

Minnesanteckningar SNEMA möte Karolinska Universitetssjukhuset 2015-03-11

Kronisk idiopatisk axonal polyneuropati - en tänkbar etiologi.

Kristin Samuelsson, Neurologen, Karolinska Universitetssjukhuset

Cirka 10-25% av patienter med grovtrådsneuropati har en kronisk idiopatisk axonal polyneuropati (CIAP). CIAP debuterar vanligtvis i sjätte årtiondet med en smygande debut med övervägande sensoriska symtom symmetriskt från benen (ca 45 % av patienterna får även symtom från händerna). Domning och stickningar är vanligt antingen med eller utan smärtor. Man kan ha distal svaghet, men även om patienterna ofta har motoriska avvikelser på elektroneurografen är det vanligt att de motoriska symtomen är lindriga. Vid CIAP är det vanligt med fintrådsengagemang. Nästan 70 % av patienterna med CIAP i en holländsk studie hade smärta av varierande svårighetsgrad och intensitet (Erdmann et al, 2010). Två tredjedelar av dessa patienter bedömdes ha neuropatisk smärta. Patienter, vars sjukdom debuterar tidigt (före 65 års ålder) och har en förhållandevis snabb progresstakt, får en större funktionsnedsättning än de patienter vars polyneuropati debuterar senare. (Vranken et al, 2002). I en holländsk studie med klinisk 5-årsuppföljning fann man att ca 30 % av patienter med CIAP utvecklar behov av gånghjälpmedel (i första hand käpp) (Notermans et al. 1994). Flera studier har visat att patienter med CIAP har nedsatt livskvalitet, bla Jonas Lindhs svenska studie publicerad 2011.

En tänkbar orsak till CIAP är störd mikrocirkulation i vasa nervorum i PNS. Incidensen av CIAP ökar med stigande ålder och man har funnit en korrelation till förekomst av metabola riskfaktorer såsom nedsatt glukostolerans (Smith AG et al 2004, 2006, 2008, Sumner CJ 2003) och höga triglyceridnivåer i blod (Hughes RAC et al 2004). Även senare publikationer har påvisat en association mellan metabola syndromet och CIAP. I en holländsk publikation fann man att 55 % av patienter med CIAP hade metabola syndromet jämfört med 34 % av kontrollerna. Hos patienter med en smärtsam övervägande sensorisk CIAP var siffran 62 % (Visser et al 2013). I en prospektiv italiensk studie fann man ökad risk att utveckla CIAP hos patienter med perifer kärlsjukdom (Baldereschi M et al, 2013). Den klassiska polyneuropatin vid diabetes ger en liknande bild som CIAP kliniskt, neurofysiologiskt och histologiskt. Mikroangiopatiska förändringar såsom förtjockning av basalmembran i suralislervbiopsi hos patienter med diabetes är väldokumenterat. Man kan förvänta sig liknande fynd vid CIAP. Det finns en publicerad holländsk studie som tyder på det, men bekräftande studier saknas.

Metabola myopatier, lönar det sig att utreda?

Martin Engvall, Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset

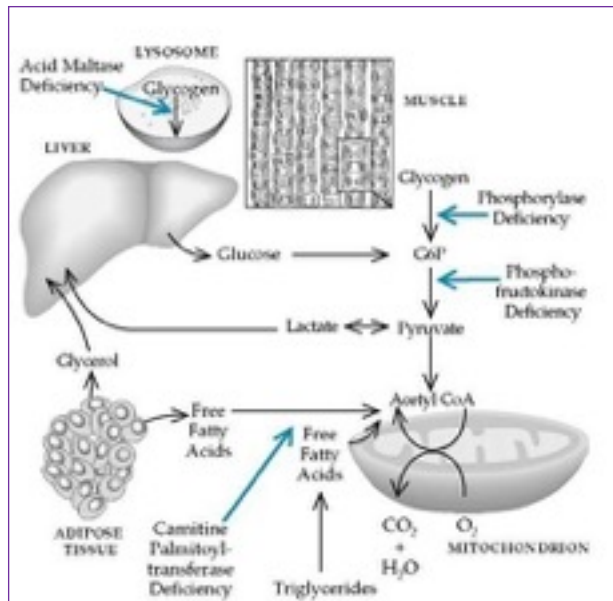
Patienter med misstanke om metabol myopati är en svårutredd grupp.

50% av personer med metabol myopati får aldrig en diagnos.

För att diagnostik skall lyckas behövs det en klinisk selektion/fenotypning av patienterna på basis främst av anamnesen.

