

Paroxysmal dysartri och ataxi – en ovanlig manifestation vid MS

Chrysostomos Papastergios, överläkare
 ● chrysostomos.papastergios@rjl.se

Amen Shaker, ST-läkare

Bianca-Luciana Schiopu-Mariean, specialistläkare

Felicia Morar, specialistläkare; samtliga inom neurologi, medicin- och geriatrikklini-ken, Värnamo sjukhus

Multipel skleros (MS) är en demyeliniserande inflammatorisk autoimmun sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet och kännetecknas av närvaron av demyeliniserade lesioner i hjärnparenkymet och/eller ryggmärgen. Demyelinisering innebär att det skyddande lagret (myelinet) som omger nervträdarna förstörs, vilket leder till att de inte längre kan leda nervsignaler normalt.

Symtombilden har ett brett spektrum beroende på var skadan ligger: känselstörningar, kraftnedsättning, synnervsinflammation, balansstörningar, kognitiv påverkan och fatigue (orkeslöshet, uttrötthet) är några exempel. En del av besvären är ihållande, men det finns även en del som har paroxysmal karaktär. De utgörs av korta (< 2 minuter) stereotypa attacker av neurologiska symtom som uppkommer med varierande frekvens över veckor till månader [1]. Ett typiskt exempel är trigeminusneuralgi.

Paroxysmal dysartri och ataxi (PDA) är ett annat exempel som kan överensstämma med ovanstående beskrivning och nästan alltid uppkommer i samband med MS. Det innebär tillfällig talsluddrighet (dysartri) och svårigheter att samordna rörelser (ataxi). PDA kan ibland komma som den enda manifestationen av en demyeliniserande sjukdom [2] eller en annan bakomliggande CNS-patologi.

Vi rapporterar ett fall där en kvinnlig patient som nydiagnostiserades med MS initialt behandlades med gott resultat men kort därefter fick ett recidiv i form av PDA.

FALLBESKRIVNING

En 48-årig tidigare frisk kvinna sökte akut med några dagars anamnes med högersidig svaghet som ledde till balans- och gångbesvär samt tal- och koncentrationssvårigheter.

Den kliniska undersökningen påvisade kraftnedsättning av grad 1 i den högra sidans arm och ben (extremiteten sjunker men når inte sängen inom 10 respektive 5 sekunder), positivt Hoffmanns test (Fakta 1) bilateralt och även balans- och gångstörningar. Hon drabbades också av sluddrigt tal, men hade ingen kognitiv påverkan. Akut radiologisk kontroll med DT hjärna visade två stora förändringar i den högra hemisfären, frontalt och parietalt, av misstänkt ischemisk karaktär. Patienten lades in för vidare utredning med ultraljud av halskärlen, transtorakal ekokardiografi, hjärtrytmövervakning samt MR hjärna med initial misstanke om stroke.

MR hjärna påvisade minst 14 vitsubstansförändringar: både runda och ovala samt periventrikulära och subkortikala, inklusive i basala ganglier och pons och ställvis i och kring corpus callosum. Två av förändringarna laddade kontrast. Morfologin och lokaliseringen av lesionerna gav misstanke om demyeli-

FAKTA 1. Förklaringar

HOFFMANNS TEST

Ett onormalt reflexsvar som består i flexion av fingrarna när man passivt snabbt flekterar långfingrets distala interfalangealled. Det kan tyda på skada i centrala nervbanor.

AQP4-ANTIKROPPAR

Antikroppar mot akvaporin-4 är en stark markör för neuromyelitis optica (NMO/NMOSD), som är en annan typ av demyeliniserande sjukdom som vanligtvis drabbar ryggmärgen och synnervbanorna.

MOG-ANTIKROPPAR

Antikroppar mot myelinoligodendrocytglykoprotein är ovanliga hos patienter med MS, men kan förekomma hos en del patienter med NMO eller ett annat inflammatoriskt tillstånd som kallas MOG-associerad sjukdom.

SYRINGOMYELI

En långsmal cista eller hålrumsbildning mitt i ryggmärgen.

