

# Neurogen autonom dysfunktion ved primær amyloidose

Astrid Juhl Terkelsen<sup>1</sup>, John Hansen<sup>2</sup>, Anja Klostergaard<sup>3</sup>, Marit Otto<sup>4</sup>, Henning Mølgaard<sup>5</sup>, Christian Lodberg Hvas<sup>6</sup>, Klaus Krogh<sup>6</sup>, Hans Jørgen Kirkeby<sup>7</sup>, Line Bille Madsen<sup>8</sup>, Henning Andersen<sup>1</sup> & Troels Staehelin Jensen<sup>1</sup>

## KASUISTIK

1) Neurologisk Afdeling F, Aarhus Universitetshospital

2) Medicinsk Informatik, Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet

3) Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

4) Neurofysiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

5) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

6) Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital

7) Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

8) Patologi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V12170927

Neurogen autonom dysfunktion (NAD) med samtidig polyneuropati ses ved metaboliske sygdomme, vitaminmangel, infektioner samt neurotoksiske og arvelige tilstande og kan være immunmedieret. NAD uden oplagt årsag kan være udtryk for en sjælden lidelse [1] som beskrevet i denne kasuistik.

## SYGEHISTORIE

En 56-årig mand blev indlagt med subakut udvikling af sympatisk dysfunktion med ortostatisk hypotension og synkoper. Han havde tegn på parasympatisk dysfunktion med lysintolerans, problemer med at fokusere, tørhed i munden, urinretention og erektil dysfunktion. Mave-tarm-kanalens nervesystem var påvirket, og han havde vekslende diarré og obstipation, mavesmerter samt hurtig mæthedssførelse. Han havde haft et vægttab på 30 kg over ca. seks måneder. Composite Autonomic Symptom Scale 31 [2] blev anvendt til at screene for NAD (**Figur 1**).

Patienten var tidligere rask, fraset operation for en lumbal diskusprolaps og tidligere depression. Objektivt havde han ortostatisk hypotension med et fald i det systoliske blodtryk på > 30 mmHg. Der var tegn på stor- og småfiberpolyneuropati med sviende og brændende fornemmelser i hænder og fødder, nedsat sensibilitet for stik og kulde og allodyn bilateralt fra midt på underbenet og distalt. Vibrationssansen på tæer og ankler manglede, og der var ophævede dybe senereflekser, hammertæer og høj svang.

Den autonome udredning viste småfiberneuropati i et længdeafhængigt mønster med nedsat svedsekretion på venstre fod. Der fandtes svær kardiovagal dysfunktion med stort set fraværende sinusarytmi og svær kardiovaskulær adrenerg dysfunktion ved Valsalvas test og synkope ved vippelejetest. Ved vippelejetest faldt det systoliske/diastoliske blodtryk fra 108/74 til 59/40 mmHg med en samtidig pulsstigning på kun 14 slag/min. Patientens autonome profil er gengivet i [3]. Den elektrofysiologiske undersøgelse viste tegn på aksonal sensomotorisk polyneuropati og muligt højresidigt karpaltunnelsyndrom.

Autoimmun autonom ganglionopati og paraneoplastisk autonom neuropati [4] blev udelukket ved cancercreening med CT af thorax, abdomen og pelvis samt

PET-CT. De paraneoplastiske prøver (bl.a. Hu neuronal nukleær antistof (anti-Hu), collapsin-respons-mediator-protein 5-antistof (anti-CV2/CRMP5) og neuronal acetylkolinreceptor-*subunit* alfa-3-antistof) var normale. Der blev foretaget kolo- og gastroskopi, som viste normale forhold. På mistanke om immunologisk genese blev der uden klinisk effekt forsøgt fem plasmaferesebehandlinger.

