

Konsensusbaserade vårdrekommendationer för medfödd myotonisk dystrofi och myotonisk dystrofi med debut i barndomen Typ I

Snabbreferensversion

Myotonic Dystrophy Foundation (MDF) har rekryterat läkare från USA, Kanada och Europa som har erfarenhet av behandling av barn med myotonisk dystrofi typ I (DM1) för att utveckla konsensusbaserade rekommendationer. Se fullständiga rekommendationer på www.myotonic.org/

REKOMMENDATIONER

Diagnos och klassificering

- Diagnosen DM1 bör misstänkas hos alla barn med en familjehistoria av DM1 och/eller som visar en eller flera av följande egenskaper
 - Ögonlocksptos och/eller munmotorisk svaghet
 - Distal svaghet, främst av finger- och handledsböjare, utan kontrakturer eller svaghet i nackböjarna
 - Myotoni eller "styvhet" av musklerna
 - Autistiska drag eller sociala kommunikationssvårigheter
 - Uppmärksamhetsunderskott, ångest och andra beteendeproblem
 - Utvecklingsfördröjning och/eller intellektuell funktionsnedsättning
 - Inlärningssvårigheter (t.ex. dyslexi, dyskalkyli)
 - Överdriven dagsömnighet
 - Magtarmproblem: förstoppning eller diarré
 - Skolios
 - Arytmi
 - Lång tid för återhämtning eller andningsstopp efter anestesi
 - Neonatala egenskaper som hypotoni, svaghet, klubbfoot, andnöd eller matningsproblem
- Klassificeringen av medfödd och DM1 med debut i barndomen finns i **Tabell 1**. Observera att diagnosen kan göras i efterhand efter att ha granskat symptomdebuten. Fostervävnad med långa CTG-upprepningar ska inte kallas CDM eftersom denna diagnos är reserverad för nyfödda. I dessa fall skulle vi föreslå användning av fetalt DM1 som lämpligare

Genetisk vägledning

- Genetisk vägledning i drabbade familjer ska ge information om:
 - Arvsmönstret av sjukdom (autosomt dominant nedärvning)
 - Den stora variationen i omfattningen och svårighetsgraden av DM1-symtom, även inom samma familj
 - Möjligheten till förändringar i symptomens omfattning och svårighetsgrad över tid
 - Sannolikheten att mutationen kommer att växa och sjukdomen kommer att bli svårare eftersom den överförs från generation till generation (förväntad)
 - Särskild uppmärksamhet på möjligheten att en minimalt drabbad mamma föder ett allvarligt drabbat barn
 - Alternativ för familjeplanering
- Använd inte CTG-kurvan, om det finns tillgängligt, för genetisk vägledning eller prognos. Dessa måste diskuteras med en genetisk vägledare. Specifikt kan repetitionsstorlek vara en indikator på svårighetsgrad, men det ger ingen information om prognosen

Tabell 1 Klassificering av medfödd myotonisk dystrofi och myotonisk dystrofi med debut i barndomen

Medfödd myotonisk dystrofi

- Fysiska tecken eller symptom hänförliga till DM1 före och efter perinatal period:
 - Minskade fosterrörelser
 - Polyhydramnios
 - Andningsbesvär
 - Matningsproblem
 - Svaghet och hypotoni
 - Talipes och/eller andra kontrakturer
- Behov av medicinsk intervention eller sjukhusvistelse
- Allmän bekräftelse på expanderat CTG-mönster

Myotonisk dystrofi i barndomen

- Symtom som hänförs till myotonisk dystrofi före 18 års ålder
- Genetisk bekräftelse på expanderat CTG-mönster
- Vissa klassificeringssystem delar ytterligare denna grupp i en barndomsform med symptom <10 år och en ungdomlig form med symptom mellan 10 och 18 år

CDM i centrum

- När en familj har haft ett barn med CDM, finns det en ökad risk att det nästa barnet med DM1 kommer sannolikt också att få medfödd form

Vård av nyfödda

- En högriskförlossningspersonal ska tillhandahålla prenatal obstetrisk vård för mödrar som är kända eller misstänkta att bära ett barn med DM1
- En pediatrik eller neonatal specialist ska vara närvarande vid förlossningen om en mamma är känd för att ha DM1 eller om barnet är känt eller misstänks ha DM1

CDM i centrum

- Barn med CDM behöver ofta behandlas i en NICU som kan hantera andnings- och matningsproblem, och som har en rad neonatala specialister och konsultspecialister som kan hantera genetiska, respiratoriska, GI, ortopediska, neuromuskulära, neurokirurgiska problem och hjärtproblem. Se bild 1 för neonatalvård

