

## Protokoll från den Svenska Neuropatigruppens möte i Örebro 2012-03-14

### 1. "I havet av bränningar och domningar"

Lars-Johan Liedholm, USÖ, Örebro

Perifera sensoriska neuron kan drabbas selektivt av patologiska processer, vilket i vanliga fall resulterar i en längd-beroende sensorisk grov- eller fintrådsneuropati. En tredje och ännu ovanligare fenotyp utgörs av en icke-längdberoende sensorisk neuropati med fläckvis utbredning såväl distalt som proximalt i extremiteter, och dessutom även i bål-, ansikts- och halsregionen. Tillståndet beskrevs för 1:a gången av Wartenberg år 1941 och benämnes Wartenbergs migrerande sensorisk neurit. Tillståndet är lika vanligt bland män och kvinnor och drabbar personer i 20-60-å.

Symtomen har en subakut debut och lokaliseras fläckvis enbart till delar av perifera sensoriska nervers försörjningsområde. Samtliga ovan nämnda lokaliseringar kan drabbas, men ett område som drabbas vanligare av andra är knäns insida. Över tid drabbas småningom ca 3-8 olika hudområden. Förutom parestesier och hyperestesi förekommer sträcksmärta hos ca 50% av patienterna. Då ökar graden av neuropatisk smärta i drabbat hudområde om nerven sträcks tex genom en böjning i leden proximalt om det affischerade området. Smärtökningen följs av hypoestesi i samma område. Förloppet är relapserande-remitterande, eller kronisk och kan vara i decennier.

Neurografi visar låga SNAP i minst en nerv hos 75% av patienterna, men undersökningen är svårt att utföra då många av drabbade hudområden inte är tillgängliga för neurografi. Termotest (QST) anges vara troligtvis normal.

Man spekulerar om tillståndet skall kunna bero på en epineurial mikrovaskulit, men den egentliga etiologin till tillståndet är oklar (=idiopatisk). Utredningen syftar till att utesluta andra typer av sensoriska neuropatier såsom vaskulit-relaterad- (ANA, ANCA, ENA/SSA/SSB, ACE, kryoglobiner) eller paraneoplastisk sensorisk neuronopati, infektiösa tillstånd (HIV, syfilis, borrelia och hepatitblock), hereditära neuropatier (HNPP) och hematologisk genes (M-komponent). Behandlingsmöjligheter mot tillståndet saknas, men försök till symptomatisk lindring med läkemedel mot neuropatisk smärta bör övervägas.

### 2. Pompe i Sverige och annorstädes

Göran Solders, Karolinska Huddinge

Det första fallet av det som senare kom att beskrivas som POMPE beskrevs för första gången 1932 hos ett barn med cardiomegalia glucogenica. Enzymdefekten (surt alfa-1-4-glukosidase -GAA) som ligger bakom sjukdomen upptäcktes 1963, och två år senare beskrevs första vuxendebuterade fallet med sjukdomen. Det dröjde till 1973 till första behandlingsförsök med placenta-deriverade enzym gjordes. Genen lokaliserades 1979. År 1999 behandlades det första barnet med POMPE med rekombinant human enzym.

POMPE har en prevalens mellan 0.7-2.5/10<sup>5</sup>. Den högre prevalenssiffran gäller Holland. Sjukdomen är underdiagnostiserad i Sverige då antal kända fall med breda marginaler understiger den beräknade prevalensen på 250 fall.

Sjukdomen är autosomalt recessivt och orsakas av en mutation i genen för enzymet surt alfa-glukosidase. Detta enzym ansvarar för nedbrytning av glykogen till glukos i den sura miljön inuti lysosomer, men ej i cytoplasman där andra isoformer av alfa-glukosidase är närvarande. Vid POMPE sker således en ansamling av glykogen i lysosomer i skelett- och hjärtmuskel samt levern. Däremot sker nedbrytning av glykogen i cytoplasman på vanligt sätt, varför det inte råder energibrist i muskelceller vid POMPE.

