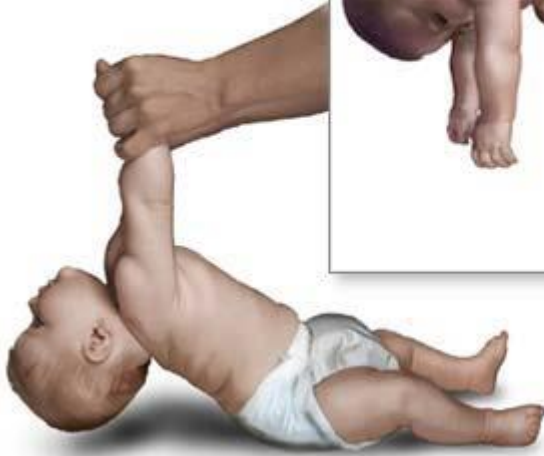


Úttauga- og vöðvasjúkdómar



Brynja K. Þórarinsdóttir
Barnaspítala Hringingsins

Hypotonia
(decreased
muscle tone)

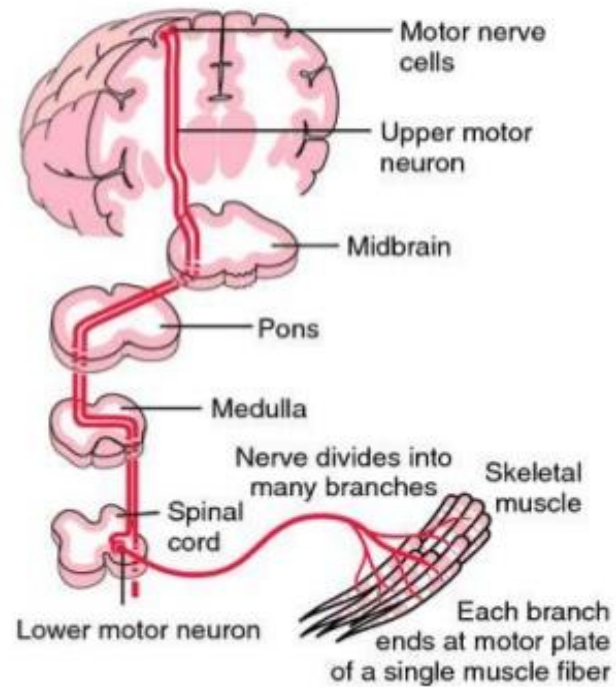


ADAM.



Central eða perifer orsök minnkaðs vöðvakrafts?

UMN and LMN lesions



Signs of Upper Motor Neuron (UMN) and Lower Motor Neuron (LMN) Lesions

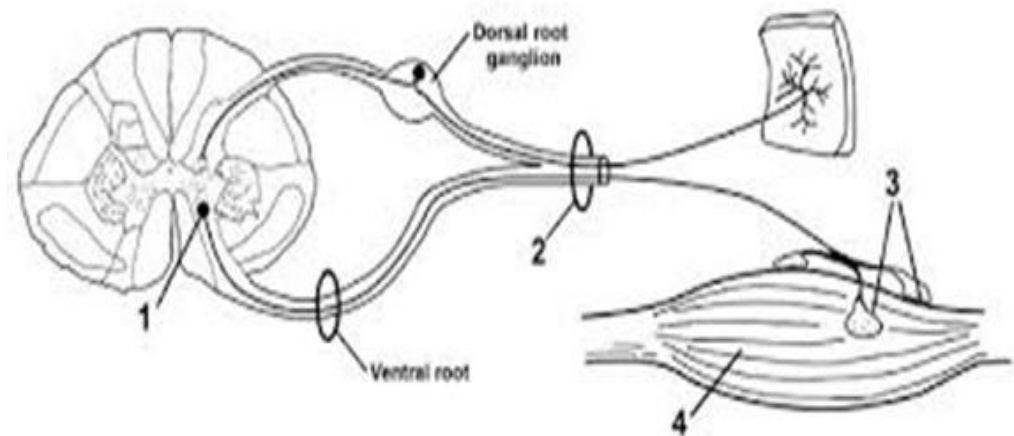
Sign	UMN Lesions	LMN Lesions
Weakness	Yes	Yes
Atrophy	No*	Yes
Fasciculations	No	Yes
Reflexes	Increased	Decreased
Tone	Increased	Decreased

*Mild atrophy may develop due to disuse.

Úttauga- og vöðvasjúkdómar

- Hópur sjúkdóma í hreyfieiningu vöðva

- 1) Framhornafruma mænu
- 2) Úttaug
- 3) Taugavöðvamót
- 4) Þverrákóttur vöðvi



- Meðfæddir eða áunnir

Faraldsfræði

- Meðfæddir sjúkdómar

(Úttauga- og vöðvasjúkdómar meðal íslenskra barna 1984-2007
Unnur Ragna Pálsdóttir o.fl.)

