

Bengt Järhult, distriktsläkare, Öxnehaga vårdcentral; Primärvårdens FoU-enhet, Jönköping (bengt.jarhult@lj.se)

Isocyanatexponering i första linjens differentialdiagnostik

Fallbeskrivning visar allmänläkares dilemma i »symtombrus«

II Den 49-åriga kvinna som beskrivs i denna fallrapport träffade jag första gången år 2000. Hon sökte då för att få hjälp med ett överklagande till Regeringsrätten. Hon ansåg sig isocyanatförgiftad och hade arbetat i en industri, som i början av 1990-talet oväntat visade sig ha stora arbetsmiljöproblem.

Fallbeskrivning

Symtomutveckling. Kvinnan hade sedan ungdomen haft psykiatrisk kontakt och i mitten av 1990-talet fått halv sjukpen- sion på psykiatrisk grund. Enligt patienten berodde detta på att försäkringskassan inte hade accepterat isocyanatförgift- ningen. Hon hade till slut inte orkat processa mer med kassan.

I början av 1990-talet fick patienten upprepade infektions- lika symtom, man misstänkte återkommande mykoplas- mainfektion. Först när isocyanatexponeringen uppdagades gavs en möjlig förklaring till besvären.

Omfattande arbetsmedicinsk utredning via företagshälso- vård och yrkesmedicinsk klinik följde, bl a med olika allergi- och metakolintest.

Parallellt hade patienten kontakt med flera sjukhuskliniker och med privatläkare. När patienten kom till mig hade hon så- ledes haft uttalade slemhinnebesvär och astmaliknande be- svär sedan tio år. Flera inhalationssteroider hade prövats, men dessa hade snarast givit mer besvär. Var detta en ospecifik ir- ritation av komponenter i aerosolen?

Kvinnan var överviktig. Hon fick våldsamma hostattacker vid växling mellan värme och kyla och vid kontakt med ren- göringsmedel och många andra lukter. Hon upplevde svår hu- vudvärk, nästäppa, hade ständiga harklingar, magbesvär av dyspepsi-refluxart och muntorrhet, där dysfunktion av spott- körtlarna hade misstänkts. Hon använde ett stort antal farma- ka, bl a antihistamin, olika värkmedel och lugnande mediciner. Hon tog klomipramin (Anafranil), bronkvidgare och –pe- riodvis när det blev för besvärligt – perorala steroider.

Patienten upplevde också ett försämrat minne sedan an- ställningen på fabriken och angav lösningsmedelsexponering som förklaring. Kvinnan var besviken på den yrkesmedi- cinska utredningen, som koncentrerat sig på isocyanaterna, och hade anmält sig som medlem i en förening för lösnings- medelsexponerade. I perspektivet av att rättslig prövning på- gick skrev jag till den yrkesmedicinska kliniken och frågade om minnestest eller annan neuropsykologisk bedömning hade gjorts. Likaså undrade jag, utifrån patientens psykiatris- ka diagnos och aktuella kognitiva besvär, om utredning med datortomografi av skalle borde ske. Själv ordinerade jag om- fattande provtagning med bl a tyreoideastimulerande hormon (TSH) och vitamin B₁₂.

Sammanfattat



Primärvårdsläkaren måste i det vardagliga »symtom- bruset« också tänka på ovanlig etiologi och att arbe- tet kan vara en sjukdomsorsak.

Psykologiska förklaringar kan dölja eller fördröja so- matisk differentialdiagnostik.

Vid den yrkesmedicinska kliniken kunde patientens upp- fattning inte bekräftas. Någon påtaglig lösningsmedelsexpo- nering hade inte verifierats, inte heller någon skada på nerv- systemet.