Bortgång, vägledning och riktlinjer

Introduktionen av palliativ vård vid tidpunkten för diagnosen och med jämna mellanrum därefter rekommenderas. När en formell pediatrik palliativ vårdgrupp finns tillgänglig ska den konsulteras

CDM i centrum

- Introducera konceptet att sjukdomens naturhistoria är en progressiv förbättring av muskelstyrkan, men komplikationerna hos CDM kan vara kritiska och ha stor risk för dödlighet, särskilt under det första året i livet
- Vägled familjer eller vårdgivare om att invasiv och icke-invasiv ventilation, och nutrition via gastrostomi är acceptabla delar av vården för patienter med CDM

Kirurgi & anestesi

- Lär alla vårdgivare att alla som administrerar ett bedövningsmedel ska vara medvetna om DM1-diagnosen
- När det är möjligt kombinera förfaranden under en enda sedering
- Ordna ett besök före anestesi för alla barn som planeras få djup sedering för ett diagnostiskt test, förfarande eller kirurgi. Om möjligt, inkludera en lungläkare med kompetens inom neuromuskulära sjukdomar under detta besök

Se MDF's *Praktiska förslag till bedövning av en myotonisk dystrofi patient* (<https://www.myotonic.org/toolkits-publications>) för risker vid anestesi och rekommendationer före några operationer eller procedurer som kräver anestesi och lathund inom anestesi.

CDM i centrum

- Notera att barn med CDM har högre risk för narkoskomplikationer med tanke på den underliggande respiratoriska insufficiensen i motsats till de som har drabbats av sjukdomen med debut i barndomen

SYSTEMBASERADE VÅRDREKOMMENDATIONER

Andningssystem

- Tecken på andningsbesvär hos barn med myotonisk dystrofi inkluderar ineffektiv hosta, återkommande lunginfektioner, ortopné, dyspné, dålig sömn, morgonhuvudvärk, apné, trötthet och snarkning

CDM i centrum

- För CDM-barn med långvarig trakeoventilation, blir det ofta en förbättring av andningsstyrkan över tid och eventuell borttagning av trakeostomi ska göras efter noggrant övervägande med det multidisciplinära teamet, inklusive neurologi, respirologi, ENT och familjen. Behandling av luftvägskontroll, infektionsfrekvens hos andningsorganen, förmåga att tolerera ansikts- eller nasalmask för NIV och överensstämmelse och samarbete med kontinuerlig lungterapi som hostmaskin, luftstapling osv. Test för hypoventilation under sömn ska göras före dekannulering
- Kardiovaskulär
- Informera familjer om riskerna med arytmier och hjärtdysfunktion och vikten av snabb medicinsk hjälp om symptom observeras (dvs. hjärtklappning, försynkope, synkope, dyspné, bröstsmärta, oförklarlig trötthet)
 - Ett 12-avlednings EKG i bör utföras vid DM1-diagnos. Om det är normalt och patienten är asymptomatisk ska EKG utföras varje år och med mer undersökning om patienten är symptomatisk
 - Eftersom specifika läkemedel som mexiletin och psykostimulanter är antiarytmiska, rekommenderas ett elektrokardiogram (EKG) före användning, igen inom tre månader efter startterapi, och därefter med jämna mellanrum

- Överväg hjärtövervakning vid sjukhus för att upptäcka arytmier om det är tillåtet under längre tid än typiska efter kirurgiska ingrepp eller om de är tillåtna på grund av allvarlig sjukdom eller infektion
- Utvärdera och behandla med hjälp av American Heart Association *AHA Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association 2017* <http://circ.ahajournals.org/content/136/13/e200.long> and ACC [American College of Cardiology]/AHA [American Heart Association)]/ ESC [European Society of Cardiology] *Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias & the Prevention of Sudden Cardiac Death* (see <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949478>)-section on pediatric issues 13.4

Skelettmuskelsvaghet, ortopediska komplikationer och rehabilitering

- Barn ska bedömas tidigt och ofta för behov av fysioterapi, yrkes- och talterapi med särskild uppmärksamhet åt:
 - Matningsproblem och dysfagi
 - Fördröjning i grovmotorik
 - Svaghet i grov- och finmotorik
 - Dysartri och potentiella kompletterande och alternativa kommunikationsbehov (AAC)
 - Fördröjningar i språkinläring
- Ryggraden ska bedömas för skolios, och, om det behövs, överväg korsettbehandling eller hänvisa till ortopedkirurg
- Barn ska uppmuntras att delta i talterapi som riktar sig till tal, språk och kommunikation från en mycket tidig ålder

CDM i centrum

- Nyfödda med CDM som ofta har matningsproblem och alternativ nutrition ska övervägas. Efter ungefär ett år med aktivt arbete med en talterapeut eller ergoterapeut, kan de flesta barn i allmänhet börja med oral matning
- Barn med CDM upplever progressiv förbättring av deras proximala styrka minst till tonårsålder. Därför ska barn uppmuntras att delta i fysisk aktivitet
- Förebyggande av ledkontrakturer är nyckeln till behandlingen och ska övervakas noggrant med tidig stretching. Behandling av talipes equinovarus och andra ledkontrakturer ska inkludera tidig stretching och lämplig ankelortos (för talipes equinovarus). Serie-gipsing kan övervägas

Skelettmuskel-myotoni

- Mexiletin (Mexitil) kan användas i fall av myotoni, om det påvisas och är oroande för patienten
 - Eftersom mexiletin är en antiarytmisk, rekommenderas ett elektrokardiogram (EKG) före användning, igen inom tre månader efter startterapi, och därefter med jämna mellanrum

Okulär och hörselhantering

- Baslinjeljudometri ska utföras, särskilt i skolåldern
- Oftalmologisk bedömning vid diagnos och regelbundet, minst årligen avseende hyperopi, astigmatism, strabismus och synskärpa för att förhindra utvecklingen av synfel
- Ögonlock ptosis; Om ptos blir allvarlig och stör synen kan ett kirurgiskt ingrepp göras och "ögonlockskryckor" kan sättas in i glasögon. Prova kryckor som ett botemedel mot ptosis innan ögonlockskirurgi på grund av anestesirisiker. Oftalmiska smörjmedel för torra ögon kan övervägas

Riktlinjer för gastrointestinal- och urogenitalsystem

- Gastrointestinala symtom som buksmärta, förstoppning, fekal inkontinens eller diarré kan vara ett vanligt problem. Symptomen kan efterlikna irritabelt tarmsyndrom - IBS. Fibertillskott (mer än 8 gram dagligen) är förstahandsbehandlingen
- Milda laxermedel (se nedan) för förstoppning. Oljor ska undvikas. Om en patient inte svarar på de första eller andra rekommendationerna nedan ska patienten hänvisas till en gastroenterologisk specialist för anal manometri:
 - Rekommendationer för första linjens behandling: polyetylenglykol (Miralax), senna (Ex-Lax, Senokot), docusat (Colace) eller laktulosa (Cholac)
 - Rekommendationer för andra linjens behandling: bisacodyl (Dulcolax, Correctol), lubiprostone (Amitiza) eller linaclotid (Linzess)
 - Metoklopramid (Reglan) kan användas för att minska symtomen på gastroparesis, pseudoobstruktion och gastrisk reflux. Långtidsanvändning rekommenderas inte eftersom detta läkemedel kan orsaka tardiv dyskinesi
- Kolestyramin och loperamid är andra alternativ ifall av huvudsakligen diarré och antikolinerga läkemedel, såsom hyoscyaminsulfat i fall av IBS. Eftersom antikolinerga läkemedel kan vara antiarytmiska, se avsnitt om hjärtat, riktlinjer
 - Eftersom antikolinerga läkemedel kan vara antiarytmiska, se avsnitt om hjärtat, riktlinjer
- Om bakteriell överväxt upptäcks vid andningstest kan behandling med antibiotika minska diarré.

CDM i centrum

- Som nämnts i avsnittet Vård av nyfödda kan barn med CDM kräva en tillfälligt matningssond. Om dysfagi kvarstår, överväg enteral nutrition. Se talterapi. Barn ska utvärderas om regelbundet för att förbättra dysfagi
- Barn med CDM drar ofta nytta av dysfagi-behandling. Med aggressiv dysfagi-behandling kan barn med CDM ta mat oralt inom det första året av livet

Endokrina och metaboliska problem

- DM1-manliga patienter ska genomgå en detaljerad fysisk undersökning på jakt efter gonadal atrofi eller kryptorchidism
 - Patienterna ska ha en HbA1c- och sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) och fri T4-nivå mätt vid baslinjen och var tredje år, eller vid klinisk misstank.