- 71 sjúklingur
- Vista (SMA, spinal muscular atrophy) algengast
- Meðalaldur við fyrstu einkenni 2 ár
- Meðalaldur við greiningu 6 ár
- Safnnýgengi 1:1782 lifandi börnum

Taugasjúkdómar

1) Framhornafurma mænu

- Vista (SMA)

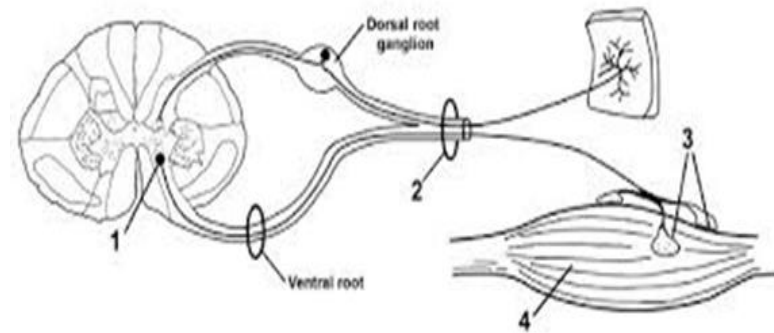
2) Úttaug

- Arfgengur hreyfi- og skyntaugakvilli
(HMSN, Hereditary motor and sensory neuropathy)

3) Taugavöðvamót

- Meðfætt vöðvaslenisfár
(Congenital myasthenia gravis)

=> Minnkaður vöðvakraftur distal>proximal



4) Sjúkdómar í þverrákóttum vöðva

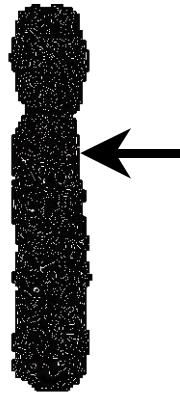
- Vöðvarýrnun (muscular dystrophy)
 - Duchenne/Becker vöðvarýrnun
 - Meðfædd (congenital) vöðvarýrnun
 - Limagrindarvöðvarýrnun (Limb-girdle)
 - Andlits-herða-upparmsvöðvarýrnun (Facioscapulohumeral)
 - Meðfæddir vöðvakvillar (congenital myopathy)
 - Spennuvisnun (myotonic dystrophy)
- => Minnkaður vöðvakraftur proximal>distal

Vista (SMA)

- Arfgengur sjúkdómur í framhornafurmu mænu
 - Sá erfðasjúkdómur sem dregur flest börn til dauða
 - Tíðni: 1:6000 – 1:10 000
 - 1:50 er beri
- Stökkbreyting á SMN1 geni (survival motor neuron) á langa armi litnings 5
- => SMN prótein í frumukjarna
- Hefur áhrif á getu taugafruma að mynda prótein sem eru nauðsynleg fyrir vöxt og starfsemi frumunnar
 - Samband á milli magns SMN próteins og alvarleika sjúkdóms

SMA erfist autosomal víkjandi

Litningur 5



- Úrfelling á svæði 5q13 veldur vöntun á SMN1 geni

Mismunandi alvarleiki sjúkdóms eftir gerð

SMA gerð 0 – frá fæðingu

SMA gerð I – 6 mánaða (<10% af SMN próteini)

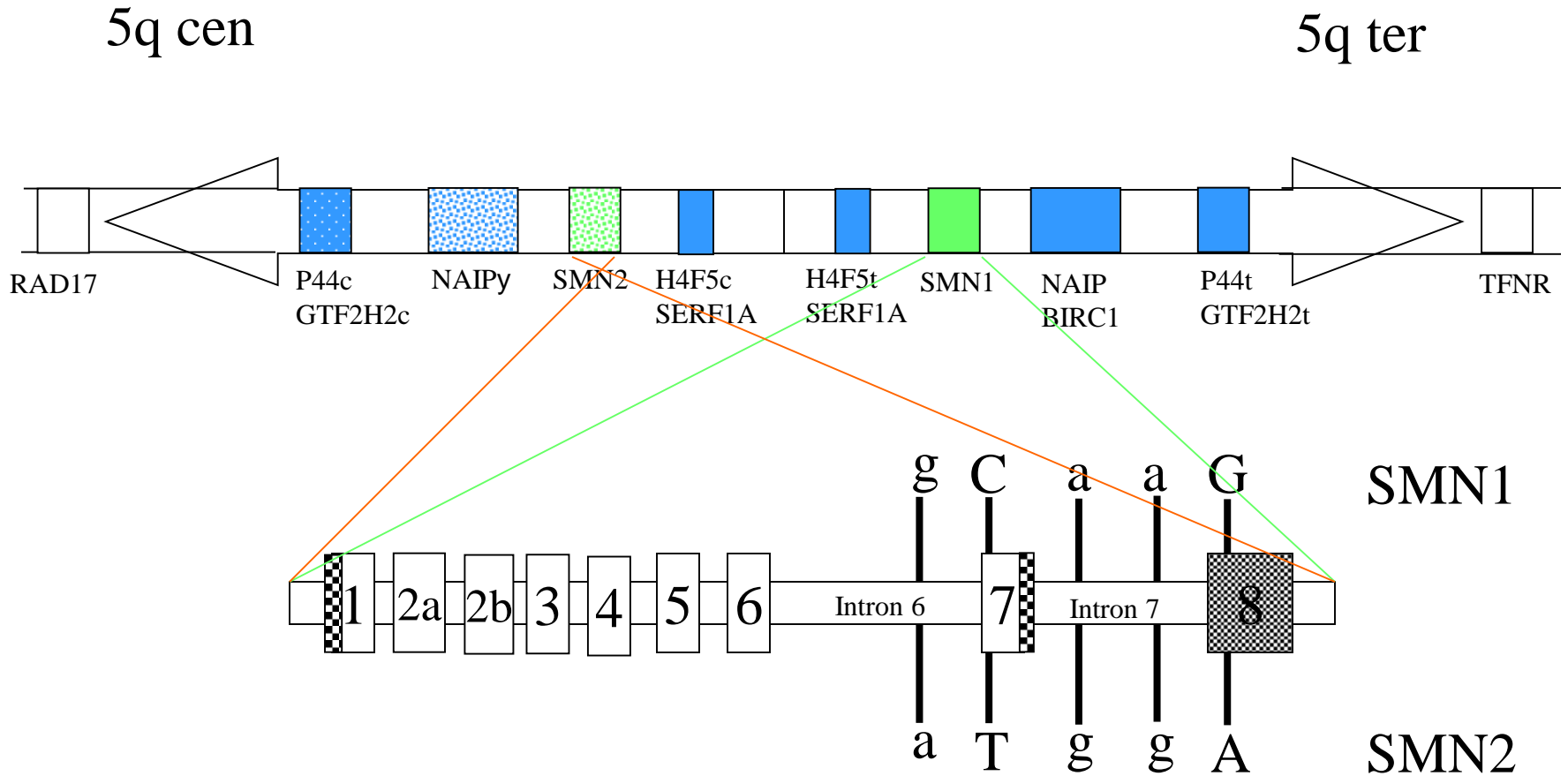
SMA gerð II – 6-18 mánaða (10-15%)

