



# Tibial muskel dystrofi En studie av forekomsten i Oslo

Av

Stud.med. Vibeke S. Salvesen og stud.med. Marie Kildahl

Prosjektoppgave  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

Veileder overlege, dr.med. Hanne Flinstad Harbo

Nevrologisk avdeling Ullevål Universitetssykehus

2006

## INNHOLDSFORTEGNELSE

1	FORORD .....	4
2	GENERELL INTRODUKSJON: Nevromuskulære sykdommer som affiserer distalt i underekstremitetene.....	5
2.1	Nervogene sykdommer.....	5
2.1.1	Polynevropati.....	5
2.1.2	Spinal muskel atrofi.....	6
2.1.3	Skade av n.peroneus.....	6
2.2	Muskulære sykdommer.....	6
2.2.1	Nonoka distal myopati.....	6
2.2.2	Scapulo-peroneal muskeldystrofi.....	7
2.2.3	Inklusjonslegememyositt.....	7
2.2.4	Distal myopati med ”rimmed vacuoles.....	7
2.2.5	Miyoshi myopati.....	7
2.2.6	Liang/Gowers muskeldystrofi.....	7
2.2.7	Welander muskeldystrofi.....	8
2.2.8	Tibial muskeldystrofi/Markesbery-Griggs sykdom.....	8
3	TIBIAL MUSKEL DYSTROFI	
3.1	Bakgrunn.....	9
3.2	Epidemiologi.....	9
3.3	Symptomer.....	9
3.4	Funn ved klinisk undersøkelse.....	10
3.5	Supplerende undersøkelser.....	10
3.6	Prognose.....	12
3.7	Genetisk testing ved TMD.....	12
3.8	Genetiske studier av TMD.....	12
3.9	TMD kan skyldes ulike mutasjoner.....	13
3.10	Ttin-molekylet affisert ved TMD.....	13
4	METODE	
4.1	Inklusjon i studien.....	15
4.2	Gjennomgang av pasientmaterialet.....	15
5	RESULTATER	
5.1	Resultater av journalsøket.....	16
5.2	Presentasjon av fire relevante pasienter.....	16
5.3	Resultater av videre undersøkelser.....	19
6	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	20
7	VEDLEGG	
	Vedlegg 1.....	21
	Vedlegg 2.....	22
8	REFERANSER.....	23

## **ABSTRACT**

### **A study on tibial muscular dystrophy (TMD) in a selected patient group in Oslo**

TMD is an autosomal distal myopathy which was described for the first time in 1993 by Dr. Udd in Finland who later also showed that this disease is caused by a mutation in the gene coding for the muscle protein, Titin, on chromosome 2q31. The prevalence in Norway is unknown.

TMD typically presents in the thirties with a symmetrical weakness and atrophy of the muscle in the anterior compartment of the calf. The disease can cause moderate walking difficulties, but most patients are not severely affected. Clinical examination shows reduced strength in m.tibialis anterior. In 10% of the patients, who are homozygous for the mutation in the titin gene, other muscles may be affected as well. Muscular reflexes and sensibility examinations are normal. On EMG, MRI and muscular biopsy there are findings typical for TMD.

In the study we included patients who had been in contact with the Department of neurology at Ullevaal University Hospital the last ten years with symptoms that resemble those of TMD. A few patients with a clinical picture similar to TMD were reevaluated both clinically and by laboratory tests, including genetic testing in Dr. Udd's laboratory in Finland.

We could not identify any patients with TMD in this patient group and conclude that TMD has a very low prevalence in the Oslo area.

# 1 FORORD

Denne oppgaven ble utført i perioden 2005-2006 som et ledd i legeutdanningen ved Det medisinske fakultet, Univesitetet i Oslo. Arbeidet som presenteres i denne oppgaven er et samarbeid mellom Nevrologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus og professor Bjarne Udd, Nevrologisk avdeling, Vasa Central Hospital, Vasa i Finland.

Vi vil gjerne takke vår veileder, Hanne Flinstad Harbo, for all støtte og konstruktiv tilbakemelding underveis. Spesielt er vi takknemlige for Hannes engasjement i forbindelse med oppgaven. En stor takk til professor Bjarn Udd, for all kunnskap han har bidratt med. Uten hans hjelp hadde vi vanskelig kunnet utføre oppgaven.

## 2 GENERELL INTRODUKSJON: NEVROMUSKULÆRE SYKDOMMER SOM AFFISERER DISTALT I UNDEREKSTREMITETENE

Flere sykdommer kan gi kraftsvikt distalt i underekstremitetene. Disse skiller seg fra hverandre ved at de har ulik debutalder, muskelaaffeksjon og progressjonshastighet. Felles for dem er at de skyldes mutasjoner i gener, og ulike gener er involvert. Familiær opphopning er derfor et fellestrekk for mange av disse sykdommene. Man kan skille mellom nevrogene- og muskulære sykdommer (tabell 1).

**Tabell 1: Oversikt over nevrogene og muskulære sykdommer som rammer distalt i underekstremitetene.** (Pardal-Fernandez JM et al. (2005), Mastaglia FL et al. (2005), Van den Bergh PY et al. (2003)).

