

Mannen bakom syndromet: William John Adie

VANN OFRIVILLIG SEGER I AKADEMISK STRID

En tämligen vanlig pupillförändring med andra karakteristika än den luetiska, ljusstela pupill som Argyll Robertson beskrev 1869 är Adies pupill – ett helt benigt tillstånd. Hos flertalet av de drabbade föreligger förutom ljusstelhet även bortfall av senreflexer, och tillståndet benämns då Adies syndrom. Historik, patofysiologi och klinik presenteras, liksom en kort levnadsbeskrivning av William J Adie.

Ögats pupiller är vanligen runda, likstora och reagerar prompt med kontraktion vid ljusstimuli och ackommodation. En storleksvariation, anisokori, anses dock kunna påvisas hos ca 20 procent i en normalpopulation [1]. Anisokorin är oftast diskret, men kan även vara uttalad och ge upphov till differentialdiagnostiska överväganden.

År 1869 beskrev Argyll Robertson den pupillrubbnings som gjort honom historisk [2], den ljusstela pupillen vid neurolues. Detta tillstånd var vid denna tid en vardaglig realitet, och det enkla testet fick stort kliniskt värde. Argyll Robertsons pupill var miotisk, oftast bilateral vid debuten och reagerade prompt vid ackommodation.

Hörnsten beskriver detta tillstånd under vinjetten »Mannen bakom syndromet» i Läkartidningen 1986 [3].

Från 1900-talets början föreligger flera fallbeskrivningar av ljusstel, vanligen dilaterad pupill hos till synes friska individer [4-7]. Man såg att pupillen reagerade med långsam kontraktion vid ackommodation och återgick till ursprunglig storlek i vila. Begreppen »tonisk» och »myoton» pupillreaktion uppstod. Efter introduktionen av Was-

sermans serologiska metod för påvisande av syfilis [8], kunde vid negativt test den toniska pupillreaktionen betraktas som säkert icke-luetisk. Någon annan orsak måste föreligga.

Adies första publikation

År 1931 önskade William John Adie ge uppmärksamhet åt ett benigt, symptomlöst tillstånd, vilket kännetecknas av pupiller som reagerar vid ackommodation men ej vid ljusstimuli samtidigt som sedvanliga senreflexer saknas [9]. Sex fall beskrevs, samtliga med negativt Wassermans test i blod och liquor. Budskapet var att det var viktigt att särskilja tillståndet, som sannolikt ej var ovanligt, från neurolues.

Adie använde i artikelns rubrik beteckningen »pseudo-Argyll Robertson pupils», vilket kan synas märkligt då mera skiljer än förenar tillstånden. Den klassiska Argyll Robertson-pupillen är uttalat miotisk, ljusstel men prompt reagerande vid ackommodation, oftast bilateral. Det Adie beskrev var dilaterad, ljusstel pupill med trög reaktion vid ackommodation, oftast unilateral.

Akademisk strid om eponymet

Den äldsta beskrivningen av det vi idag kallar Adies pupill publicerades redan 1812 av Ware [10]. År 1881 presenterade Jackson ett fall som idag skulle ha benämnts Adies syndrom [11]. Vid tiden för Adies publikation hade över 60 liknande fall beskrivits.

Det uppstod omgående en polemik att Adie försökte göra anspråk på upptäckten [12, 13]. Adie refererade dock i sin artikel till några tidigare arbeten och gav ett erkännande åt kollegan Foster Moore. Denne publicerade från 1924 och framöver sammanlagt 15 fall [14, 15] och uttryckte också senare sin besvikelse över att inte ha tillskrivits eponymet [16].

Adie visade fortsatt intresse, vilket kom till uttryck i ytterligare tre artiklar [17-19]. Han tycktes främst se sin storhet i att skilja mellan vad han kallade den kompletta formen (samtidigt reflexbortfall) och den inkompletta (normala senreflexer). Parkes Weber, som deltog i polemiken efter Adies publikation 1931, skrev endast två år senare:



William J Adie, en fridfull man – så beskrivs han av kolleger och elever. Bilden publicerad med benäget tillstånd från Institute of Neurology, The National Hospital, Queen Square, London.

»Myotonic pupil in association with absence of patellar and Achilles reflexes... is fairly well known, mainly owing to W J Adie's article» [20].

År 1934 använde fransmannen Barré som den förste beteckningen »syndrome d'Adie» [21]. Han upptäckte senare en fransk kasuistik från 1926 [22] och ändrade då mening om vem som borde föräras eponymet. Det var samme Barré som själv blev odödlig i eponymet Guillain-Barrés syndrom.

Holmes publicerade 1931 ett material över 19 patienter [23]. Hans namn har också knutits till syndromet, men det anses idag att Adie ensam bör äras [24, 25].

Spekulationer om patofysiologin

Hur Adies pupill uppstod var okänt tills Scheie 1940 på teoretisk grund an-

Författare

MAGNUS CARLSSON

overlege, medisinsk avdelning, Stensby sykehus, Norge; tidigare överläkare, medicinska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping.

ANNONS

gav skadans lokalisation [26]. Han undersökte sex fall och studerade effekten efter att i ögat ha droppat farmaka vilka ger en dilaterande (kokain, atropin) eller konstringerande (mecholy, pilocarpin) inverkan på pupillstorleken. De dilaterande substanserna gav förväntad effekt i båda ögonen i samtliga fall.

Desto mer intressant var att tillförsel av mecholy i mycket låg koncentration gav en markant konstriktion av den afficerade pupillen, medan den normala pupillen ej reagerade alls. Det syntes föreligga en hypersensitivitet för kolinerg substans. Djurförsök hade visat att skada på ganglion ciliare efter en tid gav upphov till just detta fenomen [27].

I den omnämnda franska kasuistiken från 1926 spekuleras över denna bakgrund [22]. Intressant är beskrivningen (1929) av en man som utvecklade en Adies pupill efter att ha drabbats av en skottskada i huvudet med skada på ganglion ciliare [28]. Adie ansåg att skadan var belägen i det autonoma nervsystemet. Han jämförde den tröga pupillreaktionen vid ackommodation med tarmarnas rörelsemönster.

Obduktionsfynd gav bevis

År 1968 kunde Scheies teori bekräftas. Då beskrevs obduktionsfynden hos en patient med Adies syndrom [29]. Den toniska pupillen hade förelegat på höger sida. Man fann uttalad neuronal degeneration i ganglion ciliare på denna sida. Samma struktur på vänster sida befanns normal. Man tyckte sig även finna vissa morfologiska förändringar i medulla spinalis och anade en förklaring till reflexbortfallet.

Idag vet vi att det vid Adies syndrom föreligger en påtaglig degeneration i vissa dorsaltganglier, främst på lumbosakral nivå [30]. Elektrofysiologiska studier styrker att detta förklarar reflexstörningen [31, 32].

Vad är utlösande agens?

Etiologin är fortfarande okänd. Det har spekulerats över neurotropt virus, men utan framgång [33]. Likaså har man funderat över postinfektös immunologisk störning [34]. I ett arbete från 1914 nämns migrän som möjlig orsak [35]. Denna teori presenteras på nytt 1981 [36]. Misstanken baseras främst på att båda tillstånden ofta drabbar kvinnor i medelåldern.

Klinisk bild

Adies pupill är ett benigt tillstånd, som dock anses genomgå viss progress. Den engagerade pupillen är dilaterad, men tenderar över tiden att bli mindre. Tillståndet blir bilateralt hos ca 4 procent av fallen per år [37]. Vid slutstadiet, miotiska pupiller bilateralt, är den

yttrre likheten med Argyll Robertsons beskrivning störst. Adies pupill anses i sällsynta fall kunna var miotisk redan vid debuten [38]. Ca 80 procent av fallen uppvisar någon form av reflexbortfall [33]. Kombinationen Adies pupill och samtidigt reflexbortfall benämns Adies syndrom.

Då tillståndet kan vara symtomlöst är den verkliga prevalensen okänd. Adie hade dock tveklöst rätt i påståendet att det är tämligen vanligt. I större patientmaterial utgör kvinnorna ca 70 procent. Medelåldern vid debut är drygt 30 år. Tillståndet har också beskrivits hos barn [39]. Symtomen är ljuskänslighet och suddig syn.

Diagnos

En vid, ljusstel pupill med trög reaktion vid ackommodation är i princip liktydigt med Adies pupill. Diagnosen verifieras enligt Scheies metod, dvs påvisande av hypersensitivitet för kolinerg substans i låg koncentration. Vanligen används pilocarpin på 0,1 procent.

Tonisk pupill har i sällsynta fall konstaterats efter en herpes ophthalmicus-infektion eller efter trauma mot orbitan, men kan även uppträda familjärt [28].

Adies pupill uppfattas som en partiell parasympatisk denervation i ganglion ciliare eller dess efferenta fibrer, och är således en dysautonomi. Andra autonoma störningar kan uppträda samtidigt, främst postural hypotension [40] eller segmentell hypohidros (Ross' syndrom) [41].

Ingen kausal terapi

Det finns ingen kausal terapi. Solglasögon, lämpligt miotikum och läsglasögon kan vara till god hjälp. Man bör ge patienten en god information om tillståndet och dess benigna karaktär [42].

Adie – en studiebegåvning

William John Adie föddes den 31 oktober 1886 i hamnstaden Geelong några mil väster om Melbourne på Australiens sydkust. Han fick en kort skolgång i Flinders' School, men måste avsluta denna redan vid 13 års ålder för att hjälpa till att försörja familjen, emedan fadern dog 1899.

Denne magerlagde, allvarlige pojke – som William beskrevs av en barnomsksamrat – fick arbeta som springpojke och på kontor. En av hans arbetsgivare upptäckte ynglingens studiebegåvning och betalade för kvällskurser. William kunde därför 1905 avlägga mogenhetsexamen som privatist. Ett av ämnena var tyska, som han lärt sig främst genom täta besök hos gästande sjömän.

Det synes vara en slump att en praktiserande läkare i hemstaden, dr Arthur

South, inspirerade Adie till den medicinska banan [43].

Enkel biljett till England

Det vore naturligt att skaffa sig medicinsk utbildning i Melbourne, men detta var vid denna tid mycket dyrt. En farbroder i Boston, USA, ordnade så att William, 20 år gammal, löste enkel biljett för £ 19 med destination England.

Han hamnade snart i Edinburgh, och med hjälp av farbrodern och senare ett stipendium kunde William J Adie 1911 avlägga läkarexamen. Onkeln försökte locka honom till Amerika, men William trivdes i Storbritannien och skulle komma att tillbringa resten av sitt liv där.

Krig och kärlek

Tidigt väcktes hans intresse för neurologi. Han fick glädje av sina kunskaper i tyska genom fortsatt arbete i Berlin och München. Efter något år kom Adie till det sjukhus han skulle förbli trogen, The National Hospital for Nervous Diseases vid Queen Square i London.

Första världskriget bröt ut och Adie anmälde sig till tjänstgöring som fältläkare. Han hamnade i närheten av staden Mons i Frankrike och fick uppleva krigets alla fasor. Vid ett tillfälle utsattes hans förband för stridsgas, men tack vare att Adie intalade sina kamrater att placera tyg indränk i urin över näsa och mun kunde soldaterna räddas till livet.

Förutom sina sedvanliga läkaruppgifter på fältsjukhuset kunde Adie även studera vilka symtom olika skador på hjärna och ryggmärg gav. Det var för en neurolog i sanning tillämpad anatomi.

År 1916, under en permission, ingick Adie äktenskap med Lorraine Bonar, en flicka han mött i Edinburgh. De fick två barn, en son och en dotter.

Läkare i London

Efter krigsslutet återvände Adie till London och sitt arbete som neurolog vid The National Hospital. Han var även konsult vid Charing Cross Hospital och Royal London Ophthalmic Hospital. Adie ansågs vara en utmärkt kliniker och lärare, omtyckt för lysande falldemonstrationer. Otaliga historier berättar om hans förmåga att belysa vikten av anamnes och noggrant status som enda redskap för korrekt diagnos.

Adie var ingen frekvent skribent med tanke på hans stora kliniska erfarenhet. Han fick dock äran att, tillsammans med dr James Collier, ansvara för det neurologiska avsnittet i Prices »Textbook of practical medicine». Övriga publikationer rörde mest narkolepsi – en diagnos som under en tid i Frankrike gick under det taftologiska namnet »maladie d'Adie» – samt epi-

lepsi, multipel skleros och hypofystumörer.

År 1926 stod Adie på höjden av sin karriär. Han blev belönad av sitt universitet i Edinburgh med en guldmedalj och även upptagen som Fellow of the Royal College of Physicians.

På fritiden var han en hängiven ornitolog och lingvist.

SVIKTANDE HÄLSA

I 45-årsåldern började Adie få besvär av angina pectoris. Trots tilltagande symtom genomförde han länge sitt arbete. I början av 1935 tvingades han dock dra sig tillbaka från sin tjänst, endast 48 år gammal. Man hoppades snart få se honom åter på sjukhuset, åtminstone kapabel att genomföra sina berömda patientdemonstrationer [44]. Ödet ville dock annorlunda, och William John Adie avled den 17 mars 1935.

Adies storhet och popularitet förstås kanske bäst av de många och utförliga dödsrunor som följde, bl a i British Medical Journal och The Lancet [45-48]. I födelsestaden hade man inte glömt ynglingen som lämnade staden för att nå framgång på andra sidan jordklotet. Dagstidningen Geelong Advertiser skrev en lång nekrolog under rubriken »Geelong boy who made good in London».

