

Protokoll från den Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppens (SNEMA) mötet i Göteborg 2013-03-13

1. CIDP- behandling autolog stamcellstransplantation, uppföljning

Rayomand Press, Oluf Andersen

CIDP är den vanligaste formen av inflammatoriska polyneuropati, med prevalens mellan 2-9 fall/10⁵. Det finns evidens för effekt av behandling med IVIg, steroider och plasmaferes vid CIDP, men det är enbart 70-80% av patienterna som svarar på någon eller några av dessa 1:a hands behandlingsalternativen. Av dessa patienter slutar ca 30-40% småningom att svara på behandling, delvis i tillstånd med betydande deficit (RANKIN 4-5). Andra handsbehandlingar mot CIDP såsom cyklosporin, cyklofosamid och rituximab, har låg grad av evidens (EFNS guidelines 2010) men används ändå i terapiresistenta fall med varierande grad av framgång. Autolog hematopoietisk stamcellstransplantation (AHSCT) har på senare år använts som en sista hands behandlingsmetod vid terapirefraktära autoimmuna sjukdomar inklusive MS & MG. En positiv effekt av AHSCT har rapporterats vid CIDP (en sammanställning av de 13 publicerade fallen på 7 olika centra i världen redovisas i tabellformat).

Presentationen innefattar resultat av en öppen studie av AHSCT hos 11 patienter med terapirefraktär CIDP som har erhållit denna behandling under perioden 2002-2012 i Sverige. Dessa patienter tillhör Uppsala (5st), Umeå (3st), Stockholm (2st) och Göteborg (1st). De hade bedömts vara terapirefraktära, dvs ha slutat svara adekvat på IVIg + steroider och i de flesta fall även på plasmaferes. Många av patienterna hade dessutom behandlats med 2:a handsbehandlingar (cyklofosfamide, cyclosporin,, rituximab....) utan effekt. Uppföljningstiden efter AHSCT var 28 månader (median). Behandlingseffekten mättes med hjälp av funktionsskalorna INCAT och RANKIN, samt neurofysiologiska måttet mean CMAP 1-3 månader före- resp. inom ett halvår efter behandlingen. Behandling med AHSCT ledde till en signifikant förbättring av INCAT och RANKIN poäng redan 2-6 månader efter transplantation med fortsatt förbättring fram till senaste follow-up. CMAP värden förbättrades inom ett halvår efter AHSCT i proportion till förbättrade INCAT värden. Tre patienter recidiverade under uppföljningstiden och behandlades med framgång inklusive förnyad AHSCT i ett av dessa 3 fallen. AHSCT var behäftad med morbiditet i form av övergående infektioner samt reaktivering av CMV och EBV, men ej med någon mortalitet. Vi rekommenderar alla centra att utvärdera samtliga CIDP- patienter prospektivt med INCAT skalan oberoende av vald behandlingsmodalitet. Vår aktuella data talar för att AHSCT kan vara en effektiv behandling vid terapirefraktär CIDP.

2. Kongenital myastheni- klinik, diagnostik och behandling

Magnus Nordin & Christopher Lindberg

Spektrum av kongenital MG (CMG) redovisades mycket grundligt beträffande patogenes, klinisk bild och neurofysiologisk utredning.

CMG orsakas till skillnad från "klassisk" MG inte av autoimmunitet riktat mot postsynaptiska receptorer AChR och MuSK i den neuromuskulära synapsen, utan av genetiska defekter som drabbar olika proteiner i synapsen. CMG ärvs på autosomalt recessivt sätt i de flesta fall.

CMG delas upp i fyra subkategorier, dvs presynaptisk, synaptisk, postsynaptisk samt defekt i mekanismer som styr ändplattutveckling och underhåll.

Defect site	Index cases	Relative frequency (%)
<i>Presynaptic (5.9%)</i>		
Choline acetyltransferase	17	5.3
Paucity of synaptic vesicles ^b	1	0.3
Congenital Lambert–Eaton-like syndrome ^b	1	0.3
<i>Synaptic Basal Lamina (13.7%)</i>		
Endplate AChE deficiency	43	13.4
β-2 laminin deficiency	1	0.3
<i>Postsynaptic (68%)</i>		
Primary AChR deficiency with/without kinetic abnormality	109	34
Primary kinetic abnormality with/without AChR deficiency	58	18.1
Rapsyn deficiency	48	15
Plectin deficiency	2	0.6
Na-channel myasthenia	1	0.3
<i>Defects in mechanisms governing endplate development and maintenance (12.5%)</i>		
Dok-7 myasthenia	31	9.7
Glutamine–fructose-6-phosphate transaminase deficiency (GFPT1)	8	2.5
Myasthenic syndrome associated with centronuclear myopathy ^b	1	0.3
Total	321	100

^a Mutations in MuSK [92,94,95] and agrin [88] have been identified in few kinships at other medical centers.

