



Nya forskningsrön

ökar förståelsen av **MYASTENIA GRAVIS**

De senaste årens forskning inom myastenia gravis (MG) har bidragit till ökad kunskap om patientgrupper med olika antikroppar och hur flera faktorer i musklerna bidrar till den kroniska muskeltröttheten. Tidig diagnos och korrekt behandling krävs för att undvika försämring och sekundär muskelförtvining. Här presenterar medicine doktor **Anna Rostedt Punga**, avdelningen för klinisk neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, nya forskningsrön från sina senaste studier inom det europeiska forskningsnätverket "Fight-MG".

Myastenia gravis (MG) beskrivs i litteraturen som den autoimmuna neurologiska sjukdom där vi har mest kunskap. Trots att vi vet mycket kvarstår dock många frågetecken, varav en del har rätats ut i våra senaste studier inom det europeiska forskningsnätverket "Fight MG", som presenteras här nedan. En ökad förståelse av patofysiologin i den neuromuskulära synapsen vid olika subgrupper av MG är också viktig för att ställa en tidig diagnos och för att skraddarsy behandlingen.

Den störda neuromuskulära signaleringen, vilken uppstår vid antikropsattacken och som bidrar till de typiska symtomen av fluktuerande trötthet i skelettmusklerna drabbar inte alla muskler lika. Den vanligaste formen av MG (85 procent av patienterna), orsakas av antikroppar mot nikotinerga acetylkolinreceptorer (AChR) på muskelmembranet. Så sent som 2001 identifierades den andra stora gruppen av antikroppar, mot muskelspecifikt tyrosinkinasa (MuSK)¹, hos cirka 40 procent av de patienter som saknar AChR-antikroppar. Hos ett fåtal patienter har båda formerna av antikroppar beskrivits².

Prevalensen av MuSK-antikropspositiv MG blir högre ju närmare ekvatorn man kommer. I Norden finns betydligt färre patienter än i Sydeuropa och USA. Kvinnor är klart överrepresenterade. Dessa

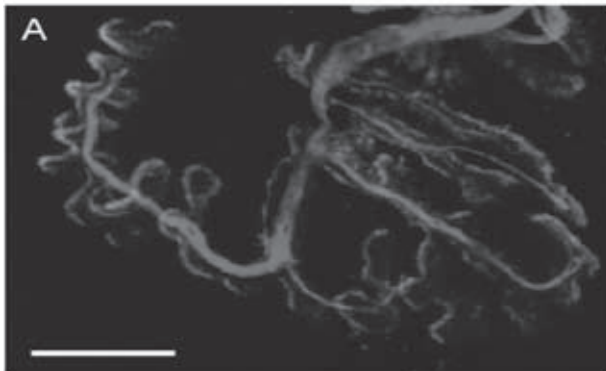
patienter diagnostiseras vanligtvis sent, på grund av en ofta "atypisk" klinisk bild med fokal muskeltrötthet, lokaliserad främst till muskler i ansikte (framförallt tuggmuskeln m. masseter), nacke och svalg³. Med den fokala muskeltröttheten följer ibland även förtvining av musklerna, vilket leder till en mer uttalad muskelsvaghet som kan vara svår att behandla om diagnosen fördröjs.

"Den kliniska presentationen vid MG kan vara mycket heterogen och patienter kan debutera med enbart trötthet/svaghet i svalg, nacke eller ansikte."

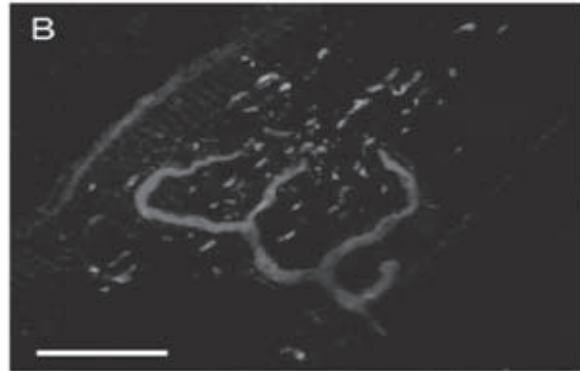
VARFÖR DRABBAS JUST ANSIKTET?

En av de stora frågorna har varit varför just ansikts- och svalgmuskler drabbas vid MuSK-positiv MG och varför dessa kan förtvina. För att besvara dessa frågor gjordes mer detaljerade studier på en djurmodell där möss immuniserades med MuSK-pro-

KONFOKALMIKROSKOPI AV FRISKA OCH MYASTENA MUSMUSKLER



Figur 1. A. Bild av en normal neuromuskulär synaps där acetylkolinerceptorer ligger likt klasar kring den motoriska nervterminalen.



