

DYSTROFIA MYOTONIKA TYP 1

Den vanligaste muskeldystrofin

HOS VUXNA

Diagnostik och uppföljning av vuxna patienter med dystrofia myotonika typ 1 (DM1) är en utmaning för sjukvården – dels på grund av den stora variationen i svårighetsgrad och det faktum att symtomatologin innefattar ett stort antal olika organsystem – dels och kanske främst på grund av att patienterna inte själva förstår problematiken och vikten av regelbunden uppföljning. I denna artikel av **Christopher Lindberg**, docent och överläkare vid Neuromuskulärt Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ges en överblick av denna ärftliga multiorgansjukdom.

Dystrofia myotonika typ 1 (DM1) är en sjukdom som beskrevs 1909, bland annat av Steinert, och som därför tidigare kallats "Steinerts sjukdom". 1992 kunde man visa att DM1 orsakas av en trinukleotidexpansion i en icke-kodande del av DMPK-genen på kromosom 19q13.2-13.3. Kring millennieskiftet beskrevs ytterligare en muskeldystrofisk sjukdom med myotoni, som fick benämningen dystrofia myotonika typ 2 (DM2). Denna är orsakad av en mutation i CNBP-genen (tidigare benämnd ZNF9-genen). Detta är således en annan sjukdom, men det finns många likheter mellan DM2 och DM1.

DM1 är den vanligaste muskeldystrofin hos vuxna men förekomsten är mycket geografiskt varierande; i Sverige finns lokala anhopningar bland annat i Norrbotten. Det finns två prevalensundersökningar i Sverige: Örebro län har en rapporterad prevalens på 19/100.000 och i stort sett samma pre-

valens, 18/100.000, har vi funnit bland vuxna i Västra Götaland. Detta innebär att vi följer 230 vuxna med DM1 på Neuromuskulärt Centrum (NMC), Neurologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

DM1 en systemsjukdom och inte en renodlad muskelsjukdom. Det finns de som anser att DM1 är den av alla sjukdomar som har den största spridningen av organmanifestationer! Således har patienter med DM1 anledning att ha kontakt med vårdpersonal inom många områden och inte endast inom neurologin.

ETIOLOGI

DM1 är en ärftlig sjukdom som nedärvs autosomt dominant. Nymutationer är troligen mycket ovanliga vilket innebär att en individ med sjukdomen alltid har ärvt anlaget från någon av sina föräldrar.

”DM1 är den vanligaste muskeldystrofin hos vuxna men förekomsten är mycket geografiskt varierande”



Normalt har en person upp till 35 CTG-upprepningar. Mellan 36 och 49 utgör en så kallad premutation, som inte ger sjukdom, men som anses kunna expandera till en fullmutation på 50 CTG-upprepningar eller fler hos någon av nästkommande generationer. Fenomenet med expansionen från generation till generation kallas antecipation och förklarar varför en lindrigt sjuk person kan få ett barn med svår form av sjukdomen (kongenital DM1, se nedan). Ökningen av expansioner är störst från mor till barn. Statistiskt sett ger en ökning av CTG-upprepningarna en svårare sjukdom, men överlapp finns, varför storleken på CTG-upprepningar inte kan användas för att i detalj prognostisera sjukdomen. De med 50 till cirka 200 CTG-repetitioner har som regel en lindrig sjukdom, medan de med den svåra kongenitala formen ofta har 1.000 till 3.000 CTG-repetitioner. CTG-expansionen transkriberas till mRNA i form av CUG-expansion. CUG-expansionen bildar ”hårnålsstrukturer”. Dessa har egenskapen att fånga in proteinet Muscleblind-like 1 (MBNL1) som har betydelse för splitsning (splicing) av flera olika gener. Expanderat CUG och MBNL1 ansamlas i cellkärnan som ”foci” och är toxiskt genom att MBNL1 ej kan fungera. Detta anser man är förklaringen till att ett genetiskt fel ger upphov till multipla organmanifestationer: felsplitsning av CLCN1 ger myotoni, av BIN1- respektive dystrofin-genen ger myopati och av insulinreceptorn leder till glukosintolerans. Felsplitsning av SCN5A-genen leder till ökad risk för hjärtretledningsstörning.

