



# Dystrofia Myotonika 1

## Vårdprogram

Cristina Muntean Firanescu

*Juni 2024*

## Innehållsförteckning –vårdprogram om Dystrofia Myotonika 1

<b>1. Medicinska aspekter .....</b>	<b>3</b>
Rekommendationer .....	5
<b>2. Livshotande tillstånd.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Hjärtpåverkan.....</b>	<b>5</b>
Rekommendationer .....	5
<b>2.2 Andningspåverkan.....</b>	<b>6</b>
Rekommendationer .....	6
<b>2.3 Anestesi .....</b>	<b>8</b>
Rekommendationer .....	9
<b>2.4 Graviditet.....</b>	<b>12</b>
Rekommendationer .....	13
<b>3. Allvarliga tillstånd.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Magtarpåverkan .....</b>	<b>13</b>
Rekommendationer .....	14
<b>3.2 Ögonmanifestationer .....</b>	<b>15</b>
Rekommendationer .....	15
<b>3.3 Endokrina, metabola och immunologiska manifestationer .....</b>	<b>15</b>
Rekommendationer .....	16
<b>3.4 Allvarlig myotoni .....</b>	<b>17</b>
Rekommendationer .....	18
<b>3.5 Cancer .....</b>	<b>18</b>
Rekommendationer .....	18
<b>3.6 Neuropsykiatriska aspekter .....</b>	<b>18</b>
Rekommendationer .....	19
<b>3.7 Hypersomni .....</b>	<b>19</b>
Rekommendationer .....	20
<b>4. CHECKLISTA: provtagning + kontroller .....</b>	<b>21</b>
<b>Referenser .....</b>	<b>22</b>

# 1. Medicinska aspekter

## Bakgrund

Dystrofia myotonika typ 1 (DM1) är den vanligaste ärftliga muskelsjukdomen bland vuxna och drabbar cirka 13 personer per 100 000 invånare. DM1 orsakas av en mutation i genen DMPK, lokaliserad till långa armen på kromosom 19 (19q13.2-q13.3). Genen kodar för proteinet DMPK (dystrofia myotonika myotonin-proteinkinase), ett proteinkinase som är lokaliserat intracellulärt i hjärt-, och skelettmuskler. En specifik DNA-sekvens (CTG) i genen finns normalt upprepade 5-34 gånger. Vid DM1 är antalet kopior av DNA-sekvensen CTG ökat och området i genen blir då instabilt, vilket innebär att antalet repetitioner tenderar att öka för varje generation. Detta förklarar varför sjukdomen uppvisar anticipation (ju fler kopior, desto svårare sjukdom). På senare tid har en annan form av DM identifierats. Dystrofia myotonika typ 2 (DM2), är resultatet av en upprepade DNA-sekvens (CCTG) i genen CNBP (cellular nucleic acid-binding protein) på kromosom 3 (3q13.3-q24). Vid DM2 finns från 75 och ända upp till 11 000 kopior av CCTG. Både DM1 och DM2 nedärvs autosomal dominant och leder till multiorgan påverkan.

DM1 förekommer hos såväl barn som vuxna. Som ovan nämnts finns ett samband mellan antalet kopior av CTG och sjukdomens svårighetsgrad samt debutålder. Symtomen brukar vara mer uttalade hos barn med sjukdomen än hos deras föräldrar med samma sjukdom. DM1 är en multiorgansjukdom med ett stort panorama av symtom från flera olika organ.

Den kliniska triaden förknippad med DM1 är distal muskelsvaghet, myotoni och tidig grå starr. Muskelsvagheten förekommer till en början tydligast i ansikte, hals, händer och fötter och ger symtom som ptos, dropphuvud, dysartri, tugg- och sväljningssvårigheter samt distal muskelsvaghet. Försvagad ansiktsmuskulatur gör dessutom att mimiken blir utslätad. Med tiden blir muskelsvagheten svårare och mer utbredd samt involverar andningsmuskulaturen. Myotoni utvecklas gradvis efter cirka 7 års åldern och omfattar de muskler som är försvagade. Myotoni innebär stelhet i muskeln som inte lyckas slappna av efter en muskelsammandragning. Det medför till exempel svårigheter att räta ut fingrarna efter att ha gripit med handen och en stelhet i käkarna vid tuggande. Vid upprepade muskelsammandragningar minskar myotonin, något som kallas uppvärmningsfenomen.

Flera organ kan drabbas hos patienter med DM1. De flesta med sjukdomen får påverkan på hjärtats retledningssystem, vilket medför ökad risk för plötslig hjärtdöd. Påverkan på glatt muskulatur är påtaglig och orsakar mag-tarmsymtom såsom dysfagi, refluxsjukdom, förlångsammad magsäckstömning, diarré/förstoppning och sfinkterpåverkan. Sviktande funktion av hormon-producerande körtlar förekommer och leder till insulinresistens med risk att utveckla typ 2-diabetes, hypotyreoos, infertilitet och håravfall. Ca hälften av alla patienter med DM1 har låg koncentration av immunglobulin G (IgG), vilket kan öka risken för bakteriella infektioner. Kognitiva och personlighetsrelaterade avvikelser syns också hos många av dessa patienter. Dagtrötthet är ett uttalat problem vid DM1 och orsakar ökat behov av sömnpauser dagtid.

Sjukdomsförloppet varierar mellan individer. Patienter med debut under första levnadsåret

(kongenital DM) har påtaglig kognitiv funktionsnedsättning medan muskelsymtomen är mindre framträdande. Patienter med debut i ungdom eller vuxen ålder (klassisk DM) har i regel muskelsymtom som dominerande problem. Äldre debuterar i hög grad med katarakt, och har lindriga eller inga muskelsymtom.

Livslängden är förkortad för personer med DM1. Genomsnittlig ålder vid död har funnits vara 54 respektive 53 år i två studier<sup>1,2</sup>. Överlevnadsdata för patienter med klassisk DM visar att 99% lever vid 25 års ålder, 88% vid 45 års ålder (förväntat 95%) och endast 18% vid 65 års ålder. Hjärtarytmier och plötslig död utgör upp till 30% av dödsfallen i denna grupp, medan 43% dör på grund av andningsproblem<sup>1,2</sup>.

## Diagnostik av DM1

Den kliniska bilden hos vuxna med DM1 är oftast karaktäristisk och medför endast i undantagsfall diagnostiska svårigheter för en neurolog. Vägen till diagnos kompliceras emellertid av att ett stort antal organ kan påverkas; detta gör att patienten söker andra specialister såsom till exempel internmedicinare, kardiolog eller ögonläkare istället för en neurolog. Ytterligare en bidragande orsak till fördröjning av diagnosen är patienternas obenägenhet att själva påtala eller söka för olika symtom, speciellt för muskelsvaghet.

