

# Kongenitala myopatier – en smågrupp av muskelsjukdomar hos småbarn

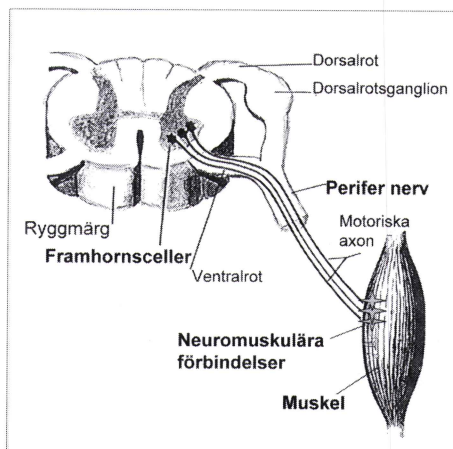
Karin Edebol Eeg-Olofsson

Kongenitala myopatier är en komplicerad grupp ovanliga sjukdomar, där merparten är ärftligt betingade. De är fortskridande eller stationära sjukdomar som vanligen visar sig vid födelsen med generell muskulär slapphet (hypotonus), med eller utan sugnings- och andningssvårigheter och i vissa fall stigmatiserade ansiktsdrag. Kongenital myopati har varierande svårighetsgrad och handikappbild. Det finns sådana som karakteriseras av specifika förändringar av muskelfibrerna (sk kongenital muskeldystrofi). Beroende på typ av medfödd muskelsjukdom varierar symptom-bilden avsevärt. Aktuell artikel syftar till att belysa några av de medfödda muskelsjukdomarna vad avser symptom, utredning, prognos och socialmedicinsk problematik.

Karin Edebol Eeg-Olofsson är överläkare och docent i klinisk neurofysiologi vid Neurocentrum, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

## Indelning av neuromuskulära sjukdomar

Neuromuskulära sjukdomar är ett samlingsbegrepp omfattande sjukdomar i ryggmärgens framhorns-celler (ex spinal muskelatrofi, polio), sjukdomar i perifera nerver (ex polyneuropati kronisk eller akut), sjukdomar i neuromuskulära transmissionen (ex myastena syndrom) samt muskelsjukdomar (ex



Figur 1. Neuromuskulära sjukdomars säte: Ryggmärgens framhorns-celler, perifera nerver, neuromuskulära förbindelser och muskler.

kongenital myopati) (Figur 1). De dominerande symptomen för gruppen neuromuskulära sjukdomar är muskelsvaghet, muskulär hypotonus och grovmotorisk försening. Symptomen är emellertid beroende på vilken typ och grad av neuromuskulär sjukdom en individ drabbas av. Vid exempelvis neuromuskulära transmissions-störningar (rubbningar i signalöverföring till muskelfibrer) är huvudsymptomet muskeluttrötthet. Vid sjukdomar i perifera nerver kan symptomen vara

---

---

*Merparten av de neuromuskulära sjukdomarna hos barn är ärftligt betingade, i motsats till vuxna där dessa sjukdomar i regel är förvärvade*

---

---

stickningar och andra känselupplevelser, nedsatt känsel och/eller nedsatt muskelkraft. Merparten av de neuromuskulära sjukdomarna hos barn är ärftligt betingade, i motsats till vuxna där dessa sjukdomar i regel är förvärvade. För många av de neuromuskulära sjukdomarna har forskning kunnat påvisa det genetiska korrelatet dvs vilken gen som är felaktig och på vilket sätt den sjukdomsorsakande genen är störd.

### **Kongenitala myopatier**

De medfödda muskelsjukdomarna är ovanliga men viktiga i och med att de kan innebära ett svårt rörelsehandikapp. Det finns en mängd olika muskelsjukdomar som debuterar tidigt, från nyföddhetsperioden och under första levnadsåret, och beroende på typ av muskelsjukdom skiftar graden av muskelsvaghet och övriga symptom hos patienten. Vissa medfödda muskelsjukdomar har speciella karaktäristika i de sjuka muskelfibrerna och benämns *strukturella myopatier*. Andra är helt ospecifika. En del kongenitala myopatier innebär att muskelfibrerna dör och ersätts av bindväv och fett. Muskeln blir förstörd. Dessa benämns *kongenitala muskeldystrofier*. *Mitokondriemyopati är en form av metabol myopati*. *Metabola myopatier* orsakas av bristande energiproduktion i muskelfibrerna, primärt relaterad till defekter i glykogen, fett eller mitokondriemetabolismen. I mycket ovanliga fall ses hos nyfödda och små barn en muskelinflammation (myositis).