DM1 indelas i fyra olika former baserat på ålder för första symtom:

- Kongenital DM1: Symtom i form av muskelsvaghet redan vid födseln eller inom första levnadsåret.
- Barndomsformen: Symtomdebut efter 1 års ålder men innan 10 års ålder.
- Klassisk eller vuxenformen: Symtomdebut efter 10 års ålder, vanligen i tonåren och oftast före 30–40 års ålder.
- Sent debuterande eller mild form: Debut av symtom ofta efter 40–50 års ålder – hit räknas också personer i denna åldersgrupp utan symtom men med en CTG-expansion över 50.

KLINIK – SYMTOMATOLOGI

Spannet på kliniska symtom och deras svårighet är mycket stor. DM1 är en progressiv sjukdom, vilket innebär att spektrumet av organmanifestationer samt deras svårighetsgrad ökar med tiden. Se sammanfattning i Faktarutan.

Diagnostik: Diagnosen ställs idag med en DNA-analys av blod. Vid misstanke på DM1 är andra neuromuskulära utredningar egentligen överflödiga: Elektromyografi (EMG) kan visserligen påvisa myotoni, muskelbiopsin visar en ospe-

cifik myopatibild och kreatinkinas (CK) kan vara normalt eller lätt förhöjt.

Prognos: DM1 är progressiv och för de med barndomsformen och klassiska formen är medelöverlevnaden 55 år och dödsorsaken ofta antingen kardiell eller andningsrelaterad.

”Det finns idag 2016 inte någon botande eller bromsande behandling, men mycket kan göras för att förhindra komplikationer och följder av sjukdomen.”

UPPFÖLJNING OCH BEHANDLING

Det finns idag 2016 inte någon botande eller bromsande behandling, men mycket kan göras för att förhindra komplikationer och följder av sjukdomen. På NMC har vi ett uppföljningsprogram som syftar till att identifiera och behandla medicinska risker och söka motverka sociala konsekvenser av sjukdomen. Detta bygger till väsentliga delar på det Skandinaviska konsensusprogrammet (State of the Art-dokument).¹

Vid nydiagnos av DM1 är det många bedömningar/undersökningar som blir aktuella. Bedömning av vårt neuromuskulära team med läkare, sjuksköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator, och vid behov bedömning av neuropsykolog, dietist och logoped. EKG görs på alla patienter, som även remitteras till kardiolog för ultraljud och 24 timmars bandspelar-EKG. Uppföljning sker sedan varje år på NMC: Vartannat år med besök hos neuromuskulära teamet och vartannat år kommer patienterna till sjuksköterskemottagningen. Vid behov skrivs en remiss till lungkliniken, exempelvis vid tecken på underventilering.

GENETISK VÄGLEDDNING

En av de kanske viktigaste åtgärderna som blir aktuell i samband med diagnosen av en patient med DM1 är en genetisk vägledning. Denna börjar alltid med att man ritar ett släkträd. Målet är att erbjuda diagnostik till alla i släkten som man förstär kan ha en risk att bära på sjukdomen. Det är här mycket viktigt att påpeka att symtomfrihet hos en individ inte innebär att denna inte har sjukdomsanlaget! DNA-prov för att påvisa eller utesluta CTG-expansionen är den metod som är aktuell. Alla med påvisad expansion (>50 CTG-repetitioner) bör erbjudas uppföljning – och då är det absolut viktigaste en kardiell uppföljning avseende AV-block. Information om möjlighet till prenataldiagnostik i form av corionvillibiopsi i graviditetsvecka 11–12, vilken är den bästa metoden under pågående graviditet. För många är det möjligt att erbjuda alternativet med preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD).