B. Vid MuSK-positiv MG ses en minskning av nervterminalen och en uppsplittring av AChR-ansamlingarna, som sprider ut sig över muskelfibern.

teinet för att bilda egna antikroppar mot detta i musklerna och därmed utveckla MuSK-positiv MG. Hos friska kontrollmöss visade det sig att de muskler som är lokaliserade till ansikte och svalg uttrycker en mindre mängd av MuSK, jämfört med till exempel benmuskler⁴.

Normalt är AChR-ansamlingarna tätt lokaliserade intill den motoriska nervterminalen, centralt i varje muskelfiber (figur 1A). Vid MuSK-positiv MG sker en uttalad påverkan även presynaptiskt med en minskning av den motoriska nervterminalen och postsynaptiskt spricker AChR-ansamlingarna upp och sprider ut sig över muskelfibrernas längd (figur 1B)⁵. De muskler som uttrycker mycket MuSK (som benmusklerna) reagerar på denervationen och synapsförlusten med att bilda nya nervutväxter och nya synapser.

Ny synapsbildning sker däremot inte i de muskler som har låga nivåer av MuSK (ansikts- och svalgmusklerna), vilka således snabbare förtvinar⁵. Detta samband förklarar varför patienter med MuSK-antikroppar kan presentera en klinisk bild med så fokala atrofier i just svalg- och ansiktsmuskler. Det understryker också vikten av att tidigt ställa diagnosen

och även inleda aggressiv immunsuppressiv behandling hos dessa patienter.

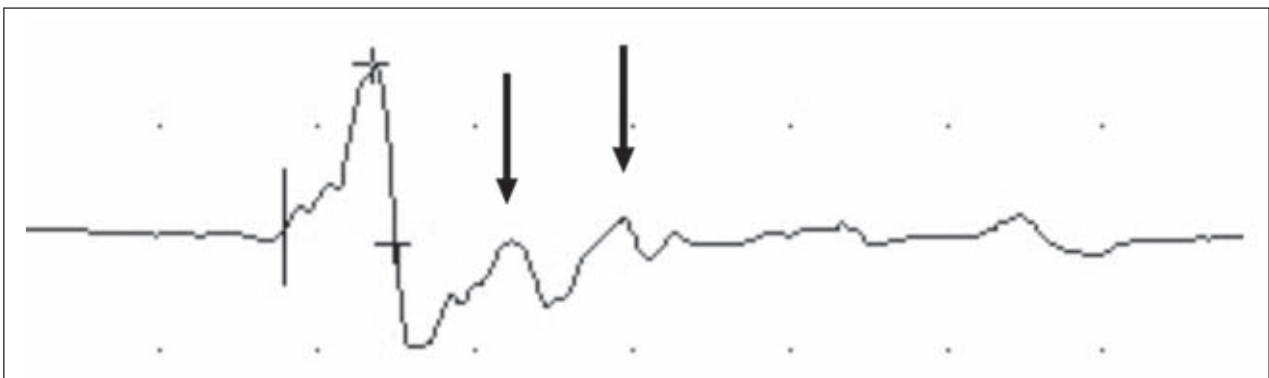
ACETYLKOLINESTERASHÄMMARE VID MG

Acetylkolinesterashämmare är den vanligaste symtomatiska MG-behandlingen och har oftast bäst effekt i början av sjukdomsförloppet, innan effekten av den immunsuppressiva behandlingen är optimal.

Pyridostigmin (Mestinon) och andra icke-selektiva acetylkolinesterashämmare kan öka mängden signalsubstans i den neuromuskulära synapsen och förbättrar därigenom temporärt muskeltröttheten. Som bieffekt medför de dock över tid en överproduktion av den stressinducerade isoformen av acetylkolinesteras, vilket begränsar kapaciteten att förbättra neuromuskulär signalering och intensifierar den sjukdomsassocierade kolinergera obalansen.

Överdoserering av Mestinon kan även orsaka en så kallad kolinerger kris, det vill säga tilltagande muskelsvaghet som ofta resulterar i sväljsvårigheter och andningssvikt. Distinktionen mellan en kolinerger och en myasten kris är avgörande för val

EXTRAURLADDNINGAR VID NEUROGRAFI



Figur 2. Motorisk nervstimulering (neurografi) av nervus peroneus och registrering över fotmuskeln extensor digitorum brevis (EDB). Efter det normala motoriska svaret (+) följer extraurladdningar (pilar), som indikerar en överaktivitet av muskelfibrerna. I detta fall var det en 85-årig kvinna som hade blivit mycket svag i sina benmuskler och orsaken var Mestinon-överdosering. Muskelsvagheten, liksom extraurladdningarna, försvann efter utsättning av Mestinon.

av akut behandling för patienten. Vid en hotande överdos ökar muskelsvagheten kort efter intaget av medicinen och förbättras strax innan intaget av nästa dos, vilket är motsatsen till vad som ses vid myasten kris.

