

Multipel epifyseal dysplasi

Viktigt med tidig diagnos för säker genetisk riskbedömning, förebyggande insatser och skademinskande behandling



KARL-HENRIK GUSTAVSON

professor emeritus, barnläkare och klinisk genetiker, avdelningen för klinisk genetik, Rudbecklaboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Multipel epifyseal dysplasi (MED) ingår i sjukdomsgruppen osteokondrodysplasier. Mer än 200 olika osteokondrodysplasier har beskrivits och indelats i 33 olika specifika diagnostiska grupper av International Working group on the Classification of Constitutional Disorders of Bone [1]. De olika skelettdysplasierna är var och en sällsynta men ses hos ca 4 av 10 000 nyfödda barn [2, 3]. MED beskrevs första gången 1937 av den svenske röntgenläkaren Seved Ribbing [4]. Det var en relativt lindrig form av sjukdomen. Svårare former beskrevs 1946 av engelsmannen Fairbank [5] och 1959 av svenske röntgenläkaren Per Ödman [6].

Multipel epifyseal dysplasi förekommer hos cirka en av 20 000 personer. Sjukdomsgruppen MED kan vara svår att avgränsa mot spondyloepifyseal dysplasi (SED).

Orsak till sjukdomen

Multipel epifyseal dysplasi beror på mutationer i arvsanlag som är viktiga för att broskvävnadens intercellularsubstans ska bildas och fungera normalt. Dessa gör att utvecklingen av ledbrosk och underliggande ben blir bristfällig och leder i sin tur till att ledbrosk bryts ned och att artros utvecklas [7, 8].

De mutationer som orsakar sjukdomen kan finnas i flera olika gener, vilka kodar för specifika proteiner i brosk- och benmatrix. Generna har beteckningarna *COMP* (som kodar för proteinet cartilage oligomeric matrix), *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* (som kodar för kollagen 9), *MATN3* (som kodar för proteinet matrilin-3) samt sulfattransportgenen *DTDST* [9]. Hos drygt hälften av de familjer där sjukdomen förekommer har den mutation som orsakar sjukdomen inte kunnat påvisas [9, 10].

Ärftlighet

Multipel epifyseal dysplasi ärvt vanligtvis autosomt dominant. Det innebär att om den ena föräldern har sjukdomen är risken, för såväl söner som döttrar, att ärva den 50 procent. De barn som inte fått den skadade genen som orsakar sjukdomen får inte sjukdomen och riskerar inte att föra den vidare. Figur 1 visar släkttavlan för en familj med MED i fem generationer.

Det finns också en mer sällsynt form av sjukdomen, som ger symtom från lederna redan i förskoleåldern. Flertalet av barnen hade sökt på grund av ledsmärtor, handfelställning och klumpfot [11]. Ärftlighetsgången vid denna sjukdomsform, som i flertalet fall beror på en mutation i sulfattransportgenen *DTDST*, är autosomt recessiv [12]. Det innebär att båda föräldrarna är friska bärare av anlaget för sjukdomen. Vid varje

graviditet med samma föräldrar finns 25 procents risk att barnet ärver sjukdomen.

SYMPTOM

Det är vanligt att personer med sjukdomen får ledbesvär redan under småbarnsåren, vilket kan visa sig i form av stelhet och smärta i höfter och knän, speciellt efter aktiviteter. Redan i småbarnsåldern har många med sjukdomen haft svårighet att gå, framför allt i trappor, har ej kunnat springa eller hoppa, har haft det besvärligt att resa sig från sittande, böja i knälederna och gå längre sträckor. Flertalet barn med MED har ej kunnat delta i skolgymnastiken. Besvären förvärras med åren, och alltsedan tonåren har flertalet med sjukdomen haft ständig molande värk, framför allt i knäna.

Sjukdomens symtom, förlopp och svårighetsgrad varierar mycket mellan olika familjer, men även mellan personer i samma familj. Redan i 30-årsåldern kan det finnas artrosförändringar som ger stelhet, smärta, minskad ledrörlighet och sviktande ledfunktion.