CIS (CLINICALLY ISOLATED SYNDROME)

Kliniskt isolerat syndrom är ett första isolerat skov som kan utgöra debut av MS. Personer med CIS uppfyller inte kriterierna för MS.

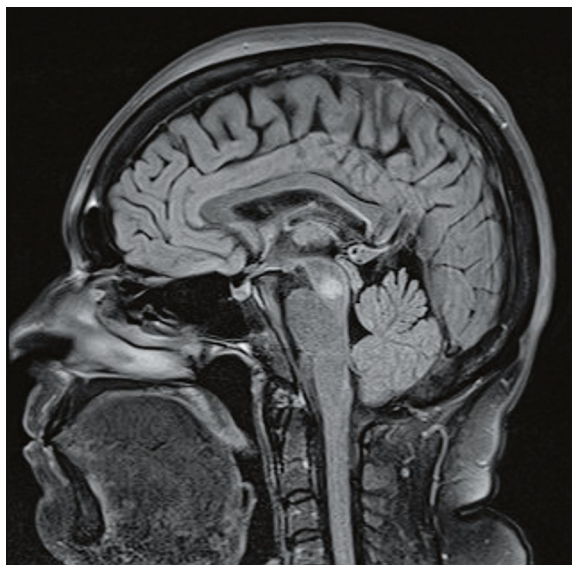
nisering. De andra undersökningarna utföll normala.

Utredningen utvidgades med MR helrygg och analyser av blod och cerebrospinalvätska inklusive antikroppspanel för vaskulit, AQP4- och MOG-antikroppar (Fakta 1). MR-undersökningen påvisade en syringomyeli i nivå med nedre halsrygg och övre bröstrygg, som senare bedömdes vara sekundär till demyeliniserande sjukdom. Analysen av cerebrospinalvätska var positiv för närvaro av oligoklonala band. Resten av laboratorieutredningen visade inga avvikelser.

I och med den kliniska bilden, de radiologiska fyn-

HUVUDBUDSKAP

- Paroxysmala symtom med kort duration och hög frekvens, ofta under en begränsad period, uppträder hos patienter med MS.
- Ett ovanligt sådant symtom är episoder med paroxysmal dysartri och ataxi (PDA).
- Den misstänka mekanismen är aktivering av axoner i den demyeliniserade lesionen på grund av dålig isolering.
- PDA kan effektivt behandlas med antiepileptiska läkemedel, framför allt karbamazepin men även fenytoin, lamotrigin, levetiracetam och lakosamid.



Figur 1. FLAIR-sekvens, sagittalt snitt. Demyeliniserande plack i pons som orsakade paroxysmala attacker med dysartri och ataxi.

den och likvoranalyserna bedömdes patienten uppfylla kriterierna för MS [3] och fick påbörja behandling med metylprednisolon, 1 g/dag i tre dygn, som vid pågående skov. Ny klinisk bedömning planerades tre veckor senare och förnyad MR inom 6–8 veckor.

Vid det planerade återbesöket noterades en kvarstående diskret högersidig kraftnedsättning i benen och positivt Hoffmanns test bilateralt. Patienten var dock inte helt övertygad om den satta diagnosen och ville därför avvakta med behandlingen tills den nya MR-undersökningen var utförd.

Den planerade MR-undersökningen visade minskning av kontrastuppladdning i de tidigare lesionerna och en nytillkommen förändring i pons (Figur 1) med hög aktivitet och därav kontrastuppladdning. Patienten bedömdes därmed aktuell för en ny kur med metylprednisolon i tre dygn. Hon började därefter behandling med natalizumab som bromsmedicin mot skovvis MS.

Cirka en vecka senare hörde patienten av sig och beskrev korta episoder varande i sekunder upp till ett par minuter då »talet och gången bara låste sig». Vid förnyad statusundersökning noterades inget nytillkommet. EEG utfördes som led i utredningen och utföll normalt. Patientens besvär bedömdes som misstänkt PDA, varför behandling med karbamazepin initierades med 200 mg två gånger dagligen med direkt god effekt. Symtomen avtog och inga biverkningar meddelades.