REKOMMENDATIONER ANGÅENDE NERVUTVECKLING

Rekommendationer (se Tabell 2)

- Neuropsykologisk testning ska utföras för varje barn med DM1 för att identifiera kognitiva styrkor och svagheter. Detta kan innefatta:
 - Psykometrisk bedömning av global intellektuell förmåga och adaptiv funktion
 - Utredning av executiva funktioner
 - Utredning av social kognition
 - Utredning av visuomotorisk integration och visuospatial förmåga
 - Utredning av receptiva och uttrycksfulla språkförmågor

Tabell 2 Riktlinjer för neuroutveckling i DM

Kognitiva och psykometriska test ska utföras vid diagnos, förskoleåldern och 2-3 gånger före vuxen ålder

Domän/symptom bedömd	Potentiell behandling
Global intellektuell förmåga och adaptiv funktion	Serotoninförbättrande antidepressiva läkemedel om överdriven ångest eller andra behandlingsbara psykiatriska symtom föreligger
Social kognition	Åtgärdsprogram för att förbättra sociala känslomässiga förmågor (visuell kontakt, gemensam uppmärksamhet, emotionell reglering)
Executiv function	Kognitiva åtgärdsprogram för att förbättra verkställande effektivitet (impulsivitet, uppmärksamhet, arbetsminne och mental flexibilitet) med användning av dedikerad programvara (t ex Cogmed®)
Visuomotorisk integration och visuospatial förmåga	Specifika åtgärdsprogram
Inlärningssvårigheter (specifika tester för diskalkyli, dyslexi och dyspraxi)	Språkatgärder och lästerapi
Överdriven dagsömnighet	Psykostimulerande medel om uppmärksamhetsunderskott är förknippade med försämring av utmattning eller överdriven sömnighet under dagen
Autismspektrumstörning, uppmärksamhetsunderskott störning	Vänd dig till kompetenta aktörer inom psykisk hälsa

- Utredning av överdriven dagsömnighet
- Utredning av inlärningssvårigheter (specifika tester för diskalkyli dyslexi och dyspraxi)
- Bedömningarna ska utföras för den medfödda formen i förskoleåldern och upprepas beroende på funktionsnivå 2-3 gånger före vuxen ålder. För DM1 i barndomen rekommenderas neuropsykologisk testning vid diagnos med upprepning vid förskole- eller skoleåldern och högskolan
- Patienter med psykiatriska eller beteendemässiga problem ska hänvisas till kompetenta aktörer inom psykisk hälsa för bedömning av autismspektrumstörningar, uppmärksamhetsunderskott med eller utan hyperaktivitet, alexytimi och andra beteendeproblem
- Psykostimulerande medel om uppmärksamhetsunderskott är förknippade med försämring av utmattning eller överdriven sömnighet under dagen ((se **Överdriven dagsömnighet**)). Eftersom psykostimulanter kan vara antiarytmiska, se avsnitt om hjärtat, riktlinjer om stimulerande medel)

- Serotoninförbättrande antidepressiva läkemedel om överdriven ångest eller andra behandlingsbara psykiatriska symtom föreligger
- Specifika kognitiva åtgärdsprogram för att förbättra sociala känslomässiga förmågor (visuell kontakt, gemensam uppmärksamhet, emotionell reglering) eller effektivitet av executiva funktioner (Impulsivitet, uppmärksamhet, arbetsminne och mental flexibilitet) med användning av dedikerad programvara (t ex Cogmed®)
- Språkatgärder och läsbehandling ska övervägas på grund av kognitiva underskott, även hos barn med normal intelligens. Uppmärksamhetsunderskott, utmattningsbarhet och dysfunktion i visuospatial konstruktion kan resultera i specifika inlärningssjukdomar med svårigheter i läsning och stavning såväl som i matematik