Nevrogene sykdommer	Muskulære sykdommer
Polyneuropati (for eksempel Charcot-Marie-Tooth (CMT))	Nonoka distal myopati,
Spinal muskelatrofi	Scapulo-peroneal muskeldytrofi
Skade av n.peroneus/fibularis communis	Inklusjonslegeme myositt
	Distal myopati med "rimmed vacuoles"
	Miyoshi myopati
	Laing/Gowers muskeldystrofi
	Welander myopati
	Markesbery-Griggs myopati
	Tibial muskeldystrofi

### 2.1 NEVROGENE SYKDOMMER

#### 2.1.1 Polyneuropati

Polyneuropati debuterer med parestesier, brennende følelse og hypoestesi i føtter og fotsåler bilateralt. Ved undersøkelse vil man finne nedsatt achillesenerrefleks. Vibrasjonssansen og berøringssansen forsvinner gradvis i alle ekstremiteter, først distalt senere også mer proksimalt (hanske sokke-form). Muskelaaffeksjon oppdages først ved nedsatt evne til å sprike med tærne, deretter atrofi og nedssatt kraft i m.extensor digitorum brevis og atrofi av interossene i hendene. Dette vil til slutt gi dropfot bilateralt og en karakteristisk gange. En kan finne nedsatt svetteproduksjon, sår, destruksjon av metatarsfalangeal ledd og sensorisk ataksi. EMG viser denervasjon, selv i tidlige stadier. Nevrografi viser nedsatt ledningshastighet i perifere nerver den motoriske ledningen kan også være affisert.(1)

Mange tilstander kan gi en ervervet polyneuropati, men det finnes også arvelige typer. Den viktigste differensialdiagnosen til

TMD er den arvelige typen polyneuropati, der 90 prosent utgjøres av CMT. Det er funnet i hvertfall to hovedtyper av CMT, type 1 og 2. Type 1 CMT skyldes mutasjon i genet som koder for perifert myelin protein, PMP22 og P0, på kromosom 17p11 og 1q22-23. Type 2CMT skyldes mutasjon lokalisert til 1p36. Arvegangen er oftest dominant. Sykdommen debuterer oftest i 20 årene med distale pareser, spesielt uttalt i m.tibialis anterior og m.fibularis longus og brevis (storkelegger). Senere kan sykdommen progrediere og medføre

distal atrofi og parese i overekstremitetene (klohand). Det vil kunne påvises lette sensorisk utfall hos de fleste.

Ellers preges symptombildet av gangvansker på grunn av sensorisk ataksi og pareser, dropfot, ustabilitet i ankene, hulfotdannelse og hammertær. Det er sjeldent smerter. Nevrografi viser demyelinisering og hypertrofi av nervene. Mikroskopisk sees segmental demyelinisering med løkformasjoner som skyldes gjentatte demyelinisering og remyelinisering med deling av Schwanske celler. Det finnes ingen kausal behandling av CMT, men prognosen er relativt god og de færreste vil ha behov for rullestol.(2)

### **2.1.2 Spinal muskelatrofi (SMA)**

Det finnes ulike typer spinal muskelatrofi som debuterer ved forskjellig alder. SMA I rammer spebarn, SMA II eldre barn og ungdommer, mens SMA III debuterer i ungdommen eller voksen alder. I tillegg finnes andre typer som er sjeldne; SMA med debut etter 30 årsalderen og SMA som kun affiserer distal muskulatur. Sykdommen er autosomal recessiv og skyldes mutasjoner i et eller flere gener på kromosom 5q13, exon 7 og 8. Mutasjonen fører til defekt SMN-protein (Survival Motor Neuron-protein) og nedbryting av motoriske nerveceller i pons, medulla oblongata, medulla spinalis og ryggmargens forhorn. SMA kjennetegnes ved symmetrisk muskelsvakhet og tiltagende atrofi først og fremst i proximal muskulatur. Ved klinisk undersøkelse finner man muskelsvakhet, atrofi, fasikulasjoner og reduserte senereflekser. EMG viser skade på motoneuroner. Ved nevrografi sees normal nerveledningshastighet i perifere nerver. DNA-analyse kan bekrefte om det er mutasjoner på SMN-genet. Det finnes ingen kurativ behandling for SMA, og behandlingen tar sikte på å lindre symptomer og kompensere for funksjonsnedsettelsen (3).

### **2.1.3 Skade av n.peroneus/n.fibularis**

N.peroneus profundus, også kalt n.fibularis profundus, innerverer m.tibialis anterior, m.extensor hallucis longus, mm.ext.dig.long og brevis samt huden mellom storetåen og 2. tå. Nerven er utsatt for skade der den går rundt fibulahodet, noe som oftest forekommer under tung søvn, ved sideleie, koma eller forekommer idiopatisk. Skade kan resultere i ensidig dropfot på grunn av parese i m.tibialis anterior, som sørger for dorsalfleksjon av ankel, samt sensorisk utfall mellom 1.og 2. tå og lateralt oppover leggen. Prognosen er god da symptomene oftest er forbigående (2).

## **2.2 MUSKULÆRE SYKDOMMER**

I det følgende omtaler vi et utvalg av distale myopati. Sykdommene som presenteres her er valgt fordi de er omtalte som differensialdiagnoser til TMD i litteraturen. En oversikt er vist i vedlegg 1.

### **2.2.1 Nonoka distal myopati**

Nonoka distal myopati (Hereditary Inclusion body myopathy) er en autosomal recessiv myopati som debuterer i 10-40 årsalderen med svakhet i muskulatur i fremre kompartement med utvikling av bilateral dropfot. Bakre kompartement av leggen affiseres på et senere tidspunkt, det samme gjør proksimal muskulatur i underekstremitene som hamstrings, iliopsoas, glutealmuskulatur, men quadriceps femoris er alltid spart. På et sent stadium kan også muskler i overekstremitetene affiseres, først proksimalt deretter distalt. Sykdommen skyldes mutasjon lokalisert til 9p12-p11. Sykdommen er beskrevet hos jøder med persisk opphav, i India, Mexico, Bahamas og Georgia (4;5).

### **2.2.2 Scapulo-peroneal muskel dystrofi**

Scapulo-peroneal muskel dystrofi er en autosomal dominant sykdom som debuterer med muskelsvakhet distalt i underekstremitetene og proksimalt i overekstremitetene i voksen alder. Ofte er underekstremitetene først affisert, og etter hvert vil det utvikles gangvansker og dropfot på grunn av atrofi av m.tibialis anterior og andre muskler av leggen. Sykdommen progredierer til også å involvere scapulærmuskulatur, m.deltoideus, mm.biceps og triceps. Hjertemuskulatur kan rammes. Sykdommen skyldes mutasjon lokalisert til 12q13.3-q15 (6).

