

Autoimmun autonom ganglionopati hos en patient med nydiagnosticeret type 1-diabetes

Camilla Kim Hartung Elmose¹, Mads Barløse², Ingelise Christiansen¹ & Henrik Winther Schytz¹

KASUISTIK

1) Neurologisk Klinik, Rigshospitalet
2) Klinisk Fysiologisk/ Nuklearmedicinsk Sektion, Funktions- og Billeddiagnostisk Enhed, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2019;181:V10180743

Autoimmun autonom ganglionopati (AAG) er et erhvervet neurologisk syndrom, der er forårsaget af autoantistoffer mod neuronale ganglionære nikotinerge acetylcholinreceptorer (NACHR) [1]. Typisk debuterer AAG akut med diffus autonom dysfunktion i form af ortostatisk hypotension, tørhed af svedkirtler, spytkirtler og tårekanaler, pupildysfunktion, gastrointestinal dysmotilitet, atonisk blære, impotens og manglende hjerterefrekvensvariabilitet [1].

50% af patienterne er positive for antistoffer mod NACHR, og testning herfor er af stor diagnostisk vigtighed [2]. Som oftest debuterer de seropositive former akut, mens de seronegative former har tendens til mere langsom debut [3]. Ved AAG er antistoffet rettet mod alfa 3-subunit på NACHR (anti-gAChR α 3), og da denne kun findes i det autonome nervesystem, ses der ved AAG isoleret autonom dysfunktion uden involvering af motoriske nikotinerge receptorer, som det ses ved f. eks. myastenia gravis [1].

Mængden af antistof korrelerer til sværhedsgraden af autonom dysfunktion [2], hvorfor der bør gives immunmodulerende behandling [2].

Nedenfor beskrives et tilfælde af AAG opstået mindre end to måneder efter debut af type 1-diabetes mellitus (DM1).

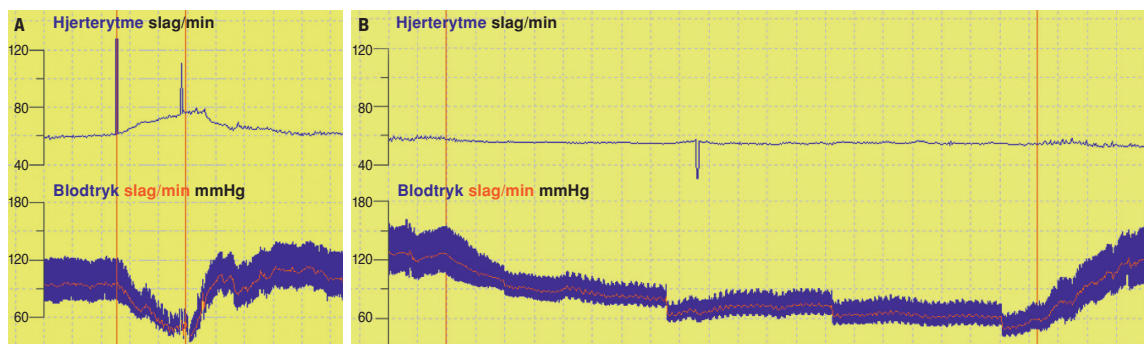
SYGEHISTORIE

En 50-årig tidligere rask kvinde, fraset radikal operation for brystkræft 14 år tidligere uden recidiv, blev indlagt med svær diabetisk ketoacidose. Blodsukkerniveauet var 42 mmol/l, og pH var 6,95. C-peptidniveauet var nul som udtryk for ophævet insulinproduktion. Glutamatdecarboxylase 65-niveauet var negativt.

Patienten blev behandlet med insulin, hvilket resulterede i et fald i glykeret hæmoglobin (HbA_{1c})-niveauet på 22% på en måned. Måneden efter fik patienten almen sygdomsfølelse, forstoppelse, svimmelhed og besvimelser og blev indlagt på ny. En kardiell udredning viste ortostatisk synkope uden andre tegn på hjertesygdom. En synactentest udført på mistanke om binyrebarkinsufficiens viste normale forhold. Ugen efter udviklede patienten pupildifferens med nedsat lysrespons og blev udredt neurologisk med normalt resultat af hjerne-CT, angio-CT, UL-skanning af halskar og positronemissionstomografi. Neurofysiologisk testning viste svær påvirkning af de sympatiske svedregulerende postganglionære nervefibre. En nerveledningsundersøgelse viste normale forhold. En vippelejetest viste patologisk blodtryksfald ledsaget af nærsynkope samt svær parasympatisk dysfunktion med reduceret hjerteslagsvariabilitet under dyb respiration.