Riktlinjer för psykosocialmiljö

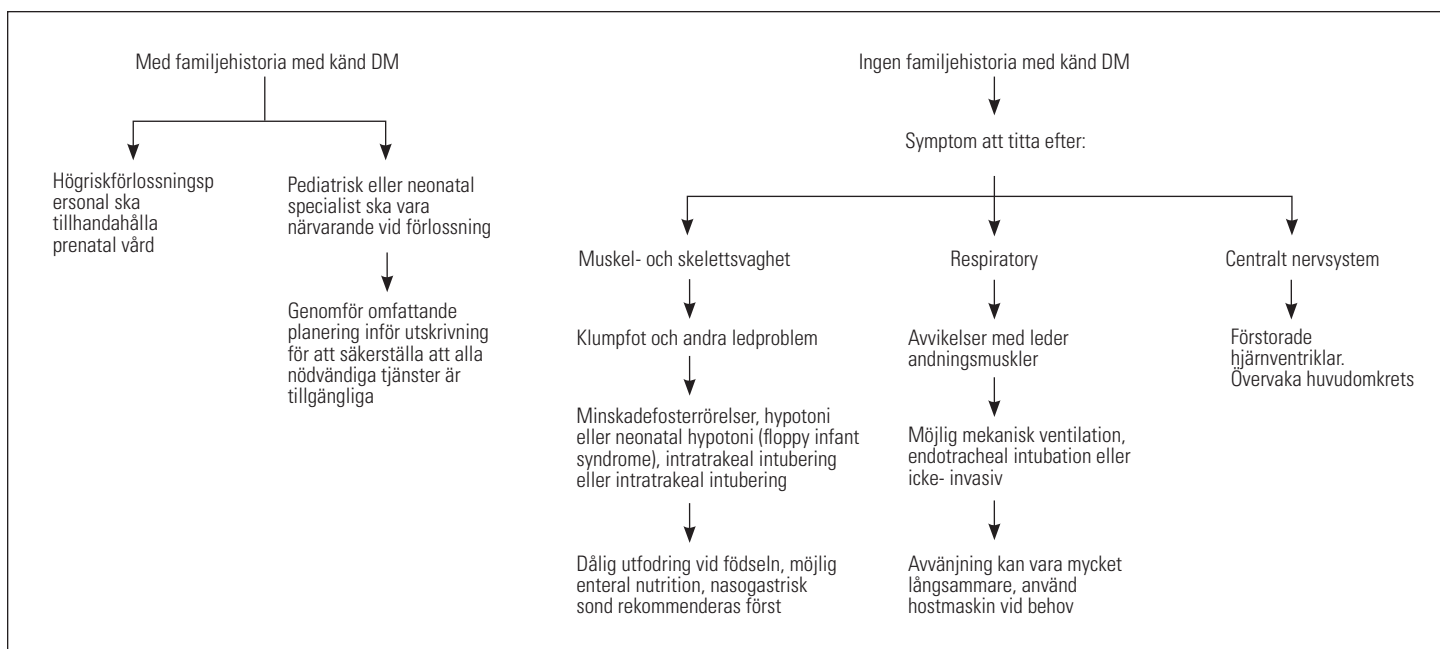
- Barn med DM1 bör ha tillgång till lämpliga psykologiska tjänster och terapitjänster i tidig ålder för att säkerställa att de uppfyller sina maximala potentiella och inlärning genom copingstrategier för senare liv. Modifieringen av aktiviteter inklusive strategier

för socialt engagemang kan ge varje barn grunden för att få mer självförtroende och självkänsla

Överdriven dagsömnighet

- Barn ska screenas för tecken på EDS, inklusive långa sömnstunder eller om de somnar i skolan.
- Möjlig sömnnapné ska utvärderas med oximetri eller polysomnogram över natten
- Positiv tryckventilation kan övervägas om en DM1-patients sömnighet anses vara relaterad till hypoventilering eller sömnnapné under natt- eller dagtid. Patienterna ska hänvisas till pulmonologer som har erfarenhet av neuromuskulära sjukdomar för att överväga assisterad ventilation
- Stimulerande terapi med en psykostimulant som modafinil (Provigil), metylfenidat eller annat stimulantmedel kan övervägas om central hypersomnia misstänks. Ofta är svårigheter att hålla sig vaken i skolan en utlösande faktor. Särskild försiktighet ska iaktas hos barn med tidigare upptäckt hjärtarytmi (Se **Avsnitt om hjärtat, Riktlinjer om stimulerande medel**)

Bild 1 Flödesdiagram för vård av nyfödda med DM



Författarnas tack

Projektet skulle inte ha varit möjligt att genomföra utan det outtröttliga och långsiktiga åtagandet av de 11 internationella yrkesverksamma som har involverats i utvecklingen. De är:

Eugenio Zapata Aldana, M.D.
University of Western Ontario

Nathalie Angeard, Ph.D.
Inserm & University of Paris Descartes

Tetsuo Ashizawa, M.D.
Houston Methodist Neurological Institute

Kiera Berggren, MA/CCC-SLP, MS
Virginia Commonwealth University

Craig Campbell, M.D.
University of Western Ontario

Tina Duong, MPT, Ph.D.
Stanford University

Anne-Berit Ekström, M.D., Ph.D.
Queen Silvia Children's Hospital

Nicholas Johnson, M.D., MSCI
Virginia Commonwealth University

Chiara Marini-Bettolo, M.D., Ph.D.
Newcastle University

Valeria Sansone, M.D.
NEMO Clinic

Cuixia Tian, M.D.
Cincinnati Children's Hospital Medical Center

En fullständig lista över författare en översikt av metoden som används för att utveckla samförstånd kan du hitta här:

<http://www.myotonic.org/toolkits-publications>