De kliniska symtomen avgörs av grad av restaktivitet i enzymet. Infantil POMPE är associerad med en restaktivitet < 1%, barn-juvenil-debuterande former med 2-6% och vuxendebuterande former <25%. Detta får jämföras med restaktivitet hos friska individer vilket ligger 40-100%.

Vid infantil POMPE ses förutom myopati, även cardiomyopati, makroglossi och hepatomegali. Obehandlat avlider barnen vid 1 år. Juvenil POMPE är associerad med myopati inklusive respiratorisk påverkan, men ej något annat organ påverkan.

Den vuxna formen debuterar mellan 20-30 år, även fast betydligt senare debut ålder uppemot 60-70år har också beskrivits (se fallbeskrivning från dr. Lindvall). Utbredning av myopatin är av Limb-Girdle typ. Inom högst 4 år efter debut av myopati ses även respiratorisk påverkan, men ej hjärt eller leverpåverkan. ENMG visar myopatiska förändringar tidvis tillblandad med spontanaktivitet eller myotoni i proximala arm/ben muskler. CK värdet är som regel kraftigt stegrad, men fall med lätt CK stegring har också beskrivits. Muskelbiopsi visar en vakuolär myopati med PAS-pos kroppar talande för glykogeninlagring. Diagnosen ställs med blodprov som mäter enzymaktiviteten i lymfocyter, alt i fibroblaster eller muskelceller.

Behandlingen utgörs av enzymterapi (från Genzyme) som ges i dos 20mg/kg iv varannan vecka. Årskostnad för behandlingen är 1 300 000 SEK. Behandlingen har en bättre effekt hos barn än vuxna där den leder till en minimal förbättring av gångförmågan och FVC över tid.

### **3. Vårdprogram för myastenia gravis?**

**Håkan Askmark, Akademiska Sjukhuset Uppsala**

Riktlinjer för utredning och behandling av MG finns på europeisk nivå (EFNS Guidelines från 2008), men ej nationellt i Sverige. En rad universitetssjukhus i Sverige använder sig av lokalt producerade vårdprogram för MG såsom Doc. Matells vårdprogram på Karolinska, samt Uppsalas (Uppsalas VP delades ut till deltagarna på mötet och Karolinskas VP skickades runt).

Konsensus bland de närvarande på mötet var att ett nationellt vårdprogram (vp) om MG borde tillskapas. Vårdprogrammet bör vara evidensbaserad, men för att undvika att det blir för stelbent bör även ta upp icke-evidensbaserade behandlingsmöjligheter som brukar användas av kliniker vid MG. Dr. Askmark informerad att han redan tagit inledande kontakt med Fredrik Piehl på Neurologen Karolinska för att initiera arbete med vp. MG-intresserade från övriga universitetssjukhus i landet kommer att tillfrågas för att bilda en konsensusgrupp.

### **4. Fallbeskrivning**

**Björn Lindvall, USÖ, Örebro**

Man i 70-årsåldern utan hereditet för neuromuskulär sjukdom hade insjuknat i ett akut smärttillstånd i låren i samband med ett tungt lyft 2009. Efter den akuta

debuten hade det tillkommit tilltagande muskelsvaghet i benen. Vid eftertanke kunde patienten vid senare tillfälle, erinra sig att muskulära symtom hade funnits även före 2009.

År 2011 var patienten svag i proximala muskler i såväl armar och ben, samt nackflexorerna. Inga respiratoriska symtom fanns. Han hade ett CK på 5.8 då. ENMG visade proximal myopati i m. iliopsoas och paraspinala muskler lumbalt, men ej i vastus lateralis. MRT visade atrofi + fettomvandlade paraspinala muskler lumbalt.

Muskelbiopsi avslöjade vid denna tidpunkt atrofi av typ 1 fibrer och PAS-positivt material. Blood spott visade en lätt sänkt enzymaktivitet i alfa-glukosidase. DNA analys visade mutation i ena allelen av GAA genen. Den förväntade mutationen i den andra allelen ej ännu påvisade i detta fall.

Slutdiagnos: Vuxendebuterande POMPE

## 5. Fallbeskrivning

### Lotta Dahle, Universitetssjukhus Linköping

Man född på 1950-tal som debuterade 1989 i en progressiv sensorimotorisk polyneuropati. Uppfylld då diagnoskriterier för CIDP. Patient behandlades med Prednisolon och var återställd ca 4 mån efter behandling.