^b No gene defect identified.

AG Engel et al., Current Status of the congenital myasthenic syndromes. Neuromuscular Dis 2012;22:99-111.

1. PRESYNAPTISK

Acetyltransferas brist är den enda genetiskt identifierade presynaptiska defekten som ger CMS.

Denna defekt leder till minskad mängd ACh i vesiklarna.

RNS kan vara normal om vid lätta symtom särskild om patienten är utvilad i samband med undersökningen. RNS bör göras med 10 Hz i 5 min, eller långvarig volontär aktivering för att kunna se dekrement.

Symtom utgörs av kongenital debut bulbär pares eller episodiskt apné (som kan i värsta fall leda till sudden death), med kongenital debut.

Behandlingen utgörs av kolinesterashämmare.

2. SYNAPTISK

Acetylkolinesteras brist

Mutationen drabbar den del av enzymet som brukar vara förankrad i membranet och leder till minskad nedbrytning av ACh.

Ändplattepotentialen får därmed en förlängd duration, vilket kan ses vid vanlig neurografi.

Överexponering av det postsynaptiska membranet för höga nivåer av ACh leder över tid till sekundär ändplattemyopati (pga ökat inflöde av Ca^{2+}) samt desensitisering av ACh-receptorer.

Symtomen debuterar kongenitalt och utgörs av svår muskelsvaghet.

Behandlingen utgörs av efedrin och albuterol (kolinesterashämmare är ju kontraindicerade).

3. POSTSYNAPTISK

Postsynaptiska defekter delas upp i:

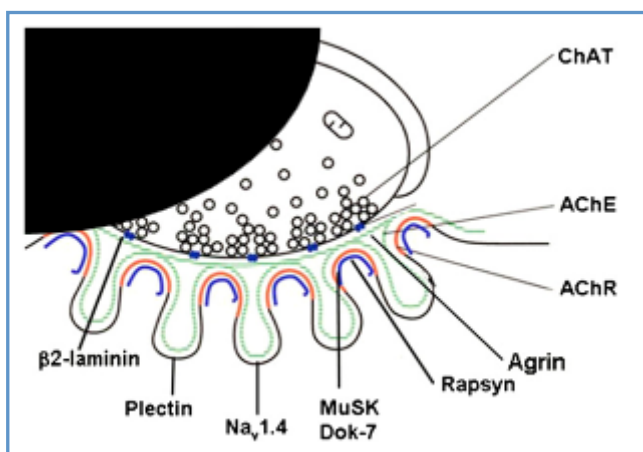
i. Fel på AChR

a) Primär brist på AChR

b) Primär kinetisk abnormitet av AChR pga mutationer i AChR subenheter [fast channel, resp. slow channel]

c) Rapsyn brist

ii. Defekt organisation av AChR komplexet [Dok-7 eller MuSK]



Postsynaptisk kongenital MG- Symtom:

- Primär AChR brist: Varierande, svår muskelsvaghet med kongenital debut
- Slow channel: Varierande debutålder (ev yngre vuxna)
AD nedärvning
Svaghet i nacken,
Svaghet i extremiteter distal>prox
Övre extrem > nedre extrem
Ptos och muskelatrofi beskrivna
- Fast channel: Debut kongenital-barn
Ptos, oftalmoplegi och generell svaghet
- Rapsyn brist: Debut kongenital - 30 åå, AR nedärvning
Artrogrypos, ansikt- och bulbär svaghet
Ptos, men sällan oftalmoplegi
Extremitetssvaghet prox>distal

Neurofys: Slow channel: extrauraladdningar vid motorisk neurografi
Fast channel: Låg amplitud och kort duration av MAP.