Tre veckor senare fick patienten ånyo liknande besvär, varför karbamazepindosen ökades med ytterligare 200 mg (300 mg $\times$ 2), vilket ledde till besvärfrihet.

DISKUSSION

Paroxysmala besvär av olika typer uppträder hos patienter med neurologiska sjukdomar, framför allt MS. PDA är ett mer sällsynt fenomen vars kärnsymtomatologi utgörs av ataxi och dysartri. Det finns även mer komplexa varianter: ataxi, dysartri, dubbelseende och ptos [4] kan förekomma som kombination. PADDHS

»... den mest accepterade hypotesen handlar om efaptisk transmission i partiellt demyeliniserade nervtrådar, vilket innebär att den bristfälliga isoleringen av de skadade nervtrådarna möjliggör en ektopisk alstring av impulser som därefter sprider sig till andra axoner.«

(paroxysmal ataxia, dysarthria, diplopia and hemifacial spasm) [5] är en annan variant, där patienterna kan besväras av paroxysmal ataxi, dysartri, dubbelseende och facialispasm.

Hittills har ett fåtal fall beskrivits: fram till 2013 mindre än 60 globalt, och bara 24 under perioden 2004–2020 [5]. För vår rapport sökte vi i Pubmed med följande nyckelord: »paroxysmal«, »ataxia« och »dysarthria«. Det framkom att antalet patienter med PDA i den engelskspråkiga medicinska litteraturen är lite högre än vad som tidigare rapporterats. Det finns dock en viss osäkerhet vad gäller de äldre rapporterna på grund av att en del patienter hade en mer diffus och mindre definierbar symtomatologi, där en korrekt bakomliggande diagnos ibland inte kunde fastställas. Vid eftergranskning av artiklarna kunde vi samla ihop 90 patientfall i den engelskspråkiga litteraturen och ett fåtal i litteraturen på andra språk (Tabell 1). De sistnämnda förekom som referenser i en del av artiklarna.

En referens som särskilt bör noteras är en svensk rapport från Akademiska sjukhuset i Uppsala 1975 som beskrev 22 patientfall med paroxysmala symtom, varav 7 hade besvär förenliga med PDA.

Den bakomliggande mekanismen är inte helt fastställd, men den mest accepterade hypotesen handlar om efaptisk transmission i partiellt demyeliniserade nervtrådar, vilket innebär att den bristfälliga isoleringen av de skadade nervtrådarna möjliggör en ektopisk alstring av impulser som därefter sprider sig till andra axoner.

Enligt litteraturen har de flesta PDA-fallen rapporterats hos patienter med demyeliniserande sjukdomar: MS [2, 7], CIS (kliniskt isolerat syndrom) [4], isolerade demyeliniserande lesioner [8] och anti-MOG-encefalit [9]. Fall med andra tillstånd i botten, som hjärninfarkt [10], Behçets sjukdom [11], Bickerstaffs encefalit [12] och antifosfolipidsyndrom [13], har rapporterats. Vid samtliga fall ligger skadorna som ger upphov till detta tillstånd i pons/mesencefalon.

Behandlingen styrs självklart av den bakomliggande patologin, men är i stort sett symtomatisk. De paroxysmala symtomen har länge behandlats med cellmembranstabiliserande läkemedel, varför anti-epileptiska läkemedel är det rimliga valet även vid PDA. Behandlingsdurationen beror på symtomens frekvens och varaktighet. Förstahandsvalet är karbamazepin [2, 4, 7–9], där effekt vanligtvis nås vid 200–400 mg dagligen, men i vissa fall får man öka dosen

TABELL 1. PDA-rapporterade fall i engelskspråkig litteratur samt ett fåtal fall i litteratur på andra språk