Detta typiska mönster är inte alltid så lätt att upptäcka; därför behövs andra pålitliga markörer. En sådan markör är fyndet av så kallade extraurladdningar, som framträder efter muskelsvaret vid motorisk nervstimulering (neurografi) (figur 2). Dessa extraurladdningar kan varna för en kommande kolinerg kris. Patienter där extraurladdningar upptäcks har oftare dagliga nikotineriga biverkningar, inklusive muskelryckningar (fascikulationer) och muskeltrötthet vid närmare efterfrågan, som en indikation på för hög dos av Mestinon⁶. Äldre patienter (över cirka 60 år) är mer benägna att utveckla kolinerga biverkningar och således även extraurladdningar.

Patienter med MuSK-antikroppar är i en klass för sig i detta sammanhang i och med att de inte alls svarar positivt på kolinesterashämmare⁷. I stället kan MuSK-positiva patienter försämras eller utveckla muskelkramper och fascikulationer redan vid en liten dos Mestinon, vilket indikerar en överkänslighet mot acetylkolin⁸. Denna överkänslighet mot acetylkolin antas bero på att MuSK-antikropparna förstör AChR-ansamlingarnas struktur, vilket gör att extra acetylkolin inte medför någon positiv effekt och att enzymet acetylcholinesteras redan är nedreglerat vid MuSK-positiv MG.

Detta innebär att redan en liten dos av kolinesterashämmare leder till symtom på överdosering⁵. Följaktligen blir oftast Tensilon-testet, där acetylcholinesterashämmare injiceras intravenöst, negativt hos dessa patienter och kan även där leda till försämring.

NNOS OCH KRONISK MUSKELTRÖTTHET

Generellt karaktäriseras MG-patienter av en kronisk trötthet i de proximala musklerna. Man kan fråga sig varför den kroniska tröttheten kvarstår trots adekvat immunsuppressiv behandling, som avlägsnar cirkulerande antikroppar och hämmar T- och B-cellsvaret. MG ses generellt som en sjukdom utan patologiska förändringar i muskelfibermetabolismen trots att muskelatrofi, framförallt av de snabba typ II-fibrerna, beskrivits hos en del av MG-patienterna².

På grund av den positiva effekten av adrenerga β 2-receptoragonister, som terbutalin (Bricanyl) på muskeltrötthet hos MG-patienter har denna typ av medicin använts som symtomatisk behandling vid ett antal neurologkliniker^{9,10}. Adrenerga β 2-receptoragonister verkar bland annat genom att aktivera cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP).

Kväveoxid (NO) är en signalmolekyl som är involverad i vitala fysiologiska processer som neurotransmission genom att liksom β 2-receptoragonisterna öka de intracellulära nivåerna av cGMP. NO-syntas (NOS) katalyserar produktionen av NO

11:27

KRONISK MIGRÄN
LUNCH MED EVA
TRÄNA
FÖRÄLDRA MÖTE

I TID
INSTÄLLT
INSTÄLLT
FÖRSENAT

En del av dina patienter kan inte planera för någonting annat än kronisk migrän

Med BOTOX[®] kan du få möjligheten att hjälpa dem att ändra sina planer
BOTOX[®] (Botulinumtoxin typ A) för symtomlindring av kronisk migrän hos vuxna*



*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX[®] (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F). Neurologiska Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk \geq 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2013-02-21.



”D3-vitamintillskott är viktigt vid låga 25(OH)D-nivåer och vid kortisonbehandling.”

och finns som tre olika isoformer, bland annat neuronalt NOS (nNOS), som uttrycks i motorneuron och muskler.

nNOS finns framförallt i muskler som arbetar snabbt och är där lokaliserat till muskelmembranet. Vid muskelsammandragning stimuleras nNOS, som därigenom ökar blodförsörjningen till aktiva muskler. Lokalisationen av nNOS till muskelmembranet är nödvändig för omedelbar diffusion av NO till intramuskulära blodkärl och således kan muskeltrötthet uppstå vid avsaknad av nNOS-cGMP-signalering.

I vår senaste studie undersöktes därför just nNOS hos möss med inducerad AChR-antikroppspositiv MG. Vid MG bekräftades en förlust av nNOS från muskelmembranet, vilket sannolikt bidrar till den kroniska muskeltröttheten vid MG(11). I stället sågs en förflyttning av nNOS in i muskelcellerna, där det kan trigga igång en atrofiprocess genom ökad mängd NO i muskelcellerna.