### **Klinisk inledning**

#### **Strukturella myopatier**

Dessa muskelsjukdomar kan indelas i:

- Nemalin myopati
- Myotubulär (centronuklär) myopati
- Central core disease
- Kongenital fibertyp disproportion
- Multicore disease

De tre vanligaste formerna bland dessa ovanliga sjukdomar är nemalin myopati, central core disease och myotubulär myopati.

*Nemalin myopati* har fått sitt namn från det grekiska ordet nema som betyder tråd, en tidig beskrivning av de stavliknande kroppar (i engelsk litteratur benämnda rod-bodies) som kan ses i muskelfibrerna vid denna sjukdom, men som inte är patognomont för sjukdomen utan också kan ses vid andra sjukdomar. Nemalin myopati finns dels som en autosomalt recessiv form (kromosom 2q21-q22), och dels som autosomalt dominant (1q21-q23). Autosomalt recessiv nedärvning innebär att båda föräldrarna är friska anlagsbärare. Vid autosomal dominant nedärvning har den ena av föräldrarna sjukdomen. Nemalin myopati finns dels som en mycket ovanlig neonatal myopati där barnet behöver respirator, är infektionskänsligt och utvecklar hjärtbesvär. Få överlever den neonatala formen. Den klassiska formen av nemalin myopati innebär en proximal muskelsvaghet och muskelförtvining, även ansiktsmuskulatur är drabbad, vilket ger ett smalt ansikte med svårigheter att hålla munnen stängd. Dessa barn har hög intelligens i regel. Sjukdomen innebär rullstolsberoende och oftast respiratorberoende under livet. Prognosen är dyster med förkortad livslängd på sikt.

*Myotubulär (centronukelär) myopati* har som strukturell avvikelse muskelfibrernas cellkärna centralt belägen, och centrala kär-

nor ses i en stor procent av fibrerna (friska muskelfibrer har cellkärnor i kanten av fibrerna). Den klassiska formen debuterar tidigt och är den vanligaste med muskulär hypotonus inkluderande bulbära muskler (ansikte, svalg). Patienten uppvisar, liksom nemalin myopati, dysmorfa drag. Andningsproblem är vanligt liksom nasalt tal och kortvuxenhet. Epilepsi kan förekomma liksom skolios (snedhet av ryggrad). Andningsproblem och infektionskänslighet ger förkortad livslängd. Sjukdomen ärvs autosomalt recessivt. Det finns även en könsbunden form (q27.3-q28).

*Central core disease* ärvs autosomalt dominant och kromosom 19(19q13.1) eller 14(14q11.2-q13) är defekta. Cellkärnorna ligger oftast centralt i muskelfibrerna, sk typ1-fibrer drabbas och dominerar (jämfört med typ2-fibrer). Sjukdomen innebär som för de andra myopatierna en muskulär hypotonus och proximal svaghet, medan ansikts- eller svalgmuskulatur sällan är engagerad. Sjukdomen kan långsamt försämrans. Intelligens över genomsnittet. Dessa få patienter har relativt god livskvalitet, trots att denna myopati ofta medför skelettförändringar såsom skolios, deformitet av fötter och bröstkorg, samt höftledsluxation.