Behandling: Slow channel: CAVE acetylkolinesterashämmare och 3,4 DAP
Kinin, Kinidin, Fluoxetin
Fast channel: Acetylkolinesterashämmare, 3,4 DAP
Rapsyn: Acetylkolinesterashämmare + 3,4 DAP
Efedrin, albuterol

4. Defekt i mekanismer som styr ändplatteutveckling och underhåll

- Dok-7 brist Debut kongenital - barndom (<5 åå), men även hos yngre vuxna
AR nedärvning
Limb-Girdle fördelning
Andningssvikt
Ansiktssvaghet + ptos
- Behandling: Acetylkolinesterashämmare + 3,4 DAP
Efedrin, albuterol

Bläddra ned för sammanfattande tabell:

.
.
.
.
.
.
.

Kongenital MG med debut under vuxenåldern

(sammanställning från föreläsningen + www.neuromuscular.wustl.edu/synmg.html#cmgtop)

	Slow Channel MG	Rapsyn	Dok-7
Genetik	Acetylkolin receptor subenhet mutationer: - α subunit CHRNA1; AD - β subunit CHRNA2; AD - δ subunit CHRND; AD - ε subunit CHRNE; AD / AR CHRNE mut. förekommer i sydeuropeisk populationen	RAPSYN /AR Förekommer i europeisk population.	DoK-7 (C4ORF25) /AR Förekommer i olika etniska grupper
Dysfunktion	Långsam AChR kanalstängning, abnorm re-öppnande av AChR, potentierad AChR öppnande vid AChR bindning	Reducerat uttryck av AChR	Deaktivering av MuSK och störd klustrering av AChR
Lokal	Postsynaptisk	Postsynaptiskt	Ändplattans underhåll
Debutålder	Födelsen - 60åå	Födelsen - 30 (48)åå	Födelsen -30åå
Klinisk bild	- Uttröttbarhet +/- ptos; +/- oftalmoplegi - Ansiktet - Nacksvaghet - Vingskapula - Finger och handleds- extension påv +/- atrofi - Distal>proximal - Övre>nedre extremiteter - Andningspåverkan - Skelettdeformitet senare - Långsam progress	- Uttröttbarhet - Ptos men ej oftalmoplegi, bulbär inkl tugg, respiratorisk - Proximal eller diffus - Artrogrypos - Dysmorfiska drag: mandibulär prognatism (framskjuten haka) & "Crowded teeth" - Mkt långsam progress	- Uttröttbarhet - Limb-Girdle fördelning, sällsynt med ptos (ev asymetrisk) men ej oftalmoplegi - Signifikant bulbär påv - Vanlig med andningspåv - Ibland: atrofi, kramp, smärta, kontraktur, skolios, CK stegring - Progressiv, eller skovvis
Nerufys	- Dekrement hos 75% - Dubbelrespons dvs repetitiva CMAP responser på en enstaka stimulus vid ENeG - Miniature endplate currents: Prolonged decay - Jitter	- Dekrement hos 50-80% - Decrement efter exercise eller subtetanisk potentiering (10 Hz) - Jitter	Dekrement, Jitter
Behandling	Kinin, kinidin, Fluoxetin AChE-i försämrar!	AChE-i + 3,4 DAP (Efedrin, albuterol)	AChE-i + 3,4 DAP (Efedrin, albuterol)

Klinisk tips: leta efter kongenital MG hos sero-negativa (AChR och MuSK antikroppar) patienter med MG, särskilt vid otillräcklig (eller paradoxalt) svar på kolinesterashämmare. Ökad sannolikhet för CMG om pat dessutom har drag såsom stort inslag av respiratorisk påverkan, LGMD fenotyp, muskelatrofi, kontrakturer eller dysmorfiska drag. Om nerufys inte visat dekrement på 3Hz, överväg 5-10 minuters 10 HZ stim (!) och/eller leta efter dubbelrespons vid ENeG.

3. MG registret

Anders Svenningsson, Fredrik Piehl

Anders presenterade MG registret som är en del av neurologiregistret. Registret som designerats av dr. Fredrik Piehl och Ritva Matell på Karolinska Universitetssjukhuset, använder samma plattform som Svenska MS registret och GBS registret och är lätt och säkert att komma åt med ens personliga behörighet för Neurologiregistret.

Aspekter kring inhämtning av samtycke från patienter diskuterades och Anders beskrev arbetssätt i Umeå där patienter på Neurologiska kliniken får skriftlig information om att de kan komma ingå i kvalitetsregister utan att i enskilda fallet tillfrågas. Däremot ges patienter möjligheter att aktivt säga ifrån att vara med i respektive sjukdomsregister. På det sättet slipper man behöva inhämta muntligt eller skriftligt samtycke från varje patient vid registreringstillfället, vilket är ju tidssparande.