### **2.2.3 Inklusjonslegememyositt**

Inklusjonslegememyositt er en revmatisk sykdom som angriper tverrstripet muskulatur hos personer over 50 år og er den vanligste muskelsykdommen hos personer i denne alderen. Det finnes også en sjelden arvelig type som debuterer tidligere, men det er den sporadiske formen som omtales her. Sykdommen angriper asymmetrisk og fører til gradvis progredierende muskelsvakhet. Alle muskler kan affiseres, men spesielt utsatt er quadriceps og fingermuskler. Det medfører vansker med å gå i trapper og dårlig gripefunksjon i hendene. Hjerte, øyne, blære og tarm berøres ikke. Sykdommen gir ikke smerter. Diagnosen stilles ved hjelp av lett forhøyet CK, EMG-forandringer og muskelbiopsi som viser inklusjonslegemer. Per i dag finnes ingen kurativ behandling, men både steroider og humant immunoglobulin er blitt forsøkt med kortvarig effekt (7).

### **2.2.4 Distal myopati med ”rimmed vacuoles”**

Distal myopati med ”rimmed vacuoles”, også kalt Early adult onset myopathy type 1, er en autosomal recessiv arvelig sykdom som debuterer i alderen 15 til 40 år, med gangvansker på grunn av affeksjon av m.tibialis anterior, gastrocnemius, hamstrings, paraspinale muskler og m.sternocleidomastoideus. Sykdommen progredierer raskt, og gjennomsnittlig 12 år etter sykdomsdebut klarer ikke pasientene lengre å gå. Sykdommen skyldes mutasjon lokalisert til kromosom 2p1-q1. CK er normal eller lett forhøyet. Muskelbiopsi viser myoptiske forandringer i affiserte muskler med stor variasjon i størrelsen av både type 1 og type 2 fibre. ”Rimmed vacuoles” sees hovedsaklig i atrofiske fibre og ligger i grupper. Vakuolene inneholder noen ganger avleiringer av amyloid som kan oppdages ved hjelp av immunohistokjemi (5).

### **2.2.5 Miyoshi myopati**

Sykdommen, også kalt Early adult onset myopathy type 2, skyldes en defekt i genet som koder for muskelproteinets dysferlin som er lokalisert til 2p13, og arves autosomalt recessivt. Defekter i det samme genet kan også forårsake Limb-Girdle muskeldystrofi, som forårsaker svakhet i musklene rundt hofte og skuldre. Miyoshi myopati debuterer i tidlig voksen alder, oftest fra 15 til 30 år, med gangvansker pga atrofi av m.gastrocnemius og m.soleus. Sykdommen progredierer relativt raskt, og i noen tilfeller sees også affeksjon av proximal muskulatur sent i forløpet. Noen blir rullestolbrukere 10-20 år etter sykdomsdebut. Hjerte- og respirasjonsmuskulatur affiseres ikke. CK kan stige til 20-100 ganger av normalverdi. MR-undersøkelse bekrefter at m.gastrocnemius og m.soleus er involvert. Muskelbiopsi viser dystrofiske forandringer med fibernekrose og regenerasjon, fibrose og fettdegenerasjon (5).

### **2.2.6 Laing/Gowers muskel dystrofi**

Denne typen muskeldystrofi, også kalt Early adult onset myopathy type 3, kan oppstå sporadisk eller nedarves autosomalt dominant. Sykdommen skyldes mutasjon lokalisert til 14q12, i genet som koder for myosin heavy chain 7. Sykdommen debuterer i ung alder med gangvansker. Alvorlighetsgraden varierer mellom familier, men oftest sees langsomt progredierende symmetrisk muskelsvakhet i tibial muskulatur og m.extensor hallucis longus

samt muskelsvakhet i nakkemusculatur. Proximal benmuskulatur kan være involvert. Håndmuskler affiseres 5-10 år etter debut av symptomene i beina. Noen har utviklet dilatert kardiomyopati. CK er normal eller lett elevet. EMG viser myopatiske forandringer. MR viser atrofi av m.tibialis anterior og m.extensor hallucis longus. Prognosen er relativt god med mild dysfunksjon i voksen alder.

### **2.2.7 Welander distal myopati**

Denne typen myopati er nesten utelukkende beskrevet i Sverige (5). Welander distal myopati, også kalt Late adult onset myopathy type 1, arves autosomt dominant og debuterer etter 40 års alderen med affeksjon av muskler distalt i overekstremitetene, hovedsaklig håndmuskler dernest muskulatur distalt i underekstremitetene (4). Sykdommen progredierer langsomt, og kan senere i forløpet spre seg i proksimal retning. Oftes er symptomene milde. CK vil være normal eller lett forhøyet. Genet som er involvert i sykdommen er lokalisert til kromosom 2p13, og diagnosen kan stilles ved genetisk testing. EMG vil vise fokal myofibrillær degenerasjon, vakuoler og inklusjoner i cellekjernene. I muskelbiopsier sees rikelig med ”rimmed vakuoler” (5).

### **2.2.8 Tibial muskeldystrofi/Markesbery-Griggs sykdom**

Markesbery og Griggs beskrev i 1974 tilfeller av en muskeldystrofi som affiserer m.tibialis anterior. Sykdommen ble kalt Markesbery-Griggs sykdom, og karakteriseres av bilateral atrofi av muskulaturen i fremre kompartement på leggen med resulterende gangvansker og dropfot. Sykdommen er også blitt kalt Late adult onset myopathy type 2. Senere har Udd et al beskrevet flere liknende tilfeller i Finland, og identifisert mutasjoner som forårsaker sykdommen. I Finland har sykdommen blitt kalt Tibial muskel dystrofi (TMD). Det viste seg at Markesbery-Griggs sykdom og tibial muskel dystrofi er alleliske, dvs at de er forårsaket av mutasjon i samme gen, men har noe avvikende klinikk. I nyere tid har Tibial muskeldystrofi blitt observert i flere andre land, blant annet i Spania, USA og Frankrike (8;9). For en utfyllende beskrivelse av TMD, henvises det til neste avsnitt.