### Kongenital dystrofia myotonica

Denna sjukdom ärvs autosomalt dominant från modern som också har sjukdomen men i mild form. Genen (myotonin) för denna sjukdom är lokaliserad på långa armen av kromosom 19. DNA testning påvisar gendefekt hos sjuk individ med 98-99% säkerhet. Myotoni innebär att muskelfibrerna är onormalt stela. Sjukdomen startar under havandeskapet och ger alltid symptom vid födelsen. Ofta föds barnen för tidigt och underviktiga, många i sätesförlossning. Barnet är mycket lealöst ("flop-

---

---

### *Ofta diagnosticeras moderns dystrofia myotonica först i samband med att utredning på det lilla barnet görs*

---

---

py"), har ofta svårt att suga och svälja, har andningssvårigheter samt klumpfötter. Även ansiktsmusklerna är svaga, vilket ger ett "tältliknande" utseende av munnen. Revbenen är tunna. En vidgning av hjärnans sidoventrikler med eller utan blödning (periventrikulärt) kan oftast påvisas röntgenologiskt. De barn som överlever nyföddhetsperioden är utvecklingsstörda. Då flera barn i samma familj har sjukdomen kan både svåra och relativt lätta former av kongenital dystrofia myotonia ses i samma syskonskara. Ofta diag-nosticeras moderns dystrofia myotonica först i samband med att utredning på det lilla barnet göres.

### Kongenital muskeldystrofi

I denna sjukdomsgrupp samlas en mängd till synes olika muskelsjukdomar, som kliniskt kan uppvisa måttlig till uttalad muskelsvaghet. Vissa av sjukdomarna har ett förlopp med snabb försämring och är dödliga. Andra är blott långsamt fortskridande så att försämringen först efter någon tid blir kliniskt skönjbar. Flera av undergrupperna till kongenital muskeldystrofi karakteriseras av flerhandkappbilder, där förutom muskelsjukdom också missbildningar av hjärna och ögon kan finnas och utgöra den tyngre delen i flerhandkappet. Alla kongenitala muskeldystrofier ärvs autosomalt recessivt utom några enstaka atypiska former med autosomal dominant nedärving.

De kongenitala muskeldystrofierna (KDM) kan indelas i följande:

- Enbart KDM, normal intelligens

- a. med merosinbrist
- b. utan merosinbrist
- KDM med hjärnmissbildning/utvecklingsstörning
- a. Fukuyamas form av KDM
- b. Muscle-eye-brain disease
- c. Walker Warburgs syndrom
- d. Enbart cobblestone lissencefali
- KDM med occipital agyri
- KDM med utvecklingsstörning (UNS)
- Atypiska KDM syndrom

#### *KDM med merosinbrist*

Merosin ingår i uppbyggnaden av muskelfibrers membran och har till uppgift att tillsammans med andra ämnen ge muskelmembranet stabilitet. Då merosin saknas rubbas balansen i hela det s k dystrofin-glucoproteinkomplexet, muskelfibrerna blir sköra och går förlöpande under. I denna grupp av KMD kan merosinet saknas helt eller delvis. I majoriteten är den kliniska bilden homogen med en svår sjukdomsbild av muskelsvaghet och fortskridande muskelatrofi hos ett i övrigt piggt och alert barn. I nyföddhetsperioden kan kontrakturer (ledstelhet) finnas eller utvecklas relativt snart. Sug- och andningsproblem kan finnas neonatalt. Prenatal diagnostik kan göras tidigt under graviditet för att fastställa om sjukdomen föreligger hos fostret (kromosom 6q2 analyseras).

#### *KDM med normalt laminin (utan merosinbrist)*

Denna typ innebär en mildare form av muskelsjukdom, men är vanligen långsamt fortskri-

---

*Prenatal diagnostik kan göras tidigt under graviditet för att fastställa om sjukdomen föreligger hos fostret (kromosom 6q2).*

---

dande. Den kliniska bilden är heterogen. Lätta kontrakturer kan utvecklas, men sällan andningsproblem. Den kognitiva utvecklingen är vanligen normal.

#### *KDM med hjärnmissbildning och utvecklingsstörning*

I denna grupp dominerar svåra flerhandikapp-tillstånd. Livslängden är förkortad. Den dominerande hjärnmissbildningen är en lissencefali med för få hjärnvindlingar (pachygyri) och ibland avsaknad av dessa (agyri) uppkommen under migrationsfasen i fosterveckorna 12-25. Utvecklingsstörning är obligat.