Lokal data som införs i neurologiregister ägs av respektive klinik och kan nås utan externt tillstånd, men vid behov av åtkomst av nationell data behöver en formell ansökan skickas till registrets centrala forskningsnämnd.

En finns det 507 patienter registrerade i MG registret.

- Länk till registret är <https://msreg.carmona.se>

- Kontakt för att be om behörighet: karin.lycke@ki.se

4. Next generation sequencing för diagnostik av muskelsjukdomar- erfarenheter från Göteborg

Anders Oldfors, Carola Hedberg

Med modern utrustning (Nanopore NGS) har tiden det tar att göra hel exome sekvensering reducerats till 15 min!

Metoden genererar mycket information (uppemot 150.000 SNPs) vid varje sekvensering.

Utan annan information som kan användas till sortering är denna data ju oanvändbar.

På Sahlgrenska används mjukvaran DNA nexus för att filtrera bort irrelevanta SNP. Tex kan vanligt förekommande SNP som enligt tillgängliga databaser inte är sjukdomsframkallande filtreras bort. Man kan även välja filter beroende på om man är ute efter en homozygot eller heterozygot mutation, samt har möjlighet att specificera en särskild region av kromosomen. Denna specificering kan ibland baseras på fynd i muskelbiopsin. Slutligen kan man kolla de kvarstående SNP efter filtreringsprocessen mot databaser såsom Leidendatabasen för att SNP i fråga har beskrivits ha en patogenetisk betydelse.

Carola och Anders redovisade flera fall där man med hjälp av whole exome sekvensering identifierat nya mutationer.

Tex en ny mutation i titin genen hos pat med hereditär myopati med tidig andningspåverkan, i alfa-actin genen hos pat med tidigt debuterande myopati + leverpåv + nemalin fynd i muskelbiopsin, samt i desmin genen i en släkt med AD myofibrillär myopati osv.

Kostnad för analysen är ca 13.000 dvs klart mer länsamt än att skicka efter analyser av flera enskilda gener .

Nackdelen med tekniken är att den inte kan detektera stora deletioner och duplikationer i gener, alt intronmutationer.

Metoden har ändå klart fördelaktigt att snabbt komma åt mutationer i oklara fall av myopati som många gånger kan vara de novo, dvs ej tidigare beskrivna.

5. CMT- napp i den genetiska sjön

Kristin Samuelsson

Fallbeskrivning: 2 systrar med neuropati beskrivs, varav syster till indexfallet hade tidigare delgetts diagnosen CMT-UNS.

Bägge syskon hade förutom en sensorimotorisk PNP även skolios och tremor.

Indexfallet hade haft pes cavus och PNP symtom sedan 7åå. Symtomen var övervägande distala med en mkt långsam progress.

ENMG visade en uttalad sensorimotorisk PNP av demyeliniserande typ inklusive kraftigt förlängda distala latenser. I benen erhöles vare sig sensoriska eller motoriska svar.

Genetiska utredning hade i ett tidigare skede uteslutit deletion eller duplikation i PMP-22 genen. Då patienten blev föremål för nedanstående kompletterande utredning var hon 52 år gammal.

Kristin beskrev olika approach till pressa diagnostiken vidare.

Ett sätt hade varit att gå vidare med att välja en mutationen att analysera på basis av ledningshastigheten i n medianus, enligt modell som är beskriven av Saporta & kollegor (Ann Neurologi 2011). I just detta fall gick man dock vidare med att konsultera databasen <http://neuromuscular.wustl.edu/> och valde kriterierna AR nedärvning, demyeliniserande och förekomst av skolios, vilket enligt siten talade för CMT-4C.

Denna misstanke verifierades med mutationsanalys som avslöjade en mutation i SH33CT2 genen.

Resultat av en mini-review av CMT4c fall redovisades (Yeager et al., JPNS 2012;17:112-122).

Efter CMT-1a/HNPP, CMT1b, CMT-X och CMT-2A2 är CMT-4C den vanligaste mutation som hittas hos patienter med sensorimotorisk CMT som genomgår genetisk diagnostik.

Kännetecknande för CMT-4C är förekomst av skolios samt kranialnervpåverkan hos en andel patienter (i ordning av frekvens: N. VIII; N. VII; N. XII, N IX och X).