Rapport	Patienter	Genes	Behandling (antal patienter)	
Parker (1946)	11	MS/FCA (familjär cerebellär ataxi) ¹	Ingen	
Matthews, et al (1958 & 1975)	10	MS	Fenytoin (4), karbamazepin (2)	
Andermann, et al (1959)	2	MS	Fenytoin	
De Castro & Cambell (1960)	2	MS	Kortison peroralt (2), fenytoin (1)	
Espir, et al (1966)	6	MS	ACTH (2), fenytoin (2), primidon (1), karbamazepin (2)	
Espir & Walker (1967)	1	MS	Karbamazepin	
Harrison & McGill (1969)	1	MS	ACTH, karbamazepin	
Espir & Millac (1970)	1	MS	Karbamazepin	
Netshell, et al (1970)	13	MS	Karbamazepin	
Miley & Foster (1974)	2	MS	ACTH (1), karbamazepin (2)	
Osterman & Westerberg (1975)	7	MS	Karbamazepin	
Voiculescu, et al (1975)	2	MS	Karbamazepin (1), Acetazolamid (1)	
Perks & Lascelles (1976)	1	MS	Karbamazepin	
Twoney, et al (1980)	4	MS	Karbamazepin	
Gorard, et al (1989)	1	Solitär demyelinisering ²	Karbamazepin	
Akman-Denim (1995)	1	Behçets sjukdom	Karbamazepin	
Matsui, et al (2004)	1	Stroke	Fenytoin	
Blanco, et al (2008)	3	MS	Karbamazepin	
Roos, et al (2008)	1	Bickerstaffs hjärnstamsencefalit	Haloperidol/midazolam	
Marcel (2010)	2	MS	Karbamazepin	
Li, et al (2011)	2	MS	Karbamazepin	
Valentino, et al (2011)	1	MS	Lamotrigin	
Codelupi, et al (2013)	1	Solitär demyelinisering ²	Karbamazepin	
Jain, et al (2014)	1	CIS (kliniskt isolerat syndrom)	Karbamazepin	
Iorio, et al (2014)	1	MS	Karbamazepin	
Piffer, et al (2014)	1	Bickerstaffs hjärnstamsencefalit	Lamotrigin	
Ueno, et al (2014)	1	CLIPPERS ³	Karbamazepin	
Lilleker, et al (2015)	1	MS	Lakosamid	
Rossi, et al (2015)	1	MS	Fingolimod	
Goodwin, et al (2016)	1	MS	Levetiracetam	
Kontzialis & Guryildirim (2017)	1	Behçets sjukdom	Kortison iv	
Ferrante, et al (2019)	1	Behçets sjukdom	Kortison iv	
Gessani (2019)	1	APS (antifosfolipidsyndrom)	Karbamazepin	
Kollman, et al (2019)	1	anti-MOG-encefalit	Karbamazepin	
Maranotton, et al (2019)	1	Bickerstaffs hjärnstamsencefalit	Kortison iv	
Xia, et al (2019)	1	Solitär demyelinisering ²	Karbamazepin	
Zhang, et al (2020)	1	CIS (kliniskt isolerat syndrom)	Oxkarbazepin	
Lugaresi, et al (1962)	1	MS	Oklart	på italienska
Castaigne, et al (1970)	1	MS	Oklart	på franska
Wolf, et al (1974)	4	MS	Karbamazepin	på tyska
Zavalishin, et al (1978)	2	MS	Karbamazepin	på ryska
Lupo, et al (1983)	1	MS	Oklart	på italienska

¹ Omodern term som avser en heterogen grupp av framför allt hereditära ataxier.

² Solitär demyelinisering (SD), eller solitär skleros, avser en inflammatorisk lesion i CNS som inte uppfyller kriterierna för MS, men som kan progrediera med tiden.

³ CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) är en typ av encefalomyelit som drabbar framför allt hjärnstammen, men även lillhjärnan och ryggmärgen. Den kliniska bilden beror på lesionernas lokalisering.

upp till 800 mg/dag. Andra alternativ är fenytoin [10], lamotrigin [11, 14], levetiracetam [15] och lakosamid [16]. En rapport beskriver ett ovanligt fall, där man lyckades behandla symtomen efter att den immun-

modulerande behandlingen byttes till fingolimod [17].