Fukuyama's KDM har fått sitt namn av en ledande japansk barnneurolog, som genom åren samlat över 100 japanska patienter med sjukdomen, som innebär svår muskelsvaghet och utvecklingsstörning med IQ<50. En del patienter har ögonavvikelser och missbildning i lillhjärnan i tillägg till lissencefali. Gendefekten är lokaliserad till kromosom 9 (9q31-33). Fem procent av patienterna har även defekt laminin. Medan Fukuyama's typ av KDM ses framförallt i Japan återfinns syndromet Muscle-Eye-Brain huvudsakligen i Finland. Måttlig till svår utvecklingsstörning samt synnedsättning föreligger. Några patienter har en växande vattenskalle (progressiv hydrocephalus). Vanligen ses hjärnmissbildning bakom till i hjärnan med för många och för små hjärnvindlingar. De flesta barnen lever till 10-30 års ålder, några längre. I västvärlden ses också Walker Warburgs syndrom, som medför det svåraste flerhandikappet bland KDM. De flesta barnen har agyri, några i något mildare form. Hydrocephalus ses hos merparten. Det behandlas med inläggande av shunt. Vanligt är utbredda förändringar i hjärnans vita substans, samt missbildning i lillhjärnan. Flera typer av avvikelser kan ses i näthinnan; grå

---

---

*Nitton barn födda 1988-1997 uppfyllde kriteriet för diagnosen kongenital muskeldystrofi*

---

---

starr och grön starr kan förekomma. Djup utvecklingsstörning föreligger mot bakgrund av utbredda missbildningar i hjärnan. Epilepsi är ej ovanligt vid Walker Warburgs syndrom. Sjukdomen är i flertalet fall dödlig under första levnadsåret, men några patienter överlever flera år och längre.

*Svenska barn med KDM*

Under åren 1995-97 gjordes en undersökning avseende förekomst av KDM i Sverige. Nitton barn födda 1988-1997 uppfyllde kriteriet för diagnosen kongenital muskeldystrofi, 8 var flickor och 11 pojkar. Av dessa hade 11 barn muskelsjukdom. Elva barn hade normal mental utveckling. Elva barn hade vid neuro-radiologi olika typer av avvikelser i hjärnan, två hade normal neuroradiologi medan sex ej blivit eller ej kunnat undersökas av olika skäl. De neuroradiologiska fynden bestod av pachygyri i två fall, hydrocephalus hos fyra varav ett med hydrocephalus och heterotopier (migartionsstörning), lillhjärnmissbildning hos fyra barn, samt i ett fall occipital demyelinisering. Fyra barn hade KDM med lamininbrist. Tre barn hade Walker Warburgs syndrom. Inget fall av Fukuyama's KDM eller Muscle-Eye-Brain disease hittades. I anslutning till denna undersökning anordnades fyra familjeveckor på Folke Bernadottehemmet i Uppsala. Syftet med dessa veckor var att ge barn med KDM och deras familjer möjlighet att träffas och att lära sig mer om denna ovanliga sjukdomsgrupp som drabbar 1/100.000 barn. Under familjeveckorna fick också per-

sonal arbetande inom barnhabilitering en möjlighet att lära känna sjukdomen, och med sitt kunnande och sin fantasi lära sig att bemöta de praktiska svårigheter som KDM innebär, inte minst vad gäller lämpliga former av sjukgymnastik och hjälpmedel i det dagliga livet för barnen.

### **Utredningar av kongenital myopati**

I utredningen av de kongenitala muskelsjukdomarna används klinisk neurofysiologi varvid nervledningsstudier och elektromyografi (EMG) utförs. Nervledningsstudierna görs för att utesluta sjukdom i perifera nerver och utförs med svaga elektriska stötar som ges över nervtrådar, varvid svaret fångas upp av muskler. EMG innebär att en liten nål sticks in i muskulatur för att avlyssna aktiviteten från muskelfibrer. Vid muskelsjukdom är motor unit potentialerna (kan liknas vid arbetslag av muskelfibrer) små och ofta polyfasiska som uttryck för skada och förlust av muskelfibrer. Om muskelfibrer skadas där nervgrenar går in i muskeln kan EMG i vilande muskel visa spontanaktivitet (aktivitet när muskeln är i vila), vilket innebär att transmittorsubstansen acetylcholin retar muskelfibrer till aktivitet utan att intakt nervmuskelförbindelse finns. Spontanaktivitet ses ofta i progressiva muskelsjukdomar och är ett uttryck för sjukdomens aktivitet. EMG kan således påvisa att muskelsjukdom föreligger, men typ av myopati avgörs via mikroskopisk undersökning på en liten muskelbit, s k muskelbiopsi. Vid vissa former av kongenital muskeldystrofi göres även specialundersökningar med s k immunohistokemi på muskelpreparatet. Vid kongenital dystrofia myotonica kan EMG vara normalt hos det lilla barnet. Myotona urladdningar som tecken på muskelfibrernas stelhet ses aldrig före 3-4 års ålder. Moder till pa-