## 3 TIBIAL MUSKEL DYSTROFI

### 3.1 BAKGRUNN

Udd et al. beskrev i 1991-1993 de første tilfellene av tibial muskel dystrofi i Finland (10). Bakgrunnen for dette var at Udd hadde observert flere tilfeller av distal muskelsvakhet i underekremitetene hos finske pasienter hvor primært m.tibialis anterior var affisert (11). Pasientene hadde gangvansker og eventuelt dropfot, og det var oftest flere medlemmer i samme familie med liknende plager. Senere fant Udd mange familier som var rammet av TMD i den finske populasjonen, og i dag er prevalensen i Finland regnet til å være 6 per 100.000 (12). I 1998 fant man at TMD skyldes en mutasjon i genet som koder for muskelproteinet titin, som er lokalisert til kromosom 2q31 (13). Sykdommen arves autosomt dominant.

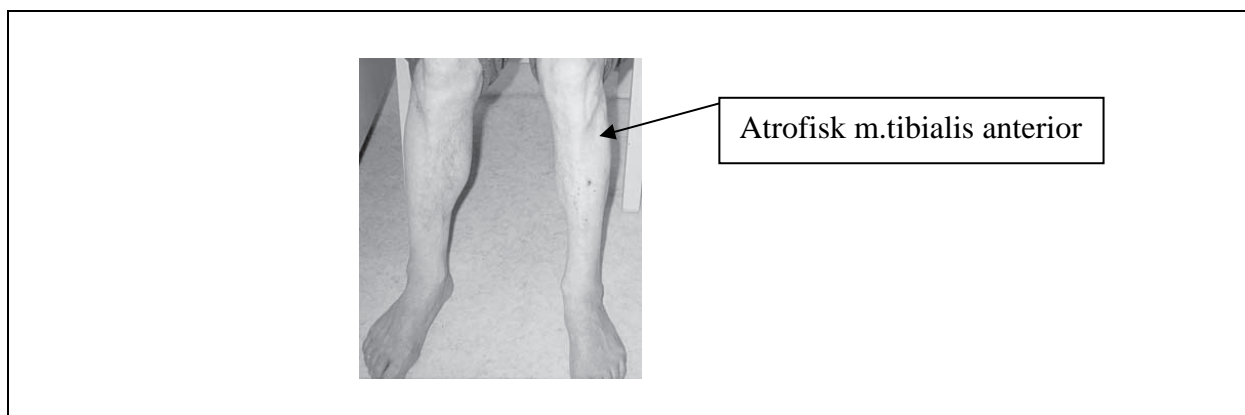
### 3.2 EPIDEMIOLOGI

I dag er TMD blitt beskrevet hos pasienter i Finland, Spania, Frankrike og Belgia (8;11;14;15). En familie fra USA, beskrevet av Markesbery 1974, har et liknende, men ikke helt likt sykdomsbilde (12). Det er like mange gutter og jenter som får sykdommen. Per i dag er det usikkert om TMD finnes i Norge.

### 3.3 SYMPTOMER

TMD debuterer vanligvis etter 35-årsalderen med bilateral atrofi av muskulaturen på fremsiden av leggen, mest uttalt i m. tibialis anterior, men også m. extensor hallucis longus kan være affisert. M. tibialis anterior ligger på lateralsiden av tibia, og atrofi av muskelen sees derfor som et innsøkk lateralt for tibia proximalt på leggen (Figur 1). M.extensor hallucis longus ligger dypere og noe lateralt for m.tibialis anterior, og atrofi av denne muskelen kan være vanskelig å se med det blotte øyet. De to musklene ekstenderer henholdsvis ankelen og storetåa. Derfor vil atrofi og muskelsvakhet vanskeliggjøre gange. Flere av pasientene med TMD rapporterer økt snubletendens som første symptom. Etter hvert som muskelkraften avtar utvikles progredierende dropfot på grunn av svekket evne til å ekstendere i ankelen. Pasientene vil ha vanskeligheter med å stå på hælen. Det er ikke rapportert smerter ved TMD (12).

**Figur 1: Illustrasjon av atrofi av m.tibialis anterior hos pasient med TMD** (Peter Hackman et al. Finska Läkaresällskapetets Handlingar 2002)



Hos mange pasienter utvikles ingen andre problemer, mens noen pasienter får en moderat svakhet i proksimal benmuskulatur, mest uttalt i hamstrings og gluteus minimus i høyere alder. Så mange som en tredjedel får redusert kraft proksimalt i underekstremiteten etter at de

har fylt 70 år (9). Det er også rapportert avvikende fenotype hos ca. 10 prosent av pasientene. Disse har svakhet først og fremst i lårmuskulatur og i overekstremitetene, eventuelt med asymmetrisk affeksjon (12). Se tabell 2 for oppsummering av symptomer.

Det er rapportert at noen finske pasienter som er homozygote for sykdommen utviklet et sykdomsbilde som likner Limb-Girdle muskeldystrofi. Hos disse debuterte symptomene allerede i barndommen (9).

**Tabell 2: Symptomer ved TMD**

- Debut etter 35-årsalder
- Muskelsvinn på fremsiden av leggen
- Gangvansker, snubletendens og eventuelt dropfot
- Vansker med å stå på hælen
- Flere i familien med samme symptomer
- Ingen smerter eller nedsatt følelse i bena

### **3.4 FUNN VED KLINISK UNDERSØKELSE**

En nøyaktig anamnese kan avdekke om symptomer er typiske for TMD. Symmetrisk kraftsvekkelse i leggen og eventuelt dropfot kan være eneste symptom for mange. Fordi TMD er en arvelig sykdom, vil det oftest være flere medlemmer av familien med liknende plager, men alvorlighetsgraden kan variere.

Ved den kliniske undersøkelsen vil man ved inspeksjon finne atrofi av m.tibialis anterior. Det er beskrevet at musklaturen kan være noe hard når den palperes (8). Det vil være redusert kraft for dorsalfleksjon av ankel bilateralt. Oftest gjelder dette også dorsalfleksjon av storetå. Typisk skal kraften for plantarflexjon være normal, det samme gjelder kraften i resten av muskulaturen i kroppen. Fordi TMD er en muskelsykdom, vil ikke sensibiliteten være affisert. Vanlige senereflekser vil være normale. Det er sjelden affeksjon av muskulatur i armer, og det er heller ikke beskrevet affeksjon av respirasjons- eller hjertemuskulatur. Gangen vil være preget av redusert evne til å plantarflektere i ankelene. Pasientene kan kompensere for dropfot-symptomet ved å løfte bena høyere enn normalt når de går.

**Tabell 3: Funns ved klinisk undersøkelse ved TMD**

- Anamnese: Typiske symptomer, flere i familien med samme plager.
- Redusert kraft for dorsalfleksjon av ankel og storetå bilateralt.
- Normale reflekser
- Normal sensibilitet
- Ingen affeksjon av hjertemuskulatur eller hjernenerver

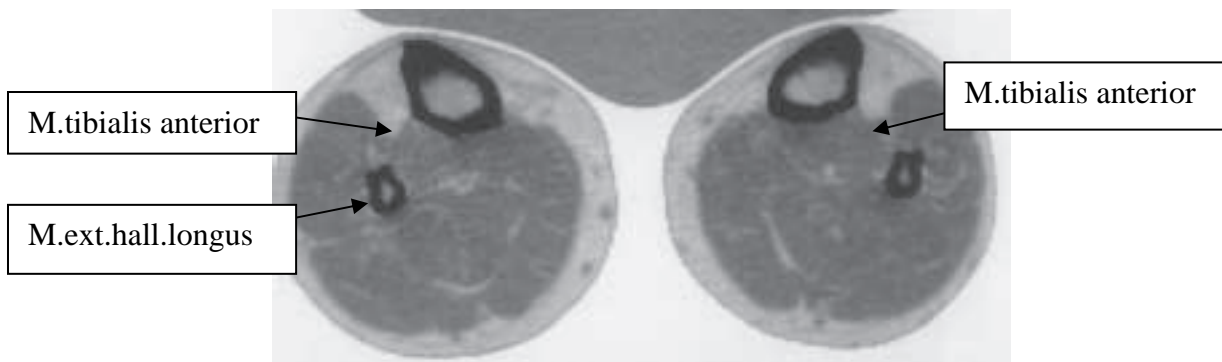
### **3.5 SUPPLERENDE UNDERSØKELSER**

Serum-Creatinin Kinase (s-CK) kan stige noe ved TMD på grunn av nedbrytingen av muskelfibre. Det er viktig å ta hensyn til kjønn og alder ved vurderingen av s-CK. Vanligvis er s-CK normal ved TMD, men det kan stige til maksimalt 3-4 ganger øvre normalverdi. I og med at verken det perifere eller sentrale nervesystemet er affisert ved TMD, vil nevrofysiologisk undersøkelse være normal. Nerveledingshastigheten i m.tibialis anterior og m.extensor hallucis longus vil være normal.

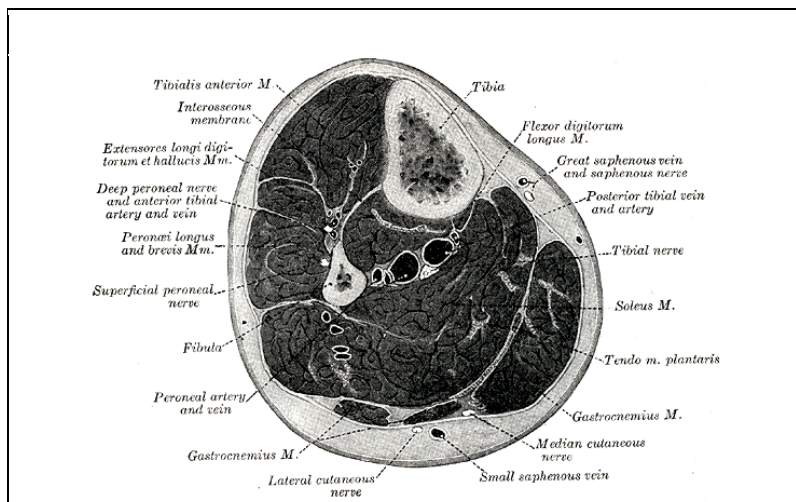
Elektronevromyografi (EMG) av m.tibialis anterior vil ved TMD vise redusert antall polyfasiske motoriske enheter med lave amplituder og fibrillasjonspotensialer som et uttrykk for muskeldegenerasjonen. For å utelukke andre myopatier bør man også undersøke andre muskler i leggen.

Ved MR skal man kunne se høygradig og selektiv fettdegenerasjon av m.tibialis anterior og m.extensor hallucis longus ved TMD (figur 2). Mindre funn kan forekomme i mm.gastrocnemius, hamstrings og gluteus minimus, selv om pasientene ikke har symptomer fra disse musklene (12). Lysere felter i området for de respektive atrofiske musklene er uttrykk for at muskelvevet er erstattet med fettvev.

**Figur 2: MR-bilde som viser tverrsnitt av leggmuskler hos en TMD-pasient. På bildet sees omfattende fettdegenerativ skade i m.tibialis anterior bilateralt (Peter Hackman et al. Finska Läkaresällskapetets Handlingar 2002)**



**Figur 3: Tverrsnitt av leggen (Henry Gray. Anatomy of the Human Body 1918)**



Biopsi fra berørte muskler påviser myopatisk-dystrofiske forandringer av varierende alvorlighetsgrad. Tidlig i sykdomsforløpet er det ofte "rimmed vacuoles" i tillegg til dystrofiforandringer. Sent i forløpet vil det være infiltrasjon av fett- og bindevev, (12).

**Tabell 4: Funn ved supplerende undersøkelser ved TMD**

- s-CK: Lett forhøyet, opp til 4 x øvre normalverdi
- Nevrografi: Normal nerveledningshastighet
- EMG: Redusert antall polyfasiske motoriske enheter med lave amplituder og fibrillasjonspotensialer i m.tibialis anterior
- MR: Høygradig og selektiv fettdegenerasjon
- Muskelbiopsi: Myopatisk-dystrofiske forandringer

### 3.6 PROGNOSE

TMD har en relativt god prognose sammenliknet med andre muskelsykdommer. De fleste pasientene beholder evnen til å gå, evt med hjelp av en ortose, og kun et mindretall blir rullestolavhengige. Få blir 100 prosent uføre.

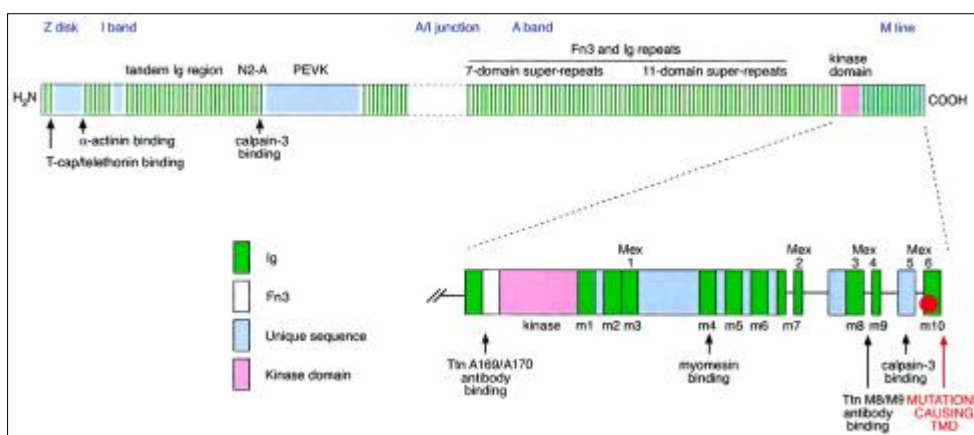
### 3.7 GENETISK TESTING VED TMD

Genetisk undersøkelser ved TMD vil gi en sikker TMD-diagnose om det påvises mutasjon i genet som koder for muskelprotein, titin. Titingenet er lokalisert til kromosom 2q31, og man undersøker om pasienten har mutasjoner i Mex6 exonet (16). Professor Udd i Finland har etablert metoder for testing for TMD. Ved genetisk testing tas en fullblodsprøve av pasienten. Deretter ekstraheres DNA for sekvensering av Mex6 exonet av titin.

### 3.8 GENETISKE STUDIER AV TMD

I 1998 klarte Haravuori og Udd et al å påvise at årsaken til TMD skyldes mutasjon i genet som koder for muskelprotein, titin, tidligere kalt connectin (13). Genet (TTN) sitter på kromosom 2q31, og er et av de største genene på det humane genom. Genet koder for over 38000 baser, og består av 363 exoner. Det tok derfor flere år før Hackman et al i 2002 fant at mutasjonen sitter på det 363te og siste exonet, også kalt Mex6 (16).

**Figur 5: Strukturen til muskelprotein, titin. Mutasjoner på Mex6-exonet som kan gi TMD er markert med rødt på figuren (Hackman P, et al. 2002)**



Ved å studere slekstreet til familier med TMD, fant man holdepunkter for at sykdommen fulgte en autosomal dominant arvegang. I 1996 ble disse familiene brukt i linkage-analyser der man benyttet 157 polymorfe DNA markører (mikrosatelitter). Man kunne ekskludere en rekke kjente muskeldystrofi-loci som årsak til TMD, og konkluderte at TMD sannsynligvis var forårsaket av en mutasjon i et så langt ukjent locus for muskeldystrofier (10). Hvilket gen som var involvert forble ukjent inntil man i 1998 utførte en ny linkage-studie av 11 pasienter

fra en TMD-familie med 279 mikrosatelitt markører. Man påviste en kopling til markører på et 43cM område på kromosom 2q31. Tre nye TMD-familier ble inkludert i studien, og ved hjelp av rekombinasjonanalyser klarte forskerne å innskrenke området på 2q til 1cM mellom markørene D2S148 og D2S2310. Ved å innskrenke området for mutasjonen lettet man arbeidet med å finne et kandidatgen. Det var allerede kjent at området inneholdt gen som koder for muskelproteinene titin, og defekt titin kunne forklare klinikken ved TMD. Videre forskning konsentrerte seg om å finne lokalisasjonen for mutasjonen på TTNgenet (13) og i 2002 fant man at mutasjoner i Mex 6 på TTNgenet forårsaker TMD (16).

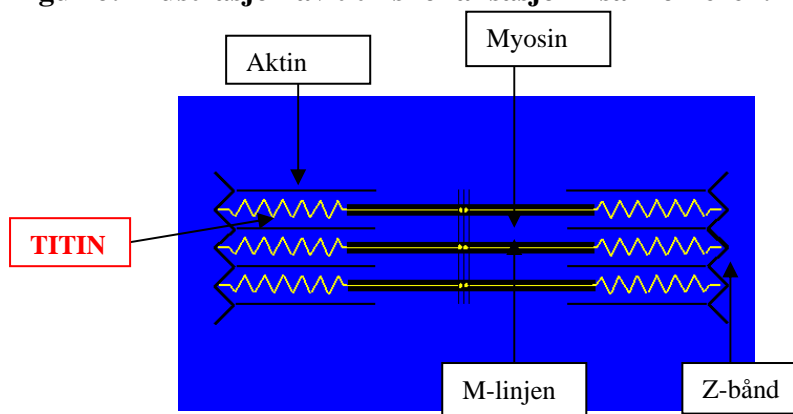
### 3.9 TMD KAN SKYLDES ULIKE MUTASJONER

Ulike typer mutasjoner i titin-genet er påvist å forårsake TMD. I Finland er 81 personer fra 12 ubeslektede familier bekreftet å ha en 11 basepar delesjon/insersjon i Mex6 (16). I linkage-studiene i 1998 fant man at alle pasientene hadde samme haplotype, og det ble konkludert med at mutasjonen i de finske familiene har ett felles opphav (13). I en fransk familie med TMD fant man en leucin - prolin mutasjon, det vil si at leucin er byttet ut med prolin, med posisjon 293, 357 på Mex6, mens i en belgiske familie er det påvist en sykdomsspesifikk heterozygot isoleucin - aspergin punktmutasjon ved posisjon 293,329 på Mex6. Det foreligger ikke resultater fra genetisk testing av den spanske familien. Familien fra USA med late onset distal myopati (Markesbery-Griggs sykdom) er også blitt knyttet til 2q31 locus, og sykdommen er allelisk med TMD (9). Med det menes at mutasjonene er lokalisert til samme locus, men uttrykker to fenotyper.

### 3.10 TITIN-MOLEKYLET ER AFFISERT VED TMD

Titin er et av de største proteinene i kroppen, og finnes i all tverrstripet muskulatur. Et eneste titinmolekyl strekker seg over halve sarkomeren, fra Z-disken til M-linjen.

**Figur 6: Illustrasjon av titins lokalisasjon i sarkomeren.**



Hovedfunksjon til titin er å holde de kontraktile elementene i sarkomeren på plass samt å opprettholde den passive elastisiteten i muskelfibrene. Når muskelen kontraherer, beveger de tynne filamentene (aktin) og de tykke filamentene (myosin) mot hverandre slik at Z-båndet nærmer seg M-linjen. Når muskelen relakserer bidrar titin til at Z-båndet kommer tilbake i sin utgangsposisjon. Dette skjer ved at titin virker som en fjæring som presser Z-båndet vekk fra M-linjen. Når Z-båndet er tilbake i sin utgangsposisjon kan muskelen på ny kontrahere.

Titin er også bindingsete for en rekke andre molekyler, inkludert calpain3, myosin, myomesin og telethonin (16). Mutasjoner i disse andre molekylerne er kjent for å gi andre muskeldystrofier.

Det finnes ulike typer isoformer av titin, noe som kan være relevant i forhold til den selektive muskelaffeksjonen man finner ved TMD. TTN-genet har flere punkter for alternativ spleising slik at det vil dannes titinproteiner av ulik lengde, ulike isoformer, som er uttrykt i forskjellige muskler, (16). Det samme fenomenet er observert ved de andre muskelproteinene i sarkomeren, for eksempel synes det som om I-bånd isomerer er lengre i skjelettmuskulatur enn i hjertemuskulatur.

## 4 METODE

### 4.1 INKLUSJON I STUDIEN

For å lære om TMD og oppdatere oss om hva som var gjort av forskning på området, gjorde vi et søk på "tibial muscular dystrophy AND tibial" i pubMed, der vi fikk 17 forskjellige artikkel-treff som ble gjennomgått.

I juni 2005 søkte vi i det elektroniske journalsystemet på Ullevåll med hjelp fra IT-avdelingen på følgende diagnoser (som klinisk har mye til felles med TMD, se innledning om TMD):

**Tabell 5: Oversikt over diagnosene vi søkte på**

ICD 10	(ICD-9 (før 1999))
G57.3 Skade av n.Peroneus/fibularis communis	355.3
G57.8 Andre spesifiserte mononevropatier i underekstremitet	355.7
G57.9 Uspesifisert mononevropati i underekstremitet	355.8
G58.9 Uspesifisert mononevropati	355.9
G60.0 Arvelig motorisk og sensorisk nevropati	356.0, 356.1, 356.2, 356.3
G60.3 Idiopatisk progressiv nevropati	356.4
G60.8 Annen spesifisert arvelig og idiopatisk nevropati	356.8
G60.9 Uspesifisert arvelig idiopatisk nevropati	356.9
G71.0 Distal muskeldystrofi	359.0, 359.1
G72.9 Uspesifisert myopati	359.8, 359.9
M21.3 Drop-fot (hengefot)	781.4, 736.7, 739.6, 6.959

Vi begrenset søket til de siste 10 år (1995-2005) og til Ullevåls egne pasienter.

Resultatet av pasientsøket fikk vi i papirform av IT-sikkerhetsmessige grunner. Materialet ble systematisert basert på diagnoser og pasientnavnene fikk anonyme koder.

Vi holdt en presentasjon av prosjektet på Nevrodagene i november 2005, en kongress for nevrologer i Norge, der vi oppfordret norske nevrologer til å henvise til oss ved mistanke om TMD blant sine pasienter.

### 4.2 GJENNOMGANG AV PASIENTMATERIALET

Vi startet med å gå igjennom journalene til pasientene med diagnosene G 60.0 (Arvelig motorisk og sensorisk nevropati) og M 21.3 (drop-fot eller hengehånd), fordi vi regnet disse som mest relevante.

Senere gikk vi gjennom andre diagnosegrupper uten å få mistanke om at det var TMD-pasienter blant disse.

Vi utarbeidet skjema til utfylling av variablene vi ønsket å registrere. Se vedlegg 2.

