

Gunnar Axelsson, ST-läkare i internmedicin, medicinkliniken, Sollefteå sjukhus, vid studien under randutbildning i neurologi (gunnar.axelsson@lvn.se)

Lars Johan Liedholm, överläkare i neurologi och klinisk neurofysiologi; båda vid neurologmottagningen, Område Medicin, Östersunds sjukhus

Multifokal motorisk neuropati – ovanlig orsak till tung pares

II Tolfte hjärnnerven, nervus hypoglossus, är en rent motorisk nerv som innerverar tungmuskulaturen. Från hypoglossus långsträckta kärna, som börjar i nedre delen av medulla oblongata och sträcker sig upp i botten av fjärde hjärnventrikeln, passerar nerven ut från skallen genom canalis hypoglossi. Den löper sedan huvudsakligen tillsammans med nionde, tionde och elfte hjärnnerven innan den separerar i mastoidnivå för att slutligen nå tungan. Isolerad tung pares är tämligen ovanligt som kliniskt problem, men vi beskriver ett fall av ensidig tung pares med initial misstanke om motorneuronsjukdom där det vid neurologisk och neurofysiologisk utredning visar sig vara fråga om en immunmedierad behandlingsbar neuropati, multifokal motorisk neuropati med konduktionsblock (MMN-CB).

II Fallbeskrivning

Patienten är en 72-årig gift man, utan hereditet för neurologisk sjukdom. I anamnesen fanns fleråriga ryggbesvär som avtagit efter pensioneringen. 1972 drabbades han av en högersidig facialispares som helt gick i regress efter någon månad. Han led av lättare gastritbesvär och låg 1998 inne för observation angående misstänkt hjärtinfarkt, dock utan att sådan kunde verifieras. Våren 2000 remitterades han från distriktsläkare till neurologmottagningen på grund av svårigheter att röra tungan.

Tungrörelsesvårigheter

Patienten hade då sedan cirka ett år tillbaka progredierande subjektiva svårigheter att röra tungan. Besvären började med att han ofta bet sig i tungan samt att han hade svårt att slicka sig om munnen. Han utvecklade tilltagande besvär med att föra tungan åt vänster, ökad läspningstendens och svalde fel om han hastigt intog mat eller dryck. Ingen påverkan på smaken förelåg. Patienten hade även noterat lätt känslnedsättning dorsalt höger tumgrepp men ingen subjektiv kraftnedsättning.

Motorneuronsjukdom?

Vid neurologisk undersökning konstaterades påtaglig tungatrofi på höger sida, och när tungan sträcktes ut devierade den klart åt höger (Figur 1). Man såg även klara fascikulationer i tungan samt diskret muskelatrofi i tenar- och hypotenarlogen i höger hand, med lätt nedsatt sensibilitet för smärta, beröring och temperatur dorsalt i höger tumgrepp. Talet var diskret, men tydligt, läspande. Facialisfunktion liksom kranialnerv

SAMMANFATTAT

Ensidiga tung pareser orsakas vanligen av maligna tumörer eller trauma, men även t ex slaganfall härrörande till hjärnstammen, karotidisdissektion, halskirurgi, infektioner och strålning har rapporterats som genes.

Vi beskriver ett fall av ensidig tung pares med initial misstanke om motorneuronsjukdom, där paresen vid neurofysiologisk undersökning visar sig bero på multifokal motorisk neuropati med konduktionsblock (MMN-CB).

MMN-CB kännetecknas kliniskt av en långsamt progredierande asymmetrisk motorisk svaghet med atrofier och fascikulationer vanligen begynnande i övre extremiteterna, vilken kan imitera motorneuronsjukdom.

Kranialnervssymtom är ovanliga vid MMN-CB. Enstaka fall av tung pares finns tidigare beskrivet, dock ej som debutsymtom.

Patienten behandlades med intravenöst immunglobulin (Ivlg) i högdos med god effekt.

i övrigt var utan anmärkning, så också kognitiva, cerebellära och extrapyramidala funktioner. Extremitetsreflexer konstaterades vara liksidiga och normalutlösbara, och några tecken på första motorneuronskada med spasticitet, stegade reflexer eller positiv Babinski förelåg inte. Somatiskt status i övrigt var helt utan anmärkning. Patientens kliniska bild föranledde initialt misstanke om motorneuronsjukdom.

Utredning visar konduktionsblock

Datortomografi (DT) av hjärnan utförd via distriktsläkare uppvisade normalfynd. Magnetkameraundersökning (MRT) av hjärnan visade enstaka ospecifika T₂-signalerande iskemiska förändringar periventrikulärt. Laboratiemässigt var blodstatus, leverstatus, S-CK, P-elfores, S-ACE, S-borrelia, luesserologi, tyreoidstatus, S-amylas, B-HbA_{1c}, S-B₁₂, S-fo



Figur 1. Före påbörjad behandling. Tungan är atrofisk på höger sida och devierar åt höger.

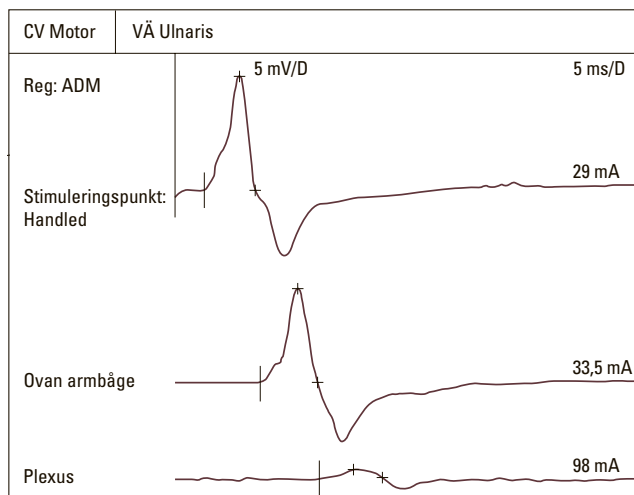


Figur 3. Efter fyra månaders Ivlg-behandling. Såväl tungatrofi som tungdeviation har minskat avsevärt.

lat, P-homocystein, S-metylmalonsyra, HIV-serologi samt S-ANA samtliga utan anmärkning. Däremot var GM1-glykolipidantikroppar av IgM-typ positiva i titer 1/400 och IgG-typen negativ. Neurofysiologisk undersökning visade vid koncentrisk nål-EMG-undersökning uttalade inaktiva neurogena förändringar i höger tunghalva, i form av kraftigt förstörade motoriska enhetspotentialer men med avsaknad av spontan denervationsaktivitet. Det sågs lätta till måttliga inaktiva neurogena EMG-förändringar i flera andra muskler, innerverade av olika perifera nerver, bl a vänster interosseus dorsalis I, höger abduktor pollicis brevis och höger tibialis anterior. Flera andra muskler uppvisade helt normala fynd, inklusive m frontalis. Neurografen (nervledningshastighetsbestämning) gav som resultat helt intakta distala motoriska amplituder i kombination med 90–95-procentiga konduktionsblock i nervus ulnaris bilateralt på överarmsnivå. I övriga nerver sågs bl a låga motoriska amplituder i nervus peroneus bilateralt, men inga ytterligare konduktionsblock. Nervus suralis uppvisade bilateralt intakta sensoriska svarsamplituder talande mot sensorimotorisk polyneuropati. Mononeuropatia multiplex-mönstret och de motoriska konduktionsblocken talade starkt för multifokal motorisk neuropati med konduktionsblock (Figur 2).

Ivlg gav god effekt

Behandling inleddes i början av december 2000 ineliggande med intravenöst immunoglobulin (Ivlg) i högdos, dvs 0,4 g/kg kroppsvikt och dag i fem dagar. Patienten tolererade behandlingen väl förutom att lätt huvudvärk uppträdde på kvällarna, vilket inte är någon ovanlig biverkning till högdos immunoglobulinbehandling. Redan i slutet av veckan var han tydligt förbättrad, tyckte att han kunde slicka sig om munnen nästan normalt, bet sig inte längre i tungan och hade lättare att artikulera. Som underhållsbehandling har han sedan fått en tvådagarsbehandling med samma dygnsdos som initialt, en gång i månaden med fortsatt gott resultat. Patienten kunde i mars 2001 utan svårigheter slicka läpparna, hade en tydlig regress av tungatrofin, och talet hade blivit märkbart bättre (Figur 3). Ny neurofysio-



Figur 2. Motoriska svar i musculus abductor digiti minimi på vänster sida vid stimulering vid handled (övre kurva), ovan armbåge (mellersta kurva) samt vid plexusstimulering (nedre kurva). Mellan stimuleringspunkterna i plexus och ovan armbåge försvinner mer än 90 procent av svaret, ett konduktionsblock föreligger. Nerven är axonalt relativt intakt och uppvisar en normal motorisk amplitud om 8,8 mV vid stimulering vid handleden men endast 0,6 mV vid plexusstimulering.

logisk undersökning med nål-EMG och neurografi efter fjärde behandlingsomgången av Ivlg visade en klar förbättring. De proximala konduktionsblocken i ulnarisnerverna hade minskat till 45–50 procent, dvs halverats. Vid telefonkontakt i augusti 2001 uppgav patienten att han fortsatt att långsamt förbättras.

II Diskussion

Kliniskt ger en ensidig nukleär eller perifer hypoglossusparens oförmåga att sträcka ut tungan rakt fram; den devierar i stället åt den paretiska sidan. Står paresen en längre tid utvecklas halv-sidig tungatrofi. En ensidig supranukleär lesion ger oftast inte tungsymtom, eftersom hypoglossuskärnorna i huvudsak är bilateralt kortikobulbärt innerverade. Dock kan man vid central pares vid tungprotrusion ibland se lätt tungdeviation åt den paretiska sidan. Detta beror på att m genioglossus, som protruderar tungan, är den enda av tungmuskelnerna som inte innerveras bilateralt kortikobulbärt. En bilateral supranukleär skada ger en spastisk tungparens utan atrofi – pseudobulbärparalys.

I en studie om 100 patienter var tumörer den vanligaste orsaken (ca 50 procent) till ensidig eller bilateral hypoglossusparens, företrädesvis maligna tumörer, vilka både på hals, i hjärnstammen, i skalle/skallbas samt som schwannom drabbade hypoglossusnerven kan ge långsamt utvecklad hypoglossusparens. Trauma, exempelvis skottskador, framkom som näst vanligaste orsak (ca 13 procent). Resterande tredjedel omfattade mindre vanliga orsaker som hjärnstamsslagenfall, där kärnan eller den intramedullära delen av nerven kan skadas, eller infektioner, t ex poliomyelit och motoneuronsjukdom [1].

Vid karotisaneurysm eller dissektion är hypoglossusparens inte helt ovanlig, och på halsnivå kan nerven drabbas av strålfibros efter strålfält mot halsregionen samt skadas vid halskirurgi i övrigt. Andra rapporterade sällsynta orsaker till hypoglossusparens är sarkoidos samt extramedullär kompression av t ex aberranta blodkärl eller basala meningeala processer, som metastaser och tuberkulos. Också en benign övergående tungparens, hypotetiskt analog med den mer frekventa Bells pares av sjunde hjärnnerven, finns nyligen beskriven [2].

Multifokal motorisk neuropati

Den motoriska neuropati som fått namnet multifokal motorisk neuropati med konduktionsblock är en potentiellt be-

handlingsbar sjukdom karakteriserad av långsamt progredierande asymmetrisk svaghet, fascikulationer och atrofier företrädesvis distalt i extremiteterna. Symtomen börjar typiskt i armarna, men kan även debutera i benen [3, 4]. Utbredningen av symtomen följer alltså multipla perifera nerver och är inte diffus/distal som vid en polyneuropati eller spinal som en motorneuronsjukdom. Patienterna har i typfallet ingen sensorisk påverkan, men MMN-CB med sensoriska symtom och fynd är välbeskriven och har blivit placerad i en separat entitet kallad Lewis-Summer-variant [5].

Patienterna med MMN-CB har neurofysiologiskt persisterande multifokala konduktionsblock i motoriska men inte i sensoriska nerver. Det föreligger vanligen även andra tecken på multifokal demyelinisering i perifera nerver med förlängda distala latenser och F-respons, segmentellt sänkta ledningshastigheter och en utspridning av de motoriska neurografiska svaren, så som temporal dispersion. Likvorproteinnivåerna är i de flesta fall normala. Serum-glykolipidantikroppar av IgM-typ mot gangliosid GM1 finns i 40–80 procent av fallen, men dessa antikroppars relation till patogenesen är osäker [6].

MMN-CB är en kronisk sjukdom där långtidsremission är mycket sällsynt. Genesen är okänd, men en immunmedierad orsak kan misstänkas på grund av närvaron av konduktionsblock, på grund av att många patienter har glykolipidantikroppar samt på grund av att immunmodulerande behandling ofta leder till förbättring [7, 8]. Patienter med MMN-CB måste särskiljas från andra patienter med nedre motorneuronsymtom och särskilt progressiv spinal muskelatrofi. Neurofysiologi med nål-EMG och neurografi, den långsamma asymmetriska kliniska bilden, oftast över år, samt det dåliga terapivaret på steroider eller plasmaferes hjälper vid differentialdiagnosen gentemot kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) [9].

