

Hemikorea/hemiballism – ovanlig komplikation till hyperglykemi

OFRIVILLIGA RÖRELSER HOS PATIENT MED NYDEBUTERAD DIABETES

Ludvig Tidehag,
AT-läkare, Hudiksvalls
sjukhus

● ludvig.tidehag@
regiongavleborg.se

**Agnes Kataja
Knight**, AT-läkare,
Hudiksvalls sjukhus

Peter Magnusson,
doktorand, överlä-
kare, VO kardiologi,
Gävle sjukhus; avdel-
ningen för kardi-
ologi, institutionen
för medicin Solna,
Karolinska institutet,
Stockholm

Åke Sjöholm, docent,
överläkare, VO intern-
medicin, sektionen
för diabetologi och
endokrinologi, Gävle
sjukhus; samtliga
ovanstående Cent-
rum för forskning och
utveckling, Uppsala
universitet/Region
Gävleborg

Kopplingen mellan hjärnan och diabetes har varit känd sedan 1854 då den berömde franske fysiologen Claude Bernard upptäckte att diabetes kan framkallas genom att lederna botten på fjärde ventrikeln hos kaniner [1]. Det är välkänt att såväl typ 1-diabetes som typ 2-diabetes är förknippade med en ökad risk för senkomplikationer i centrala nervsystemet, såsom stroke, demens och möjligen Parkinsons sjukdom [2-4]. Mindre välkänt är att vissa neurologiska symtom även kan uppkomma akut vid hyperglykemi. Vi beskriver här ett fall (Fakta 1) med hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom (HNKS) och hemikoreatisk dyskinesi associerad med morfologiska förändringar i putamen.

Bland de akuta tillstånd som kan uppstå till följd av diabetes är hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom ett av de mest allvarliga med en mortalitet på 10-20 procent [5]. Fallet belyser ett ovanligt fenomen som går under flera benämningar men som brukar beskrivas som hemikorea/hemiballism associerad med hyperglykemi. Tillståndet beskrevs första gången 1960 [6]. Det är en komplikation som oftast debuterar i samband med hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom eller andra tillstånd av uttalad hyperglykemi.

Symtom

Symtomen består av ofrivilliga, ensidiga rörelser som debuterar i anslutning till, eller kort efter, en episod med hyperglykemi. De förekommer under hela den vakna tiden av dygnet och upphör under sömn. Prognosen förefaller vara god. Patienten i det beskrivna fallet hade till följd av symtomen svårigheter att gå och slog i föremål i omgivningen. Det finns i litteraturen fall beskrivna där de motoriska symtomen debuterar före behandling av hyperglykemi och sedermera mynnat ut i en diabetesdiagnos, men också fall med symtomdebut en tid efter att blodsockersänkande behandling initierats, som i det aktuella fallet [7-9].

Symtomen med ofrivilliga rörelser hör till gruppen dyskinetiska symtom och undergrupperas som korea eller ballism. De är närbesläktade och har gemensamt att de består av ofrivilliga rörelser i extremiteter. Ballism är mer ovanligt än korea och skiljer sig genom att de ofrivilliga rörelserna sker både i vila och i aktivitet samt att de är mer yviga, våldsamma och engagerar den proximala muskulaturen i större utsträckning. Korea är oftast bilateral, medan ballism oftare har en unilateral utbredning [10].

Epidemiologi

I en ämnesöversikt från 2002 inkluderades 53 patienter (22-95 år) med en medelålder på 71 år varav 64 procent var kvinnor [11]. En genomgång av alla patienter

med korea/ballism på Mayokliniken i USA under 15 år visade att hyperglykemi som bakomliggande orsak endast sågs i ca 1 procent av fallen [12].

Diagnostik

Diagnosen ställs främst kliniskt men kan säkras av kombination med typiska neuroradiologiska fynd. Bilddiagnostiska fynd kan ses både med datortomografi (DT) och magnetresonanstomografi (MRT), men oftast i olika faser av förloppet [13]. Typiska fynd består av unilaterala högattenuerande områden i basala ganglier som ses vid nativ DT-undersökning eller som ökad signal på T1-viktad bild vid MRT-undersökning. T2-viktade bilder kan märkligt nog uppvisa både låg och hög signal i de drabbade områdena [11, 14]. HbA_{1c}-värdet på 136 mmol/mol i det beskrivna fallet talar för att patienten gått med uttalad hyperglykemi under en längre tid. I akutskedet noterades dock inga avvikande dyskinetiska symtom, utan dessa uppenbarade sig under det sjätte värddygnet. På grund av symtomen upprepa- de man DT-undersökningen. Drygt en månad senare hade DT-fynden gått i regress, men på kompletterande MRT-undersökning sågs hög signal i T1-viktad sekvens i motsvarande område. Kompletterande sekvens, förstärkt med gadoliniumkontrastmedel, visade ingen signifikant signalförändring från området. Förloppet visar vikten av kompletterande MRT-undersökning trots att tidigare verifierade DT-fynd gått helt i regress.

Bland de differentialdiagnostiska orsakerna till unilateral hemikorea/hemiballism är ischemisk eller hemorragisk stroke i basala ganglier den vanligaste. Andra differentialdiagnoser inkluderar neoplasmer av olika genes, unilateral Sydenhams korea, SLE (systemisk lupus erythematosus) och vaskulitsjukdomar [15, 16].

Behandling

Viktigast för att häva symtomen är att uppnå euglykemi, vilket i många fall kan räcka för att de ska gå i total regress [17]. I de fall symtomen kvarstår finns ingen

HUVUDBUDSKAP

- Hemikorea/hemiballism är en ovanlig komplikation till hyperglykemi.
- Diagnostik sker genom kliniska fynd av unilateralt ofrivilliga rörelser i extremiteterna samt typiska neuroradiologiska fynd i de basala ganglierna.
- Behandlingsriktlinjer saknas men i många fall räcker korrigerande av hyperglykemin för att uppnå symtomfrihet. I övriga fall kan symtomatisk behandling med haloperidol eller tetrabenazin provas.

FAKTA 1. Fallbeskrivning

En 85-årig kvinna sökte akutmottagningen med 2 veckors anamnes på dimsyn, yrsel, dysartri, muntorrhet och polydipsi med uppemot 9 liter i vätskeintag dagligen. Hon uppgav att hon hade stora urinmängder men inte illamående eller kräkningar. En anhörig hade även uppmärksammat att höger mungipa hängde något.

Patienten hade 11 år tidigare drabbats av en ischemisk stroke med dysartri och dysfagi, varpå acetylsalicylsyra 75 mg dagligen ordinerats. Tidigare hade patienten följts via njurmottagningen på grund av en atrofisk vänster njure och P-kreatinin 118 $\mu\text{mol/l}$, motsvarande glomerulär filtrationshastighet 42 ml/minut. Detta var i nivå med tidigare uppmätt kreatinin, som legat mellan 94 och 122 $\mu\text{mol/l}$. Det fanns ingen känd diabetes.

Venösa prov som togs på akutmottagningen visade P-glukos 57,5 mmol/l (4,2–6,3 mmol/l), P-natrium 120 mmol/l (135–145 mmol/l), P-kalium 5,5 mmol/l (3,5–5,0 mmol/l) och P-urea 13,5 mmol/l (3,0–8,0 mmol/l). Utifrån detta beräknades P-osmolalitet ($2 \times \text{Na}^+ + \text{urea} + \text{glukos}$) till 311 mosm/kg (285–295 mosm/kg). Blodgasanalys visade pH 7,38 (7,35–7,45), $p\text{O}_2$ 7,9 kPa (>10 kPa), $p\text{CO}_2$ 5,4 kPa (4,6–6,0 kPa), B-laktat 1,3 mmol/l (0,7–2,5 mmol/l) och basöverskott $-1,3$ mmol/l (± 3 mmol/l). Kapillära B-ketoner uppmättes till 0,3 mmol/l (<0,6 mmol/l).

Patienten lades in på intensivvårdsavdelningen under 2 dygn med diagnosen hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom för tät monitorering under korrigering av vätskebalans och glukos. Behandlingen bestod initialt av en kombination av Ringer-acetat, Plasmalyte med natriumtillsats,

NaCl med tillsats av sterilt vatten, insulin samt glukos med natriumtillsats. På grund av snabbt sjunkande P-glukos och stigande natrium under dag 2 minskades vätsketillförseln och insulin-dosen. DT av hjärnan gjordes på grund av ansiktsasymmetri med hängande höger mungipa, vilken visade ökad attenuering i putamen samt caput nucleus caudatus (Figur 1). I övrigt sågs inga tecken på färsk infarkt. HbA_{1c} var 136 mmol/mol.

Efterföljande vård gavs under en vecka på medicinavdelning med insulin och vätska på indikationen nyupptäckt typ 2-diabetes. Den sjätte dagen upprepades DT av hjärnan på grund av okoordinerade rörelser i extremiteter på vänster sida. Resultatet visade då oförändrade, eventuellt något mer högattenuerande, fynd i de tidigare beskrivna områdena (Figur 2). Koordinationsstörningarna var dock inte särskilt uttalade, och patienten skrevs därför ut till hemmet med uppföljning endast av sin nyupptäckta diabetes.

UPPFÖLJNING

Sex veckor efter utskrivning sökte patienten åter akutmottagningen på grund av ofrivilliga rörelser i extremiteter på vänster sida. Hon berättade att symptomen uppkommit redan under det föregående vårdtillfället men att de sedan dess tilltagit i intensitet. Symtomen var konstanta dagtid men försvann nattetid, enligt maken.

I status noterades att patienten släpade sin vänstra fot vid gång samt hade yviga ofrivilliga rörelser från vänster kroppshalvas extremiteter. Vid DT av hjärnan sågs fullständig regress av de tidigare beskrivna förändringarna i basala ganglierna och inget nytillkommet.

Vidare utredning gjordes med EEG och MRT av hjärnan (Figur 3). EEG dag 2 visade ingen epileptiform aktivitet men en lätt förlängsamman postcentral grundrytm samt episodisk förlängsamman aktivitet över vänster hemisfär. MRT visade en hög signal i höger putamen på T1-viktade bilder men ingen kontrastuppladdning eller diffusionsinskränkning i det beskrivna området.

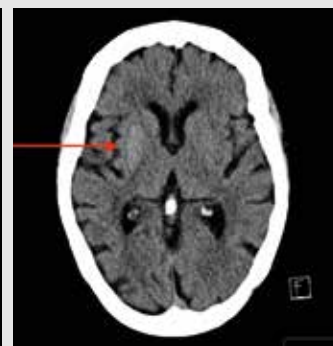
Patienten sattes in på haloperidol 1 mg 2 gånger dagligen som trappades ner till 0,5 mg 2 gånger

dagligen efter 5 dygn i samband med utskrivning. Symtombilden hade då förbättrats men inte avtagit helt, och därför fortsatte behandlingen.

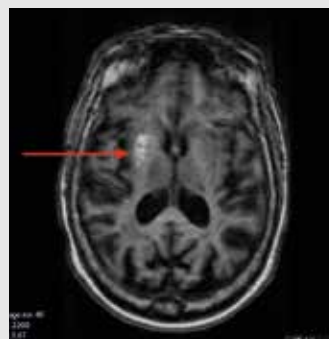
Vid återbesök hos neurolog 2 månader efter utskrivning hade patientens ofrivilliga hemikoreatiska rörelser försvunnit och haloperidoldosen minskades till 0,5 mg per dag. Därefter gjordes en kontrollerande MRT-undersökning knappt 6 månader senare som visade markant regress av fynden i de basala ganglierna. ○



Figur 1. DT av hjärnan dag 2 efter inläggning för hyperglykemi visar lätt ökad attenuering i basala ganglier på höger sida. Patienten hade ingen kliniskt noterbar dyskinesi vid undersökningstillfället.



Figur 2. DT av hjärnan dag 6 efter inläggning visar något mer högattenuerande fynd i basala ganglier på höger sida. Patienten hade vid tillfället börjat visa symptom på vänstersidiga ofrivilliga rörelser.



Figur 3. MRT av hjärnan i T1-sekvens knappt 2 månader efter den ursprungliga hyperglykemiepisoden visar, trots måttligt med rörelseartefakter, ökad signal i de tidigare beskrivna områdena i basala ganglier på höger sida.

känd behandling som angriper bakomliggande orsak, men beskrivna symtomatiska behandlingar inkluderar haloperidol [13, 18] och tetrabenazin [19, 20], vilka båda används vid behandling av andra koreatiska sjukdomar. Patienten i fallet behandlades framgångsrikt med en relativt låg dos haloperidol och kunde efter uppnådd effekt återgå till hemmet med fortsatt behandling. Hon förbättrades kliniskt efter påbörjande av behandling redan efter några dygn och var vid klinisk kontroll en månad senare helt besvärsfri men fick kvarstå på behandling ytterligare en tid. Det finns ett stort spann av behandlingsduration till symtomfrihet rapporterat (1 dag–10 månader), med en medel-

duration på 6 månader [11]. I de fall där medicinsk behandling inte gett tillräcklig effekt har man i enstaka fallrapporter använt sig av djup hjärnstimulering alternativt stereotaktisk pallidotomi och då fått patientens symptom att avta [21–23].

Patofysiologi

Orsakerna bakom tillståndet är i dag inte klarlagda och flera teorier finns angående bakomliggande patofysiologiska mekanismer. Histopatologiska fynd vid hemikorea/hemiballism efter stereotaktisk biopsi har visat ökad mängd gemistocyter, en typ av astrocyter som ses vid akuta skador och som därför föreslagits som en

möjlig orsak till de bilddiagnostiska fynden [13]. Petekiala blödningar har även föreslagits som en tänkbar mekanism [17], men i en fallrapport där man undersökt vävnad vid obduktion kunde inte ökad mängd järn i de drabbade områdena påvisas, vilket borde ha setts vid blödning [24]. Det faktum att symtomen i många fall försvinner i takt med att euglykemi uppnås bör även tala emot blödningsteorin och snarare för att metabola orsaker ligger till grund för tillståndet. En tredje teori som ofta nämns försöker förklara de dyskinetiska symtomen med att hyperglykemin leder till uppkomst av

lesioner i subthalamuskärnan i basala ganglierna som sedan minskar inhiberande GABA-signaler till thalamus, vilket skulle leda till ofrivilliga rörelser på den kontralaterala sidan [25]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson har erhållit föreläsararvode från Abbott, Alnylam, Boehringer Ingelheim, Bayer, Novo Nordisk, Medtronic och Pfizer. Åke Sjöholm har uppburit föreläsararvode från Boehringer Ingelheim, MSD och Astra Zeneca.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FIEX*