---

### Diagnosen DM1 bör misstänkas hos alla patienter som har minst tre av dessa följande symtom<sup>3</sup>:

• Bilateral ptos	
• Muskelsvaghet	Distal svaghet, främst av finger- och handledsflexorer utan kontrakturer; muskelatrofi i ansikts-, temporalis- och massetermuskler som gör att patienterna har typiskt avlångt ansikte, i svårare fall också med halvöppen mun
• Myotoni eller ”stelhet”	Ses mest tydligt i händerna, men kan även drabba diafragmamuskeln (dålig hoststöt), tungan (dysartri) eller käkmuskler
• Katarakt före 50 år	Särskilt vid ett typiskt utseende (posterior subcapsulär katarakt)

---

### Diagnosen DM1 bör misstänkas hos alla patienter som presenterar med minst 2 av ovanstående tillstånd eller ärftlighet för DM1, plus en av nedan tillstånd<sup>3</sup>:

- AV block grad 1
  - Irritable bowel syndrome (IBS) eller förhöjda leverenzzymer
  - Hypersomni
  - Långvarig återhämtning eller andningsstopp efter anestesimedel
  - Insulinresistens eller diabetes
  - Hypogonadotrop hypogonadism
  - Gallsten i ung ålder
  - Inlärningssvårigheter
-

## Rekommendationer för diagnostik

1. Elektromyografi (EMG) är en rutinundersökning hos patienter med misstänkt myopati. Vid DM1 visar denna en karaktäristisk bild för myotoni och samtidigt tecken till myopati. Vid typiska kliniska symtom, kan man hoppa över EMG och ställa diagnosen direkt på genetisk basis (se 2 nedan).
2. Om DM1 misstänks ska diagnosen bekräftas med en DNA-analys som visar ett ökat antal kopior (>50) av (CTG) DNA-sekvensen i genen DMPK på kromosom 19. Antal kopior korrelerar med sjukdomssvårighetsgraden. CTG-kopior mellan 37 och 50 betraktas som premutationer; dessa personer har själva inga symtom, men deras barn riskerar att ärva ett större antal kopior och få symtom särskilt om sjukdomen ärvs från modern. Falskt negativt resultat kan förekomma, även i en familj med en etablerad DM1-diagnos. Familjen ska erbjudas genetisk vägledning.
3. Vid tydlig klinisk misstanke behöver muskelbiopsi inte utföras.

## 2. Livshotande komplikationer

### 2.1 Hjärtpåverkan vid Dystrofia Myotonika 1

---

#### Bakgrund

- Hjärtarytmi anses vara den näst vanligaste orsaken till plötslig och oväntad död hos patienter med DM1<sup>4</sup>, men plötslig död kan förekomma vid DM1 utan samband med arytm.
- Vanliga symtom är hjärklappningar, presynkope, synkope, dyspné och bröstsmärta men asymtomatisk hjärtpåverkan är inte ovanlig.
- Förmaksflimmer och fladder men även ventrikulär takykardi, sinusbradykardi och AV block är vanligt förekommande<sup>5-7</sup>.

#### Kardiella rekommendationer

1. **Vilo-EKG** bör utföras som referens vid diagnostillfället och årligen därefter. Hjärtengagemang bör misstänkas vid följande EKG-fynd: AV<50 ms, PR>200 ms, QRS>100 ms inklusive högergrenblock och vänstergrenblock, främre eller bakre fascikel block, AV block II och III, onormala Q-vågor, sinustakykardi, förmaksflimmer, fladder samt ventrikulär takykardi<sup>3,8</sup>.
2. **Ultraljud av hjärta** bör utföras vid diagnostillfället och upprepas varje 1–5 år vid normala resultat. Vid avvikande fynd bör ultraljudet göras oftare, likaså vid avvikande EKG-fynd hos

patienter äldre än 40 år eller vid förekomst av hjärtsymtom<sup>8</sup>. Utvecklingen av en dilaterad, icke-ischemisk kardiomyopati är en sällsynt men känd komplikation hos vuxna med DM1 (snabb progress med hjärtsvikt som leder till döden)<sup>7</sup>.

3. **Holter EKG-övervakning** ska utföras vid diagnos och upprepas vartannat år men oftare vid symtom eller avvikande fynd på vilo-EKG.

4. **Invasiv elektrofysiologisk** undersökning bör övervägas om EKG indikerar förhöjd risk för allvarliga ledningshinder eller arytmier<sup>9</sup>.

5. **Pacemaker** rekommenderas med ett PR>240 ms och en QRS>120 ms<sup>8,10,11</sup>.

6. Patienter med DM1 med hjärtsymtom, avvikande vilo-EKG som tyder på hjärtengagemang och de över 40 år utan tidigare hjärtbesvär **ska remitteras** till ett **hjärtcentrum** med erfarenhet av DM1. Pacemaker eller ICD ska övervägas hos en patient som har hög risk för hjärtstopp<sup>3</sup>.

7. Behandling med mexiletin mot myotoni är ur hjärtsynvinkel relativt kontraindicerad hos patienter med DM1. Mexiletin ska sättas in endast hos patienter utan känd hjärtpåverkan. Vilo-EKG ska kontrolleras före användning och 3 månader efter insättning<sup>3,8</sup>. Ingen konsensus finns angående förskrivning och övervakning av mexiletins kardiella påverkan vid behandling av myotoni.

## 2.2 Andningspåverkan vid Dystrofia Myotonika 1

---

### Bakgrund

- Andningskomplikationer är den främsta orsaken till dödsfall hos DM1 patienter<sup>12</sup>.
- Andningssvikt är resultat av kraftnedsättning i diafragma-, buk- och interkostala muskler. Andra förekommande respiratoriska problem är nattlig hypoventilation, sekretstagnation på grund av nedsatt hostfunktion och aspirationskomplikationer till följd av nedsatt sväljningsförmåga<sup>13,14</sup>.
- Ortopné, nattlig hypoventilation, dålig sömnkvalité och sömnapné syndrom är vanliga orsaker till dagsömnighet och morgonhuvudvärk<sup>15</sup>.
- Generell anestesi och intravenösa smärtmediciner (särskilt opiater) orsakar ofta andningssvikt hos patienter som tidigare varit kliniskt stabila.

### Respiratoriska rekommendationer

1. **Andningsfunktion** (rutin andningsstatus och lungfunktionstest) ska utföras vid diagnos-tillfället och följas årligen därefter samt inför kirurgi om möjligt med åtminstone forcerad vitalkapacitet (FVC)<sup>3,16</sup> (se tabell I).

**Rutin andningsstatus** bör bestå av noggrann anamnes, andningsfrekvens likväl eventuellt användande av accessorisk andningsmuskulatur. Vid mer uttalad diafragmasvaghet kan ett paradoxalt andningsmönster inspekteras eller palperas med inversion av bukväggen i samband med inandning, framför allt noterbart med patienten liggande i ryggläge.

### **Lungfunktionstest<sup>16</sup>:**

- FVC bör kontrolleras om möjligt i sittande och liggande. FVC<80% av förväntat värde eller en minskning som överskrider 20% eller 500 mL från sittande till liggande är avvikande.
- Maximalt inspiratoriskt tryck (MIP) och maximalt expiratoriskt tryck (MEP) ska också bedömas; patologiska värden är MEP <40 cm H<sub>2</sub>O och MIP <-60 cm H<sub>2</sub>O.
- Peak cough flow (PCF)<270 L/min indicerar behov av hosthjälp; om PCF<160 L/min finns hög risk för pneumoni eller andningssvikt.
- Natlig oxymetri eller polysomnografi är avvikande om apné/hypopné index är högre än 5 eller oxygen desaturation index överskrider 15.
- Arteriella blodgaser med pCO<sub>2</sub> >6 kPa talar för hyperkapni.

2. **Polysomnografi** bör övervägas vid anamnes på snarkning, dagtrötthet, MIP<60% eller FVC<50%.

3. Vid **PCF<270 L/min** och ökad sekretstagnation, upprepade lunginfektioner eller kirurgi rekommenderas hosthjälp såsom kraftigt tryck med händerna mot buken i samband med hoststöt, BA-tub alternativt en PEP mask, hostmaskin, m.m.

4. **Noninvasiv ventilation** (NIV) ska startas vid andningssvikt hos patienter som har symptomgivande andningsmuskelsvaghet och sömnrelaterade andningsstörningar. Vissa patienter kommer så småningom behöva nattligt ventilationsstöd och i slutändan heltidsventilation.

6. Vid kronisk andningssvikt ska **syrgas användas med försiktighet** och enbart tillsammans med NIV.

7. DM1 patienter bör vaccineras mot SARS-coronavirus 2, influensa och pneumokocker.

8. Patienter bör remitteras till andningsspecialiserad läkare/sjukgymnast vid tecken på hypoventilation, PCF<270 L/min, recidiverande pneumonier, MIP<60%, eller FVC<50%.

