

Sammendrag av artikkel om retningslinjer for diagnostisering og behandling av Limb-girdle og distale dystrofier (Evidence based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies.

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine 2014)

Oversatt og oppsummert av: Line Sveberg og Hanne Ludt Fossmo ved EMAN (Enhet for medfødte og arvelige nevrologiske tilstander).

Limb-girdle muskeldystrofi (LGMD) er en gruppe arvelige muskelsykdommer som karakteriseres med særlig svakhet og muskelsvinn (myopati) i skulder- og bekkenmuskulatur. Tidligere ble alle pasienter regnet som en gruppe på bakgrunn av den karakteristiske fordelingen av myopati. Vi vet nå at LGMD er mange forskjellige muskelsykdommer som varierer i alvorlighetsgrad og kan ramme mennesker i alle aldre. LGMD er klassifisert i 2 hovedkategorier avhengig av arvemønsteret: LGMD1, autosomal dominant*; og LGMD2, autosomal recessiv*. Disse retningslinjene går gjennom kunnskapen vi har i dag vedrørende diagnose og behandling av LGMD. Gjennomgangen inkluderer også distale dystrofier, dvs. muskelsykdommer som rammer hender og føtter.

Hvor hyppig er de genetisk bestemte LGMD undergruppene?

LGMD er en uvanlig sykdomsgruppe. Den vanligste muskeldystrofi som starter i voksen alder er Beckers muskeldystrofi (BMD) med 2,38-7,20 pr 100.000. De fleste av de andre spesifikke LGMD er sjeldne, de har hyppighet som varierer fra 0,07 pr 100.000 (LGMD2D og LGMD2E) til 0,43 pr 100.000 (LGMD2I). Hyppigheten kan variere med etnisk bakgrunn.

Hvor vanlig er det at man gjør spesifikke funn som kan skille mellom grupper av LGMD?

Felles for mange er en langsom start av tiltagende symmetrisk svakhet. Dette starter vanligvis fra tenårene til tidlig voksenalder, men tidspunktet for symptomstart varierer; fra tidlige barneår (LGMD2N, LGMD2P, LGMD1E, FHL1, BAG3) til sen voksenalder (Welder myopati, UDD distale myopati). Selv om det er vanligst med start i skuldre og bekken (Limb-girdle mønster), kan det også starte i skulderblad/leggmuskulatur (scapuloperoneal) eller i føtter/hender. Pasienter som har den samme genetiske forandring kan ha forskjellige muskler som rammes, og den samme fordelingen av muskelsvakhet kan være forårsaket av forskjellige genmutasjoner. CK (muskelenzym) verdiene kan være både normale og fra 10 til 100 ganger normalverdi hos pasienter med den samme sykdommen (f.eks LGMD2B). EMG (Elektromyografi registrerer visse kjennetegn i musklene ved hjelp av en nål som fanger opp muskelpotensialer) kan vise kun svært lette forandringer i enkelte tilfeller. Vevsprøve av muskel viser ofte uspesifikke forandringer, men noen dystrofier gir vevsforandringer som er typisk for sykdommen. Diagnosen må imidlertid bekreftes ved genetisk testing.

Typiske trekk

Selv om man sjelden kan stille presis diagnose ut fra muskelundersøkelsen, er det mange LGMD som har karakteristiske trekk. F.eks. tidlig utvikling av drop-fot (MFM), asymmetri av muskelsvakhet (LGMD1A, LGMD2L, MFM), tilstivning i ledd (lamin A/C myopater, EDMD, BAG3); plager med muskelkramper (LGMD1C); familiehistorie på frontotemporal demens, Pagets bensykdrom eller motor nevron sykdom (hIBMPFD); herkomst (f.eks. nordeuropeisk ved LGMD2I), utstående skulderblad (f.eks. sarcoglycanopater, LGMD2A), forstørrede legger (f.eks. BMD, LGMD2I); kardiomyopati (f.eks. LGMD2I, BMD) eller ledningsforstyrrelser i hjertet (f.eks. laminopater, desminopater).

Er det effektive terapier for muskeldystrofier?

Etter en systematiske gjennomgang av litteraturen var det bare 12 studier som undersøkte behandling for pasienter med LGMD:

Genterapi.

- I 2 randomiserte** dobbelt-blindede studier viste adeno-assosiert (AAV) virus genoverføring til en muskel i hånden hos 6 pasienter med LGMD2D (alfa-sarkoglycanopati) at AAV genterapi sannsynligvis økte uttrykket av alfa-sarkoglykan genen. Den kliniske betydningen for pasienter er ikke avklart.
- En kasuistikkserie av pasienter med LGMD2C som fikk økende dose med AAV-vektor human gamma-sarkoglykan ga utilstrekkelige holdepunkter til å kunne bestemme den kliniske effekten.

Myoblast transplantasjon.

- En behandlingsserie der myoblast (forstadie til muskelceller) ble transplantert til fremre leggmuskel hos 3 pasienter med BMD som var forbehandlet med cyclosporin A. Denne kunne ikke konkludere med at transplantasjon var effektivt.

Neutraliserende antistoffer mot myostatin.

- En fase 1 randomisert kontrollert studie** av et nøytraliserende antistoff (MYO-029) mot myostatin (hindrer muskelvekst) som ble utført i 116 deltagere med forskjellige typer av muskeldystrofier ga holdepunkter for at MYO-029 sannsynligvis er trygg og sikker hos pasienter med BMD, LGMD2A-E og LGMD2I. Studien var imidlertid ikke laget for å kunne bevise effekt eller sikkerhet over tid av behandlingen.

Steroider til behandling av BMD.

- En randomisert** overkrysningsstudie (begge grupper får behandling i løpet av studien) av 4 gutter med BMD over 12 måneder ga holdepunkter for at prednisolon 0,35g/kg/dag sannsynligvis bedrer statisk muskelkraft (muskelen spenner seg uten å forkorte seg) etter 3 måneders behandling hos pasienter med BMD.

Veksthormon til behandling av BMD.

- En randomisert studie vurderte effekten av veksthormon (sGH) hos 10 pasienter med BMD. Den kunne ikke vise at det bedret hjerte- og pustemuskulatur.

Håndtreningprogram ved Welanders distale myopati.

En enkeltpasientstudie av et håndtreningprogram hos 12 pasienter med Welanders distale myopati kunne verken støtte eller bevise at treningsprogrammet virket.

Utholdenhetstrening.

- To studier av enkeltpasienter så på effekten av utholdenhetstrening hos 9 gående pasienter med LGMD2I og 11 med BMD. Denne ga utilstrekkelige resultater til å kunne si at utholdenhetstrening bedrer maksimalt oksygenopptak, maksimal arbeidsmengde eller andre pasientrapporterte effekter. To andre studier av enkeltpasienter som vurderte effekten av trening på hIBM3 ga heller ikke tilstrekkelig bevis til å kunne bedømme effekten av utholdenhetstrening på maksimal arbeidsmengde, muskelstyrke eller endringer i vevsprøve av muskulaturen.

Diagnostisering av muskeldystrofier

Genetisk diagnose. En nøyaktig diagnose vil kunne være viktig for pasienter, deres familier og også for kostnadseffektiv bruk av medisinske ressurser. Diagnosen er til hjelp hva gjelder langtidsprognose og oppfølging siden noen dystrofier forverres raskere, oftere rammer hjerte/lunge eller er knyttet opp til andre spesifikke medisinske tilstander. Slik vil det å fastslå riktig diagnose ved genetisk testing ikke bare være viktig for å si noe om prognosen, men også for riktig oppfølging av den enkelte pasient. Den store variasjonen av karakteristiske trekk ved LGMD gjør imidlertid at det er en utfordring å stille en klinisk diagnose. Det er få muskelsvakhetsmønstre som er karakteristiske for en spesifikk sykdom. Man kan imidlertid begrense mulige differensialdiagnoser noe ved å vektlegge mønsteret for muskelsvakhet og arv samt tilstedeværelsen av typiske kliniske og muskelvevsprøve funn.

Anbefalinger. Ved vurdering av pasienter med mistenkt muskelsykdom bør klinikere bruke en klinisk tilnærming for å nærme seg den genetiske diagnosen basert på karakteristiske trekk, inkludert hvilke spesifikke muskler som er rammet, arvemønster, alder for sykdomsdebut og tilleggssymptomer (f.eks. tidlige kontrakturer, hjerte- eller lungeaffeksjon). Hos pasienter med mistenkt muskeldystrofi der den første genetiske testing ikke gir diagnosen kan man rådføre seg med genetikere eller utføre utvidet genetisk testing (nivå C). ***

Medisinsk oppfølging av muskeldystrofier

Hjerteaffeksjon. Mange (LGMD1A, LGMD1B, LGMD1E, LGMD2C-K, LGMD2M-P, BMD, EDMD og MFM) men ikke alle (LGMD1C, LGMD2A, LGMD2B, og LGMD2L) muskeldystrofiundergrupper kan ha hjerteaffeksjon. Muskeldystrofi pasienter med hjerteaffeksjon har ofte ikke de vanlige symptomene som brystmerter, hevelse i ankene eller hjerterytmeforstyrrelser forut for diagnose av hjertesykdom eller brå hjerterelatert død. Alvorlig hjertesykdom hos pasienter med muskeldystrofi blir derfor ofte først diagnostisert ved hjerteundersøkelse. Det er svært viktig med diagnose og adekvat oppfølging av hjertesykdom for å redusere sykdomsbelastning og tidlig død. Pasienter med muskeldystrofi har ofte bedret livskvalitet etter medisiner, pacemaker eller kirurgisk behandling for sin hjertesykdom.

Anbefalinger: Pasienter med nydiagnostisert (1) LGMD1A, LGMD1B, LGMD1D, LGMD1E, LGMD2C-K, LGMD2M-P, BMD, EDMD og MFM eller (2) muskeldystrofi uten spesifikk diagnose bør henvises til kardiologisk vurdering inkludert EKG og ecco cor eller MR hjerte selv om de ikke har vanlige symptomer på hjertesykdom slik at de får adekvat oppfølging (nivå B). Hvis disse undersøkelsene viser unormale funn, eller hvis pasienten har

episoder med besvimelse, nesten besvimelse eller hjertebank bør vedkommende henvises til rytmeovervåkning. Muskeldystrofipasienter med hjertebank, rask/uregelmessig puls med/uten besvær eller tegn/symptomer på hjertesvikt bør også henvises til hjertemedisinsk vurdering (nivå B). Det er ikke nødvendig å henviser pasienter med LGMD2A, LGMD2B og LGMD2L til hjertemedisinsk vurdering hvis de ikke har symptomer som tyder på hjertesykdom.

Svelgvansker og ernæring. Pasienter med muskeldystrofi kan ha vansker med å få i seg nok mat grunnet svelgevansker eller svakhet i armene. Det er viktig med god ernæring for å opprettholde muskelstyrken best mulig, for generelt å kunne fungere og for god livskvalitet. Når man ikke får i seg tilstrekkelig mat via munnen kan andre alternativer slik som sondernæring (PEG) vurderes.

Anbefalinger. Muskeldystrofipasienter med svelgevansker, hyppig feilsvelging eller vekttnap bør henvises til vurdering av svelgfunksjonen eller gastroenterologisk vurdering for undersøkelse av svelgfunksjon/risiko for svelging til lungene og for å lære pasientene teknikker for trygg og effektiv svelging og vurdering av eventuelt PEG.

Lungeproblematikk. Noen former for muskeldystrofi (f.eks. LGMD2I eller MFM) er forbundet med muskelsvakhet i munn/svelg eller pustemuskulatur, og pasienter med disse formene har økt risiko for å utvikle pustevansker. Pasienter som har andre former for muskelsvakhet (f.eks. LGMD 2B OG LGMD2L) har sjelden eller aldri lungeaffeksjon på grunn av deres sykdom. Pasienter med lungeaffeksjon på grunn av nevromuskulær sykdom har ofte ikke tungpustethet forut for diagnose av lungesvikt. Begynnende lungesvikt hos disse pasientene diagnostiseres ofte først ved lungefunksjonstester. Lungesvikt innebærer en betydelig årsak til sykdom, og kan ha negativ effekt på hukommelse og livskvalitet. I tillegg kan svakhet i muskulatur involvert i pust, svelg eller ansikt være årsak til livstruende tilstander. Pasienter med lungesvikt sekundært til muskelsykdom kan ofte få økt livskvalitet med ikke-invasiv lungeventilering

Anbefalinger. Hos muskeldystrofipasienter bør man ved diagnosetidspunkt eller ved lungesyntomer senere i forløpet henviser til lungefunksjonstesting. Hos pasienter med kjent risiko for lungesvikt (f.eks. LGMD2I eller MFM) bør man vurdere lungefunksjonen regelmessig og ved symptomer på lungesvikt henviser til lungelege (nivå B). En trenger ikke å henviser pasienter med LGMD2B eller LGMD2L til lungevurdering hvis de ikke har symptomer (nivå C). Pasienter med økt søvnighet på dagtid eller som ikke er uthvilt etter søvn (f.eks. hyppige nattlige oppvåkninger, morgenhodepine, slitenhet), eller lungesvikt basert på lungefunksjonstester bør henvises til lunge eller søvnmedisinsk utredning spesielt med tanke på ikke-invasiv ventilasjon for å bedre livskvaliteten (nivå B).

Ryggforandringer. Det er risiko for skjelettfeilstillinger i ryggen ved flere muskeldystrofier (EDMD, rigid spine syndrom). Dette kan føre til smerter og redusert funksjon som vanskeliggjør gange og andre daglige aktiviteter. Håndteringen av dette er viktig for å bedre disse plagene, vedlikeholde gangfunksjon eller evne til å sitte i rullestol, samt redusere muligheten for lungekomplikasjoner.

Anbefalinger. Pasienter med muskeldystrofi bør følges opp med tanke på utvikling av ryggskjevheter for å forhindre komplikasjoner og bevare funksjon (nivå B). Hvis nødvendig skal pasienten henvises til ortopedisk ryggkirurg for oppfølging og evt. kirurgi for å bevare normal holdning og bedre livskvalitet (nivå B).

Rehabilitering av pasienter med muskeldystrofi

Det er ikke tilstrekkelige data for å kunne fastslå effekten av noen spesifikk rehabiliteringstype. Det er viktig å opprettholde mobilitet og funksjonell uavhengighet så lenge som mulig for å optimalisere livskvalitet. Å forhindre og håndtere tilleggssykdommer, både de som er forventet og uventede er av stor betydning. Et annet aspekt av behandlingen inkluderer å forberede pasientene og deres familier på langtidskonsekvensene av muskeldystrofi. Det er holdepunkter fra studier innen andre nevromuskulære sykdommer, at en tverrfaglig oppfølging da er den beste formen for behandling.

Anbefalinger. Pasienter med muskeldystrofi bør henvises til sykehus som har tilgang til mange spesialiteter (f.eks. fysioterapi, ergoterapi, lungeterapi, logoped, kardiolog, lungelege, ortoped, genetiker) med spesiell interesse for pasienter med muskeldystrofi og andre nevromuskulære sykdommer (nivå B). Det anbefales også at pasienten følges opp av fysioterapeut og ergoterapeut både med tanke på forebygging og symptombehandling og ved behov for hjelpemidler. Hjelpemidler skal være tilpasset til pasientens pareser og kontrakturer for å bevare mobilitet og for å motvirke ytterligere kontrakturer (nivå B). Respekt og ivaretagelse av pasientens selvbestemmelse står i første rekke, men ved progresjon av sykdommen bør klinikere være forutseende og tilgjengelig for konferering med pasienten og evt. pasientens familie. Dette inkluderer beslutninger knyttet til tap av gangfunksjon, behov for assistanse ved daglige aktiviteter, medisinske komplikasjoner og til livets slutfase (nivå B).

Styrketrening og kondisjonstrening. Vitenskapelige bevis vedrørende effekt av rehabilitering av muskeldystrofier er begrenset. Imidlertid tilsier foreliggende data at denne pasientgruppen vil ha nytte av tilpassede styrke- og kondisjonstrening. Det kan være risiko for anstrengelsesutløst muskelskade ved meget tung eller høyintensiv trening. Det er gjennomført flere studier innen styrketrening, kondisjonstrening eller en kombinasjon av dette ved forskjellige muskelsykdommer. På basis av denne litteraturen ser både styrke- og kondisjonstrening ut til å være sikker og uten alvorlige bivirkninger.

Anbefalinger. Kondisjonstrening kombinert med et veiledet submaksimalt styrketreningsprogram er sannsynligvis trygt (nivå C). Rolig lavintensitets kondisjonstrening (svømming, treningssykkel) bedrer kardiovaskulær ytelse, øker muskulær effektivitet og minsker fatigue (nivå C). Pasienter med muskeldystrofi bør ha riktig væskeinntak, ikke trene til utmattelse og unngå meget tung, høyintensitetstrening (nivå C). Pasienter med muskeldystrofi som deltar i treningsprogram bør instrueres i varselssignaler som nyoppstått svakhet og myoglobinuri (cola farget urin). Dette inkluderer også å føle seg svakere heller enn sterkere etter 30 min trening, uttalt muskelømheter 24-48 timer etter trening, betydelige muskelkramper, tunge armer/ben og vedvarende tungpustenhet (nivå B).

Medisinsk behandling.

Effekten og langtidssikkerheten er fortsatt uvisst for behandling med: genterapi, myoblasttransplantasjon, nøytraliserende antistoff til myostatin eller veksthormon.

Anbefalinger. Klinikere skal ikke tilby pasienter med muskeldystrofi genterapi, myoblasttransplantasjon, nøytraliserende antistoff til myostatin eller veksthormon utenfor rammen av en studie som er laget for å kunne bestemme effekten og tryggheten av behandlingen.

*Når arvegangen er autosomal dominant, er det ett endret gen som er arvet fra en av foreldrene som gir sykdommen. Det kan også være skjedd en endring i et gen hos barnet på et meget tidlig utviklingstrinn. En autosomalt dominant arvelig tilstand kan ofte følges tilbake over flere slektsledd.

Når arvegangen er autosomal recessiv arver barnet ett sykdomsfremkallende gen fra begge foreldre. Når det sykdomsfremkallende genet er tilstede hos bare ett av genene i et gitt genpar, vil det være det friske genet som er i funksjon og vedkommende vil da ikke ha sykdommen men være bærer. Framtidige barn vil da måtte få et sykdomsfremkallende gen fra begge foreldre for å få sykdom, og hvis det er sjeldent vil sykdom hos disse være lite sannsynlig.

**Randomisert klinisk forsøk, undersøkelse hvor pasientene tildeles en bestemt behandling ut fra tilfeldighet, oftest ved hjelp av en datamaskingenerert fordelingsnøkkel. Randomisert klinisk forsøk, undersøkelse hvor pasientene tildeles en bestemt behandling ut fra tilfeldighet, oftest ved hjelp av en datamaskingenerert fordelingsnøkkel. Dobbelt-blind-teknikk, metode som brukes ved klinisk prøving (sammenligning) av to legemidler eller sammenligning av et legemiddel med placebo (uvirksomt stoff). Dobbelt-blind-teknikk innebærer at verken pasienten eller den behandlerende part (legen) vet hvilket stoff som gis. På den måten ønsker man å kontrollere for placebo-effekten som kan være en følge av at både pasienten og legen kan ha forventninger til eller tro på virkningen av et legemiddel (Store norske leksikon).

Gradering av anbefalingene	Evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematisk metaanalyse av randomiserte, kontrollerte forsøk eller som bygger på minst ett randomisert kontrollert forsøk	A
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	B
Kunnskap som bygger på minst én annen type godt utformet kvasiexperimentell studie	C
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle, beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	D