LITTERATUR

1. Wolfe CP, Powell K. Adie's syndrome. Journal of Ophthalmic Nursing and Technology 1985; 4(1): 36-8.
2. Robertson DA. Four cases of spinal miosis, with remarks on the action of light on the pupil. Edinburgh Medical Journal 1869; 15: 487-93.
3. Hörnsten G. Startade debatten om »Argyll Robertson-pupillen» – säregat ögonstillstånd, ännu ej klarlagt. Läkartidningen 1986; 83: 2566-7.
9. Adie WJ. Pseudo-Argyll Robertson pupils with absent tendon reflexes. BMJ 1931; 1: 928-30.
10. Ware J. Observations relative to the near and distant sight of different persons. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 1813: 31-50.
16. Lowenstein O, Loewenfeld IE. Pupillotonic pseudotabes. Surv Ophthalmol 1965; 10: 129-85.
17. Adie WJ. Argyll Robertson pupils true and false. BMJ 1931; 2: 136-8.
18. Adie WJ. Tonic pupils and absent tendon reflexes: a benign disorder sui generis; its complete and incomplete forms. Brain 1932; 55: 98-113.
19. Adie WJ. Complete and incomplete forms of the benign disorder characterised by tonic pupils and absent tendon reflexes. Br J Ophthalmol 1932; 16: 449-61.
22. Weill G, Reys L. Sur la pupillotonie. Contribution à l'étude de sa pathogénie. Revue d'Oto-Neuro-Ophthalmologie 1926; 4: 433-41.
23. Holmes G. Partial iridoplegia associated with symptoms of other disease of the nervous system. Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom 1931; 51: 209-28.

26. Scheie HG. Site of disturbance in Adie's syndrome. Arch Ophthalmol 1940; 24: 225-37.
29. Harriman DGF, Garland H. The pathology of Adie's syndrome. Brain 1968; 91: 401-19.
30. Ulrich J. Morphological basis of Adie's syndrome. Eur Neurol 1980; 19: 390-5.
33. Thompson HS. Adie's syndrome: some new observations. Trans Am Ophthalmol Soc 1977; 75: 587-626.
34. de Castro Costa CM, Van Hees J, Do Vale DC. A hypothetical immune-mediated unifying mechanism for the Holmes-Adie syndrome. Arq Neuropsiquiatr 1988; 46: 198-200.
37. Tauboll E, Morland TJ. Adies syndrom. Tidsskr Nor Laegeforen 1987; 107: 2633-4.
39. Dutton GN, Paul R. Adie syndrome in a child: a case report. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1992; 29: 126.
42. Flach AJ, Dolan BJ. Adie's syndrome: a medical treatment for symptomatic patients. Ann Ophthalmol 1984; 16: 1151-4.
46. Obituary William John Adie. BMJ 1935; 624-5.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Magnus Carlsson, Medicinsk avdelning, Stensby sjukhus, N-2092 Minnesund, Norge.

KORTKLIPP



Screening för testikelcancer har inget bevisat värde

Det finns flera skäl till att det inte är motiverat med rutinmässig screening för att upptäcka testikelcancer. Prevalensen är låg, sjukdomen utgör inte något stort folkhälsoproblem och kostnaden för att genom screening i sjukvården upptäcka ett cancerfall blir oerhört hög. Självundersökning genom palpation har inte visats minska mortaliteten eller morbiditeten, och även om palpation har hög sensitivitet är både specificiteten och det positivt prediktiva värdet oacceptabelt låga.

Visserligen ökar incidensen av testikelcancer i många västländer, men tre-årsöverlevnaden för de drabbade har ökat dramatiskt de senaste 20 åren, från 10 till nära 90 procent, tack vare användningen av kombinerad kemoterapi.

Journal of Medical Screening 1996; 3: 2-6.

C-reaktivt protein markör för kardiovaskulär risk

Flera nyligen redovisade studier tyder på att koncentrationen av C-reaktivt protein (CRP) – en markör för inflammation – har samband med risken för kardiovaskulär sjukdom och också kan ge kompletterande information om prognosen för dem som har ischemisk hjärtsjukdom. Fynden tyder på att kroppens svar på inflammation kan spela en roll för vilken effekt olika riskfaktorer har på utvecklingen av ateroskleros.

Brittiska forskare har i en studie av drygt 300 män mellan 50 och 69 år, slumpmässigt valda från allmänpraktikers register, funnit ett samband mellan serumhalten av CRP och ansamlingen av riskfaktorer men också med koronarsjukdom enligt undersökning med EKG och en enkät om symtom på angina eller claudicatio.

Liknande fynd har gjorts i studier av kronisk, stabil ischemisk hjärtsjukdom respektive instabil angina. Patienter i den senare gruppen har klart förhöjd risk för hjärtinfarkt redan vid en CRP-koncentration över 3 mg/l och kraftigt förhöjd risk över 10 mg/l. De bör därför få intensiv medicinsk behandling, också revaskularisering bör övervägas. En annan högriskgrupp är de patienter med kronisk ischemisk hjärtsjukdom som har höga värden för såväl CRP som kolesterol och fibrinogen. I den gruppen torde kolesterolsänkning ha störst effekt.

BMJ 1996; 312: 1049-50, 1061-5.