-----

Symtom	Fråga efter	Undersökningar	Behandling
Nattlig hypoventilation	Dålig sömnkvalité Morgonhuvudvärk Ortopné Dagtrötthet/hypersomni	-Nattlig oxymetri -Polysomnografi -Arteriella blodgaser på morgonen -Epworth Sleepiness Scale (ESS)	NIV
Obstruktivt sömnapné syndrom	Snarkning Andningsuppehåll nattetid Dålig sömnkvalité Dagtrötthet/hypersomni	-Nattlig oxymetri -Polysomnografi -ESS	CPAP eller NIV
Nedsatt andningsfunktion	Dyspné Ortopné Takypné Fatigue Nedsatt ansträngningsförmåga	-Andningsfrekvens -Lungauskultation -Andningsmönster -Pulsoxymetri -FVC liggande och sittande -Lungröntgen	Andningsträning NIV
Nedsatt hostkraft	Svag hosta Hostande efter matintag Recidiverande lunginflammationer	-PCF (PEF) -Sväljningsbedömning	Hosthjälp
Nedsatt kraft andningsmuskulatur	Dyspné Svag hosta Fatigue Nedsatt ansträngningsförmåga	-Andningsmönster -PCF (PEF) -MIP, MEP	Hoststöt, hostmaskin NIV Kroppsställning nattetid
Diafragmasvaghet	Ortopné Takypné i liggande Paradoxalt andningsmönster	-Andningsmönster -Lungröntgen	NIV Kroppsställning nattetid

**Tabell 1. Sammanfattning av respiratoriska besvär samt validerade undersökningsmetoder för andningen vid DM1<sup>16</sup>.**

## 2.3 Anestesi vid Dystrofia Myotonika 1

### Bakgrund

- **Myotoni:** kan uppstå såväl vid generell, som vid regional anestesi. Myotonin förvärras av hyperkalemi, depolariserande medel (suxameton) och anti-kolinesteras (ex. neostigmin), liksom av hypotermi, mekanisk eller elektrisk stimulering, shivering eller inhalationsanestesi<sup>17-19</sup>. Varken perifera blockader eller muskelrelaxantia förhindrar myotoni.
- **Respiratoriska komplikationer:** patienter med DM1 löper särskilt stor risk för postoperativ atelektas och lunginflammation samt andningssvikt som kräver långvarig ventilation<sup>20</sup>. Den respiratoriska funktionen hos patienter med DM1 påverkas kraftigt av



andningsdepressiva läkemedel (opiater, benzodiazepiner eller barbiturater), bland annat genom förlängd hyperkapni som ger apnéperioder<sup>21</sup>. Långsam ventrikeltömning, esofageal dilatation, gastroesofageal reflux, försenad relaxation och ökad sekretansamling i farynx ökar risken för aspiration.

- **Kardiella aspekter:** risken för plötslig hjärtdöd är ökad även hos unga patienter med DM1, och har inget samband med sjukdomens kliniska svårighetsgrad<sup>4</sup>. Vissa läkemedel som i vanliga fall används för att behandla myotoni (t.ex. mexiletin, fenytoin och prokainamid) kan orsaka bradykardi, hypotoni och hjärtstopp hos patienter med DM1<sup>1</sup>. Det systoliska blodtrycket hos patienter med DM1 är i regel 20-30 mmHg lägre än hos normalbefolkningen, förmodligen på grund av nedsatt tonus i glatt muskulatur och/eller en minskad hjärtminutvolym på grund av bradykardi. Att beakta är också att hypovolemi och anemi även vid mindre per- eller postoperativa blödningar kan innebära en besvärande kardiell belastning på grund av försämrade kompensationsmekanismer.
- **Centrala nervsystemet:** hypersomni är vanligt hos DM1 patienter. Det kan leda till flera svårigheter postoperativt, inklusive långvarig encefalopati. Potentiell djupsömnbrist riskerar förvärra många av de nämnda kardiopulmonella funktionerna vid DM1.

## Anestesiologiska rekommendationer (se även tabell II, III)

### 1. Preoperativt<sup>1,2,22</sup>:

- Noggrann preoperativ bedömning, inklusive rutinprover (Hb, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, kreatinin, blodsocker, NTproBNP, CK och myoglobin).
- EKG, överväg nytt ultraljud av hjärtat om det finns misstanke om myokarddysfunktion och 24-timmars Holter-EKG vid arytmier. Ultraljudundersökningen bör vara högst 2 år gammalt om patienten inte uppvisar några symtom på hjärtsvikt och har ett normalt NTproBNP. Dessutom bör ICD/pacemaker (i förekommande fall) kontrolleras innan operation.
- Lungfunktionsundersökningar, inklusive liggande och sittande FVC och arteriella blodgaser bör genomföras. Om långvarigt icke-invasivt ventilationsstöd förväntas, till exempel efter thorax- eller bukoperation, bör BiPAP-stödet startas preoperativt och ha patientens BiPAP tillgängligt för användning efter proceduren.
- Premedicinering: opiater bör undvikas vid premedicineringen och benzodiazepiner användas med försiktighet. Patienter med DM1 löper risk för aspiration sekundärt till dysfagi och förändrad ventrikelmotilitet. Därför bör en intravenös protonpumpshämmare och primperan natriumcitrat, administreras före induktion.
- Monitorering: SaO<sub>2</sub>, EKG, EtCO<sub>2</sub>, blodtryck och temperatur skall mätas centralt dvs, i esofagus, blåsa eller CVK, med undantag för mycket snabba ingrepp där värmeförlust är osannolik (där örontermometer kan användas). TOF mätare ska användas om patienterna får muskelrelaxantia, dock med försiktighet eftersom stimuleringen i sig kan utlösa en myotoni. Invasiv hjärtmonitorering (TEE, PA-katetrar och CVK, m.m.) bör användas för patienter med signifikant kardiopulmonell dysfunktion.

## 2. Intraoperativt

### Induktion

- Intravenösa läkemedel bör titreras försiktigt för att minimera risken för hypotoni. Patienter med DM1 är mer känsliga för dessa medel och kräver därför en minskad dos. Etomidat, tiopental och propofol får användas för induktion, dock med den lägsta möjliga dosen. Att använda lidokain som komplement till propofol vid induktion kan minska förekomsten av smärtframkallad myotoni <sup>1,22</sup>.
- Modifierad Rapid Sequence Induction (RSI) med krikoidtryck bör tillämpas om det föreligger signifikant aspirationsrisk <sup>23</sup>.
- **Suxameton är absolut kontraindicerat.** Svaret på suxameton är oförutsägbart och kan leda till en svår eller omöjlig intubation sekundär till masseterspasm och laryngospasm. Dessutom kan användningen av suxameton resultera i hyperkalemi. När det är möjligt bör intubation försökas utan muskelavslappande <sup>17,24,25</sup>.
- Om ett muskelavslappande medel behövs, bör ett icke-depolariserande medel med snabb brytningstid såsom rocuronium väljas <sup>22</sup>.
- Den temporomandibulära leden kan ha en tendens att förflyttas hos patienter med DM1, därför bör laryngoskopi och käkmanipulation utföras med försiktighet.

### Underhåll

- **Risken för malign hypertermi är inte ökad vid DM1.**
- Inhalationsgaser kan användas förutsatt att inga andra kontraindikationer finns (kardiomyopati). **Desfluran kan vara det valda inhalationsgasen** med tanke på dess fördel med snabbt uppvaknande efter avslutad operation <sup>22</sup>.
- Inhalationsanestesi orsakar inte malign hypertermi vid DM1.
- **Total intravenös anestesi med propofol och remifentanil är väl beprövat** <sup>26</sup>.
- Normotermi är viktigt.
- Kaliuminnehållande lösningar skall undvikas om ej särskilt indicerat. Patienter med DM1 har nedsatt natrium-kaliumpump och kan vara benägna att utveckla hyperkalemi. Det finns ingen uppenbar kontraindikation för användning av kolloider <sup>27</sup>.

### Reversering

- Att reversera anestesi är att starkt rekommendera. Att avstå från reversering innebär ökad risk för postop lungkomplikationer.
- **Sugammadex skall användas för reversering** <sup>28,29</sup>.
- Neostigmin skall inte användas, då det kan inducera myotoni <sup>19</sup>.

## 3. Analgesi och postoperativ vård

- Patient med allvarlig sjukdom måste övervakas minst 24 timmar.
- **Analgesi:** för postoperativ smärtskontroll bör lokala nervblockader och NSAID användas. Om dessa är kontraindicerade kan **opioider administreras med försiktighet** och övervakning, på grund av deras andningsdepressiva effekter. Hög risk för

andningsdepression föreligger vid intravenös administrering av opioider. Analgesi kan uppnås med epidural opioidadministration, men även en mindre dos **epiduralt morfin kan leda till andningsdepression** <sup>30,31</sup>. Dessutom förvärrar opioider gastropares och ökar risken för reflux, aspiration och ytterligare ventilationsnedsättning på grund av metoroism eller pseudoobstruktion.

- **Andningsfunktion:** patienter kan behöva mekanisk ventilation efter operation under flera dagar. Utspänd buk och/eller svår postoperativ smärta kan försvaga hostförmågan och andningsmusklerna. Att upprätthålla postoperativ ventilation kan snabba på den effektiva återhämtningen och förbättra smärtlindringen. Dessutom finns det en ökad risk för apné och död inom ett dygn efter operation, eller under en ännu längre postoperativ period om postoperativ lugnande medel eller opioider använts. En nära och kontinuerlig övervakning av hjärt-lungfunktion (EKG och SpO<sub>2</sub>) behövs under denna tidsperiod. Det rekommenderas aggressiv bronkialtoalett postoperativt och vid behov, användande av hostmaskin (preoperativ träning med hosthjälp kan underlätta dess användning under den postoperativa perioden). Alla patienter bör om möjligt övervakas på intensivvårds-avdelning postoperativt <sup>22</sup>.

#### 4. Anestesiologiska rekommendationer hos gravida

- Inför en anestesi bör om möjligt en multidisciplinär bedömning göras.
- Indikationen för att använda spinal/SPEDA vid sectio eller andra förlossningsingrepp är ännu starkare jämfört med den friska patienten <sup>3</sup>.
- MgSO<sub>4</sub> kan orsaka allvarlig hypoventilation pga aggravering av muskelsvaghet <sup>32</sup>.
- Se även kapitel 2.4.

<b>Preoperativ</b>		Blodprov: -Hb, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , kreatinin, blodsocker, NTproBNP, CK och myoglobin
	<b>Kontroller</b>	Hjärta: -EKG -Ultraljud vid misstanke om myokarddysfunktion -Holter-EKG om misstanke om arytmier -Pacemaker/ICD skall kontrolleras
		Lungor: -Spirometri, inklusive liggande och sittande FVC och arteriella blodgaser bör genomföras -Patienterna ska ta med eventuella andningshjälpmedel som används hemma till sjukhuset
	<b>Medicinering</b>	-Opiater skall undvikas och benzodiazepiner ska användas med försiktighet -Om risk för aspiration föreligger sekundär till dysfagi och förändrad ventrikelmotilitet överväg administrera natriumcitrat, en iv protonpumpshämmare och primperan
	<b>Monitorering</b>	-SaO <sub>2</sub> , EKG, EtCO <sub>2</sub> , blodtryck och temperatur -TOF mätare ska användas om patienterna får muskelrelaxantia -Invasiv hjärtmonitorering används till patienter med signifikant kardiopulmonell dysfunktion

<b>Induktion</b>	<b>Medicinering</b>	-Etomidat, tiopental och propofol -Suxameton är kontraindicerat -Om muskelavslappande medel behövs, bör ett icke-depolariserande medel med snabb brytningstid såsom rocuron väljas
<b>Underhåll</b>	<b>Medicinering</b>	-Inhalationsgaser kan användas förutsatt att inga andra kontraindikationer finns (kardiomyopati); desfluran rekommenderas -Total intravenös anestesi med propofol och remifentanil är säker -Undvik kaliuminnehållande lösningar om ej särskilt indicerat, risk för hyperkalemi
<b>Reversering</b>	<b>Medicinering</b>	-Sugammades får användas -Neostigmin ska undvikas, risk för myotoni
	<b>Kontroller</b>	-Kontrollera reversering med TOF mätare i kombination med en klinisk bedömning
<b>Postoperativ</b>	<b>Medicinering</b>	-Undvik om möjligt opioider, risk för andningsdepressiva effekter och försämrad tarmmotilitet -Överväg användningen av lokala nervblockader, NSAID
	<b>Kontroller</b>	-Patienten bör övervakas minst 24 timmar av kunnig personal; SpO <sub>2</sub> mätning är viktigt. Kan kompletteras med TcCO <sub>2</sub> där det är möjligt eller blodgaser -Risk för respiratoriska komplikationer, gastrointestinal dysmotilitet, myotoni, kardiovaskulära symtom, nedsatt förmåga att skydda luftvägen (regurgitation. aspiration)

**Tabell II. Rekommendationer vid anestesi.**

Absolut kontraindicerade läkemedel (LM)	LM som får användas, men med försiktighet
- Suxameton - Neostigmin	- Opioider - Benzodiazepinder - Barbiturater - MgSO <sub>4</sub>

**Tabell III. Läkemedel som kräver försiktighet vid anestesi vid DM1.**

## 2.4 Graviditet vid Dystrofia Myotonika 1

### Bakgrund

**Mödrar med DM1** är mer benägna att uppleva följande: <sup>33,34</sup>:

- Extrauterin graviditet, prematur förlossning och förlängt förlossningsarbete relaterad till bäckenmuskelsvaghet.
- Blödning efter födseln på grund av minskad uterin tonus tillsammans med dålig kontraktilitet eller behållna moderkakor. Risken är ökad vid polyhydramnios, eller vid förlängd duration av förlossningens första eller andra stadier.

- Polyhydramnios kan leda till för tidig förlossning, otillräckliga livmodersammandragningar under förlossning, prematur förlossning, postpartumblödning.
- Överdrivna reaktioner på smärtstillande eller anestesi under graviditet och förlossning.

**Bebisar med kongenital DM1** kan ha följande <sup>35</sup>:

- Svaga fosterrörelser samt nedsatt muskeltonus vid födseln.
- Sväljningssvårigheter, vilket leder till polyhydramnios under graviditet och närings-svårigheter med behov av PEG.
- Andningssvårigheter som kräver mekanisk ventilation vid födseln.
- Felställda leder (artrogrypos, spetsfot).
- Hydrocefalus.

## Graviditetsrekommendationer

1. Inför graviditet skall patienterna remitteras för genetisk vägledning samt pre-implantatorisk genetisk diagnostik.
2. Vid graviditet bör patienten remitteras till specialismödravården.
3. Analgetika eller sederande bedövningsmedel ska användas med försiktighet på grund av de höga riskerna som är förknippade med dessa i DM1, särskilt under graviditeten (främst tredje trimestern) och under förlossningen <sup>3</sup>.
4. MgSO<sub>4</sub> kan försämra muskelsvagheten samt påverka förlossningsarbetet och bör därför användas med försiktighet.
5. Pediatrik eller neonatal specialist bör helst vara inblandad vid förlossning om mamman har DM1. Tillgänglighet av neonatal intensivvård, inklusive eventuellt sondmatning eller ventilationsstöd, för nyfödda med känd eller misstänkt kongenital DM1 <sup>3</sup>.

## 3. Allvarliga tillstånd

### 3.1 Magtarpåverkan vid Dystrofia Myotonika 1

---

#### Bakgrund

- Magtarpåverkan förekommer sällan som tidiga symtom på DM1.
- Tugg- och sväljningssvårigheter<sup>36</sup>, dregling, refluxbesvär, buksmärtor, diarré, anal inkontinens och förstoppning är vanligare vid DM1 än hos friska personer <sup>37</sup>.
- Symtom förenliga med en störd ventrikeltömningsfunktion (illamående, tidig mättnadskänsla och/eller kräkningar) kan vara framträdande <sup>37</sup>.
- Aspirationspneumoni är en inte alltför ovanlig dödsorsak.

## Gastrointestinala rekommendationer

### 1. Vid akuta symtom:

- vid buksmärta bör kolecystit uteslutas med ultraljud gallblåsa – gallvägar.
- vid misstanke om ileus ska buköversikt och DT buk genomföras.

2. Vid **sväljningssvårigheter/risk för aspiration** ska vidare utredas med fiberendoskopi/ sväljröntgen + logopedbedömning.

3. För utvärdering av **gastroesofageal refluxsjukdom** och tunntarmsanatomikännetecken kan gastroskopi övervägas. Ventrikeltömning kan utvärderas med skintigrafi.

4. Vid **kolestas** och leverpåverkan: ALP och bilirubin korrelerar med kolestas i DM1; mät GT-nivåer eftersom höjningar av ASAT och ALAT kan bero på muskelpåverkan från DM1. Kolecystektomi är en av de vanligaste orsakerna till att en DM1-patient behöver genomgå generell anestesi<sup>3</sup>.

5. Kontakt med dietist är viktig för genomgång av kost (fiberrik kost (15-20g), näringsdryck, viktkontroll).

### 6. Vid Diarré:

- Gallsaltsmalabsorption är den vanligaste orsaken och behandlas med cholestyramin (Questran). Startdosen är en påse (4 gram) per dag till frukost, och vid behov kan dosen höjas. Om patienten blir förstoppad, sänks dosen till 1/2-1/4 påse per dag. Effekten kan förstärkas genom tillägg av antacida. Loperamid bör användas med försiktighet på grund av risk för pseudoobstruktion<sup>3</sup>.
- Pancreassvikt behandlas med enzymtillförsel; bakteriell överväxt i tunntarmen med intermittent antibiotikatillförsel.

### 7. Vid obstipation<sup>3</sup>:

- Förstalinjebehandling: senna (Ex-Lax), dokusat (Klyx) eller laktulos (Duphalac).
- Andralinjebehandling: bisakodyl (Dulcolax, Toilax), eller linaklotid (Constella).
- Primperan kan användas för att minska symtom på gastropares, pseudoobstruktion och för att förbättra ventrikeltömning.

8. Vid refraktära besvär rekommenderas kontakt med en gastroenterolog.

## 3.2 Ögonmanifestationer vid Dystrofia Myotonika 1

---

### Bakgrund

- **Katarakt** orsakar nedsatt syn hos patienter med DM1. Posterior subcapsulär katarakt har hög sensitivitet för DM <sup>38</sup>.
- **Bilateral ögonlocksptos** är ett vanligt inslag i DM1. I svåra fall kan detta hindra synen och kräva kirurgiskt eller icke-kirurgiskt ingripande. Svaghet i ögonstängningsmusklerna är också ett vanligt problem och kan orsaka skador på hornhinnan.
- **Störning i ögonmotorik** kan uppstå. Sackadiska ögonrörelser är väl dokumenterade, men den kliniska påverkan är minimal. Orsakande faktorer tros vara myotoni av extraokulära muskler och/eller abnormiteter i centrala nervsystemet (CNS). Rebound nystagmus kan ses och kan bero på CNS dysfunktion. Emellertid orsakar dessa ögonrörelseavvikelser sällan synstörningar <sup>39</sup>.
- **Degenerativa förändringar på näthinnan** ses ibland ("butterfly dystrophy") i macula samt retikulär dystrofi i retinas mellanperiferi <sup>40</sup>.
- **Lågt ögontryck** (okulär hypotoni) kan förekomma <sup>41,42</sup>.
- Det finns även beskrivet fall med **opticusatrofi** <sup>43</sup>.

### Okulära rekommendationer

1. Ögonkonsult skall utföras med 1-2 års intervall hos asymtomatiska patienter <sup>3</sup>.
2. Operation vid katarakt eller ptos rekommenderas om dessa besvärar vardagsaktiviteter.

## 3.3 Endokrina, metabola och immunologiska störningar vid Dystrofia Myotonika 1

---

### Bakgrund

- **Hyperinsulinemi och insulinresistens:** mest framträdande och vanliga endokrina störningarna vid DM1, dock är frekvensen av typ 2-diabetes jämförbar med den som ses i den allmänna befolkningen <sup>44,45</sup>. Insulinresistens kommer av en felaktig reglering av, alternativ splicing i insulinreceptor i skelettmuskulaturen, vilket resulterar i uttryck av en insulinreceptor med låg känslighet för insulin <sup>46</sup>.
- **Störningar av sköldkörtel- eller bisköldkörtelfunktion** kan uppstå. Det har ofta rapporterats att DM1-patienten är kliniskt euthyroid och att T3/T4 ofta ligger vid den nedre normalgränsen, i samband med höga TSH-nivåer <sup>47</sup>. Primär hyperparatyreoidism med ökad PTH och normo- eller hyperkalcemi är vanligt förekommande hos dessa patienter <sup>47,48</sup>. PTH-receptordysfunktion <sup>49</sup> och ökat tarmupptag av kalcium <sup>50</sup> har beskrivits som möjliga mekanismer.
- **Hypogonadism:** erektil dysfunktion, infertilitet med oligo- eller azoospermia hos män <sup>51</sup> och minskad äggstocksreserv med försenad utsöndring av HCG förekommer vanligen hos

kvinnor<sup>52</sup>. Kvinnor med DM1 kan uppleva minskad fertilitet och de kan ha något högre frekvens av missfall och intrauterin-fosterdöd<sup>33</sup>. Förhöjda nivåer av FSH och LH med normala eller låga testosteron nivåer tydande på en primär hypogonadism är vanliga avvikelser främst hos män. Hyperprolaktinemi har rapporterats hos några kvinnor med DM1<sup>47,48</sup>.

- **Leverenzymförändringar** upptäcks hos många patienter. Dessa förändringar är vanligtvis inte progressiva<sup>53</sup>. Det är inte känt om de representerar en primär effekt av DM1 på leverceller eller är en följd av metabola försämringar, gallvägsstas eller fettlever. Insulinresistens är sannolikt den viktigaste bidragande faktorn till observationer av leversteatos och hyperlipidemi<sup>54</sup>.
- Nivåerna av de proinflammatoriska cytokinerna kan vara förhöjda i blod bl.a (interleukin 6 [IL6] och tumor necrosis faktor alfa [TNF- $\alpha$ ])<sup>56</sup>.
- **Störd reglering av stresshormonet kortisol** och andra steroidhormoner från binjurebarken till följd av cytokiners inverkan på hypotalamic-pituitary-adrenokortikala (HPA) axeln. Detta leder till störd dygnsrytm av HPA-axelhormoner ACTH, kortisol och DHEA, vilket resulterar i ökade 24-timmarsnivåer av ACTH och kortisol och minskade nivåer av DHEA<sup>55</sup>.
- **Hyperreninemisk hypoaldosteronism** som kan leda till förhöjda kaliumnivåer vid DM1 med hjärtarytmier som följd<sup>56</sup>.
- **Låga nivåer av 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D)** förekommer vid DM1. De exakta mekanismerna för D-vitaminbrist är dock inte kända. Preliminära bevis upprätthåller hypotesen att hudförändringarna (nevi, xerosis, nedsatt hudelasticitet, seborroiskt eksem) och dålig exponering till sol snarare än malabsorption eller leverfunktion kan vara ansvariga för D-vitaminbrist; administrering av kolekalciferol till patienter med DM1 visar en normal ökning av cirkulerande 25 (OH) D<sup>57,58</sup>.
- **Hypogammaglobulinemi** med låga nivåer främst av IgG1 upptäcks hos hälften av patienter med DM1 till följd av ökad katabolism av immunoglobuliner<sup>59</sup>.
- **Håravfall** som drabbar den frontala delen av huvudet är vanligt. Detta bedöms som ett androgenberoende symptom, relaterad till androgeninsensitivitet med tanke på att serumandrogennivåerna tenderar att vara lägre än normalt<sup>60</sup>.

## Endokrinologiska rekommendationer

1. **B-glukos och HbA1c** bör kontrolleras regelbundet. Ett förhöjt B-glukos skall utredas och behandlas på vanligt sätt<sup>1</sup>.
2. **TSH-** och fritt **T4**-nivåer bör mätas vid diagnos och sedan vart tredje år. Mer frekvent övervakning krävs om sköldkörteldysfunktion misstänks<sup>3</sup>.
3. **Leverenzym**er och **bilirubinnivåer** bör kontrolleras vid diagnos och sedan årligen. Kronisk leverenzymförhöjning ses ofta hos patienter med DM1 och indikerar inte nödvändigtvis behov av leverbiopsi<sup>3</sup>.
4. **Serumlipider** bör mätas vid diagnos och sedan vart tredje år, dock oftare om hyperlipidemi utvecklas<sup>3</sup>. Påverkan av statiner på DM1 patientens hälsa är okänd, varför patienter som sätts



in på statiner bör övervakas avseende lever- och muskelbiverkningar. Om statinbehandling är indicerad, bör behandlingen inledas med minsta möjliga dosen.

Kontroller vid insättning av statiner hos en patient med DM1:

- Leverprov (ALAT, ASAT och bilirubin) bör kontrolleras inför insättning av statiner. Asymtomatisk stegring av ALAT och ASAT mer än 3 gånger normalvärden är en vanlig bieffekt som försvinner normalt med dosreduktion och är inte associerad med histopatologiska förändringar eller levertoxicitet. När detta kombineras med ökat bilirubin, bör statiner sättas ut samt leverfunktion bör följas med ny provtagning efter en månad. Dessa effekter är vanligtvis reversibla<sup>61</sup>.
- CK bör kontrolleras innan start av behandling. Om inga biverkningar noteras (muskelsmärter, försämrad muskelfunktion) kan dosen höjas ytterligare med kontroll av blodfetter efter 3 månader. Om fortsatt högt kolesterolvärde kan dosen av statin höjas men bör inte överstiga 40 mg simvastatin. Om patienten får muskelsymtom under upptrappningen bör CK kontrolleras samt ställningstagande till utsättning av medicin tas om CK är stegrat. Hydrofila statiner såsom rosuvastatin och pravastatin tycks ha mindre muskelbiverkningar<sup>61,62</sup>.

5. **Elektrolytstatus, 25 (OH) D, proteinelektrofores** bör kontrolleras regelbundet, förslagsvis årligen.

6. Minoxidil kan användas mot håravfall<sup>3</sup>.

7. Vid erektil dysfunktion skall ställning tas till fortsatt utredning och tablettbehandling; försiktighet krävs på grund av risk för hjärtbiverkningar.

8. Övriga hormonprover tas på indikation och eventuella avvikelser behandlas på sedvanligt sätt.

9. Gynkonsult behövs hos kvinnor med oregelbunden och smärtsam menstruation.

### 3.4 Allvarlig myotoni vid Dystrofia Myotonika 1

---

#### Bakgrund

- Myotoni hos DM1 patienter är mest framträdande i underarmar och händer. Det påverkar däremot ibland tung- och käkmusklerna, vilket leder till svårigheter med tal och tuggning. Sväljningssvårigheter kan orsakas av myotoni i ansiktet, tungan, käken, matstrupen och halsmusklerna medan myotoni i andningsmuskler kan leda till nedsatt andningskraft och kolsyreretention<sup>63</sup>.

## Myotoni- terapirekommendationer

1. Mexiletin är en effektiv behandling för myotoni hos patienter med DM1 utan hjärtpåverkan<sup>64</sup>.
2. Innan insättning av Mexiletin skall underliggande strukturella eller funktionsavvikelser i hjärtat ha först uteslutits. EKG bör utföras före- och respektive 3 månader efter insättningen.
3. Mexiletin skall tas med mat för att undvika biverkningar som dyspepsi eller yrsel. Mat förlänger absorptionen och sänker peak koncentrationen i blodet.
4. Vid osäkerhet kring patientens hjärtfunktion kan kontakt tas med kardiologen innan insättning av Mexiletin.

## 3.5 Cancer vid Dystrofia Myotonika 1

---

### Bakgrund

- Patienter med DM1 har ökad risk för vissa cancertyper: äggstock, kolon, endometrie, hjärna och sköldkörtel<sup>65,66</sup>.
- Patienter med DM1 har högre risk än genomsnittet att utveckla pilomatricomas, en sällsynt, vanligtvis godartad hudtumör som växer i hårsäckarna<sup>58</sup>.

### Kutana rekommendationer

1. Rutinmässig hudinspektion rekommenderas. Vid upptäckt av eventuella hudtumörer (inklusive pilomatricomas) skall patienten remitteras till hudspecialist<sup>3</sup>.
2. Patienterna skall instrueras att själv upptäcka pilomatricomas genom att kolla efter små, hårda klumpar under huden som oftast finns på huvudet, särskilt nära hårfästet och på halsen, men ibland även på armar, ben eller överkropp.
3. Patienterna bör uppmuntras att följa riktlinjer för cancerscreening som gäller allmän befolkning, såsom de för cancer i tjocktarmen, bröst och livmoderhalsen<sup>3</sup>.
4. Sannolikheten för andra typer av cancer utifrån symtom skall övervägas.

## 3.6 Neuropsykiatriska aspekter av Dystrofia Myotonika 1

---

### Bakgrund

- Minskat blodflöde till frontala och temporala loberna i hjärnan, minskad hjärnvolymin jämfört med åldersmatchade kontroller och hyperintensa T2-signalavvikelser i vitsubstans har hittats hos patienter med DM1, även fast dess koppling till kognitiva och beteendeavvikelser inte är tydlig<sup>67,68</sup>.
- Kognitiv funktionsnedsättning ses ofta hos dessa patienter oavsett debutålder och kännetecknas av nedsatt exekutiv, visuospatial och aritmetisk förmåga samt av uppmärksamhet<sup>69</sup>.
- Exekutiva funktionsnedsättningar kan leda till stora svårigheter med att planera och organisera ens liv, betala räkningar, ha koll på möten och ordna scheman. Lågt IQ verkar dock vara ett problem vid medfödd DM1 eller tidig debut<sup>70,71</sup>.
- Personlighetsdrag såsom ångest, undvikande beteende, apati, initiativbrist samt inaktivitet har beskrivits hos patienter med DM1. Vissa studier rapporterar höga poäng på depressionsskalor i DM1. Depression och apati kan dock förväxlas med andra aspekter av DM1 såsom sömnhighet, trötthet och ett uttryckslöst ansiktsutseende på grund av muskelsvaghet<sup>72,73</sup>.

## Neuropsykiatriska rekommendationer

1. En baslinje neuropsykologisk utvärdering skall övervägas vid diagnos<sup>3</sup>.
2. Kontakt med psykiatriker eller psykolog rekommenderas om misstanke av psykiatriska eller beteendeavvikelser föreligger.