Tummregler:

- Glykogenoser (svårigheter med nedbrytning av Glykogen) ger ofta en fix muskelsvaghet, tex POMPE.
- Glykolydefekter (svårigheter med nedbrytning av glukos) ger intermittenta symtom, oftast ansträngningsutlösta, samt hemolys som beror på en enzymstörning distalt om glykogen.



Genom att fråga hur lång efter start av löpning myalgi uppträder, kan man giss ifall det gäller en glykolydefekt eller betaoxidationsdefekt (svårigheter med nedbrytning av fett).

Energiomsättning vid löpning:

Avstånd	Substrat
100m	ATP + kreatinfosfat
800m	Aerob glykolys
1500m	Anaerob glykolys
Maraton	Fett oxidation

Varför utreda vid misstanke om metabol myopati?

- Kan ge kostråd
- Kan ge råd om att undvika viss typ av fysisk aktivitet (tex löpning)
- Kan behandla en andel, med tex vitaminer (riboflavin)
- Kan undvika överdiagnostik
- Kan ge genetisk rådgivning
- Kan ge råd vid planering av graviditet /förlossning

Vilka lönar det sig att utreda

- Debut av symtom <10-15åå
- Interiktal CK stegring
- Muskelbiopsi visat ökad inlagring av glykogen, fett, eller förekomst av ragged-red fibrar
- Hemolys
- Rhabdomyolys

Vilka lönar det sig inte att utreda?

- Ej tidig debut
- 40-50 årig person med ansträngningsutlöst myalgi, muskelkramper, mjölksyrekänsla, abnorm muskulär uttröttbarhet (neg MG utredning)
- Normal CK
- Ingen hemolys
- Normal muskelbiopsi

Utredning:

- Non-ischemisk forarmtest: Mäter laktat och ammonium vid handarbete [för glykolysdefekter]. På Karolinska görs denna analys på Fyslab.
- Plasma-acyl carnityn (fastevärde) [för fett oxidationsdefekter]
- Plasma-karnityn [för karnitynbrist]
- Specifik enzymanalys, tex för POMPE, VLCAD...
- Muskelbiopsi: inlagring av glykogen, fett...?
biokemisk analys av ATP produktion /mitokondriefunktion
- MRT/MRS med fosfatisotoper
- Genetik: Helixom /helgenom sekvensering är snabb, men dyr (ca 20.000 kr per analys)
Vid helixom sekv. screenas enbart för de ca 600 gener kända för metabola myopatier
Viktig med bra bioinformatics tex SCOUT

Nationell screening for metabola rubbningar:

Nyföddhetscreening av 24 medfödda metabola tillstånd på CMMS, varav de flesta har med fettoxidationsdefekt att göra.

Utfall av screening sedan 2010: 77 barn testats pos av 115.000 screenade barn/år
MCAD, VLCAD, LCHAD, CPT, CPT2, MADD

Fall 1:

Pojke född 1994 med ansträngningsutlösta muskelkramper +myalgi sedan barndomen

Symtom uppträder 1-2 min efter start av fysisk ansträngning

CK>1000

Myoglobinuri

Ingen interiktal muskelsvagh

att inta glukos före träningspass mildrar symtomen

Muskelbiopsi ua inkl för myofosforylas och myoadenylatdeaminas

Mutationsanalys för fosfofruktokinas: Ingen mutation

Helixomsekvensering gav diagnosen: Mutation av PHKA1 genen på X-kromosom talande för GSD9

Fall 2:

Tvillingsystrar med myalgi, rhabdomyolys och sek njursvikt i samband med maraton

Muskelbiopsi: Ökad fettinlagring

P-Karnitin sänkt talande för defekt i nedbrytningsförmåga för fett

CPT II mutation saknades

Diagnos: VLCAD brist (beta oxidationsdefekt)

Fall 3:

Man född 1965

Under flera år myalgi + Limb-Girdle svagh

ENeG visade PNP

CK: Måttligt stegrad

Muskelbiopsi: Ökad fettinlagring

P-karnityn: Stegrad

Diagnos: misstanke Multiple Acyl-CoA dehydrogenasbrist MADD, trots neg mutationsanalys

Beh: Bra svar på Riboflavin som ledde till normalisering av P-karnityn och förbättring av samtliga symtom utom PNP

Patientfall

1. Håkan Askmark från Uppsala Akademiska Sjukhuset:

Terapieresistent sero-pos generaliserad Myasteni som svarat positiv på HSCT. Follow-up tid hittills kort (ca 2 år).

Fallet presenterades i detalj.

HSCT hittills ej prövad vid MG internationellt.

Med vägledning av det presenterade fallet, diskuterade deltagarna i mötet ifall man skall testa HSCT vid fler liknande fall av MG, och vilka övriga terapier bör ha prövats mot MG innan HSCT kan bli aktuell.

2. Rayomand Press, Humberto Gonzales (neurofysiolog och neurolog), Hasan Balcin (neurolog och ST inom neurofysiologi) fr Karolinska:

Man med progressiv svaghet distalt symmetriskt i benen och händerna. Utvecklat muskelatrofier, gång med rullator inom rel kort tid. Bedömd som misstänkt PSMA (ALS) efter neurofysiologisk undersökning på hemorten. Kompletterande utredning på Huddinge visar snarast en övervägande demyeliniserande neuropati med multipla konduktionsblock, men även förlängd MEP. Pat svarade enbart marginellt på en 3 mån beh med IVlg, dock startades beh först ca 3½ år efter symtomdebut). Ultraljud av medianus och ulnaris nerver visade flera områden med fokal förtjockning, vilket motsvarade områden med elektrofysiologiskt konduktionsblock.

Diagnos: MMN alt motorisk dominant CIDP, sent stadium förklarar terapieresistens.

Förslag: Beh försök med steroider för att diffa MMN mot CIDP?

Gruppen diskuterade vidare tillämpningsområde för perifer nerv u-ljud för att differentiera CIDP/ MMN från CMT.

ALS An epidemiological perspective

Fangfang, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Statistisk (MEB), Karolinska Institutet

ALS har en universal incidens på 2-3/10⁵

Vanligaste debutålder: 70-79

Incidens av ALS tycks sakta håller på att öka

I Sverige ses fn. ca 400 nya fall/år

Kända riskfaktorer för ALS: ålder, manligt kön, hereditet för ALS

Föreslagna riskfaktorer för ALS, bl.a fysisk aktivitet, "Atheletic background"

Studie fr Italeien som rapporterat ökad incidens av ALS bland fotbollsspelare

Hur förklara?

Hypotes: Föregående upprepade skalltrauma, mikrotrauma, användning av droger eller ogräsmedel.

Studie: av 12 idrottarhjärnor som hade donerats till forskning hade 3/12 TDP43 patologi indikerande av subklinisk ALS

Bland 4000 ALS patienter som studerats i Svenska Patientregistret, kunde dock inga sjukvårdskontakter för föregående skalltrauma konstateras.

Fangfangs studie: Incidens av ALS bland Vasaloppdeltagare

Något större risk att insjukna i ALS hos vasaloppdeltagare med kortare "finishing time" än långsammare skidåkare

Studie vid mönstring:

För män: Högre BMI i ungdomen korrelerar med lägre risk att senare insjukna i ALS

"Physical fitness" före 45åå, korrelerar med ökad risk för att senare utveckla ALS

För kvinnor verkar kurvan BMI vs. risk för ALS vara U-formad:

- BMI 0-27: negativ korrelation, precis som hos män
 - BMI 27 och uppåt: Positiv korrelation, dvs ökad risk för ALS med stigande BMI
- Pre-symtomatiska SOD1 mös (djurmodell för ALS) har låg BMI redan kort tid efter födelsen

Komorbiditet vid ALS och dess inflytande på förlopp av ALS:

- Typ II, diabetes senarelägger debut av ALS med i genomsnitt 4 år (publicerat)
- Typ I, diabetes: ökad risk för senare insjuknande i ALS

Hyperkolesterolemi i yngre år: ökad risk för insjuknande i ALS
Efter utveckling av ALS är det vanligt med hypokolesterolemi

Orsaken till att låg BMI i unga år ökar risk för senare utveckling av ALS är oklar:
Hypermetabolism? Muskel mitokondriell dysfunktion?

MG registret, användbarhet för en Mabthera studie för nyinsjuknande

Fredrik Piehl, Neurologen, Karolinska Universitetssjukhuset

MG registret som varit igång sedan 2011 används nu vid 10 kliniker i landet, med totalt 566 patienter av en beräknad total nationellt prevalens på 2500. Täckningsgraden i Stockholms läns landsting ligger på 83%.

MG registret skulle kunna agera som bas för randomisering av patienter i studier berörande MG.
En sådan studie föreslås vara Mabthera som induktionsbehandling vid nyinsjuknande i MG.

Prevalensen av MG i Sverige har undersökts i Swedish Population-based Myasthenia study (ansvarig bla Fangfang).