Framför allt drabbas knälederna, vilket kan göra att de låser sig och ger smärta. Med åren påverkas allt fler leder, framför allt höftlederna, fotlederna, axlarna, samt hand- och fingerleder. Förslitningarna och värken leder ofta till uttalad trötthet, muskelatrofi och nedsatt muskelfunktion samt osteoporos. Individer med samma mutation varierar ofta sinsemellan i symtom och röntgenförändringar.

I många familjer med sjukdomen har kvinnorna ofta en svårare och mer handikappande form av sjukdomen än männen. De flesta kvinnor med MED som är 35 år eller äldre har ofta haft symtom som föranlett artroskopi och/eller artroplastik. Ryggleden är oftast inte primärt påverkad. Många som lider av MED är kortväxta, men kortväxtheten är vanligtvis måttlig.

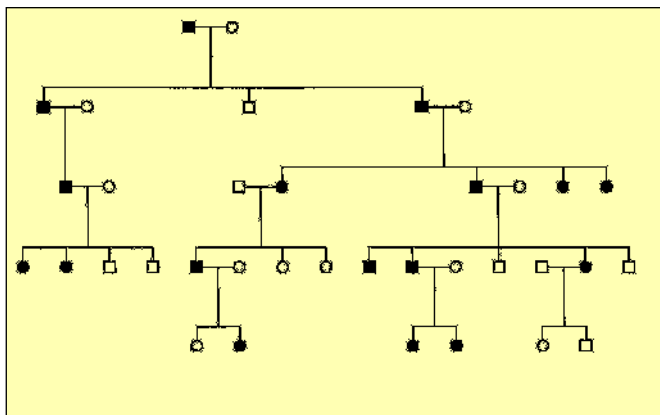
DIAGNOSTIK

Diagnosen ställs genom sjukhistoria och familjeanamnes, kroppslig undersökning och röntgenundersökning av skelettet. Röntgendiagnostiken kan ofta vara subtil, särskilt i vuxen ålder, och kan kräva granskning av specialist på området. En ny metod för undersökning med magnetkamera, kallad dGemric [13], kan hitta och mäta ledskadan vid artros innan den är synlig med vanlig röntgenundersökning. DNA-baserad diagnostik är möjlig om den mutation som orsakar sjukdomen i familjen påvisats [9].

SAMMANFATTAT

Multipel epifyseal dysplasi (MED) är en autosomt dominant ärftlig skelettsjukdom som kännetecknas av tillväxtstörning i rörbenens epifyser och progressiv osteoartrit.

DNA-baserad diagnostik för tidig diagnos av sjukdomen är angeläget för förebyggande insatser, behandling och genetisk riskbedömning.



Figur 1. Släkttavla för en familj med autosomt dominant nedärvd multipel epifyseal dysplasi i fem generationer. Fylld symbol = sjuk person; ofylld symbol = frisk.

Behandling/åtgärder

Det finns ännu inga läkemedel som hejdar sjukdomsprocessen, men mycket kan göras för att lindra smärter och stelhet, motverka felställningar och andra komplikationer samt kompensera för funktionsnedsättningar [14, 15].

Familjer som har barn med multipel epifyseal dysplasi behöver tidigt få kontakt med barnortoped samt med barn- och ungdomshabiliteringen, där olika yrkeskategorier med kunskap om funktionshinder arbetar i team. Arbetsterapeuten bedömer åtgärder för att barnet ska klara vardagliga aktiviteter såväl i förskola och skola som i hemmet och på fritiden. Sjukgymnasten ansvarar för bedömning, behandling och program för rörelseträning. De olika behandlingsinsatserna behöver samordnas för att bästa möjliga resultat ska kunna uppnås [16]. Information till förskola och skola om att barnet har MED är viktigt, eftersom man då kan anpassa skolmiljön till barnets behov och förutsättningar. Eftersom dessa barn ofta har nedsatt ledfunktion med rörelsesmärter utan att man i skolan observerat detta, har barnen många gånger betraktats som lata och sjäpiga.