SMA gerð III – eftir 18 mánaða (15-22%)

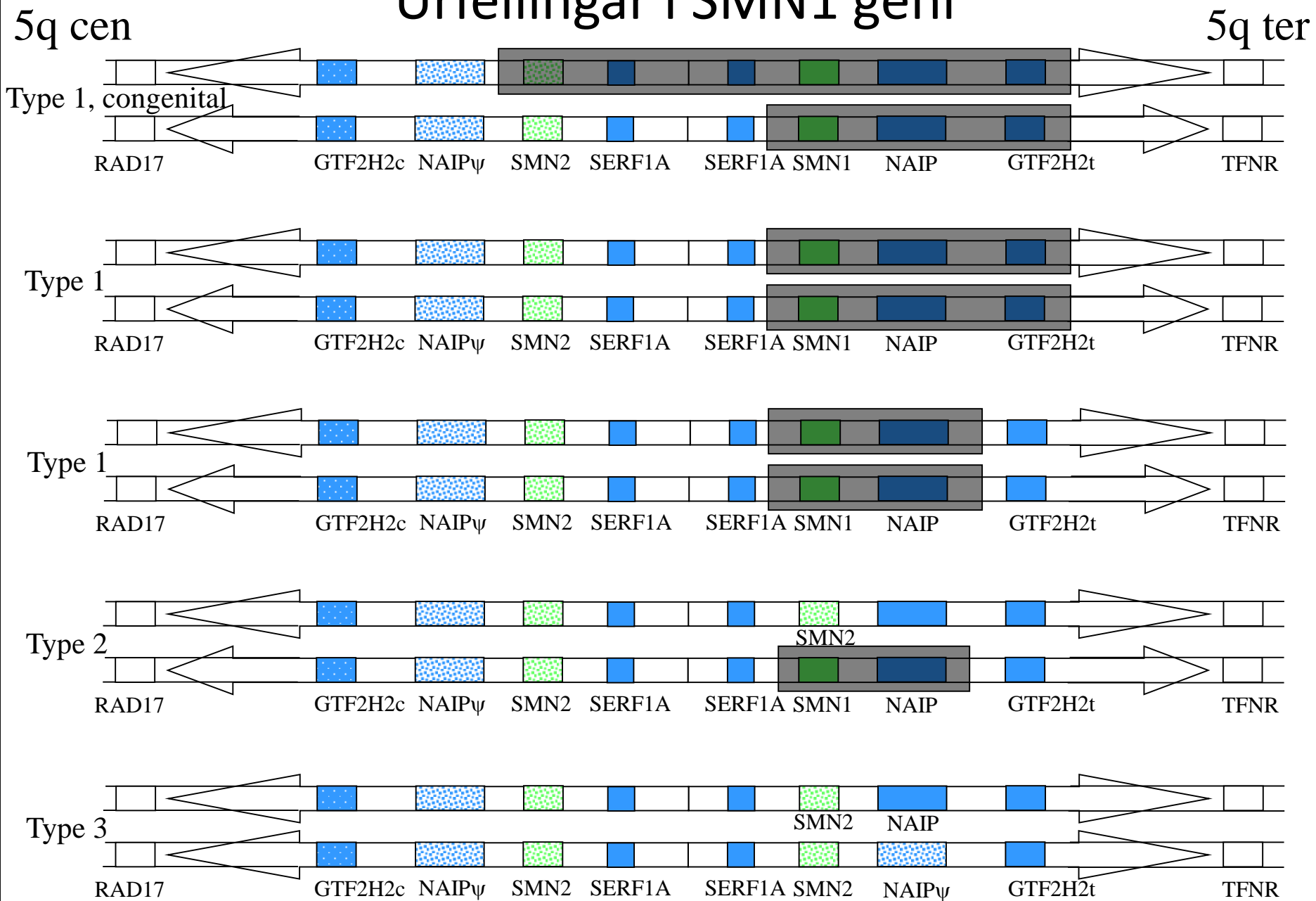
SMA gerð IV – á fullorðinsaldri

- SMN2 gen => SMN prótein með svipaða virkni
- Vægari einkenni eftir því hvað eru margar kopíur af SMN2 geni (0-5)

SMN1 og SMN2 (survival motor neuron) gen



Úrfellingar í SMN1 geni



SPINAL MUSCULAR ATROPHY - OVERVIEW

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disease. It is caused by mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene. The disease is classified on the basis of age of onset and clinical course.

SMA type 0 (prenatal SMA)

The most severe form.

Children usually succumb to the disease before the age of 6 months.



SMA type 2 (chronic infantile SMA)

Serious muscle weakness (assisted sitting and walking). Symptoms usually appear between 7-18 months of age.



SMA type 4 (adult onset SMA)

Not a life-threatening condition. Symptoms appear in adulthood.



Finkel type SMA
Also an adult onset disease, it is caused by mutations in another gene called VAPB.

SMA type 1

(Werdnig-Hoffman disease)

Symptoms appear within the first few months of life. Children rarely survive passed their 2nd birthday.



SMA type 3 (Kugelberg Welander disease)

Children are able to stand and walk, but worsen with time. Symptoms usually appear after 18 months of age.

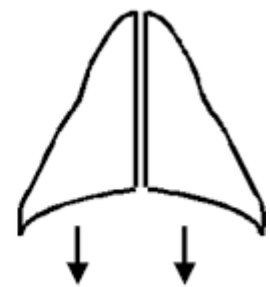
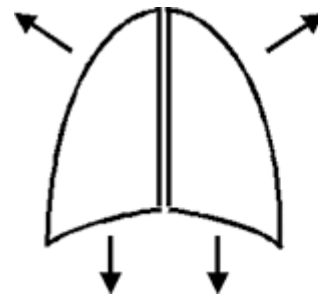


SMARD1 (Distal SMA)

Clinically and genetically distinct and uncommon form of SMA.

SMA gerð 1

- Einkenni fyrir 6 mán
- Tungu fasciculationir
- Engir reflexar
- Minnkaður vöðvastyrkur í bol og nærvöðvum
- Neðri útlimir > efri útlimir
- Kyngingar- og öndunarerfiðleikar
- Bjöllulaga brjóstkassi



SMA gerð 2

- Einkenni 6-18 mánaða
- Geta setið en ganga ekki
- Mismunandi sjúkdómsgangur
 - Kontraktúrur
 - Hryggskekkja
 - Kyngingar- og öndunarerfiðleikar

SMA gerð 3

- Einkenni eftir 18 mánaða aldur
- Barn lærir að ganga
 - Einkenni fyrir 3 ára aldur SMA 3a
 - Einkenni eftir 3 ára aldur SMA 3b
- Margir tapa göngugetu fyrir fullorðinsár

„Time is brain“



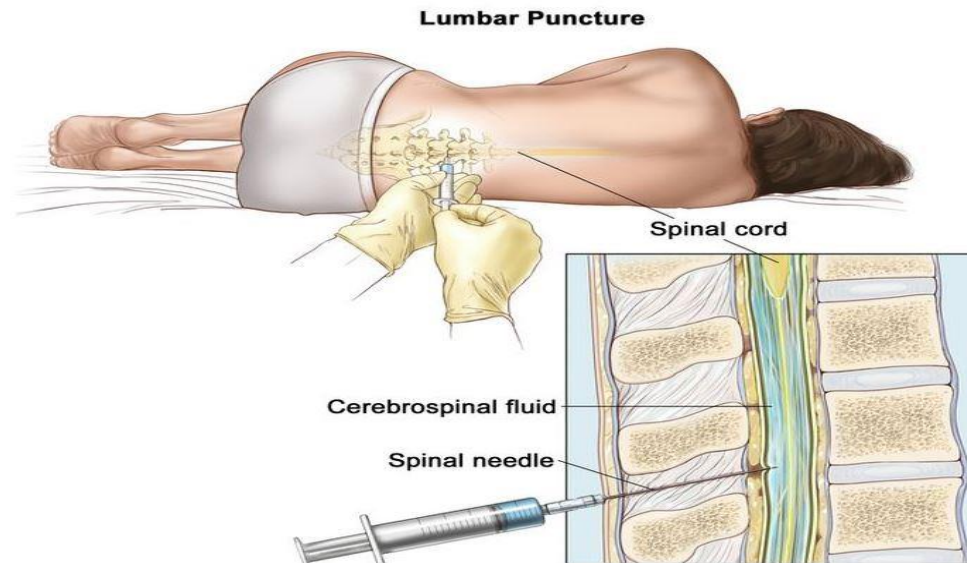
Meðferð við SMA

- Spinraza (nusinersen) sem er genalyf
- Fyrsta mögulega meðferðin við SMA
- Tekið í notkun á Íslandi í nóvember 2018

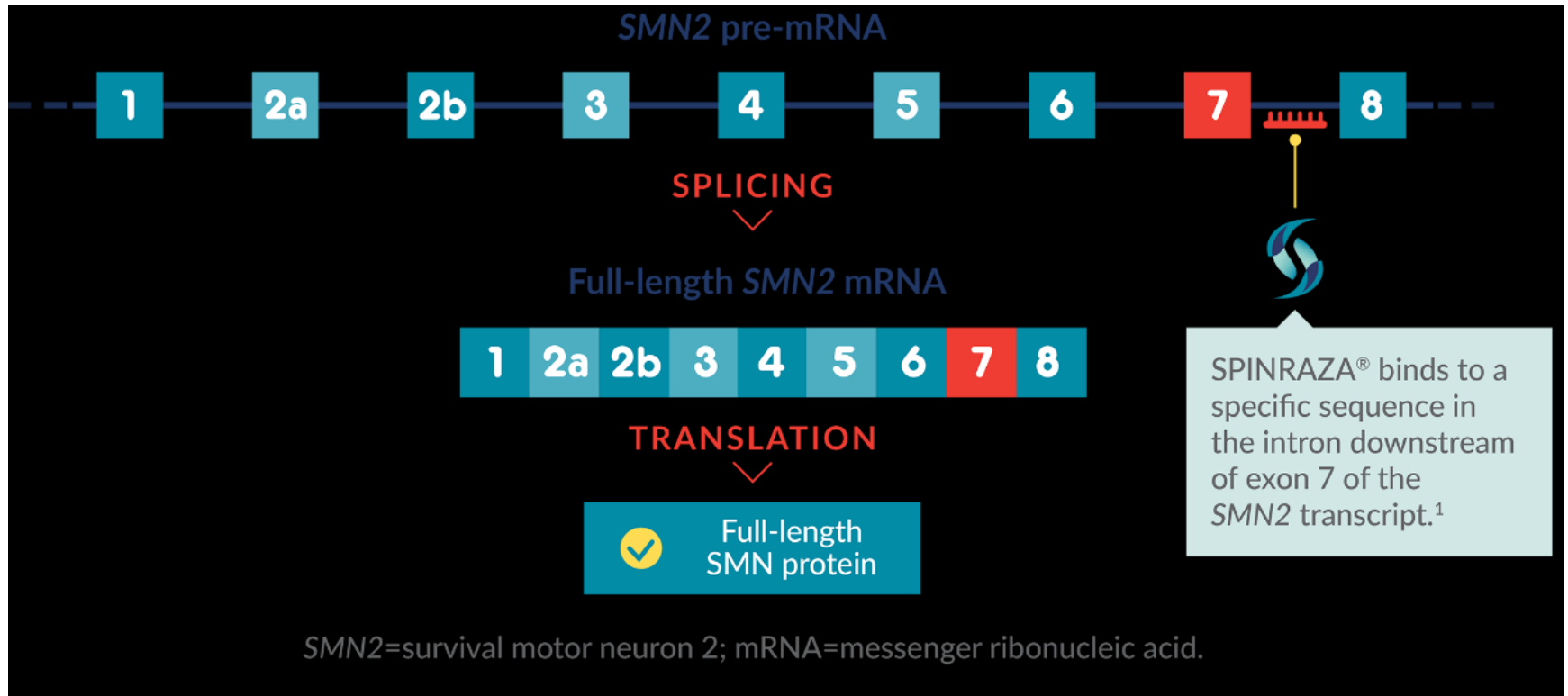


Lyfjameðferð gefin í mænugöng

- Spinraza er “antisense oligonucleotide” og fer ekki yfir BBB
- Þarf því að gefa í mænugöng
- Dreifist vel í mænu og heila eftir gjöf og hefur langan helmingunartíma (nokkra mánuði)
- Teknir 5 ml og gefnir 5 ml af lyfi (12 mg) - sami skammtur fyrir allan aldur



Verkunarmáti lyfsins



Klínískar leiðbeiningar

- Skilmerki fyrir meðferð með Spinraza á Íslandi er í samræmi við Svíþjóð og Noreg
 - Sjúklingur er < 18 ára
 - SMA gerð 1, 2 eða 3a
 - Má ekki hraka á meðferð hvað varðar lungnastarfsemi og hreyfigetu
- Danmörk
 - SMA gerð 1 og 2

Ný lyf

- Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) 2019
 - adeno-associated virus vector-based gene therapy
- Evrysdi (risdiplam) 2020
 - a splicing modifier of motor neuron 2 (SMN2)

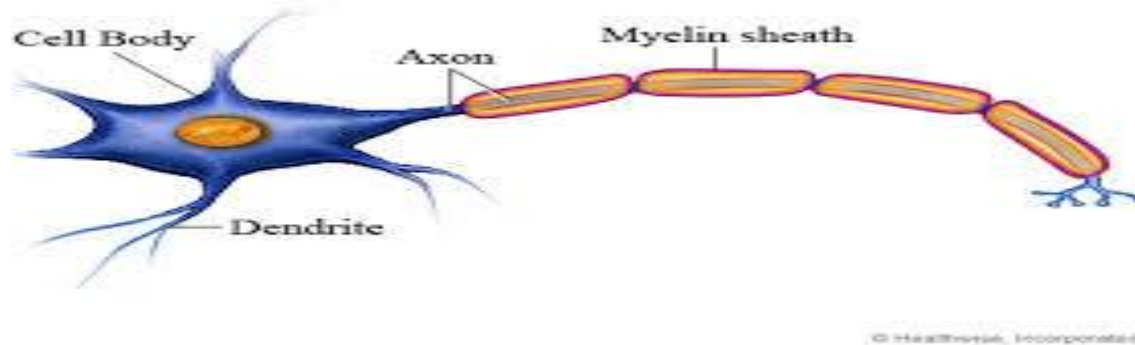
Arfgengur hreyfi- og skyntaugakvilli

(HMSN, Hereditary motor and sensory neuropathy,
Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease)

- Arfgengur sjúkdómur í úttaugakerfi
 - Erfist mismunandi eftir gerð
- Stökkbreyting í geni sem myndar prótein sem er nauðsynlegt fyrir uppbyggingu og starfsemi taugafrumunnar

- Margar gerðir og undirgerðir
 - CMT1 (50%) Demyeliniserandi polyneuropatia
 - CMT2 (20%) Axonal polyneuropatia
 - CMT3 Hypomyeliniserandi polyneuropatia
 - CMT4 Demyeliniserandi polyneuropatia
 - CMTX (10%) Demyelinerandi og skaði á axonum
 - HNPP (20%) Demyelinerandi polyneuropatia

Einkenni



- Hægur sjúkdómshangur sem einkennist af aukinni vöðvarýrnun og minnkuðu skyni í útlimum