1998 fick patienten ett mindre recidiv med distala sensoriska symtom, och behövs åter med Prednisolon. Fick stå kvar på behandlingen därefter då försök till dosreduktion de kommande åren ledde till terapivikt.

2005: Imurel lades till

2006: Behövs med IVIg lades till, med god effekt

2008: IVIg utsattes pga stabilitet

2009: Fick tillägg med Cellcept 500mg x2, men hade terapivikt x fler vilket delvis visade sig bero på dålig compliance för Prednisolon

2009: Fick börja med plasmaferes

2010: Cellcept byttes ut mot Metotrexate, men hösten samma år skedde progress

Feb-juni 2011: behövs med pulsiv cyklofosamid. Därefter återinsatt på Metotrexate + prednisolon, utan ett övertygande svar.

Gruppen diskuterade olika förslag för fortsättning av immunoterapi i detta fall av CIDP terapivikt. Behövs med Solumedrol, Mabthera och slutligen HSCT föreslogs.

## 6. Nytt inom neuromuskulär genetisk undersökningar

### Christopher Lindberg, Sahlgrenska

(nedanstående bilder är ej från dr. Lindbergs föreläsning, utan har adderats i pedagogiskt syfte)

Fascioskapulohumeral muskeldystrofi (FSH) är en hereditär myopati som främst drabbar skulder-gördel och ansiktsmuskler, samt i viss mån underbenen (peroneus).

Vingskapula (ibland asymmetrisk) är typisk för FSH, men är inte i sig patognomont för sjukdomen.

Övriga vanliga symtom är hyperlordos och uppbyggande trapetziusmuskler vid armabduktion.

Beever's tecken ses hos vissa patienter med FSH och består av rörelse av naveln i kraniell riktning vid nackfleksion i liggande, vilket beror på en relativt större svaghet i de nedre bukmuskler.

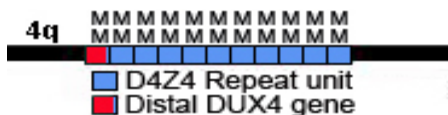
Atypiska fenotyper är också beskrivna, tex Bent Spine Syndrom eller enbart distal fenotyp.

90% av patienter med FSH är symtomatiska före 20åå.

Nedärvningsmönstret är autosomal dominant, men frekvensen spontanmutationer är relativt hög.

FSH beror på en deletion i enheter av D4Z4 DNA repeat sekvens, vilket leder till ökat uttryck av DUX4 genen på kromosom 4 som lokaliseras proximalt om repeaten (se nedan bild).

Normalt antal D4Z4 repeats är 11–150. Då är DUX4 genen tyst (ej uttryckt)



### **NORMAL FSH LOCUS på CHROMOSOME 4q35**

Antal D4Z4 DNA repeats: Normalt, dvs 11–150

D4Z4 methylation: Högt

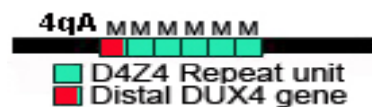
Chromatin: Stängt

4q region distalt om repeats: Variable

Distal DUX4 gen: Ej uttryckt

Vid deletioner som reducerar antalet repeats till 1–10, aktiveras (uttrycks) DUX4 genen, vilket leder till Toxic Gain of Function och troligtvis apoptos.

Denna mekanism ligger bakom 95% av alla FSH (**FSHD1**).



### **FSHD1 LOCUS på 4q35**

Antal D4Z4 DNA repeats: Reducerat < 11st eller < 38kb

D4Z4 Methylation: Lågt

Chromatin: Öppet

DUX4 gen: Ökat uttryck, leder till apoptos av cellen där DUX4 uttrycks

Permissiv 4qA region distalt om repeats: Tillåter uttryck av stabil polyadenylerad DUX4

Det finns en viss genotyp–fenotyp korrelation vid FSHD1 där 1–3 kvarvarande repeats talar för en svårare fenotyp, medan 4–10 kvarvarande repeats talar för en mildare fenotyp.