Benbesvär. Nio månader senare återkom patienten med ett halvårs tilltagande myrkrypningar och köldkänsla i fötter och ben, detta på kvällen. Neurologiskt status inklusive vibra- tionssinne var utan anmärkning. Patientens beskrev inte gene- rell polyneuropati, tog inte själv upp lösningsmedel som möj- lig genes och jag fick inga hållpunkter för högt alkoholintag. Restless legs blev diagnosen vid besöket, men jag misstänkte patientens psykofarmaka. Hon hade tidigare behandlats med bl a flupentixol (Fluanxol), som kan ge akatisi och andra extrapyramidala biverkningar. Jag tyckte inte det var troligt att patienten aggraverade eller somatiserade, eftersom den ju- ridiska skadeprocessen var i lugnt skede.

Det visade sig att patienten, omedveten om fästingbett, hade ett förhöjt IgG-Borrelia på 1,4 (abs/brytpunkt) och ing- en IgM-stegring. I journalen skrev jag: »Patienten har neuro- logiska symtom, där man inte helt kan utesluta att borrelia spelar roll.« Jag var medveten om att jag egentligen borde ringa en neurolog. Men med tanke på patientens projektiva drag och besvikelse över tidigare »missade diagnoser« under- lät jag det. Jag skrev i journalen: »Jag tycker det är försvarligt att ge en 14 dagars period behandling med doxycyklin 100 mg × 2. Patienten skall inte heller behöva känna att någon sjukdom har förbisetts.«

Senare berättade patienten att behandlingen gjorde att känselrubningen försvann. Jag var dock osäker på om anti- biotika givit någon effekt. Hur mycket av patientens symtom bottnade i psykologi? Nu hade hon tagits på allvar och fått en »högstatusdiagnos«. Detta till skillnad från tidigare års kamp

för att hitta en specifik orsak till den diffusa symtombilden, vilken »förnekats« i så många sjukvårdskontakter.

Differentialdiagnos. Patienten hade emellertid Hb 115 g/l och låg erythrocytmedelvolum (MCV) varför jag följde upp med F-Hb $\times 3$. Jag tänkte på en sent debuterande glutenenteropati. Jag hade någon månad tidigare i Läkartidningen läst om celiaki som orsak till neurologiska symtom (var borreliadiagnosen felaktig?) och migränartad huvudvärk.

Jag såg plötsligt allt falla på plats. Var i själva verket patientens långvariga psykiatriska besvär inklusive minnesproblem – demensutveckling? – uttryck för en glutenintolerans? Var slemhinnebesvären, som bl a kallats isocyanatastma, glutenrelaterade eller orsakade av en autoimmunitet kopplad till celiaki? Jag associerade som i trans till en annan patient med svår astma. Hon blev helt frisk när hon återgick till glutenfri föda efter att i årtal ha misskött kosten. Kunde även de till synes stressrelaterade magbesvären hos min 49-åring (vilka krävt tio års behandling med protonpumpshämmare) och förstoppningen (som för fyra år sedan föranledde koloskopi) liksom hudbesvären (som givit ett kroniskt bruk av kortison-salvor mot svamp) ha en gemensam förklaring? Heureka! Glutenallergi!

Serologin var positiv (45 E/l, referensvärde >20 , ingen IgA-brist), och uppföljande kapselbiopsi visade »tveklöst en glutenenteropati«. Remiss till dietist skrevs, och i andanom såg jag redan patienten komma på återbesök som en ny människa: Frisk och strålande utan behov av några som helst medikamenter. Jag såg slutet på ett långt psykiatriskt lidande, upprättelsen av en människa som i försäkringskassans ögon misstänkts vara simulant, eftersom prov och metakolintest inte givit ett s k objektivt underlag för sjukskrivning och pension. Jag såg en kamp med myndigheterna, på gränsen till rättshaveri, få ett slut. Som gammal allmänmedicinsk företrädare gladde jag mig åt kontakterna med sjukhuskollegerna. Tänk att en gång i sitt liv få vara med om ett rollbyte, att få pröva superspecialistens perspektiv, att med facit i hand leka lätt diskutera den tidigare handläggningen.