tient med dystrofia myotonica bör också utredas med EMG i samband med att barnet undersöks. Muskelbiopsi på barnet kan visa normalt fynd varför den säkraste diagnostiska metoden är DNA analys. Blodprov för DNA analys för att påvisa eventuell genetisk defekt, i de sjukdomar där sådan är känd, tages också i övrigt vid kongenitala muskelsjukdomar. Vid misstanke om mitokondrie-sjukdom görs speciella undersökningar på muskel och blod, särskild bedömning blir aktuell exempelvis vid för stort huvudomfång neonatalt eller för snabbt växande huvud. Creatinkinas (CK) är ett ämne som mäts via blodprov och som är användbart vid misstanke på muskelsjukdom och kan i vissa fall användas i uppföljande syfte. CK finns i muskelfibrer och då dessa är skadade läcker detta ut och ger ett förhöjt värde i blodet.

Då muskelsjukdom misstänks hos ett nyfött eller litet barn finns i regel andra symptom, förutom muskelsvaghet och muskulär hypotonus. Det kan ge viktig vägledning för diagnos. Barn med andningsproblem som tilläggsymptom kan ha nemalin eller myotubulär myopati samt kongenital muskeldystrofi eller dystrofia myotonica. Föreligger sugoch sväljningsbesvär kan även ovanstående sjukdomar misstänkas, liksom om facial svaghet föreligger. Någon gång ses ptos och/eller oftalmoplegi och då bör också mitokondriemyopati misstänkas i tillägg till ovan nämnda sjukdomar.

### Habilleringsaspekter

Av ovanstående översikt framgår att kongenitala muskelsjukdomar är en komplex grupp. I de allra flesta fall och former innebär en sådan sjukdom ett rörelsehinder som är bestående eller blir sämre med åren. Belastningen på barnet och dess familj kan vara avsevärd.

---

### *Sjukgymnast bör engageras tidigt och regelbundet träffa barnet*

---

Det är av stor vikt att tidigt söka nå fram till en preciserad diagnos så att barnets familj får ett namn på sjukdomen även om den är ovanlig. Sjukgymnast bör engageras tidigt och regelbundet träffa barnet för att följa dess motoriska utveckling, förebygga kontrakturutveckling och kunna hjälpa till med hjälpmedelsutprovning i samarbete med arbetsterapeut. Barnet skall stimuleras i sin utveckling på alla tillgängliga sätt. Föräldrarna måste få känna att även om inte bot finns för sjukdomen, finns dock hjälp att få i form av kunskap och empatisk personal. Bostadsanpassning när så behövs skall ske så smidigt som möjligt. Och sist, men inte minst, avlastningsmöjligheter till familjen skall finnas och ges generöst när så önskas och behövs, så att föräldrar orkar att vara goda vårdare och syskon goda medkamrater till barnet med kongenital myopati.

### REFERENSER

1. Aicardi J (red): Primary muscle disease. I *Diseases of the nervous system in childhood*. Blackwell Scientific Publications, New York; 1172-1237, 1992.
2. Darras B, Jones R: Diagnosis of Pediatric Neuromuscular Disorders in the Era of DNA analysis. *Pediatr Neurol* 23; 289-399, 2000.
3. Dubowitz V: *Muscle Disorders in Childhood*. Wolfe Medical Publications, Ipswich, England, 1989.
4. David WS, Jones Jr HR: Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant. *Muscle Nerve* 17;424-430, 1994.
5. Edebol Eeg-Olofsson: Congenital muscular dystrophy. Care of children and families. *Scand J Rehab Med* 39;53-57, 1999.

Fullständig referenslista kan fås av författaren.