KLINISKA SYMTOM VID DM1

MUSKELSVAGHET

- Vid kongenital DM1 ofta svår muskelsvaghet vid födseln – "floppy infant" – inklusive andning och sugfunktion.
- Ansikte inklusive *m. masseter* och *m. temporalis* (ofta synlig atrofi). Vid kongenital DM1 är det inte ovanligt att patienten inte alls kan bita ihop och således går med öppen mun. Svaghet i *m. frontalis* ger oförmåga att rynka pannan.
- Ptos ofta relativt lindrig och symmetrisk.
- Svaghet i *m. sternocleidomastoideus* uppstår tidigt, dock är det sällan patienten har uppmärksammat detta.
- Extremiteter – först och mest drabbas distal muskulatur – händer och fotbladslyftare.
- Proximal muskulatur i nedre och övre extremiteterna drabbas senare, och kan progrediera till svår svaghet medförande behov av rullstol.
- Andningsmusklerna kan drabbas: svaghet i diafragma leder till minskad vitalkapacitet och myotoni i diafragma i kombination med svaghet i buk- och bålmskler leder till en svag hoststöt.
- Dysartri uppstår p.g.a. engagemang av muskler i gom, svalg, käke, tunga och ansikte.

MYOTONI

- Orsakas av jonkanalstörning i muskelfibermembranet.
- Kan debutera flera år före muskelsvagheten.
- Kliniskt märkbar främst i händerna och i tungan.
- Sällsynt med kliniskt märkbar myotoni i andra muskler.
- Påvisas genom observation av patientens oförmåga att snabbt släppa handgreppet efter kontraktion eller genom perkussion av tenarmuskulaturen då man ser en tonisk 3–5 sekunder kontraktion av adductor pollicis brevis.
- Myotonin är inte smärtsam och den minskar efter muskelaktivitet – "uppvärmning".

CNS-ENGAGEMANG – MENTAL PÅVERKAN

- Vanligt – för många det största hindret att fungera i samhället.
- Vid kongenital DM1 föreligger nästan alltid mental retardation och i vissa fall en autismspektrumstörning.
- Barndomsformen upptäckts ofta i skollåldern genom en kombination av kognitiv nedsättning och avvikande beteende – ouppmärksamhet, ointresse, trötthet, läs-skrivsvårigheter.
- Trötthet – såväl en sömnhetströtthet som kognitiv trötthet/fatigue.
- För patienter med den klassiska formen är det främst trötthet, apati och dysexekutivitet som är begränsande.

- Vid den milda/sent debuterande formen är det ovanligt med kognitiv påverkan.

- Kognitiv nedsättning. Är långsamt progressiv.
- Speciella personlighetsdrag. Är vanligt och de vanligaste symtomen är apati, ångest, bristande uthållighet – dysexekutivitet och undvikande personlighet.

HJÄRTA

- Det finns rapporter om hjärtpåverkan från cirka 10 års ålder.
- Vanligt med progressiv retledningsstörning:
- AV-block.
- Skänkelblock.
- Bradykardi.
- Arytmier.
- Normalt EKG utesluter inte att plötslig arytm kan uppträda, men risken för allvarlig arytm ökar om vilo-EKG eller bandspelar-EKG visar patologi.
- Pacemakerbehandling är en vanlig åtgärd – 20% av våra patienter har pacemaker! För vissa är en inopererad defibrillator aktuellt.

MAG-TARMKANALEN

- Vanligt och för vissa patienter det allra största bekymret!
- Besvär liknar colon irritabile – IBS.
- Diarré.
- Förstoppning.
- Buksmärtor.
- Pseudoobstruktion.
- Sväljsvårigheter – kan vara livshotande!

ÖGON

- Subkapsulär bakre katarakt.
- Det första symtomet för många med vuxen- eller sent debuterande formen.

ENDOKRINOLOGI

- Nedsatt glukostolerans – endast sällan diabetes typ 2.
- Primär hyperparatyroidism.
- Hypotyreos.
- Hypogonadism.

“Alla med påvisad expansion (>50 CTG-repetitioner) bör erbjudas uppföljning – och då är det absolut viktigaste en kardiell uppföljning avseende AV-block.”