Resultat: Prevalens 24.8/10⁵

Komorbiditet vid MG: även för SLE, Polymyosit, Addison

MG patienter bär på "autoimmuna" HLA typen HLA-B8-DR3

Mabthera används på ett antal neurologiska kliniker i landet mot främst RR-MS

Publicerade studier om Mabthera beh vid MS omfattar hittills enbart ca 580 patienter. Robust publicerad evidens för effekt av Mabthera vid MS saknas, även fast vi kliniker är övertygade om att vi ser en pos effekt.

Olika doser har publicerats vid MS:

1000mg x2, med 14d mellanrum var 6:e mån

1000mg x 1, var 6:e månad

100mg x 1, var 6:e månad

Vid MG finns det ett fåtal studier som visar effekt av Mabthera vid MG.

Effekten tycks vara tydligare vid MUSk-pos MG än AChR-pos MG

Pågående studie i Yale: Mabthera vid generaliserad MG: lymfomdosen Mabthera ges ihop med Prednisolon.

Andra medel som håller på att testas vid terapi-refraktär MG:

- Eculizumab (komplement 5-hämmare) bla. med Karolinska Solna som ett av centra som driver studien (ansvarig dr Piehl).
- Tocilizumab(IL-6 blockad)

Vid mötet diskuterades möjlighet till en nationell studie av Mabthera som en engångsdos på 500mg vid nyinsjuknande i MG, med MG registret som bas för rekrytering av patienter. Primära och

sekundära utfallsmått diskuterades. Deltagarna i mötet var allmänt positiva till att diskutera upplägg för studien. Dr. Piehl som sökt fondmedel för denna studie, avser kontakta neurologiska centra på åtminstone landets universitetssjukhus per mejl för att diskutera studien vidare.

Vad bör terapimålet vid CIDP vara?

Rayomand Press, Neurologen, Karolinska Universitetssjukhuset

CIDP är en kronisk demyeliniserande inflam. neuropati som inte alltid behöver ett kroniskt progressivt förlopp, eftersom ca 20% av patienter med CIDP beskrivits kunna gå i remission efter en tids behandling (siffran kommer från ICE trial av IVIg vs placebo vid CIDP). Även senare studier som innefattar såväl steroidbeh som IVIg och andre immunmedel visar remissionssiffror kring 20% (Gorson et al, JPNS 2010). Av samma sammanställning framgår att 11% av patienter med CIDP botas på sikt (=terapi-fri remission överstigande 5 år), medan 12% är terapirefraktära.

Terapimål vid CIDP har redan föreslagits av konsensusgruppen inom Neuropatigruppen (nuvarande SNEMA) bestående av dr. Anders Svenningsson, Håkan Askmark, Rayomand Press och Oluf Andersen. Senaste version av terapiförslag vs terapimål framgår av konsensusdokument på SNEMAs hemsida: www.snema.se/_/dokument_files/CIDP%20konsensus%20Diagnostik%20och%20behandling_2014.pdf

Av terapidokumentet framgår att man får överväga nedtrappning/utsättning av immunterapi 6-12 månader efter det att de långsiktiga terapimålen vid CIDP uppnåtts (dvs INCAT \leq 4), för att se om pat är i remission.

På senare år har det publicerats ett antal studier, varav 2 RCT med pulsativ högdos steroider vid CIDP. Vid ena studien [Predict trial] gavs Pulsativ Dexametasone vs. kontinuerlig Prednisolon (van Shaik et al, Lancet Neurology 2010), medan vid den andra studien [IMC trial] gavs Solumedrol (IVMp) vs. IVIg (Nobile Orazio et al, Lancet Neurology 2012).

Resultat av dessa 2 studier sammanställts till nedan tabell:

	Dos	Efficacy	Remission: Responders i 6 mån	Remission: Alla behandl. i 6 mån	Biverkningar
IMC trial					
IVIg N=24	2g/kg under 4d/m i 6m	88%	62%	54%	34st AE - Viktuppgång: 0% - Hyperglykemi 4% - Hypertoni 8%
IVMp N=21	2g under 4d/m i 6m	62%* <small>*IVIg pat hade högre disability vid studiestart</small>	100%	42%	38st AE - Viktuppgång: 8% - Hyperglykemi 8% - Hypertoni 14%
Predict Trial					
Dexametason N=24	40mg under 4d/m i 6m <small>(160mg Dexta = 850mg IVMp)</small>	70%	59%	42%	- Viktuppgång>3kg: 4% - Cushingoid ansikte: 25% - Diabetes 4% - Hypertoni 13%
Prednisolon N=16	60mg/d nedrappad under 8m	50%	75%	38%	- Viktuppgång>3kg: 38% - Cushingoid ansikte: 63% - Diabetes 19% - Hypertoni 14%

Sammanfattning: Fler patienter hade effekt under 6 månaders långa studietiden av IVIg än IVMp, med reservation för faktum att patienter som hade randomiserats till IVMp gruppen var äldre och hade haft en längre duration av CIDP än de som randomiserats till IVIg.