D-VITAMINBRIST HOS MG-PATIENTER

D-vitamin har viktiga roller både i det autoimmuna svaret och i skelettmusklerna. Trots att D-vitaminreceptorer finns på muskelfibrerna och brist av aktivt 25-hydroxy-D-vitamin, 25(OH)D, orsakar muskelsvaghet och muskelsmärter (myalgi), fanns tills nyligen inga studier om D-vitaminstatus vid autoimmuna neuromuskulära sjukdomar.

MG-patienter behandlas ofta under långa perioder med kortisonpreparat, som kan leda till en D-vitaminbrist. Med anledning av detta genomfördes en svensk studie av 25(OH)D-nivåer i plasma hos 33 MG-patienter och 50 friska ålders- och könsmatchade blodgivare¹².

- 16 patienter hade ingen D-vitaminbehandling alls och denna grupp hade signifikant lägre 25(OH)D-nivåer (medel: 51 ± 19 nM) än friska kontrollindivider (medel: 69 ± 21 nM).

- 17 patienter hade redan vitamin-D3-tillägg på grund av kortikosteroidbehandling och deras medelvärde var jämförbart med friska kontrollindivider.

- 13 patienter utan tidigare vitamin D3-substitution påbörjade vitamin D3-tillägg (Calcichew-D3-Forte) 800 IE/dag, med en uppföljande klinisk undersökning efter en medeltid på sex månader. Dessa patienter ökade sina 25(OH)D-nivåer med i medeltal 22 procent och muskeltröttheten minskade med 38 procent, båda parametrarna förbättrades signifikant.

Baserat på denna pilotstudie rekommenderas att D-vitamin kontrolleras hos MG-patienter, och att D3-supplementering övervägs vid låga 25(OH)D-nivåer. Denna kontroll är angelägen med tanke på att D-vitamin har positiva effekter både på det autoimmuna svaret genom att påverka de regulatoriska T-cellerna, vilka är dysfunktionella vid MG, och genom direkt muskelverkan.

SAMMANFATTNING

Den kliniska presentationen vid MG kan vara mycket heterogen och patienter kan debutera med enbart trötthet/svaghet i svalg, nacke eller ansikte. Det är viktigt med en tidig diagnos, framför allt vid MuSK-positiv MG, där det annars finns en överhängande risk för sekundär muskelförtvining på grund av att bulbära muskler har svårt att bilda nya neuromuskulära synapser. Adrenerga β2-receptoragonister kan vara värdefull symptomatisk behandling vid MG, framförallt vid bulbär muskeltrötthet och D3-vitamintillskott är viktigt vid låga 25(OH)D-nivåer och vid kortisonbehandling.



ANNA ROSTEDT PUNGA

medicine doktor och specialistläkare, avdelningen för klinisk neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
anna.rostedt.punga@akademiska.se

REFERENSER:

1. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine*. 2001;7:365-368.
2. Rostedt Punga A, Ahlqvist K, Bartoccioni E, Scuderi F, Marino M, Suomalainen A, et al. Neurophysiological and mitochondrial abnormalities in MuSK antibody seropositive myasthenia gravis compared to other immunological subtypes. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117:1434-1443.

3. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet neurology*. 2009;8:475-490.

4. Punga AR, Maj M, Lin S, Meinen S, Ruegg MA. MuSK levels differ between adult skeletal muscles and influence postsynaptic plasticity. *The European journal of neuroscience*. 2011;33:890-898.

5. Punga AR, Lin S, Oliveri F, Meinen S, Ruegg MA. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Experimental Neurology*. 2011;230:207-217.

6. Punga AR, Sawada M, Stalberg EV. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2008;37:300-307.

7. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126:2304-2311.

8. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle & nerve*. 2006;34:111-115.

9. Matell G, Bjelak S, Jonkers I, Pirskanen R, Van Vliet J, Swerup C. Calcium channel and beta-receptor antagonists and agonists in MG. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;841:785-788.

10. Soliven B, Reznia K, Gundogdu B, Harding-Clay B, Oger J, Aranson BG. Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study. *Journal of the neurological sciences*. 2009;277:150-154.

11. Meinen S, Lin S, Ruegg MA, Punga AR. Fatigue and muscle atrophy in a mouse model of myasthenia gravis is paralleled by loss of sarcolemmal nNOS. *PLoS One*. 2012;7:e44148.

12. Askmark H, Haggard L, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study. *European Journal of Neurology*. 2012;19:1554-1560.



Med BOTOX® kan du få möjligheten att hjälpa dem att ändra sina planer
BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) för symtomlindring av kronisk migrän hos vuxna*

*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F). Neurologiska Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk \geq 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2013-02-21.