REFERENSER

1. Tups A, Benzler J, Sergi D, et al. Central regulation of glucose homeostasis. *Compr Physiol.* 2017;7(2):741-64.
2. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GE, et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):261-71.
3. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):591-604.
4. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2011;34(12):2614-23.
5. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3124-31.
6. Bedwell SE. Some observations on hemiballismus. *Neurology.* 1960;10:619-22.
7. El Otmami H, Moutaouakil F, Fadel H, et al. Chorea-ballismus in acute non-ketotic hyperglycaemia. *Funct Neurol.* 2009;24(3):129-32.
8. Velasco Acuna MJ, Labinson P, McDermott J. Left lower arm hemichorea: an unusual presentation of new-onset type 2 diabetes. *Clin Diabetes.* 2017;35(3):183-4.
9. Kitagawa M, Yamanaka Y, Adachi T, et al. Diabetic hemichorea-hemiballismus after prompt improvement in hyperglycemia. *Intern Med.* 2017;56(22):3073-6.
10. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, et al (editors). *Bradley's Neurology in clinical practice.* Vol I-II. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
11. Oh SH, Lee KY, Im JH, et al. Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases. *J Neurol Sci.* 2002;200(1-2):57-62.
12. Ryan C, Ahlskog JE, Savica R. Hyperglycemic chorea/ballismus ascertained over 15 years at a referral medical center. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;48:97-100.
13. Shan DE, Ho DM, Chang C, et al. Hemichorea-hemiballismus: an explanation for MR signal changes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):863-70.
14. Chang KH, Tsou JC, Chen ST, et al. Temporal features of magnetic resonance imaging and spectroscopy in non-ketotic hyperglycemic chorea-ballismus patients. *Eur J Neurol.* 2010;17(4):589-93.
15. Hawley JS, Weiner WJ. Hemiballismus: current concepts and review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(2):125-9.
16. Postuma RB, Lang AE. Hemiballismus: revisiting a classic disorder. *Lancet Neurol.* 2003;2(11):661-8.
17. Lai PH, Tien RD, Chang MH, et al. Chorea-ballismus with nonketotic hyperglycemia in primary diabetes mellitus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(6):1057-64.
18. Jaafar J, Rahman RA, Draman N, et al. Hemiballismus in uncontrolled diabetes mellitus. *Korean J Fam Med.* 2018;39(3):200-3.
19. Sitburana O, Ondo WG. Tetrabenazine for hyperglycemic-induced hemichorea-hemiballismus. *Mov Disord.* 2006;21(11):2023-5.
20. Block H, Scozzafava J, Ahmed SN, et al. Uncontrollable movements in patient with diabetes mellitus. *CMAJ.* 2006;175(8):871-2.
21. Son B, Choi J, Ko H. Globus pallidus internus deep brain stimulation for disabling diabetic hemiballismus/hemichorea. *Case Rep Neurol Med.* 2017;2017:2165905.
22. Nakano N, Uchiyama T, Okuda T, et al. Successful long-term deep brain stimulation for hemichorea-hemiballismus in a patient with diabetes. *Case report. J Neurosurg.* 2005;102(6):1137-41.
23. Goto T, Hashimoto T, Hirayama S, et al. Pallidal neuronal activity in diabetic hemichorea-hemiballismus. *Mov Disord.* 2010;25(9):1295-7.
24. Ohara S, Nakagawa S, Tabata K, et al. Hemiballismus with hyperglycemia and striatal T1-MRI hyperintensity: an autopsy report. *Mov Disord.* 2001;16(3):521-5.
25. Ifergane G, Masalha R, Herishanu YO. Transient hemichorea/hemiballismus associated with new onset hyperglycemia. *Can J Neurol Sci.* 2001;28(4):365-8.

SUMMARY

Hemichorea/hemiballismus a rare complication of hyperglycemia

We present a case of hemichorea/hemiballismus, a rare complication of hyperglycemia. Diagnosis is made clinically by signs of unilateral involuntary movements of the extremities combined with typical neuroradiological findings in the basal ganglia. Guidelines for treatment of the condition are lacking but in many cases correction for hyperglycemia is sufficient for full symptom relief. In other cases, symptomatic treatment with haloperidol and tetrabenazine can be used.