Vuxna med sjukdomen behöver fortlöpande kontakt med ortoped, arbetsterapeut och sjukgymnast samt ibland också med vuxenhabiliteringen. Olika ortopediska operationer kan behöva göras för att begränsa förslitningen av lederna och bevara rörligheten. Ibland är det nödvändigt att ersätta en skadad led, till exempel höftleden, med en protes.

För att förebygga förslitningar är det viktigt att lederna avlastas. Personer med sjukdomen bör därför få information som liknar den som arbetsterapeut och sjukgymnast ger till reumatiker (ledskyddsundervisning). Vid graviditet bör kvinnor med sjukdomen kontrolleras inom specialistmödravården.

Yrkesvägledning kan ibland behövas liksom anpassningar av arbetsmiljön. Information och stöd fås från arbetsförmedling och försäkringskassa.

Tidig diagnos och bedömning av specialist viktigt

En tidig diagnos av sjukdomen inkluderande röntgenundersökning med bedömning av specialist inom området, DNA-analys, helst redan i förskoleåldern, är angeläget, så att barnet kan få tidig kontakt med barnortoped och barnhabilitering för förebyggande åtgärder och behandling. Om någon av föräldrarna har en dominant nedärvd form av sjukdomen är risken för barnet att drabbas 50 procent. Är genmutationen för MED identifierad möjliggör detta tidig diagnostik av sjukdomen och säker genetisk riskbedömning. Ortopediska operationer kan göras för att begränsa förslitningen av lederna och bevara rörligheten. Det kan bli nödvändigt att ersätta en skadad led med en protes.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). *Am J Med Genet* 2002;113:65-77.
- Gustavson KH, Jorulf H. Different types of osteochondrodysplasia in a consecutive series of newborns. *Helv Paediatr Acta* 1975;30:307-14.
- Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989;23:88-92.
- Ribbing S. Studien ueber hereditaere, multiple Epiphysenstörungen. *Acta Radiol* 1937; Suppl 34: 7-107.
- Fairbank HAT. Dysplasia epiphysealis multiplex. *Proc R Soc Med* 1946;39:315-7.
- Ödman P. Hereditary enchondral dysostosis: twelve cases in three generations mainly with peripheral location. *Acta Radiol* 1959;52:97-113.
- Lohmander S. Många vägar leder till artros. Kunskapen om riskfaktorer och sjukdomsmekanismer ökar snabbt. *Läkartidningen* 2002; 99:4480-3.
- Lohmander S. Forskning, framsteg och kontroverser kring artros. *Läkartidningen* 2002;99:4720-2.
- Jakkula E, Mäkitie O, Czarny-Ratajczak M, Jackson G, Damignani R, Susic M, et al. Mutations in the known genes are not the major cause of MED; distinctive phenotypic entities among patients with no identified mutations. *Eur J Hum Genet* 2005;13:292-301.
- Briggs MD, Chapman KL. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. Mutation review, molecular interactions and genotype to phenotype correlations. *Human Mutation* 2002;19: 465-78.
- Lachman RS, Krakow D, Cohn D, Rimoin DL. MED, COMP, multilayered and NEIN: an overview of multiple epiphyseal dysplasia. *Pediatr Radiol* 2005;35:116-23.
- Ballhausen D, Bonafé L, Terhal P, Unger SL, Bellus G, Classen M, et al. Recessive multiple epiphyseal dysplasia (rMED): phenotype delineation in eighteen homozygotes for DTST mutation R2279W. *J Med Genet* 2003;40:65-71.
- Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia using delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1987-92.
- Petersson I. Läkemedel kompletterat till annan smärtt lindring vid artros. *Läkartidningen* 2002;99: 4647-50.
- Roos E. Fysisk aktivitet kan påverka tidig artros. Både styrke- och konditionsträning ger smärtt lindring och bättre funktion. *Läkartidningen* 2002;99:4484-9.
- Gustavson KH. Multipel epifyseal dysplasi, MED. Kunskapsöversikt i Socialstyrelsens Databas Små och mindre kända handikappgrupper: <http://www.sos.se/smkh/2005-29-193/2005-29-193.htm>. Dokumentation 2005-11-29.