Patienten gennemgik en bred biokemisk polyneuropatiscreening [1]. Der var normal urin, plasma M-komponent og sænkingsreaktion. Lambdakæder var forhøjede til 140 mg/l (referenceværdi: 5,7-26,3 mg/l) med samtidigt normale kappakæder på 19,2 mg/l (referenceværdi: 3,3-19,4 mg/l) og reduceret kappa-lambda-kæde-ratio på 0,14 mg/l (referenceværdi: 0,26-1,65 mg/l). Den relative forskel mellem kæderne rejste mistanke om plasmacelledyskrasi. En flowcytometri viste 1,2% klonale plasmaceller i knoglemarven med immunfænotypen CD38+/CD138+/icLambda+. En patologisk undersøgelse viste 5-10% klonale plasmaceller i knoglemarven, og ved immunhistokemi var plasmacellerne CD38-positive, *multiple myeloma oncogene 1* (MUM1) positive og lambda-positive. Der var ingen amyloidaflejringer i knoglemarv, fedtaspirat eller tyndtarm- og nervus suralis-biopsi. Der var mikroalbuminuri og let troponin T- og *pro-brain natriuretic*-peptidforhøjelse. Ekg var patologisk med difasiske T-takker i afledning II og V4-V6. Ekkokardiografi viste fænotypisk tegn på restriktiv kardiomyopati med små ventrikulækaviteter, store atrier, betydelig biventrikulær hypertrofi og septumtykkelse på 15 mm. Global longitudinal *strain* var nedsat med såkaldt *apical sparring*, hvilket tydede på kardial amyloidose. En højresidig hjertekateterisation viste normalt minutvolumen og tryk. En endomyokardial biopsi viste kardial amyloidose ved bl.a. alkalisk Congo-rødfarvning (**Figur 2**). Immunfarvningen tydede på amyloidaflejring med lambda-monoklonalitet. Pga. presserende behandlingsbehov blev der ikke foretaget massespektroskopi, som kunne have sikret undertypen af amyloid hos patienten, som havde plasmacelledyskrasi.

Patienten havde en svær autonom dysfunktion, perifer autonom neuropati, let nyrepåvirkning og restriktiv kardiomyopati pga amyloid-letkæde-amyloidose [5]

 **FIGUR 1**

Spørgeskemaet Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS) 31 anvendt til detektering af multiorganinvolvering. Patienten havde på COMPASS 31 en samlet score på 68 (skala: 0-100). Der var maksimal score for ortostatisk intolerans og blæredysfunktion som gengivet. Der var desuden tegn på sekretomotoriske, gastrointestinale og pupillomotoriske gener, som ikke er vist i skemaet.

**COMPASS 31**

1. Har du i løbet af det sidste år følt dig svag, svimmel eller ør - eller haft svært ved at tænke, umiddelbart efter du har rejst dig op fra siddende eller liggende stilling?

1. (Ja), 2. Nej (hvis du har markeret "Nej," så gå direkte til spørgsmål 5)

2. Hvor ofte har du disse symptomer, når du rejser dig op?

1. Sjældent; 2. Af og til; 3. Ofte; 4. (Næsten altid)

3. Hvordan vil du bedømme alvoren af disse symptomer?

1. Milde; 2. Moderate; 3. (Svære)

4. I løbet af det sidste år - er disse symptomer:

1. Blevet meget værre; 2. (Blevet noget værre); 3. Nogenlunde uforandrede; 4. Blevet noget bedre; 5. Blevet meget bedre; 6. Helt forsvundet