Tillfrisknande? Jag gick händelserna i förväg och skrev till den erfarna psykiater som skött patienten sedan länge. Denne redovisade kvinnans nervösa symtom sedan skolåldern, bedömda som panik- och ångestsymtom, vidare att patienten »genom åren haft tendens att somatisera kring psykiatriska besvär, sett sina somatiska problem som orsak till de psykiska och förmodligen låtit de somatiska besvären ta större plats än vad de rimligen skulle behövt göra. Detta sagt utan att föringra att hon faktiskt haft svåra luftrörsproblem genom åren. Gällande sambandet mellan celiaki och psykiatriska symtom kan vi inte uttala oss.«

Patienten följdes upp under drygt ett år. De långvariga diffusa magbesvären accentuerades en period, och tillsammans med lätt patologiska levervärden föranledde det undersökning med ultraljud. Denna visade gallsten, och patienten blev titthålsopererad. Under 1990-talet hade lätt patologiska levervärden funnits, åtminstone tidvis. Dessa var av intresse i den yrkesmedicinska bedömningen och givetvis även retrospektivt när patienten drev misstanken om lösningsmedelsexponering, liksom nu i perspektivet hepatopati kopplad till celiaki.

Hur gick det då med symtomen som misstänkts vara glutenrelaterade? Förstoppningen blev bättre, och blodvärdet normaliserades. Slemhinnebesvären, astman, huvudvärken, minnesproblemen och de psykiska besvären kvarstod väsentligen oförändrade. Till en början misstänktes slarv med kosten. Den första dietistkontakten slutade i konflikt, eftersom patienten kände sig illa behandlad. Kontakt med en ny dietist

på annan ort gav emellertid en bra relation, och patienten har sedan dess intagit adekvat kost. Detta har också bedömts med förnyad serologi; IgA mot gliadin var normalt, <10 E/l.

Diskussion

Isocyanater kan förorsaka besvär från hud och luftvägar och anses idag vara den vanligaste enskilda orsaken till kemiskt inducerad yrkesastma. Totalt 15 procent av all astma skattas som arbetsrelaterad [1, 2]. Användningen av isocyanater är omfattande i en mängd industriella processer, och biomarkörer för exponering är under utveckling [3].

Symtombrus och isocyanater. Många specialiteter har därför anledning att överväga om isocyanater kan vara orsak till en patients symtom. Allmänläkarna har en särställning. Symtomen vid isocyanatexponering är, åtminstone initialt, ospecifika och liknar i mycket det »vardagsbrus« som omger primärvårdsläkaren: upprepade infektioner, hosta, nästäppa, ospecifika slemhinnebesvär och allergiska reaktioner. Isocyanater kan dessutom finnas inom nästan varje vårdcentrals upptagningsområde genom att patienter, sig själva och läkare ovetande, exponeras i kontakt med produkter och produktionsprocesser: alltifrån färg till upphettning av lim och skumplasttillverkning.

Symtombrus och celiaki. Också sent debuterande glutenenteropati kan förorsaka besvär från hud, slemhinnor och luftvägar, liksom huvudvärk, psykiska besvär och ospecifika neurologiska symtom [4]. Det är inte bara dermatitis herpetiformis som kan signalera glutenöverkänslighet utan även alopeci och klåda och/eller kronisk urtikaria. Slemhinnebesvär i mun och svalg, eventuellt mer utbrett i övre luftvägarna, kan vara tidiga tecken på järn-, vitamin B₁₂- och folsyrabrist, indirekta följder av glutenenteropati. Stomatit och glossit kan vara varningssignaler för celiaki [5].

Prevalensen av celiaki är dubbelt så hög hos patienter med dyspepsi som i befolkningen i övrigt [6]. Det är dock långt ifrån alltid som gastrointestinala symtom eller sekundära följder som anemi eller hypokalcemi leder läkarens tankar till celiaki [7, 8]. Autoimmuna sjukdomar är kraftigt överrepresenterade hos glutenallergiker [9]. Även om astma inte beskrivs i första hand är t ex Sjögrens syndrom med ögon- och slemhinnebesvär aktuellt [8].