## 3.7 Hypersomni vid Dystrofia Myotonika 1

---

### Bakgrund

- Av alla neuromuskulära sjukdomar är hypersomni vanligast vid DM1<sup>74</sup>. Flera studier visar att hypersomni kan vara ett tidigt DM1-symtom som ibland uppträder flera år innan sjukdomen är diagnostiserad<sup>75,76</sup>.
- Hypersomni kännetecknas av ihållande sömnhighet som inte påverkas av tupplurar (som ofta är långa, icke-uppfriskande och utan dröminnehåll). Monotona situationer eller de som inte kräver uppmärksamhet kan trigga igång dagsömnhighet. Hypersomni är mestadels inte relaterat till varaktigheten och kvaliteten på nattsönnen<sup>77,78</sup>.
- Flera mekanismer verkar vara inblandade i hypersomni, såsom nattlig hypoventilation, sömnapné syndrom, oregelbundet sömnschema och dålig sömnhygien. Å andra sidan visade en neuropatologisk studie en selektiv förlust av serotoninproducerande nervceller i nucleus raphes dorsalis med inverkan på reglering av sömn och vakenhet<sup>79</sup>. Låga nivåer av orexin A<sup>80,81</sup> i cerebrospinalvätska har upptäckts hos patienter med DM1, dock utan tydlig korrelation till hypersomni.

## Hypersomni rekommendationer

1. Andra möjliga orsaker till dagsömnighet så som sömnbesvär relaterade till sömnapné-syndrom, nattlig hypoventilation och RLS måste uteslutas. Patienter med DM1 kan ha svårt att skilja hypersomni från fatigue, dvs från en subjektiv brist på fysisk och/eller mental energi, som delvis förbättras av vila <sup>78</sup>.
  2. Epworth sömnhetskala (ESS) kan användas som instrument för att bedöma dagtrötthet.
  3. Modafinil kan vara en effektiv behandling för dagtrötthet vid DM1, men försiktighet bör vidtas vid förekomst av känd hjärtpåverkan <sup>82</sup>.
-

## 4. CHECKLISTA: provtagning + kontroller

Prov/Kontroll	Diagnos	6 månader	1 år	3 år	Annat
Blodstatus, B-glukos, HbA1c, ALP, ALAT, ASAT, GT, bilirubin, vit D, elfores, elektrolyter, kreatinin	✓		✓		
Lipidprofil, TSH, fritt T4	✓			✓	-Oftare vid hyperlipidemi
EKG	✓		✓		
Ultraljud (UL)-Hjärta	✓				-Om normal vid diagnos ska upprepas varje 1-5 år; oftare om patienten >40 år, avvikande UL vid diagnos eller avvikande EKG
Holter EKG-övervakning	-Avvikande EKG vid diagnos -Hjärtsymtom vid diagnos				-Vartannat år eller vid hjärtsymtom/ avvikelser på vilo EKG
FVC, MIP, MEP, PCF, arteriella blodgaser	✓		✓		-Inför kirurgi
Sömregistrering					-Vid symtom på hypersomi eller misstänkt nattlig hypoventilation
Ögonkonsult	✓		✓		
FUS/gastroskopi					-Vid symtom
Neuropsykologisk utvärdering	✓				-Vid symtom
Genetisk vägledning	✓				

## Referenser

1. Svenska neuromuskulära sällskapet.  
[http://www.snema.se/dokument\\_files/VP%20Dystrofia%20Myotonica.pdf](http://www.snema.se/dokument_files/VP%20Dystrofia%20Myotonica.pdf)
2. Bird TD. *Myotonic Dystrophy Type 1*. University of Washington, Seattle; 2019.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
3. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(6):507-520.  
doi:10.1212/CPJ.0000000000000531
4. Wj G, Mr G, C S, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *The New England journal of medicine*. doi:10.1056/NEJMoa062800
5. Brebilla-Perrot B, Schwartz J, Huttin O, et al. Atrial flutter or fibrillation is the most frequent and life-threatening arrhythmia in myotonic dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(3):329-335. doi:10.1111/pace.12260
6. Ha AH, Tarnopolsky MA, Bergstra TG, Nair GM, Al-Qubbany A, Healey JS. Predictors of atrio-ventricular conduction disease, long-term outcomes in patients with myotonic dystrophy types I and II. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(10):1262-1269. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03351.x
7. Sansone VA, De Ambroggi G, Zanolini A, et al. Long-term follow-up free of ventricular fibrillation recurrence after resuscitated cardiac arrest in a myotonic dystrophy type 1 patient. *Europace*. 2009;11(9):1243-1244. doi:10.1093/europace/eup155
8. McNally EM, Mann DL, Pinto Y, et al. Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(4):e014006.  
doi:10.1161/JAHA.119.014006
9. Wahbi K, Babuty D, Probst V, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur Heart J*. 2017;38(10):751-758. doi:10.1093/eurheartj/ehw569
10. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000000628
11. Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA*. 2012;307(12):1292-1301. doi:10.1001/jama.2012.346
12. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1999;52(8):1658-1662.  
doi:10.1212/wnl.52.8.1658
13. Cho HE, Lee JW, Kang SW, Choi WA, Oh H, Lee KC. Comparison of Pulmonary Functions at Onset of Ventilatory Insufficiency in Patients With Amyotrophic Lateral

- Sclerosis, Duchenne Muscular Dystrophy, and Myotonic Muscular Dystrophy. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(1):74-80. doi:10.5535/arm.2016.40.1.74
14. Ercolin B, Sassi FC, Mangilli LD, Mendonça LIZ, Limongi SCO, de Andrade CRF. Oral motor movements and swallowing in patients with myotonic dystrophy type 1. *Dysphagia*. 2013;28(3):446-454. doi:10.1007/s00455-013-9458-9
15. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve*. 2004;29(1):5-27. doi:10.1002/mus.10487
16. Boentert M, Cao M, Mass D, et al. Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. *Respiration*. 2020;99(4):360-368. doi:10.1159/000505634
17. Azar I. The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants: a review. *Anesthesiology*. 1984;61(2):173-87. doi:10.1097/00000542-198408000-00011
18. Catena V, Del Monte DD, Rubini A, et al. Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of total intravenous anesthesia with propofol, cisatracurium and remifentanyl. Case report. *Minerva anesthesiologica*. 2007;73(9):475-9
19. Buzello W, Krieg N, Schlickewei A. Hazards of neostigmine in patients with neuromuscular disorders. Report of two cases. *Br J Anaesth*. 1982;54(5):529-534. doi:10.1093/bja/54.5.529
20. Mathieu P, Allard P, Gobeil G, Girard M, et al. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology*. 1997;49(6):1646-50. doi:10.1212/wnl.49.6.1646
21. Bégin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(1):133-9. doi:10.1164/ajrccm.156.1.9509041
22. Myotonic Dystrophy Foundation.  
<https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Myotonic-Anesthesia-DM1-2019-11-05.pdf>
23. Marsh DF, Scott RC. Anaesthesia in myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 1994;73(1):124. doi:10.1093/bja/73.1.124
24. Leary NP, Ellis FR. Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. *Br J Anaesth*. 1990;64(4):488-492. doi:10.1093/bja/64.4.488
25. Thiel RE. The myotonic response to suxamethonium. *Br J Anaesth*. 1967;39(10):815-821. doi:10.1093/bja/39.10.815
26. Bennun M, Goldstein B, Finkelstein Y, Jedeikin R. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 2000;85(3):407-409. doi:10.1093/bja/85.3.407
27. Clausen T. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev*.

2003;83(4):1269-1324. doi:10.1152/physrev.00011.2003

28. Ahmed S, Naguib A, Tumin D, Tobias JD. Use of Sugammadex in a Patient With Myotonic Dystrophy. *Cardiol Res.* 2018;9(1):50-52. doi:10.14740/cr650w

29. Tobias JD. Current evidence for the use of sugammadex in children. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(2):118-125. doi:10.1111/pan.13050

30. Ogawa K, Iranami H, Yoshiyama T, Maeda H, Hatano Y. Severe respiratory depression after epidural morphine in a patient with myotonic dystrophy. *Can J Anaesth.* 1993;40(10):968-970. doi:10.1007/BF03010101

31. Takeda T, Tohmatsu T, Harada T, Murakami N, Dohi. Postoperative continuous epidural infusion of morphine in a patient with myotonic dystrophy. *The Japanese journal of anesthesiology.* 1996;45(11):1384-7.

32. Catanzarite V, Gambling D, Bird LM, Honold J, Perkins E. Respiratory compromise after MgSO<sub>4</sub> therapy for preterm labor in a woman with myotonic dystrophy: a case report. *J Reprod Med.* 2008;53(3):220-222.

33. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114(1):44-53. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.11.025

34. Esplin MS, Hallam S, Farrington PF, Nelson L, et al. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1998; 179(4):974-7. doi:10.1016/s0002-9378(98)70200-5

35. Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):284-288. doi:10.1002/uog.3859

36. Pilz W, Baijens LWJ, Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *Dysphagia.* 2014;29(3):319-331. doi:10.1007/s00455-013-9510-9

37. Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurology.* 2017;89(13):1348-1354. doi:10.1212/WNL.0000000000004420

38. Eshaghian J, March WF, Goossens W, Rafferty NS. Ultrastructure of cataract in myotonic dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17(3):289-293.

39. Osanai R, Kinoshita M, Hirose K. Eye movement disorders in myotonic dystrophy type 1. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007;(559):78-84. doi:10.1080/03655230701597192

40. Kim US, Kim JS, Hwang J-M. A case of myotonic dystrophy with pigmentary retinal changes. *Korean J Ophthalmol.* 2009;23(2):121-123. doi:10.3341/kjo.2009.23.2.121

41. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, et al. Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):260-264. doi:10.1016/j.ophtha.2010.06.020



42. Kesler A, Berkner L, Sadeh M, Levite R, Varssano D. Is intraocular pressure in myotonic dystrophy patients spuriously low? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(10):699-701.
43. Gamez J, Montane D, Martorell L, Minoves T, Cervera. Bilateral optic nerve atrophy in myotonic dystrophy. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(3):398-400. doi:10.1016/s0002-9394(00)00799-6
44. Dahlqvist JR, Ørngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):116-122. doi:10.1111/ene.12542
45. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci*. 2009;276(1-2):60-65. doi:10.1016/j.jns.2008.08.037
46. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet*. 2001;29(1):40-47. doi:10.1038/ng704
47. Spaziani M, Semeraro A, Bucci E, et al. Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects: a retrospective, case-control study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(5):663-675. doi:10.1007/s40618-019-01156-w
48. Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. 2012;259(5):912-920. doi:10.1007/s00415-011-6277-5
49. Konagaya Y, Konagaya M, Mano Y, Takayanagi T, Tomita A. Evaluation of renal parathyroid hormone receptor function in myotonic dystrophy. *J Neurol Sci*. 1985;70(3):339-346. doi:10.1016/0022-510x(85)90175-3
50. Yoshida H, Oshima H, Saito E, Kinoshita M. Hyperparathyroidism in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):488-492. doi:10.1210/jcem-67-3-488
51. Peric S, Nisic T, Milicev M, et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol*. 2013;32(2):106-109.
52. Feyereisen E, Amar A, Kerbrat V, et al. Myotonic dystrophy: does it affect ovarian follicular status and responsiveness to controlled ovarian stimulation? *Hum Reprod*. 2006;21(1):175-182. doi:10.1093/humrep/dei310
53. Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1149-1153. doi:10.1001/archneur.63.8.1149
54. Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):197-201. doi:10.1002/mus.21484
55. Johansson A, Carlström K, Ahrén B, et al. Abnormal cytokine and adrenocortical hormone regulation in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3169-3176. doi:10.1210/jcem.85.9.6794

56. Misra D, DeSilva S, Fellerman H, Dufour DR, Streeten DHP, Nylen ES. Hyperkalaemia and selective hypoaldosteronism in myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):271-275. doi:10.1046/j.0300-0664.2001.01452.x
57. Terracciano C, Rastelli E, Morello M, et al. Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. 2013;260(9):2330-2334. doi:10.1007/s00415-013-6984-1
58. Campione E, Botta A, Di Prete M, et al. Cutaneous features of myotonic dystrophy types 1 and 2: Implication of premature aging and vitamin D homeostasis. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(2):163-169. doi:10.1016/j.nmd.2016.11.004
59. Kaminsky P, Lesesve JF, Jonveaux P, Pruna L. IgG deficiency and expansion of CTG repeats in myotonic dystrophy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(6):464-468. doi:10.1016/j.clineuro.2011.02.003
60. Cooper SM, Dawber RPR, Hilton-Jones D. Three cases of androgen-dependent disease associated with myotonic dystrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(1):56-58. doi:10.1046/j.1468-3083.2003.00507.x
61. Ward NC, Watts GF, Ecke RH. Statin toxicity. *Circ Res*. 2019;124(2):328-350.
62. Muscular Dystrophy UK.  
<https://www.muscardystrophyuk.org/wp-content/uploads/2015/02/Statins-and-muscles-2016.pdf>
63. Hunter M, Ekstrom A-B, Campbell C, et al. Patient-reported study of the impact of pediatric-onset myotonic dystrophy. *Muscle Nerve*. 2019;60(4):392-399. doi:10.1002/mus.26632
64. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010;74(18):1441-1448. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1a3a
65. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA*. 2011;306(22):2480-2486. doi:10.1001/jama.2011.1796
66. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):130-135. doi:10.1016/j.mayocp.2011.09.005
67. Bosco G, Diamanti S, Meola G, DM-CNS Group. Workshop Report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2-3 December 2014, Milan, Italy. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(10):813-823. doi:10.1016/j.nmd.2015.07.016
68. Conforti R, de Cristofaro M, Cristofano A, et al. Brain MRI abnormalities in the adult form of myotonic dystrophy type 1: A longitudinal case series study. *Neuroradiol J*. 2016;29(1):36-45. doi:10.1177/1971400915621325
69. Jean S, Richer L, Laberge L, Mathieu J. Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:186. doi:10.1186/s13023-014-0186-5

70. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. 2007;36(3):294-306. doi:10.1002/mus.20800
71. Labayru G, Aliri J, Zulaica M, López de Munain A, Sistiaga A. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study. *J Neuropsychol*. 2020;14(1):121-134. doi:10.1111/jnp.12192
72. Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol*. 2015;15:148. doi:10.1186/s12883-015-0401-6
73. Bertrand JA, Jean S, Laberge L, et al. Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(1):49-58. doi:10.1111/ane.12356
74. Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev*. 2012;16(6):539-545. doi:10.1016/j.smrv.2012.01.001
75. van der Meché FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, Schimsheimer RJ, Ververs CC, Busch HF. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(5):626-628. doi:10.1136/jnnp.57.5.626
76. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(4):510-515. doi:10.1136/jnnp.64.4.510
77. Laberge L, Bégin P, Dauvilliers Y, et al. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):642-646. doi:10.1136/jnnp.2008.165035
78. Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, Richer L, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: to lump or split? *Neuromuscul Disord*. 2009;19(6):397-402. doi:10.1016/j.nmd.2009.03.007
79. Ono S, Takahashi K, Jinnai K, et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. *Neurology*. 1998;50(2):535-538. doi:10.1212/wnl.50.2.535
80. Martínez-Rodríguez JE, Lin L, Iranzo A, et al. Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep*. 2003;26(3):287-290. doi:10.1093/sleep/26.3.287
81. Omori Y, Kanbayashi T, Imanishi A, et al. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:451-457. doi:10.2147/NDT.S158651
82. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2003;13(5):357-64. doi: 10.1016/s0960-8966(03)00030-0