

# Neuromuskulära sjukdomar är många men ovanliga

Förbättrat omhändertagande av patienterna och förlängd överlevnad har gjort neuromuskulära sjukdomar till en angelägenhet även för vuxenneurologer.

**BJÖRN LINDVALL**, med dr, överläkare, Muskelcentrum Örebro, neurokliniken, Universitetssjuk-

huset i Örebro  
bjorn.lindvall@orebroll.se

Neuromuskulära sjukdomar är ett samlingsbegrepp för ett stort antal sjukdomar. Gemensamt är en sjukdomsprocess som påverkar antingen framhornsceller i ryggmärgen, perifera nerver, övergången mellan nerv och muskel eller muskulaturen. Traditionellt brukar också multisystemsjukdomar som dystrophia myotonica och mitokondriella myopati räknas hit [1]. Sjukdomarna kan vara ärftliga eller förvärvade. Exempel på ärftliga sjukdomar är muskeldystrofier, ärftliga neuropatier och spinal muskelfatrofi. Bland förvärvade sjukdomar kan nämnas myasthenia gravis och juvenil dermatomyositis.

## Förekomst

Neuromuskulära sjukdomar hos barn är ovanliga. Antalet olika sjukdomar är mycket stort, men antalet patienter med en och samma sjukdom är litet. I en studie från Västsverige från 1999 anges den totala prevalensen bland barn till 63/100 000 [2]. En av de mer allvarliga är även en av de vanligaste, Duchennes muskeldystrofi, som drabbar 1 på 4 000 födda pojkar, vilket betyder att det årligen föds ungefär tolv barn i Sverige med denna diagnos. Många sjukdomar saknar fortfarande specifik genetisk beskrivning. Ett av världens främsta diagnostiska centrum, i Newcastle-upon-Tyne i England, redovisar i ett totalmaterial (både barn och vuxna) att så många som 25 procent av de patienter som man utreder inte får någon specificerad diagnos [3]. Många nya sjukdomar beskrivs varje år.

## Utredning och diagnostik

En del neuromuskulära sjukdomar noteras redan vid födseln. Ett barn med låg muskeltonus, andningsinsufficiens eller artrogrypos, dvs kontrakta ledfelställningar, antyder möjligheten av en kongenital neuromuskulär sjukdom. I barnåren kan försenad motorisk utveckling föranleda misstanke om sjukdom. Få ärftliga sjukdomar är associerade med värk eller smärta, men muskelkramp och smärta vid ansträngning är ett kännetecken vid metabola myopati.

Ett enkelt blodprov, P-CK (kreatininkinas), avslöjar muskelsönderfall, som vid muskeldystrofi. Samtidigt bör man komma ihåg att ett normalt CK inte utesluter neuromuskulär sjukdom. Vid många av de ärftliga myopatierna är CK normalt. En viktig del i utredningen är eventuell hereditet. Inom gruppen finns såväl dominant och recessivt som X-bundet ärftliga sjukdomar, men man ska inte heller glömma ett maternellt arv vid mitokondriella sjukdomar.

Neurofysiologiska undersökningar är indicerade för att skilja mellan myo- och neuropatier samt identifiera en neuromuskulär transmissionsrubning och påvisa myotoni. Muskelbiopsi, analyserad vid specialinriktat muskellaboratorium, kan i många fall ge diagnos vid ärftliga sjukdomar och är

viktig vid inflammatoriska myopati, tex dermatomyositis. Genetiska analyser har blivit allt viktigare och används ofta som ett första steg i diagnostiken av misstänkt ärftlig muskelsjukdom. Än så länge kräver detta en specifik frågeställning, men inom några år finns tekniker som möjliggör en mer ospecifik genetisk screening.

## Duchennes muskeldystrofi

I Sverige räknar vi med att det finns ca 200–250 pojkar och män med Duchennes muskeldystrofi. Utvecklingen av behandlingen och omhändertagandet har resulterat i att en tidigare högst begränsad livslängd, ofta inte längre än 18–20 år, har förlängts. Från att ha varit en sjukdom som varit intressant enbart för barn- och habiliteringssläkare bör nu, i högsta grad, även vuxenneurologer intressera sig för sjukdomen.

Sjukdomen drabbar pojkar, då den är X-bundet ärftlig. Det betyder att modern är anlagsbärare. Symtom noteras oftast i 3–4-årsåldern då barnets motoriska utveckling stannar av. Barnet får svårt att resa sig från golvet och problem med att springa. Oftast ses pseudohypertrofiska vadmuskler, och vid provtagning är P-CK-värdet kraftigt förhöjt, ofta 100 gånger övre normalgränsen. Utredningen inbegriper såväl muskelbiopsi som genetisk analys. Ju tidigare man kan påbörja behandling med kortikosteroider, desto bättre effekt i form av förlängsammad sjukdomsprocess [4]. Trots behandling försämras patientens gångförmåga, och i 12–15-årsåldern finns behov av rullstol. I ett senare skede kan hjärtmuskeln engageras, med hjärtsvikt som följd. Därtill tillkommer andningsinsufficiens med behov av assisterad andning. Rekommendationer avseende regelbundna kontroller framgår av ett konsensusprogram [5] som tagits fram av skandinaviska experter.