Neurofysiologiska bilden kännetecknas av långsam NVC på 13-33 m/s i armnerv samt konduktionsblock och temporal dispersion.

6. Nationellt vårdprogram för MG

Håkan Askmark

Detta vårdprogram har varit efterlängtat. Hittills används olika MG vårdprogram på olika universitetssjukhus, dock är dessa ej alltid evidensbaserade utan grundar sig på en blandning av evidens och lokal praxis.

Det nationella vårdprogrammet som presenteras av Håkan är en syntes av de olika tillgängliga vårdprogram med en anpassning till aktuellt evidensläge. I arbetsgruppen har förutom dr Håkan Askmark på UAS, ingått dr. Fredrik Piehl på Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Anders Svenningsson på NUS.

Vårdprogrammet innehåller uppdaterad information om utredning och behandling av MG. Vårdprogrammet godkändes av närvarande vid mötet och kommer inom kort att publiceras på SNEMAs hemsida.

7. Registret Neuromuskulära sjukdomar i Sverige (NMIS)

Björn Lindvall

Björn gav en historisk bakgrund till uppbyggnad av NMIS registret .

Registret var ursprungligen designerat som en dystrofinopatiregister främst för Duchennes sjd, och med hjälp av bidrag från SOS och SKL.

Registret innehåller fn 186 fall av dystrofinopati (varav 111 fall av DNA-verifierad Duchenne), vilka har registrerats av barnneurologer i Sverige.

Registret kommer dock redan under våren 2013 att expanderas för att även inkludera LGMD, kongenital myopati, Jonkanal sjukdomar och SMA.

Registret nås <http://nmisse.wordpress.com>

På siten kan man be om behörighet för att sedan kunna registrera patienter.

Föreningens interna diskussioner:

Närvarande vid interna diskussioner: Närvarande: Oluf Andersen, Snjolaug Arnardottir, Dr. Håkan Askmark, Anette Ewaldsson, Humberto Gonzales, Lars-Johan Liedholm, Christopher Lindberg, Björn Lindvall, Claes Malmeström, Ingela Nygren, Rayomand Press, Anna Rydelius, Kristin Samuelsson, Anders Svenningsson, Göran Solders och Magnus Vrethem

1) Rayomand Press valdes om till ordförande fram till nästa årsmöte.

2) Rayomand informerade om att neuropatigruppen /SNEMA har inspirerat liknande gruppbildning i Finland och Norge. Gruppen i Norge är intresserad av att vid något tillfälle delta i SNEMA's möte.

3) Rayomand presenterade sedan SNEMA's hemsida, i testversion.

Arbetet med testversionen har pågått sedan 2-3 månader och med Fredrik Walentin som webmaster. Sponsor för webmasters omkostnader/lön har varit Baxter.

Testversionen demonstrerades och synpunkter om tillägg och ändringar inhämtades, vilket tog den större delen av de interna diskussionerna.

Gruppen ägnade även en stund att välja styrelseledamöter för SNEMA, vilka består av Johan Jacobsson från Umeå, Håkan Askmark från Uppsala, Rayomand Press från Stockholm, Björn Lindvall från Örebro, Magnus Vrethem från Linköping, Christopher Lindberg från Göteborg och Istvan Ferencz från Lund.

Styrelseledamöter ansvarar bland annat för att själva inkomma med förslag till mötespunkter, ändringar av hemsidan och godkännande av inkomna dokument som föreslås publiceras på hemsidan.

Beslut om att inga kontaktuppgifter till ordförande eller styrelseledamöter skall framgå av hemsidan.

Beslut om att styrelseledamöter skal omväljas vid varje kommande årsmöte.

Gruppen röstade sedan för att hemsidan skall officiellt bli släppt efter införande av de justeringar som föreslogs vid mötet.

Dessa justeringar har sedermera införts.

Det går nu se den färdiga versionen av hemsidan på www.snema.se

Samtliga närvarande vid mötet inbjöds att allt eftersom inkomma med synpunkter om ändringar eller information som behöver läggas till, genom att maila ordförande på rayomand.press@ki.se. Rayomand kommer även att ta hjälp av [dr. Hasan Balcin](#) specialist inom neurologi och neuromuskulära sjd på Karolinska Universitetssjukhuset för löpande uppdatering av sidan.

Slutligen bestämdes det att nästa SNEMA möte skall ske på Universitetssjukhuset i Linköping onsdagen 2014-03-12.