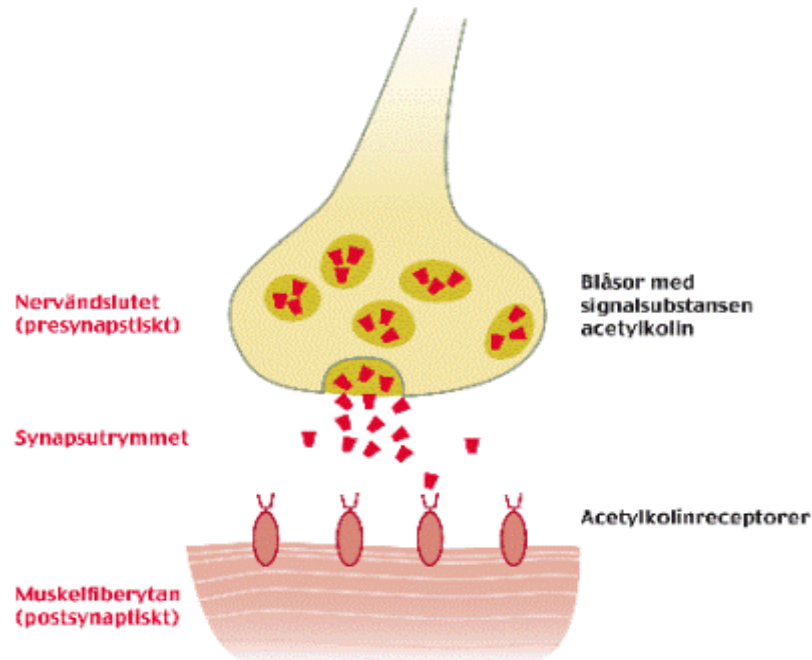
Meðfætt vöðvaslenisfár

(Congenital myasthenia gravis)

- Arfgengur sjúkdómur á taugavöðvamótum þar sem acetylcholin er taugaboðefni
 - Autosomal víkjandi
- Stökkbreyting í genum sem stýra myndun
 - Acetylcholins
 - Ensíma sem brjóta niður Acetylcholin
 - Viðtaka fyrir Acetylcholin á vöðvafrumu

Einkenni

- Truflun í leiðni taugaboða frá taug til vöðva
 - Fyrirmótagalli (presynaptic defect) 10%
 - Mótagalli (synaptic defect) 15%
 - Eftirmótagalli (postsynaptic defect) 75%



Einkenni

- Vöðvapreyta eftir notkun sem lagast í hvíld og minnkaður vöðvakraftur yfirleitt fyrir 2 ára
- Mjög misjafnt hvenær einkenni koma fram
 - Strax við fæðingu eða við 20-30 ára aldur
- Algeng einkenni
 - Hangandi augnlok, tvísýni, nefmælt, kyngingarerfiðleikar, erfitt að ganga í tröppum/hlaupa

Vöðvarýrnanir (muscular dystrophies) og meðfæddir vöðvakvillar (congenital myopathies)

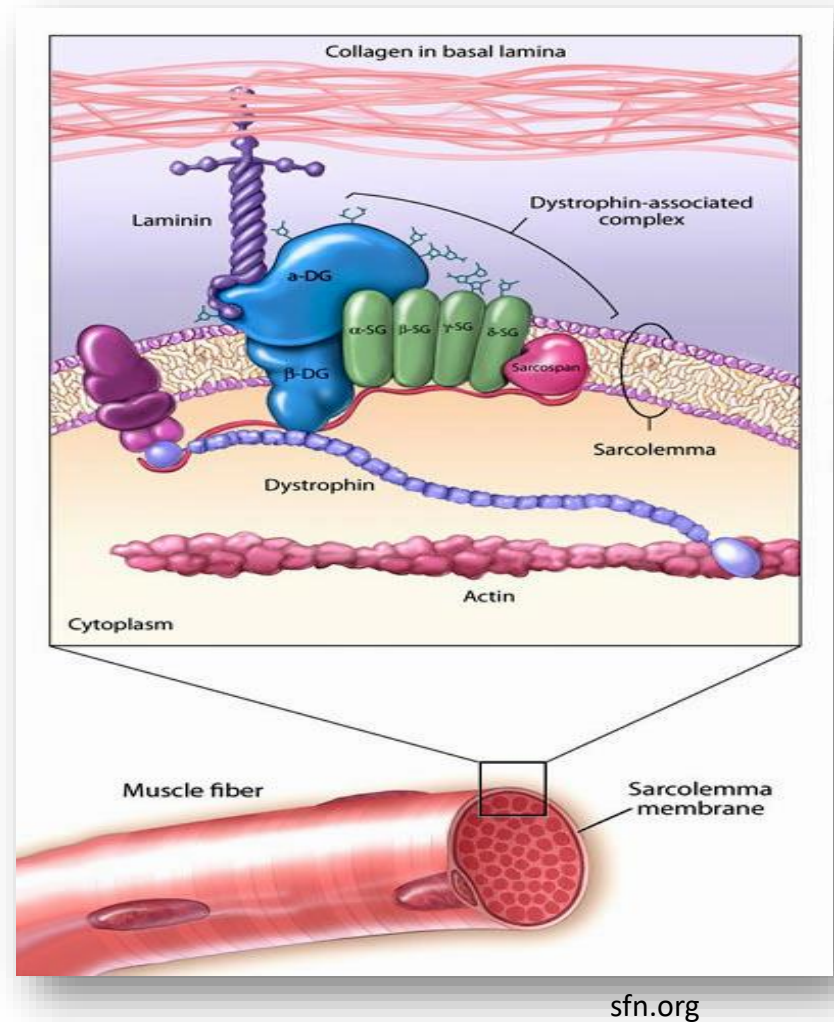
- Leiða til vöðvarýrnunar og kraftleysis
- Alvarlegustu sjúkdómarnir eru hratt versnandi og geta leitt til dauða á barnsaldri á meðan aðrir standa í stað eða hafa hægari gang

Vöðvarýrnanir (muscular dystrophies)

- Orsakast af stökkbreytingum í genum sem stýra myndun ýmissa próteina í vöðvafrumunni.
- Oft prótein sem eru tengd saman í brú yfir frumuhimnuna – dystrophin tengda próteinkomplexið.
- Vöðvasýni: Niðurbrot og nýmyndun vöðvafrumna og með tímanum kemur í bandvefur og fita í stað vöðva.

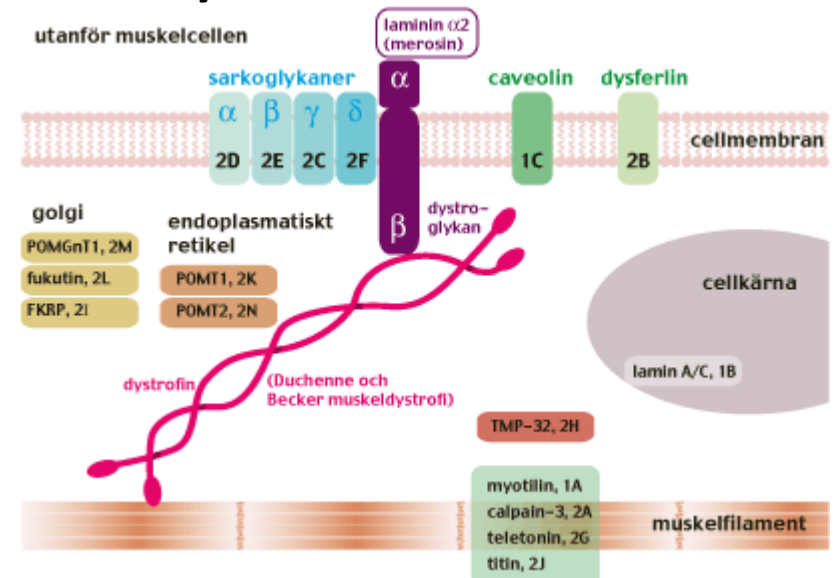
– Dystrophin tengda
próteinkomplexið í
frumuhimnunni

- Stöðugleiki
frumuhimnu
- Vernd gegn
skemmdum og
frumudauða

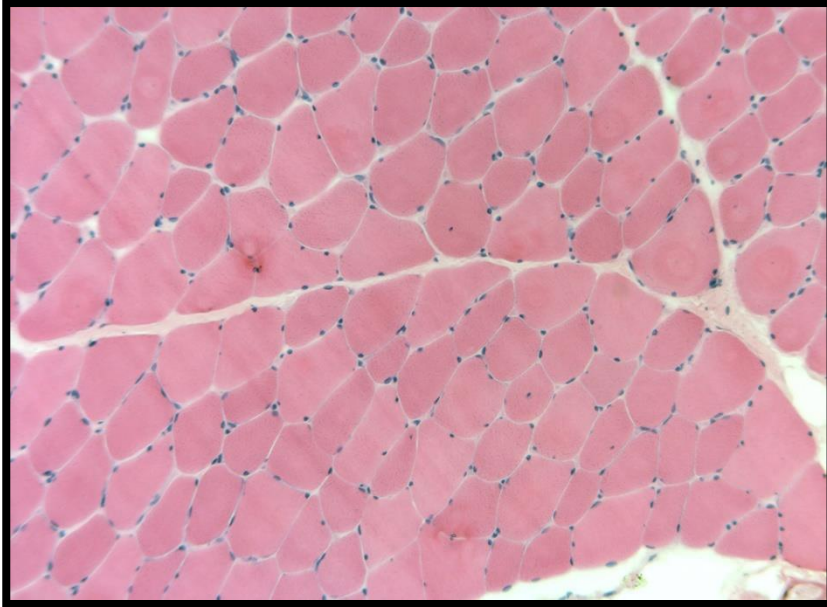


Vöðvarýrnir (muscular dystrophies)

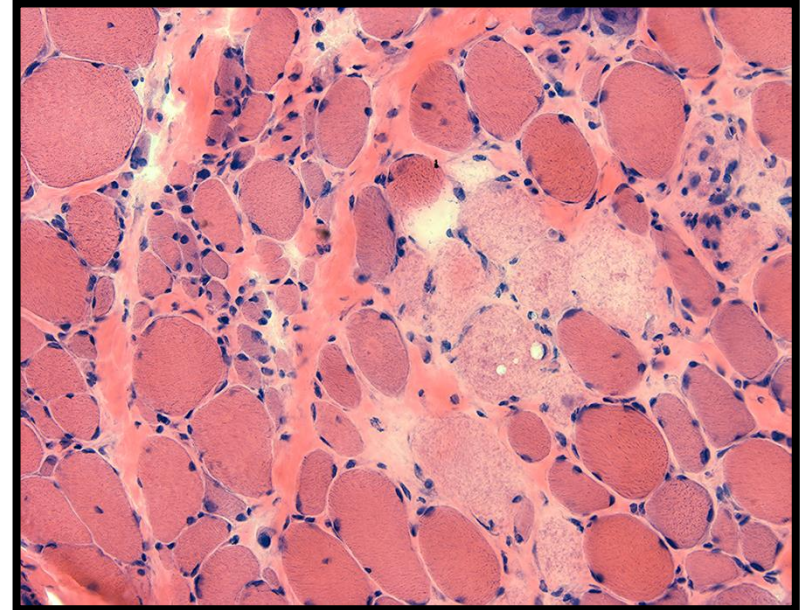
- Duchenne vöðvarýrnun
- Beckers vöðvarýrnun
- Limagrindar vöðvarýrnun
- Andlits-axlar-upparms vöðvarýrnun
- Emery-Dreifuss vöðvarýrnun
- Meðfædd vöðvarýrnun



Skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy

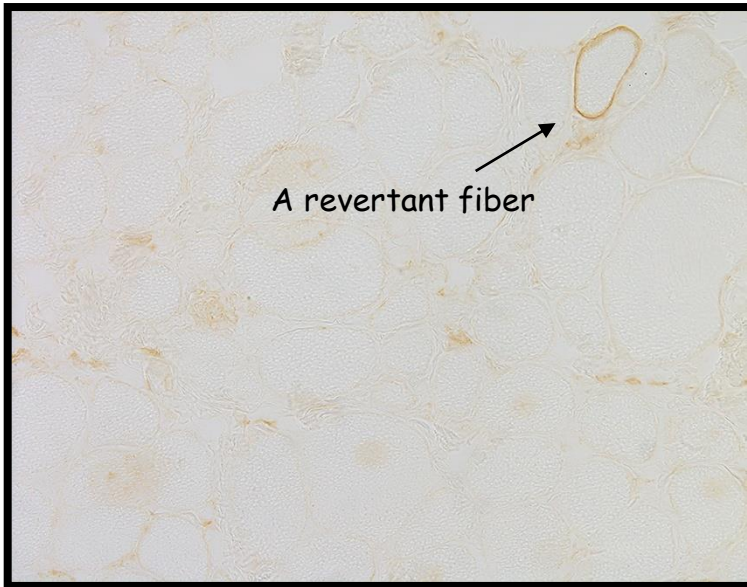


Normal muscle



Duchenne muscular dystrophy

Skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy



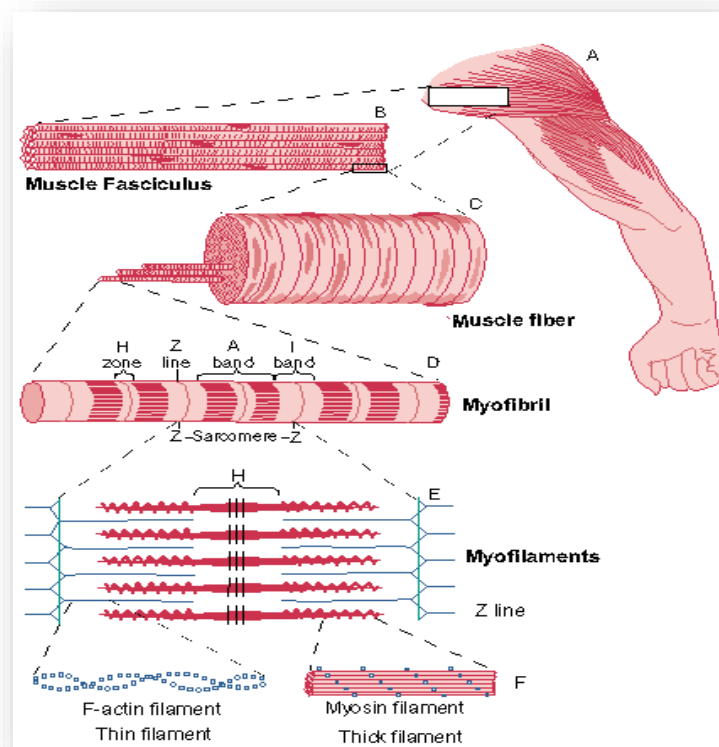
Severe dystrophin deficiency



Normal dystrophin

Meðfæddir vöðvakvillar (congenital myopathies)

- Orsakast af stökkbreytingum í genum sem stýra myndun ýmissa próteina í vöðvafrumunni.
- Oft prótein í vöðvaliðum (sarcomere), sem sér um vöðvasamdrátt.



Meðfæddir vöðvakvillar (congenital myopathies)

Skipt í flokka eftir útliti vöðvasýnis í smásjá:

- Central core sjúkdómur
- Minicore myopathy
- Centronuclear (myotubular) myopathy
- Nemaline myopathy
- Tubular aggregate myopathy
- Minimal change myopathy

Greining

- CK (kreatínkínasi)
 - Ensím í vöðvafrumum sem losnar út í blóðið við niðurbrot vöðvafrumu
 - Getur verið eðlilegt/vægt hækkað við taugasjúkdóma og vistu
- Vöðvasýni
 - Litun, ensímlitun, skoðun í smásjá/rafeindasmásjá
- Vöðvarit
 - Metur útslag og lengd boðspennu
 - Greinir á milli tauga- og vöðvasjúkdóms
- Taugarit
 - Mælir hraða taugaboða
- DNA greining
 - Margar stökkbreytingar þekktar!

Međferđ viđ DMD

- Ataluren (translarna) 2014 is the first treatment approved for the underlying cause of **DMD**
- Nonsense mutations
- The European Medicines Agency EMA granted conditional marketing authorisation approval for ambulatory DMD patients aged 2 years and older

FDA approved

- Exondys 51 (eteplirsen) 2016
 - antisense oligonucleotide indicated for the treatment of DMD in patients with a confirmed mutation of the DMD gene amenable to exon 51 skipping
- Vyondys 53 (golodirsen) 2019
- Viltepso (viltolarsen) 2020
 - antisense oligonucleotide indicated for the treatment of DMD in patients with a confirmed mutation of the DMD gene amenable to exon 53 skipping