För att utveckla FSH krävs förutom ovanstående deletion av repeats på ena allelen, (a) antingen en 4A haplotyp +  $\beta$ -satellit repeat eller (b) polymorfism av D4Z4 på den andra allelen.

5% av FSH patienter har dock ingen deletion i D4Z4 repeats (**FSHD2**). FSHD2 tros bero på en defekt metylering av D4Z4 vilket leder till ökat uttryck av DUX4 genen trots normalt antal repeats i D4Z4 fragment (se nedan).



## **FSHD2 LOCUS på 4q35**

Antal D4Z4 DNA repeats: Normalt

D4Z4 Methylation: Låg

Chromatin: Öppen

DUX4 gen: Ökat uttryck

Permissiv 4qA region distalt om repeater: Tillåter uttryck av stabil polyadenylerad DUX4

Vid DNA diagnostik är det viktigt att försäkra sig att påvisade deletion i D4Z4 repeats lokaliseras till kromosom 4 då liknade repeats förekommer även på kromosom 10, utan att det leder till myopati.

Tänkbara angreppspunkter för (gen)terapi vid FSH i framtiden kommer att vara att (1) minska DUX4 uttryck, (2) att tysta ned (silence) DUX4 lokuset, eller att neutralisera DUX4 toxicitet.

## **7. Epidemiologisk inventering av neuromuskulära sjukdomar i Sverige**

### **Hasan Balcin, Karolinska Huddinge**

Projekt för att beskriva fenotyp av patienter med LGMD i Sverige, samt identifiering av ev POMPE fall bland patienter med LGMD.

Projektansvariga dr. Balcin och Solders, på Neurologen Karolinska Huddinge

LDMDG förekommer i autosomal recessiv (AR) typ (subtyper 2A–N), samt autosomal dominant (subtyper 1A–H).

Samtliga mutationer bakom AR LGMD (2A–N) är kända, men inte alla mutationer vid AD LGMD är kända ännu.

De vanligaste AR LGMD är A,B,D och I, varav subtyper I är vanligaste subtypen som träffas på i Norden.

I Sverige lyckas man avslöja bakomliggande mutation vid enbart ca 50% av fall med LGMD.

Fenotyper POMPE och LGMD är likt varandra, varför det kan dölja sig fall av POMPE bland de fall av LGMD där bakomliggande mutation ej påvisats.

Genom användning av nationellt diagnosregister har 1600 patienter med diagnosen Muskeldystrofi (G71.0) redan selekterats fram av dr. Balcin.

Patient journaler kommer att gås igenom för att identifiera fall som kvalificerar för diagnosen AR LGMD och för att noga beskriva fenotypen. Detta kräver ett närmare samarbete med kliniker som utrett och diagnostiserat dessa fall med LGMD (samarbete med Örebro och Göteborg redan inletts).

Fall med påvisade genetisk mutation exkluderas. Resterande grupp patienter kommer att genomgå Dried Blood Spott test för POMPE.

## **8. Presentation av muskelregistret, NMiS**

### **Björn Lindvall, USÖ, Örebro**

Ett nationellt register för neuromuskulära sjukdomar (Neuromuskulära sjukdomar i Sverige NMiS) har redan lanserats ([www.nmis.se](http://www.nmis.se)) med dr. Björn Lindvall som registeransvarig.

Registret gäller för barn och vuxna i Sverige med DNA verifierade hereditära myopatier.

Ett av syften med registret är kvalitetssäkring av vård för patienter med hereditär myopati genom möjlighet till kontroll av följsamhet till befintliga vårdprogram.

Bland de 43 registrerade användare finnes barnläkare, vuxenneurologer, habiliteringsläkare och rehabiliterare.

Registret innehar fn 86 patienter, varav de flesta är från Stockholm och västra Götaland.

Man kan ansöka om att bli användare genom att gå in på NMiS siten (se ovan adress!)

Den 16/11 planeras en workshop i Örebro för alla registrerade användare.

Ambitionen är att öka antal användare för att kunna registrera allt fler fall av hereditär myopati i Sverige.