Däremot uppnådde samtliga patienter som hade svarat pos på IVMp en remission som varade minst 6 månader och i vissa fall upp till några år, jämfört med enbart 60% som hade svart på IVIg. Biverkningar av IVMp var i allmänhet låga jmf oral Prednisolon och även i jämförelse med Dexametason.

Lopate et al (Archive Neurol 2005) rapporterar relativt låg frekvens av biv på IVMp i en 10 års uppföljningsstudie (viktuppgång/cushingoid ansikte 9%, Hyperglykemi 6%)

Steroiders större benägenhet att inducera varaktiga remissioner än IVIg, kan ev bero på dess genomisk effekt på transkription av cytokin mRNA i cellkärnan, vilket IVIg tex saknar.

Terapialgoritm vid CIDP i syfte till att uppnå remission föreslogs:

- Patienter med motorisk dominant CIDP, aggressivare former av CIDP och de med CAVE steroider bör primärt behandlas med IVIg.
- Övriga patienter med CIDP där symtomen inskränker på vardagliga aktiviteter skulle kunna beh med IVMp.
- De patienter som inom 2-3m efter beh start inte svarat på IVMp eller har besvärliga biv switchas till IVIg.
- IVIg/IVMp responders som uppnår de långsiktiga terapimålen vid CIDP får efter 6 (-12) mån får genomgå terapinedtrappning/utsättning för att se om de uppnått remission.
- De som uppnår remission skall följas kliniskt och ev även neurofysiologiskt (CMAP värden)
- De som relapserar återinsätts på immunterapi

Gruppen diskuterade ovan förslag med kunde inte enas om det.

En synpunkt som togs upp från kollegor från Sahlgrenska var farhågan om att patienter som relapserar efter terapiutsättning skulle hinna få irreversibla axonala skador innan de hunnit återinsättas på immunterapi.

Man var även oenig om terapi i så fall ska trappas ned eller tvärutsättas inför testning för remission, och huruvida patienter som var i till synes klinisk remission skulle följas neurofysiologiskt för att spåra subklinisk recidiv och hinna återinsätta immunterapi i tid.

Beslutades om att diskussionen skulle fortsätta via mejl blad CIDP intresserade kollegor som var närvarande vid mötet.

SNEMAs interna diskussion

1. Rayomand Press omvaldes till ordförande i ytterligare 1 år.

2. SNEMA kommer att ansvara för en halvdags fortbildning på kommande neurologivecka i Umeå i maj. Temat för denna fortbildning är inflammatoriska och hereditära neuropatier och FAP, inklusive neurofysiologiska aspekter.

För att ta emot årliga bidrag från SNF som ges numera till varje subspecialitetsförening bl.a. för att täcka omkostnader i samband med resa och logi för SNEMAs föreläsare på Neurologiveckan, behöver SNEMA bilda en officiell ideal förening. Närvarande vid mötet med Albert Hietala i spetsen gav konkreta förslag om hur detta skall kunna göras.

3. SNEMAs hemsida diskuterades. Hittills 600 besökare sedan sidans lansering 2013.

Albert Hietala föreslog att skattningsskalor vid polyneuropatier ska finnas med hemsidan, vilket kommer att ordnas av ordförande. Inga andra förbättringsförslag lämnades.

4. GBS registret och dess utvidgning dvs Inflammatoriska Neuropati registret som ska förutom GBS innefatta CIDP, MMN och paraproteinemi-relaterad demyeliniserande neuropati (PDN = DADS), uppvisades inklusive betaversion.

Förslag till att en styrgrupp skulle diskutera registret före dess lansering

Styrgruppen består hittills av dr. Anders Svenningsson, Fredrik Piehl, Markus Axelsson och Rayomand Press, men föreslås även utvidgas till medlemmar från sjukhusen UAS, Lund/Malmö och Örebro.

5. Gruppen påmindes om att rapportera ev forskningsprojekt till ordförande så att information om projektet skall kunna anslås på SNEMAs hemsida.

6. Site för nästa årsmöte: Akademiska Sjukhuset Uppsala, datum onsdagen 2016-03-16.