FORSKNINGSPROJEKT HOS VUXNA MED DM1 VID NMC

Vid NMC har vi sedan drygt 15 år en pågående forskning om DM1. Vi har intresserat oss för flera kliniskt viktiga frågeställningar. Detaljerade neuropsykologiska undersökningar har bekräftat förekomsten av kognitiv nedsättning hos patienterna och deras mycket speciella personlighetsprofil. Vi har vidare som första forskargrupp gjort ryggvätskeundersökning och kunnat visa att patienterna har en viss ökning av tau-protein men, till skillnad mot alzheimerpatienter, inte någon ökning av fosfo-tau. Vi har vidare påvisat att de har en oförmåga att identifiera negativa ansiktsuttryck, vilket vi bedömer är ytterligare en negativ faktor i deras bristande sociala interaktioner.

DM1-patienterna har nedsatt muskelstyrka och balans och en ökad fallrisk. Balansträning påverkar inte denna risk i någon större utsträckning. Vi har som första grupp beskrivit effekterna av överviktskirurgi på en patient med DM1. Vi har preliminära data som talar för en hög förekomst av DM1 i Västra Götalandsregionen (230 fall motsvarande 18/100.000 vuxna), och att det ofta dröjer ett 10-tal år från första symtom till diagnos.

Vi kommer de närmaste åren att fortsätta vårt arbete med att karaktärisera DM1-patienterna, bland annat vad avser olika organmanifestationer för att få svar på frågor om det är en jämn försämring av muskelkraften över tid, om det finns skillnader mellan män och kvinnor, samt om andra parametrar såsom nivåer av D-vitamin och av könshormoner bidrar till försämringstakten. Vi kommer att ytterligare studera förekomsten av fetma och övervikt och specifikt studera patienter som är aktuella för och genomgår överviktskirurgi. Vi kommer också att göra långtidsuppföljningar av de patienter som vi har studerat tidigare avseende kognitiv funktion och gång och balans, för att se på prognosen. Ett stort kliniskt problem är patienternas oföretagsamhet – även om de fysiskt skulle kunna utföra olika moment, till exempel i hemmet, så blir de inte gjorda. Vi planerar att genom att använda ett självskattningsformulär försöka få patienterna själva identifiera områden som de anser viktiga att klara bättre, och sedan se om vi kan coacha patienterna till en bättre rutin i sin vardag.

GENMODIFIERANDE BEHANDLING PÅ DEN INTERNATIONELLA FORSKNINGSFRONTEN!

Flera stora internationella grupper arbetar intensivt med att ytterligare karaktärisera patienterna och hitta reliabla och valida mått på sjukdomens svårighetsgrad och inverkan på patienternas funktion.

Störst förhoppningar vad avser sjukdomsmodifierande behandling ställs på de studier som pågår där man studerar effekten av så kallade antisense oligo-nukleotider, vilka är cirka 25 baser långa och komplementära till CUG-expansionen. Dessa fäster på ”hårnålsstrukturerna” och medger en nedbrytning av dessa vilket leder till att MBNL1 kan frigöras och därigenom korrigera splitsningsdefekterna. Fas 1- och 2-studier har visat positiva resultat och i februari 2015 inkluderades den första patienten i en amerikansk multicenter fas 3-studie.

SAMMANFATTNING

Det finns uppskattningsvis 1.300–1.500 patienter med DM1 i Sverige. Eftersom DM1 är en multiorgansjukdom är det viktigt att kunskapen om sjukdomen är spridd inom sjukvården, såväl inom primärvården som inom många specialiteter. Korrekt diagnos och strukturerad uppföljning förbättrar överlevnad och motverkar komplikationer och är grunden för genetisk vägledning och eventuell prenataldiagnostik. Lovande studier pågår där syftet är att motverka inverkan av CTG-expansionen med förhoppningen att kunna minska sjukdomens manifestationer.



CHRISTOPHER LINDBERG

Docent och överläkare, Neuromuskulärt Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
christopher.lindberg@vgregion.se

REFERENSER:

1. Dystrophia myotonica (DM1), Skandinaviskt konsensusprogram, 2010. Version 3 2010-01-07. http://www.regionorebrolan.se/files-sv/uso/kliniker_enheter/neuro/dm%20koncenesus%202010.pdf:

