebut fortalte pasienten om vedvarende og invalidiserende symptomer på ortostatisk hypotensjon. Droksidopa var ikke forsøkt, grunnet høy kostnad. Ved ny gjennomgang av anamnesen viste det seg at de ortostatiske symptomene tilkom subakutt over en periode på få dager, uten at pasienten hadde vært plaget av liknende tidligere, og at de så hadde vedvart med uendret intensitet. På direkte spørsmål bekreftet pasienten også andre symptomer på autonom svikt i form av munntørrelhet, manglende svette (anhidrose), stadig vekslende mellom diaré og forstoppelse, treg vannlating, erektil dysfunksjon og kalde ekstremiteter. Nevrologisk undersøkelse viste normale forhold foruten sidelike mydriatiske pupiller med redusert lysrespons. Det forelå ingen parkinsonistiske trekk, og sensibilitet i huden var normal, noe som talte mot sensorisk nevropati.

Pasienten presenterte symptomer på omfattende svikt i det autonome nervesystemet, med både sympatisk og parasympatisk svikt. Fravær av parkinsonistiske trekk, tilstedeværelse av mydriasis og forløp med subakutt debut etterfulgt av stabile symptomer talte mot synukleinopati. Man mistenkte at det dreide seg om enten en autonom svikt som ledd i en klinisk subtil nevropati eller en isolert autoimmun autonom ganglionopati.

Som ledd i videre utredning ble det gjort analyse av antistoff mot acetylkolinreseptor (AChR) av anti-ganglionær type (gAChR) i serum med tanke på autoimmun autonom svikt. I tillegg ble pasienten henvist til nevrofysiologisk undersøkelse med nevrografi og elektromyografi av underekstremitetene med spørsmål om tegn til generell nevropati, og til malignitetsutredning med CT-undersøkelse av toraks, abdomen og bekken for å utelukke paramalign tilstand. Både nevrografi, elektromyografi og CT var normale. Det ble imidlertid påvist kraftig forhøyet nivå av gAChR-antistoff (420 pmol/L, 0–50), og man konkluderte med at pasienten sannsynligvis hadde en underliggende autoimmun autonom ganglionopati.

Pasienten ble behandlet med tre kurer med intravenøst immunglobulin (IgG, 0,4 g/kg/dag i fem dager) etterfulgt av halvårlige kurer med intravenøs rituksimab (500 mg). Grunnet vedvarende synkopetendens etter første kur med immunglobulin ble det utført poliklinisk vippetest ved universitetssykehus. Testen viste fortsatt betydelig blodtrykksfall fra 100/50 mmHg til 44/38 mmHg med repeterte synkoper. Pasienten har etter videre behandling med rituksimab gradvis kommet seg klinisk og er nå, to år senere, så lite plaget av autonome symptomer at han håper å komme tilbake i arbeid.

Diskusjon

Det autonome nervesystemet opprettholder kroppens homeostase og kan deles i tre deler: sympatisk, parasympatisk og enterisk. Mens sympatisk aktivering fører til økt puls, blodtrykk og svetteproduksjon, stimulerer den parasympatiske delen blant annet fordøyelsen med økt spyttsekresjon og tarmmotilitet. Svikt i det autonome nervesystemet kan, avhengig av etiologi, forårsake alt fra fokale og velavgrensede plager som isolert anhidrose og gastrointestinale motilitetsforstyrrelser til mer omfattende og invalidiserende symptomer med blodtrykksfluktuasjoner, mage- og tarmproblematikk og forstyrret seksualfunksjon. Pasienter med diabetes mellitus og nevrodegenerative tilstander som multisystematrofi kan ha autonom dysfunksjon [\(7\)](#).

Autoimmune autonome nevropatier er sjeldne, men sannsynligvis underdiagnostisert, og opptrer enten isolert eller sekundært til annen sykdom (ramme 1). Det kliniske fellestrekket er ulike former for svikt i det autonome nervesystemet [\(9\)](#).

Ramme 1 Oversikt over autoimmune autonome nevropatier (8).

1. Primære autonome nevropatier
 - a. Autoimmun autonom ganglionopati
 - Ren autoimmun autonom ganglionopati
 - Selektive former: Posturalt takykardisyndrom, gastrointestinal dysmotilitet, akvireert idiopatisk generalisert anhidrose, postganglionær kolinerg dysautonomi
 - b. Akutt autonom sensorisk nevropati
 - c. Akutt autonom sensorisk-motorisk nevropati / Guillain-Barrés syndrom
 2. Sekundære autonome nevropatier
 - a. Paraneoplastiske tilstander
 - Subakutt sensorisk nevronopati
 - Paraneoplastisk autoimmun autonom ganglionopati
 - Paraneoplastisk kronisk intestinal pseudoobstruksjon
 - b. Bindevevssykdommer
 - Sjögrens syndrom
 - Systemisk sklerose
 - Revmatoid artritt
 - Systemisk lupus erythematosus
 - Blandet bindevevssykdom
 - c. Cøliaki
-

Den aktuelle pasienten ble til slutt diagnostisert med autoimmun autonom ganglionopati. Tilstanden er preget av uttalt og utbredt dysautonomi. I den kaukasiske befolkningen forekommer den hyppigst hos kvinner og vanligvis med debut tidlig i 60-

årene. Symptomene oppstår ofte subakutt etter en infeksjon, og ca. en tredjedel av ubehandlede pasienter opplever remisjon, men ofte inkomplett (10). Enkelte kliniske trekk styrker mistanken om autoimmun autonom ganglionopati (ramme 2).