## Dystrophia myotonica

Dystrophia myotonica [6] är en komplex sjukdom där inte bara muskulaturen är påverkad. Dessutom förekommer hjärtengagemang med arytmitendens, som kan kräva pacemakerbehandling även hos barn och ungdomar. Andningspåverkan, hormonella störningar, katarakt, mag-tarmproblem och påtaglig fatigue är andra vanliga symtom.

Sjukdomen kan vara kongenital eller debutera i barnåren, ungdomsåren eller i vuxen ålder. Ju tidigare debut, desto svårare och mer komplex symtombild och i regel sämre prognos.

## SAMMANFATTAT

**Neuromuskulära sjukdomar** är ett samlingsbegrepp för sjukdomar som engagerar framhornsceller i ryggmärgen, perifera nerver, övergången mellan nerv och muskel och muskelfibern. **Neuromuskulära sjukdomar** är ovanliga. Antalet sjukdomar är stort, men antalet patienter med samma sjukdom är litet. **Diagnostiken baseras** på klinisk undersökning, blodprov, muskelbiopsi, neurofysiologisk undersökning och, vid ärftliga sjukdomar, genetisk analys.

**Kausal behandling** saknas i dag för de flesta ärftliga sjukdomarna. Kortikosteroider används ofta i syfte att bromsa sjukdomsprogressen. **Genmodifierande** behandling är under utprovning men kräver kännedom om specifik bakomliggande mutation. **Konsensusprogram** med rekommendationer för uppföljning och omhändertagande finns för de största patientgrupperna. **Ett register** för ärftliga neuromuskulära sjukdomar finns och utvecklas vidare.

Sjukdomens namn antyder ett inslag av dels muskeldystrofi, med påverkan på ansiktsmuskler och distal muskulatur i armar och ben, dels myotoni. Myotoni innebär oförmåga att relaxera en kontraherad muskel, som oftast syns tydligast i handgreppet efter att patienten knutit handen och sedan försöker öppna den snabbt igen, eller vid perkussion över tenarmuskeln med reflexhammare. Myotoni saknas hos barn men kan bli ett problem efter 10 års ålder. Kongenital form talar för en allvarlig sjukdom [7], ofta kombinerad med olika typer av missbildningar och svåra kognitiva symtom. Debut i barnaåren innebär stora problem med kognitiva deficit, vilket påverkar skolgång och utbildning. Tidig uppmärksamhet på kognitiva funktioner är av vikt i omhändertagandet av dessa barn [8].

Sjukdomen är dominant ärftlig. Den bakomliggande genetiska orsaken är en ökning av antalet CTG-repetitioner i kromosom 19. För varje generation ökar antalet repetitioner om anlaget finns hos modern, sk antecipation. Det innebär att sjukdomens svårighetsgrad ökar för varje generation.

Specifik behandling saknas. Behandlingen är symtomatisk. Sjukdomens progress innebär att regelbundna kontroller är nödvändiga. Hos äldre barn och vuxna är årliga EKG-kontroller viktiga för att spåra uppkomst av arytmi. Asystoli är en vanlig dödsorsak hos dessa patienter. Övrigt medicinskt och socialt omhändertagande samt rekommendationer för kontroller framgår i konsensusprogrammet [9].

## Spinal muskelatrofi

Spinal muskelatrofi [10] är en recessivt ärftlig sjukdom som förekommer i flera former som klassificeras efter debutåldern. Dess kongenitala form, Werdnig–Hoffmans sjukdom, är mycket svår, och patienterna överlever oftast inte 1-årsdagen. Lindrigare former med debut senare kan innebära behov av rullstol och andra hjälpmedel, men många av dessa patienter lever i övrigt ett helt normalt liv. Kognitiv påverkan ses inte.

## Ärftliga neuropatier

Ett stort antal ärftliga neuropatier finns beskrivna. Vanligast är Charcot–Marie–Tooth (CMT) typ 1A, som ofta ses som medfödda fotdeformiteter och i vuxen ålder som tilltagande perifer muskelsvaghet och känselpåverkan. En specialvariant av sjukdomen är tryckkänslig perifer neuropati (HNPP), där patienten upplever förlamning, tex droppfot, efter att ha tryckt på peroneusnerven i knähöjd i sittande, eller ulnaris pares efter att ha suttit med armbågarna stödda mot bordet. Dessa sjukdomar kan debutera i alla åldrar men noteras framför allt hos ungdomar och vuxna.

## Juvenil dermatomyosit

Inflammatorisk myopati i form av juvenil dermatomyosit [11] är en förvärvad sjukdom som kan debutera i småbarnsåldern. Diagnos ställs på symtom, där muskelsvaghet och hudsymtom är karakteristiska, i kombination med en del laborativa undersökningar. CK-värdet är ofta förhöjt som tecken på muskelfibernedbrytning, och muskelbiopsi kan påvisa inflammation eller åtminstone immunologisk aktivitet i form av ett typiskt mönster visualiserat med immunhistokemiska inflammatoriska markörer. Behandlingen är i första hand kortikosteroider och andra immunsuppressiva medel och pågår i regel under lång tid. Prognosen får bedömas vara god, även om allvarliga fall med dålig prognos förekommer.

## Behandling och behandlingsförsök

Vi saknar i dag specifika behandlingsmöjligheter vid de flesta ärftliga neuromuskulära sjukdomar. Många av sjukdomarna har gemensamma kliniska symtom, som bör hanteras och behandlas symtomatiskt. Hit hör, förutom muskelsvaghet, tex andningsinsufficiens med andningspåverkan under sömn, hjärtsvikt, risk för arytmi och benskörhet. De senaste årens

mer aktiva omhändertagande har inneburit en påtagligt förändrad situation för patienterna. Överlevnaden är betydligt förlängd, och sjukdomar som tidigare endast rörde barnläkare har nu blivit en fråga för vuxenneurologer.

Intensiv forskning pågår kring riktad genetisk behandling vid Duchennes muskeldystrofi, och resultaten är lovande. Behandlingsförsöken består av dels sk exon-skipping, dels möjligheten att läsa över punktmutationer som innebär stoppkodon. Om försöken lyckas innebär det att behandling på sikt även kan erbjudas andra ärftliga sjukdomar med identifierad genetisk bakgrund.

Enzymsubstitution vid vissa metabola sjukdomar har på senare år visat sig kunna påverka symptomutvecklingen. Ett exempel är Pompes sjukdom, där brist på enzymet alfa-glukosidas kan ersättas med ett motsvarande framställt enzym [12]. Pompes sjukdom är extremt ovanligt i Sverige.

Kortikosteroider är en mer ospecifik behandling vid muskeldystrofier. Det är framför allt patienter med Duchennes muskeldystrofi som sedan början av 1990-talet erbjudits denna behandling, som visats fördröja sjukdomsutvecklingen.

Regelbunden kontroll av vitala funktioner genom årliga uppföljningar är grunden för ett bra omhändertagande. Rekommendationer för dessa uppföljningar framgår av skandinaviska konsensusprogram [5, 9, 13].

## Muskelregister

NMiS, ett register för neuromuskulära sjukdomar i Sverige, startade 2011. I en första version har registret fokuserat på dystrofinopati, dvs Duchennes och Beckers muskeldystrofi, men under våren 2013 lanseras också registreringsmoduler för flera andra diagnoser: dystrophia myotonica typ 1, limb-girdle-muskeldystrofier, facioskapulohumeral muskeldystrofi och spinal muskelatrofi. Målsättningen är att alla ärftliga neuromuskulära sjukdomar ska kunna registreras.

Syftet med registret är att ge vårdgivare stöd i omhändertagandet av patienter med neuromuskulära sjukdomar. Registret kan användas som en checklista för de åtgärder och kontroller som rekommenderas i de konsensusprogram som bildar underlag för registrets variabler. Andra syften är att identifiera patienter som kan passa för olika behandlingsstudier.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är medlem i expertgruppen för Pompes sjukdom, Genzyme AB.*

## REFERENSER

- Dubowitz V. Muscle disorders in childhood. 2nd ed. London: WB Saunders Co Ltd; 1995.
- Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood. A descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:1-9.
- Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol.* 2009;9(6):314-23.
- Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012; 31:9-15.
- Skandinaviskt State of the Art (SOTA) document om Duchennes muskeldystrofi. [http://nmisse.files.wordpress.com/2012/04/sota\\_dmd.pdf](http://nmisse.files.wordpress.com/2012/04/sota_dmd.pdf)
- Romeo V. Myotonic dystrophy type 1 or Steinert's disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;724:239-57.
- Krokmark AK, Ekström AB, Björck E, et al. Myotonic dystrophy: muscle involvement in relation to disease type and size of expanded CTG-repeat sequence. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47: 478-85.
- Ekström AB, Hakenäs-Plate L, Tulinius M, et al. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1 – a study on 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:982-90.
- Dystrophia myotonica (DM1). Skandinaviskt konsensusprogram. <http://nmisse.files.wordpress.com/2011/06/dm-konsensus-2010.pdf>
- Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008;371: 2120-33.
- Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(3):216-24.
- Schloser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/ Pompe disease. *Neurotherapeutics.* 2008;5(4):569-78.
- Skandinaviskt referensprogram för spinal muskelatrofi. <http://nmisse.files.wordpress.com/2012/04/smakons.pdf>