Reflexer är initialt ofta bevarade eller till och med livliga i drabbade extremiteter, vilket kan ge intryck av förstamotorneuronengagemang. Något äkta förstamotorneuronengagemang förekommer dock inte, och vid en ALS-bild kliniskt med säkra förstamotorneurontecken, t ex spasticitet, positiv Babinski, är MMN-CB inte aktuell som differentialdiagnos.

Kranialnervssymtom är relativt ovanliga, men det finns enstaka rapporter om tungatrofi och fascikulationer, oftalmoplegi och annan kranialnervspåverkan [10, 11]. Kranialnervsengagemang med snabb utveckling kan i mycket sällsynta fall vara debutsymtom [11], men detta är veterligen det första beskrivna fallet där hypoglossuspåverkan varit debutsymtomet.

Behandling av MMN-CB

År 1992 beskrevs god effekt vid behandling med högdos intravenös immunglobulinbehandling [10]. Detta följdes av en rad rapporter där IvIg utkristalliserats som en säker och effektiv behandling. IvIg ges vanligen i en uppladdningsdos om 0,4 g/kg kroppsvikt/dag under fem dagar [12]. Den kliniska förbättringen sker vanligen inom en till två veckor. IvIg har en halveringstid på tre veckor, och behandlingseffekten är vanligen övergående. Behandlingen behöver således oftast upprepas med veckor-månaders intervall [8]. Den behandlingsmodell vi använder är att titrera fram vilket behandlingssintervall patienten behöver och sedan ge IvIg förplanerat innan patienten hinner få symtom på nytt. I praktiken blir detta ofta en till två dagars behandling var fjärde till sjätte vecka. Det enda andra läkemedlet med effekt vid MMN-CB är cyklofosfamid. En rapporterad behandlingsstrategi har varit att inleda behandlingen med IvIg och därefter lägga till cyklofosfamid för att reducera behovet av booster-IvIg-doser eller för att förlänga intervallerna mellan IvIg-behandlingarna, men på grund av cyklofosfamids potentiella biverkningar har detta inte sett sig attraktivt i längden [7, 12]. Interferon-beta har prövats med ef-

fekt hos enstaka patienter, men behöver utvärderas i större studier. Plasmaferes och steroider har inte någon effekt vid MMN-CB och kan till och med förvärra tillståndet [6].

Referenser

1. Keane JR. Twelfth-nerve palsy. Analysis of 100 cases. *Arch Neurol* 1996;53:561-6.
2. Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Nicoletti A, Reggio E, Lo Fermo S, Restivo DA, et al. Isolated unilateral, reversible palsy of the hypoglossal nerve. *Eur J Neurol* 2000;7:347-9.
3. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988;11:103-7.
4. Kaji R, Oka N, Tsuji T, Mezaki T, Nishio T, Akiguchi I, et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1993;33:152-8.
5. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982;32:958-64.
6. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-24.
7. Van Doorn PA, van der Meché FGA. IVIg treatment improves multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2000;55:1246-7.
8. Nobile-Orazio E, Meucci N, Barbieri S, Carpo M, Scarlato G. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1993;43:537-44.
9. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, Kuncl RW, Freimer ML, Griffin JW. Multifocal motor neuropathy: electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1994;17:198-205.
10. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992;42:506-9.
11. Pringle CE, Belden J, Veitch JE, Brown WF. Multifocal motor neuropathy presenting as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1997;20: 347-51.
12. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256-62.

SUMMARY

Multifocal motor neuropathy – unusual cause of hypoglossal palsy

Gunnar Axelsson, Lars Johan Liedholm

Läkartidningen 2002;99:1448-50

Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN-CB) very rarely presents with cranial nerve symptoms. We describe a 72-year old man who was referred for a neurological evaluation because of a one-year long history of right-sided hypoglossal palsy with fasciculations. Since the examination also revealed slight atrophy in the hands, a motor neuron disease (MND) was suspected. The neurophysiological examination revealed bilateral ulnar conduction blocks indicative of MMN-CB. The patient was treated with IvIg and improved considerably. A short review of MMN-CB and of hypoglossal palsies is presented. This is, to the best of our knowledge, the first case described in which MMN-CB presents with hypoglossal palsy.

Correspondence: Gunnar Axelsson, Dept of Internal Medicine, Sollefteå sjukhus, SE-881 04 Sollefteå, Sweden (gunnar.axelsson@lvn.se)