24. Har du i løbet af det sidste år på noget tidspunkt mistet kontrollen med din blærefunktion (vandladningen)?

1. Aldrig; 2. En gang i mellem; 3. Ofte \_\_\_\_ gange om måneden; 4. (Konstant)

25. Har du i løbet af det sidste år haft vanskeligt ved at lade vandet?

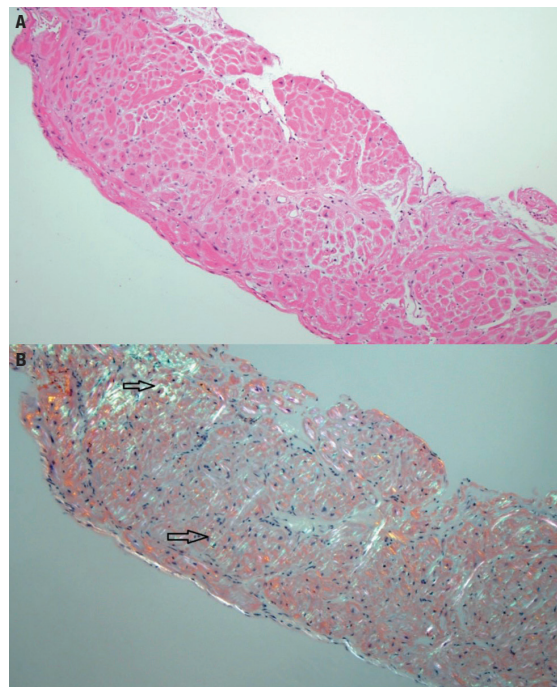
1. Aldrig; 2. En gang i mellem; 3. Ofte \_\_\_\_ gange om måneden; 4. (Konstant)

26. Har du i løbet af det sidste år haft vanskeligt ved at tømme din blære fuldstændigt?

1. Aldrig; 2. En gang i mellem; 3. Ofte \_\_\_\_ gange om måneden; 4. (Konstant)

 **FIGUR 2**

Endomyokardial biopsi (A) med perimyocytær amyloidaflejring (hæmatoxylin-eosin-farvning  $\times 100$ ), som i farvning med alkalisk Congorød (B) viser positiv reaktion med grønlig dobbeltbrydning (pile) ved polarisationsmikroskopi ( $\times 100$ ).



og blev overflyttet til en hæmatologisk afdeling til kemoterapeutisk behandling.

**DISKUSSION**

Sygehistorien illustrerer, at en sjælden lidelse kan undrage sig diagnose ved rutinescreening. Påvisning af systemisk amyloidose kræver flere screeningsbiopsier herunder fra et formodet involveret organ. NAD og polyneuropati uden oplagt årsag kræver således en multidisciplinær indsats. Det er afgørende, at en neurologisk afdeling med kompetencer i udredning af autonome forstyrrelser er tovholder for en standardiseret udredning som beskrevet i [3].

**SUMMARY**

Astrid Juhl Terkelsen, John Hansen, Anja Klostergaard, Marit Otto, Henning Mølgaard, Christian Lodberg Hvas, Klaus Krogh, Hans Jørgen Kirkeby, Line Bille Madsen, Henning Andersen & Troels Staehelin Jensen: Neurogenic autonomic dysfunction in primary amyloidosis *Ugeskr Læger* 2018;180:V12170927

Neurogenic autonomic dysfunction (NAD) and polyneuropathy occur in common conditions like diabetes and alcoholism. However, it can also be seen in rare diseases like in this case report of amyloid light-chain

amyloidosis: primary amyloidosis. A 56-year-old man presented with polyneuropathy, a sympathetic dysfunction causing orthostatic intolerance, syncope, parasympathetic dysfunction and involvement of the enteric nervous system. The report illustrates, that routine screening can be insufficient in diagnosing amyloidosis. NAD and polyneuropathy without clear aetiology may require a multidisciplinary elucidation of more rare diseases.

**KORRESPONDANCE:** Astrid Juhl Terkelsen. E-mail: astrterk@rm.dk

**ANTAGET:** 15. februar 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 2. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

**LITTERATUR**

1. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934-44.
2. Sletten DM, Suarez GA, Low PA et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1196-201.
3. Terkelsen AJ, Hansen J, Klostergaard A et al. Neurogen autonom dysfunction hos voksne. *Ugeskr Læger* 2018;180:V08170612.
4. Iodice V, Sandroni P. Autonomic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014;20:1373-97.
5. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? 2016;128:159-68.