Den aparta symtombilden vid celiaki bör beaktas vid en stor mängd primärkontakter [10]. I en studie var medelåldern vid diagnos 45 år, och 30 procent hade före diagnos konsulterat fyra eller fler familjeläkare [11]. En screening av den vuxna populationen i Sverige gav en prevalens på 5,3 per 1 000 invånare, flertalet odiagnostiserade före screeningen [12].

Symtombrus och borrelios. Också borreliosens diffusa symptomatologi, neurologiskt och neuropsykiatriskt, ligger nära vanliga besöksanledningar i primärvården. Sådana är t ex domningar, huvudvärk och ischiasliknande smärtor. Den serologiska diagnostiken med lätt förhöjda IgG-värden utan samtidig IgM-förhöjning blir, illustrerat av detta fall, ett diagnostiskt osäkert moment. Långt ifrån alla patienter kan tänka sig vidare utredning med t ex lumbalpunktion.

Överlappande bild. Den överlappande symtombilden vid isocyanatexponering och glutenintolerans gör att celiaki ibland kan vara en differentialdiagnos vid misstänkt exponering i arbetet. Glutenantikroppar ingår inte som rutinprov vid utredning av luftvägssjukdom där man misstänker isocyanater som orsak. Detta prov tas när det finns en misstanke om celiaki [Margareta Littorin, Lund, pers medd, 2003]. Yrkesmedi-

cinare jobbar emellertid ofta med populationer som är känt exponerade. Därför är de differentialdiagnostiska övervägandena mer aktuella bland internmedicinare, lungmedicinare, öron-, näs och halsläkare samt allmänläkare, vilka utreder den enskilda patienten för luftförorening relaterade problem.

Detta fall illustrerar att tarmsymtomen kan vara ospecifika och att förstoppning lika väl som diarré, ett klassiskt symptom hos bl a barn, kan föreligga [6]. Glutenallergi kan påverka leverenzymerna [7] och således bli en differentialdiagnos i arbetsmedicinska utredningar och förvilla bedömningen av t ex alkohol- eller lösningsmedelpåverkan. Slutligen kan både lösningsmedel i hög halt och isocyanater ge irritation i luftvägar, och lösningsmedelsexponering kan vara en differentialdiagnos vid neuropsykiatriska symptom, där också borrelia övervägs.

Felaktig hypotes? Varför blev min patient inte helt frisk på adekvat glutenfri kost? Min hypotes att allt berodde på glutenallergin kanske inte var riktig? Patienten har haft flera olika orsaker till sitt tillstånd. Slemhinnebesvären orsakades inte av glutenöverkänslighet. Isocyanater kan ge mycket långvariga luftvägssymtom även efter det att exponeringen upphört [13]. Isocyanatastma och slemhinnebesvär kan föreligga även vid negativt metakolintest [14].

Psykologiska förklaringar. Det kan också finnas psykologiska komponenter i sjukdomsbilden hos den 49-åriga kvinnan, särskilt i perspektivet av den psykiatriska bedömningen med uppgifter om somatisering. Isocyanatexponeringen vid fabriken drabbade många. Den förnekades eller tonades ner av experter och myndigheter, åtminstone till en början. Ett laddat klimat växte fram bland de anställda. Många kände sig förorättade, missförstådda och utsatta för »översitteri« vad gäller arbetsrätten. Flera anställda fick indragen sjukpenning, och deras familjer hänvisades till socialbyrån, detta under lång tid innan isocyanatskadorna fastställdes.

Patientens kamp för upprättelse och erkännande av sina sjukdomsyttringar blev en viktig del i hela livsutvecklingen, i självbilden och personlighetens relation till omgivningen. Det kan då vara omöjligt att acceptera att allt varit fel, att livsprocessen byggts på fel premisser. Om den behandlande läkaren då glatt frågar om alla symptom försvunnit på den rätta kosten, den upptäckta nya diagnosen, vad svarar man?