## 9. Neuropatigruppens interna diskussion/planering:

Närvarande: Oluf Andersen, Dr. Håkan Askmark, Hasan Balcin, Sofia Botella, Bo Ekstedt, Humberto Gonzales, Lars-Johan Liedholm, Christopher Lindberg, Björn Lindvall, Ingela Nygren, Rayomand Press, Anna Rydelius, Kristin Samuelsson, Göran Solders och Magnus Vrethem

A] Gruppen röstade genom förslag om att utvidga spektrum av sjukdomstillstånd som ska innefattas av gruppens intresseområde till att omfatta hela det neuromuskulära spektrumet. Ordförande vädjade om att man i fortsättningen ändå fortsätta att ge viss prioritering till "Neuropatier", som annars riskerar att komma i skuggan av den växande myopatifältet.

B] Gruppens nya benämning valdes av närvarande att vara Swedish Neuromuscular Association (**SNEMA**). Vid behov av en svensk översättning föreslogs Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen.

C] Ordförande berättade om redan genomförd förarbete för start av en **hemsida** för gruppen.

Hemsidan skulle kunna inkludera följande punkter:

- 1) Olika existerande vårdprogram & skattningsskalor för Neuromuskulära sjukdomar
- 2) Info om aktuella SK kurser, nationella och internationella kongresser inom fältet
- 3) Senaste nytt (såsom spännande artiklar)
- 4) Pågående nationella och internationella behandlingsstudier
- 5) Länkar till nationella patientföreningar för patienter med neuromuskulär sjukdom
- 6) Länk till SOS databas om ovanliga neuromuskulära sjukdomar

Dr. Fredrik Walentin som arbetar på Neurologen Örebro och som designerat Svenska MS sällskapets hemsida har kontaktats och anger sig vara villig att kunna hjälpa till och starta **SNEMAs hemsida**. Tanken är att sidan skall länkas till Neurologföreningens hemsida. Startkostnad för hemsidan ligger på 5000:- (exklusive sociala avgifter), och årskostnad för underhåll på 1500:-.

Ordförande inhämtade samtycke från gruppen att gå vidare med planeringen samt att ta kontakt med industrin för att söka (anonym) finansiering för hemsidan.

D] Oluf Andersen presenterade ett **INCAT schema** gjord av dr. Albert Hietala på Neurologen Sahlgrenska för att kunna visualisera förändringar i INCAT poäng i

armar vs. Benen över en kalenderperiod, tex före- och efter varje IVIG kur. Schemat ger ett bättre överblick över förändring i funktion över tid, jmf granskning av individuella journalanteckningar.

E] Rayomand informerade om att det Svenska **GBS registret** är nu igång och uppmanade alla att registrera GBS patienter på sina centra i registret. Fn finns det patienter registrerade enbart från Stockholmsområdet. GBS registret nås via det Svenska MS registret [[www.msreg.net/cms/sv/home](http://www.msreg.net/cms/sv/home) ], med samma log-in metod. Man anmäler en ny patient och skapar en mapp för patienten som vanligt. Då man väljer diagnosen "GBS" får man tillgång till GBS relaterade frågor och flikar att fylla i.

F] Medlemmar ur den Svenska Neuropatigruppen från Uppsala, Stockholm och Göteborg har skrivit ihop ett **manus om inflammatoriska polyneuropatier** som har accepterats av LT och väntar på publicering under i början på maj. Manuset innehåller bla. det efterlängttade konsensusarbetet om utredning/behandling av CIDP, samt INCAT skalan som utgör ett stöd för uppföljning av CIDP patienter.

G] Ordförande påminde om "**Peripheral Nerve 2012**" mötet i Danmark den 8-10 juni. [www.peripheralnerve2012.com/wm358992](http://www.peripheralnerve2012.com/wm358992)

H] Rayomand Press omvaldes till ordförande för gruppen i ett år till.

I] I år sponsrades lunch och fika vid mötet av Octapharma. Gruppen bestämde att låta andra läkemedelsföretag sponsra de kommande årsmötena.

**Nästa årsmöte planeras ske på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, onsdagen 2013-03-13.**