Ramme 2 Indikasjoner på autoimmun autonom ganglionopati (11).

Postinfeksiøs debut

Monofasisk, subakutt forløp

Utbredt autonom dysfunksjon tidlig i forløpet med ortostatisk hypotensjon, endret vannlating og gastrointestinal dysmotilitet

Toniske pupiller

Fravær av parkinsonisme og sensorisk-motorisk nevropati

Vår pasient presenterte typiske pandysautonome symptomer preget av ortostatisme, anhidrose, gastrointestinal dysmotilitet og ereksjonssvikt (12). Symptomene oppstod subakutt, men uten kjennskap til forutgående infeksjon. Man påviste senere spesifikt antistoff mot acetylkolinreseptor av anti-ganglionær type (gAChR), som finnes på autonome ganglier. gAChR-antistoff kan påvises hos om lag halvparten av pasientene med autoimmun autonom ganglionopati (13). Dette antistoffet er vist å ha en patogen effekt i dyremodeller, blant annet ved bruk av genetisk knockout-reseptormodeller (11). Fordi gAChR-antistoff er rettet mot $\alpha 3$ - og $\beta 4$ -reseptorsubenheter i autonome ganglier, og ikke mot $\alpha 1$ -subenheter i den nevromuskulære endeplaten, vil man ulikt ved myasthenia gravis ikke se påvirkning av skjelettmuskulatur.

Ved mistanke om autoimmun autonom ganglionopati kan man utrede for tynnfibernevropati med nevrofysiologiske tester som temperaturterskelmåling og autonome tester som kvantitativ sudomotorisk aksonrefleks, vippetest og RR-intervall ved EKG.

Hos enkelte pasienter oppstår autonom svikt sekundært til annen sykdom, særlig ved nevropati som følge av kreft (paraneoplastisk nevrologisk sykdom) og bindevevssykdommer. Det er derfor viktig med en bred og tverrfaglig utredning. Av bindevevssykdommer er det spesielt Sjögrens syndrom som er assosiert med høy forekomst av dysautonomi, opptil 55 % (14). Flere paraneoplastiske antistoff er i tillegg assosiert med dysautonomi, og hyppigst er antistoffet anti-Hu ved småcellet lungekarsinom (15).

Det kan være vanskelig å diagnostisere autoimmun autonom ganglionopati, men det er viktig å tenke på tilstanden ved subakutt dysautonomi fordi mange pasienter responderer godt på immunmodulerende behandling. Det foreligger ingen internasjonale behandlingsstandarder, men induksjonsbehandling med intravenøst immunglobulin eller kortikosteroider er vanlig å forsøke, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med eksempelvis rituximab som hos vår pasient, alternativt azatioprin i tablettform eller mykofenolat i peroral eller intravenøs form (16).

Konklusjon

Som kasuistikken illustrerer, bør man ved subakutt dysautonomi med uavklart årsak mistenke autoimmun autonom ganglionopati. Tilstanden er sjelden, men sannsynligvis underdiagnostert med symptomer som kan falle inn under flere fagfelt. Riktig diagnose er viktig for å kunne påvise bakenforliggende sykdom og fordi behandling hos mange pasienter kan gi betydelig symptomlindring. Analyse av antistoff mot acetylkolinreseptor av anti-ganglionær type er viktig i slik utredning.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Smit AA, Halliwill JR, Low PA et al. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519: 1–10. [PubMed][CrossRef]
2. Albassam OT, Redelmeier RJ, Shadowitz S et al. Did This Patient Have Cardiac Syncope?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2019; 321: 2448–57. [PubMed][CrossRef]
3. Ringer M, Lappin SL. Orthostatic Hypotension. I: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448192/> Lest 20.22.2022.
4. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 298–306. [PubMed][CrossRef]
5. Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 396–407. [PubMed][CrossRef]
6. Coon EA, Mandrekar JN, Berini SE et al. Predicting phenoconversion in pure autonomic failure. *Neurology* 2020; 95: e889–97. [PubMed][CrossRef]
7. Rafanelli M, Walsh K, Hamdan MH et al. Autonomic dysfunction: Diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2019; 167: 123–37. [PubMed][CrossRef]
8. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 98–106. [PubMed][CrossRef]
9. Nakane S, Mukaino A, Higuchi O et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 953–65. [PubMed][CrossRef]
10. Klein CM, Vernino S, Lennon VA et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol* 2003; 53: 752–8. [PubMed][CrossRef]
11. Nakane S, Mukaino A, Higuchi O et al. A comprehensive analysis of the clinical characteristics and laboratory features in 179 patients with autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Autoimmun* 2020; 108: 102403. [PubMed][CrossRef]

12. Li Y, Jammoul A, Mente K et al. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve* 2015; 52: 386–91. [PubMed][CrossRef]
13. Vernino S, Low PA, Fealey RD et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000; 343: 847–55. [PubMed][CrossRef]
14. Goodman BP, Crepeau A, Dhawan PS et al. Spectrum of autonomic nervous system impairment in Sjögren syndrome. *Neurologist* 2017; 22: 127–30. [PubMed][CrossRef]
15. Vernino S. Antibody testing as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res* 2009; 19: 13–9. [PubMed][CrossRef]
16. Kaur D, Tiwana H, Stino A et al. Autonomic neuropathies. *Muscle Nerve* 2021; 63: 10–21. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 20. februar 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0092

Mottatt 1.2.2022, første revisjon innsendt 27.6.2022, godkjent 21.12.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 18. juli 2026.