Villospår. Det allmänmedicinska perspektivet innebär att vid till synes oskyldiga symptom i den primära handläggningen också överväga ovanliga, allvarliga alternativ. I denna fallbeskrivning fanns bakom symtomen bl a »tyst gallsjukdom«, glutenenteropati och exponering i arbetet för skadliga agens. Allmänläkarens dilemma är i många fall att patienten har så många diffusa symptom att man inte säkert vet vad något enda av dem egentligen beror på.

Men lika väl som problem med försenad yrkesmedicinsk diagnos kan luftvägsbesvär av isocyanater eller neuropsykiatriska symptom av lösningsmedel vara villospår. Läkaren nöjer sig med förklaringen toxisk exponering, och relevanta utredningar fördröjs. Inte minst därför att patienten själv är så övertygad om arbetsskada.

Vid misstänkta arbetsrelaterade besvär är en värdering av exponeringen av stor vikt, helst via yrkeshygieniker/skyddingenjör. Inte minst allmänläkaren har anledning att vårda kontakten med regionens yrkesmedicinska klinik.

Parallella fenomen

Ansvarsnämndens ärenden illustrerar ofta en särskild svårighet i läkarrollen: att tänka på flera samtidiga sjukdomar eller orsaker till en patients ohälsa. Det ligger en fara i att göra sam-

bandsanalyser, koppla ihop laboratorievärden eller test som till synes styrker en klinisk diagnos eller behandlingsstrategi. Detta när i själva verket patologiska värden och test är parallella fenomen. Likaså utgör psykiatriska förklaringar om somatisering en stor risk att det går fel när det finns somatiska differentialdiagnoser.

Som tur är blir patienten ofta bra trots diagnosen och behandlingen. Men undantag finns.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Toren K, Brisman J, Olin AC, Blanc PD. Asthma on the job; work-related factors in new-onset asthma and in exacerbations of pre-existing asthma. *Respir Med* 2000;94:529-35.
2. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
3. Littorin M, Rylander L, Skarping G, Dalene M, Welinder H, Strömberg V, et al. Exposure biomarkers and risk from gluing and heating of polyurethane: a cross sectional study of respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 2000;57:396-405.
4. Bruzelius M, Liedholm LJ, Hellblom M. Celiaki kan vara förenad med allvarliga neurologiska symptom. Gliadinantikroppsanalys bör övervägas i oklara fall. *Läkartidningen* 2001;98:3538-42.
5. Poon E, Nixon R. Cutaneous spectrum of coeliac disease. *Australas J Dermatol* 2001;42:136-8.
6. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D, Radaelli F, Velio P, Quatrini M, et al. Increased prevalence of coeliac disease in patients with dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000;160:1489-91.
7. Marignani M, Torini S, Angeletti S, Stroffolini T. Elevated serum transaminases and coeliac disease: possible modifications of a diagnostic algorithm. *Gastroenterology* 2003;125(1):279-80.
8. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
9. Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502-5.
10. Michael M. Recognizing and managing celiac disease in primary care. *J Am Acad Nurse Pract* 2003;15:108-14.
11. Cranney A, Zarkandas M, Graham ID, Switzer C. The Canadian celiac health survey – the Ottawa chapter pilot. *BMC Gastroenterol* 2003;3:8.
12. Ivarsson A. On the multifactorial etiology of celiac disease. An epidemiological approach to the Swedish epidemic [dissertation]. Umeå: Umeå universitet; 2001.
13. Mapp CE, Butcher BT, Fabri LM. Polyisocyanates and their prepolymers. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker Inc; 1999. p. 457-78.
14. Vogelmeier C, Baur X, Fruhmans G. Isocyanate-induced asthma: results of inhalation tests with TDI, MDI and methacholine. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:9-13.



= artikeln är referentgranskad