FIGUR 1

A. Et patologisk fald i blodtryk (BT) til 53/40 mmHg ved vippelejetest i løbet af 60 s ledsaget af bevidsthedspåvirkning ved skift fra liggende til stående stilling. Patienten måtte bringes til liggende stilling. Lodrette røde markeringer indikerer hhv. overgang til stående og liggende stilling. **B.** Et patologisk fald i BT ved stillingsskift fra liggende til stående stilling, dog uden bevidsthedspåvirkning inden for de ti min, patienten var stående. Bemærk kalibreringsartefakter. Blodtryk stabiliseres omkring 85/60 mmHg under passivt vip. Lodrette røde markeringer indikerer overgang til hhv. stående og liggende stilling.



Pga. ovenstående (Figur 1A) blev der lavet en serologisk testning, der viste anti-gAChR α 3-niveau på 0,75 (øvre grænse 0,05). Man påbegyndte intravenøs behandling med immunglobulin, som medførte mærkbar bedring og fald i antistofniveau til 0,41. Tre måneder senere opstod der forværring, og man påbegyndte plasmaferese. En måned senere blev patienten oplært i subkutan injektion af immunglobulin, og man påbegyndte azathioprin som steroidbesparende behandling pga. manglende bedring, men behandlingen måtte ophøre pga. bivirkninger. Desuden påbegyndte man symptomatisk behandling i form af salttabletter, midodrin, fludrocortisonacetat og pilocarpin. Midodrins primære virkning er alfa 1-agonistisk med perifer vasokonstriktion. Fludrocortisonacetat øger natrium- og væskere-tentionen. Pilocarpin medfører faciliteret pupilkon-traktion.

To år efter debut fik patienten gentaget vippeleje-test. Resultatet var i det væsentlige uændret med bas-tant blodtryksfald ved stillingsskift (Figur 1B). Hun viste sig dog at være bedre i stand til at modstå blod-tryksfaldet og kunne stå op hele testen ud, i ti min.

DISKUSSION

Patienten i sygehistorien debuterede med AAG under to måneder efter debut af DM1. Efter to år opnåedes delvis klinisk bedring, men gentagelse af den neuro-fysiologiske test viste ikke remissionstegn.

Ved hurtig korrektion af HbA_{1c}-niveauet hos patien-ter med diabetes er der beskrevet *treatment induced neuropathy of diabetes* (TIND), der kan manifesteres som ren autonom dysfunktion. Man har påvist sam-menhæng mellem hastigheden, hvormed HbA_{1c}-niveauet reduceres, og risikoen for at udvikle TIND. En korrektion på mere end 4% over tre måneder medfører > 80% risiko for at udvikle TIND [4]. Da patienten i sy-gehistorien var indlagt med ketoacidose, reduceredes HbA_{1c}-niveauet med 22% over en måned, og således er det sandsynligt, at hun kunne have haft en kombina-tion af TIND og AAG.

Diagnosen AAG forekommer at være korrekt pga. anti-gAChR α 3-positivitet hos patienten. Det er dog ikke ualmindeligt, at autoimmune sygdomme ophobes hos samme individ, og patienten viste sig ved senere test-ning at være anti-GAD65-positiv. Sygehistorien illustre-rer debuten af to mulige autoimmune sygdomme med tidsmæssig tæt relation hos en tidligere rask patient.

SUMMARY

Camilla Kim Hartung Elmose, Mads Barløse, Ingelise Christiansen & Henrik Winther Schyztz:

Autonomic autoimmune ganglionopathy in a patient with newly diagnosed Type 1 diabetes
Ugeskr Læger 2019;181:V10180743

In this case report, a 50-year-old previously healthy woman presented with autonomic autoimmune ganglionopathy (AAG) as well as possible treatment-induced neuropathy of diabetes only one month in the aftermath of acute onset of Type 1 diabetes. AAG is an acquired neurological syndrome, presenting itself with diffuse, mostly acutely developing autonomic failure. This case illustrates the debut of two possibly autonomic diseases in very close temporal relation, and thus shows the complexity of autoimmune disease.

KORRESPONDANCE: Henrik Winther Schyztz.

E-mail: henrik.winther.schyztz.01@regionh.dk

ANTAGET: 29. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. april 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Vernino S, Lindstrom J, Hopkins S et al., Muscle Study Group. Characterization of ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies. *J Neuroimmunol* 2008;197:63-9.
2. 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.
3. Steven Vernino, Paola Sandroni, Wolfgang Singer et al. Autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology* 2008;70:1926-32.
4. Gibbons CH, Freeman R. Treatment induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015;138:43-52.