Sammanfattningsvis är PDA ett sällsynt tillstånd som främst drabbar patienter med MS, men som kan

förekomma vid andra sjukdomar (till exempel stroke, Behçets sjukdom och antifosfolipidsyndrom) där lesioner uppstår i hjärnstammen. Ektopisk impulsbildning i de skadade nervfibrerna kan antas vara den bakomliggande mekanismen. Behandling av grund-

sjukdomen i kombination med antiepileptiska mediciner kan ge bra effekt och lindra symtomen. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21022*

REFERENSER

- Compston A, McDonald I, Noseworthy J, et al. McAlpin's Multiple sclerosis. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2005.
- Iorio R, Capone F, Plantone D, et al. Paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2014;21(1):174-5.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
- Zhang Q, Li Y, Liu R, et al. Paroxysmal dysarthria-ataxia syndrome: literature review on MRI findings and report of a peculiar case with clinically isolated syndrome coexisting with anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *J Neuroimmunol.* 2020;347:577327.
- Ferrante E, Marazzi MR, Trimboli M, et al. Brainstem lesion causing paroxysmal ataxia, dysarthria, diplopia and hemifacial spasm (PADDHS). *Epileptic Disord.* 2019;21(4):389-90.
- Klaas JP, Burkholder DB, Singer W, et al. Harry Lee Parker and paroxysmal dysarthria and ataxia. *Neurology.* 2013;80(3):311-4.
- Blanco Y, Compta Y, Graus F, et al. Midbrain lesions and paroxysmal dysarthria in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:694-7.
- Codeluppi L, Bigliardi G, Chiari A, et al. Isolated paroxysmal dysarthria caused by a single demyelinating midbrain lesion. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013200777.
- Kollmann P, van Pesch V. MOG antibody-related isolated rhomboencephalitis revealed by paroxysmal dysarthria. *J Neurol Sci.* 2019;405:116417.
- Matsui M, Tomimoto H, Sano K, et al. Paroxysmal dysarthria and ataxia after midbrain infarction. *Neurology.* 2004;63(2):345-7.
- Kontzialis M, Guryildirim M. Acute/subacute Neuro-Behcet's disease. *Acta Neurol Belg.* 2017;117:925-6.
- Piffer S, Turri G, Acler M, et al. Paroxysmal dysarthria-ataxia in remitting-relapsing Bickerstaff's-like encephalitis. *J Neurol Sci.* 2014;341(1-2):85-7.
- Gessani A, Cavallieri F, Budriesi C, et al. Pearls & Oysters: paroxysmal dysarthria-ataxia syndrome, acoustic analysis in a case of antiphospholipid syndrome. *Neurology.* 2019;92(23):e2727-31.
- Valentino P, Nisticò R, Pirritano D, et al. Lamotrigine therapy for paroxysmal dysarthria caused by multiple sclerosis: a case report. *J Neurol.* 2011;258(7):1349-50.
- Goodwin SJ, Carpenter AF. Successful treatment of paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis with levetiracetam. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;10:79-81.
- Lilleker JB, Gall C, Dayanandan R, et al. Paroxysmal dysarthria ataxia syndrome responds to lacosamide. *Mult Scler.* 2015;21(2):256.
- Rossi S, Studer V, Motta C, et al. Paroxysmal dysarthria-ataxia syndrome resolving after fingolimod treatment. *J Neurol Sci.* 2015;350(1-2):101-2.

SUMMARY

Paroxysmal dysarthria and ataxia – unusual MS manifestation

Multiple sclerosis is a common inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. Although many patients present permanent symptoms, a number of them suffer of deficits of paroxysmal character.

One unusual manifestation of paroxysmal nature is episodes of dysarthria and ataxia known as PDA (paroxysmal dysarthria and ataxia). The mechanism behind this phenomenon, although not well understood, is hypothesised to relate with ephaptic activation of the neuroaxons within the demyelination plaques.

Just a few patients worldwide have been reported at present. These symptoms can be effectively treated with anti-seizure medicines.

We present the case of a female 48-year-old patient who shortly after an MS diagnosis developed paroxysmal dysarthria and ataxia related to a midbrain lesion and was eventually treated with carbamazepine.