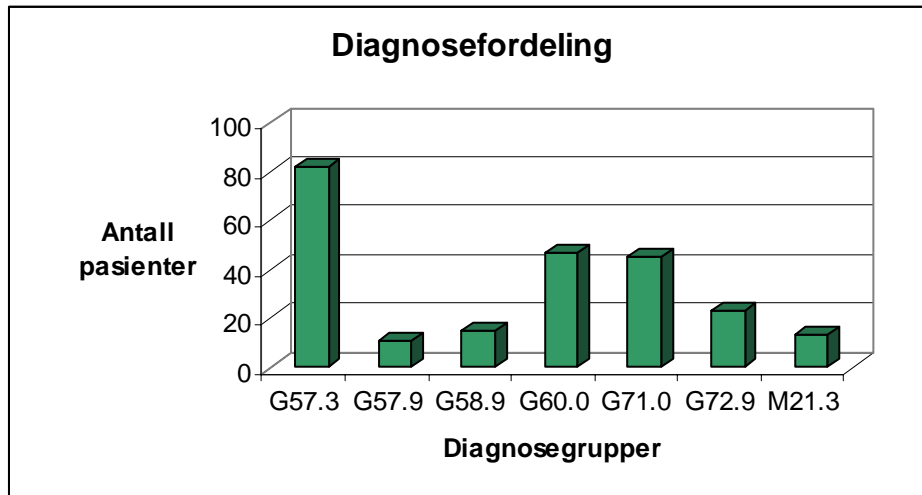
Journalene på til sammen 126 pasienter ble gjennomgått og pasientopplysningene ble noterte inn i skjemaet. På bakgrunn av dette arbeidet, identifiserte vi fire pasienter, som hadde kliniske trekk som kunne være forenelig med TMD. Vi tok kontakt med disse pasientene og ba dem komme til nevrologisk poliklinikk for å gjøre ny klinisk undersøkelse.

## 5 RESULTATER

### 5.1 RESULTATER AV JOURNALSØKET

Vi identifiserte ca. 500 pasienter (noen gikk igjen flere ganger) med de omtalte diagnosene (jfr. tabell 6) fra nevrologisk avdeling og poliklinikk de siste 10 år. Se figur 7.

**Figur 7: Diagnosefordeling**



Avdøde pasienter ble ekskludert. I de mest interessante gruppene G 60.0 (Arvelig motorisk og sensorisk nevropati) og M 21.3 (drop-fot) fant vi henholdsvis 47 og 13 pasienter. Etter å ha gått igjennom disse 58 journalene identifiserte vi altså to pasienter som hadde enkelte trekk suspekt på TMD. Vi leste disse journalene nøye og innkalte dem til ny undersøkelse. I etterkant leste vi også journalene i diagnosegruppen G 71.0 (Distal muskeldystrofi, 45 stykker) og G72.9 (Uspesifisert myopati, 23 stykker), men fant ingen pasienter forenelig med TMD blant disse.

### 5.2 PRESENTASJON AV FIRE RELEVANTE PASIENTER

Resultatet av journal gjennomgangen var at vi fant to pasienter vi ville undersøke nærmere. Ytterligere to pasienter som var henvist fra annen nevrolog til Ullevål universitetssykehus ble innkalt til undersøkelse.

#### **Pasient 1 (ca.40 år)**

**Familie:** Pasienten er fra Asia. Hun har en mor med hulfot og to søsken med diagnosen CMT, hvorav en bruker rullestol. Hennes nieser har fått tilsvarende diagnose, mens pasientens barn er tilsynelatende friske.

**Sykehistorie:** Pasienten utviklet fra 24-årsalder ”uro” i bena. I tillegg til sviing, brenning og redusert kraft i både armer og ben.

**Kliniske funn:** Hun har atrofi av håndmuskulatur bilateralt, lett svekket kraft for albuefleksjon og ekstensjon (5-), fingerfleksjon og ekstensjon (4), betydelig redusert kraft for fingerspriking, pinsettgrep og tommel/lillefingergrep. Det var også lett svekket sans for stikk lateralt på hendene, men bevart overfladisk og dyp sensibilitet, inkludert leddsans og vibrasjonssans. Undersøkelse viser normale reflekser i begge armer, plattfot bilateralt, slanke legger sammenliknet med lår og ingen palpasjonsømheter av muskulatur. Pasienten har moderat redusert kraft for fleksjon og ekstensjon av ankel og tå bilateralt og problemer med inversjon og eversjon av laterale fotrand. I bena finnes normal sensorikk, normal patellarrefleks



bilateralt, svak Achillesene-refleks venstre side og utslukket høyre side. Hun har nedadvendt plantarrefleks bilateralt.

**Nevrografi** fra n.peroneus og n.tibialis viste motoriske svaramplituder og motoriske nerveledningshastigheter (42,8 til 48,3m/s) innenfor normalområdet. F-responsen var forsinket fra n.peroneus og n.tibialis bilateralt, mens det ble funnet normale sensoriske svar fra n.suralis bilateralt.

**EMG:** I m.tibialis anterior dexter, m.tibialis anterior sinister og m.gastrocnemius caput laterale sinister ble det registrert normale motoriske potensialer uten spontanaktivitet. Konklusjonen på nevrografi/EMG-undersøkelsen var normale funn i alle ekstremiteter uten tegn til Charcot-Marie-Tooth nevropati eller myopatiske forandringer.

**MR** av begge legger viste symmetriske muskelbuker uten klare holdepunkter for volumreduksjon eller signalendringer i tibialis anterior eller andre muskler.

**S-CK:** 68 U/L (referansegrense 50-400 U/L).

**Tidligere genetisk testing:** Testet negativt for CMT type 1.

**Tidligere diagnose:** Pasienten fikk diagnosen arvelig motorisk og sensorisk nevropati (G 60.0).

### **Pasient 2 (ca.40 år)**

**Familie:** Pasienten er av afrikansk opprinnelse. Hans far og farfar har begge liknende sykdomsbilde med sykdomsdebut ved 50 års alder. Pasientens far bruker stökk og hans farfar sitter i rullestol. Pasienten har friske brødre og friske barn.

**Sykehistorie:** I 30-årsalderen merket han at leggene ble tynnere, det vil si at hele omfanget ble redusert både fortil og baktil. Samtidig fikk han økende smerter i leggmuskulaturen ved fysisk aktivitet, og han har periodevis merket fasikulasjoner. Muskelatrofien i leggene utviklet seg over 3-4 år før den stoppet opp. Funksjonsnivået hans har holdt seg stabilt siden 2002. Pasienten angir selv at han maksimalt kan gå et par hundre meter før han føler seg utslitt.

**Kliniske funn:** Undersøkelsen viste ingen unormale funn i armene. Gangen hans er upåfallende og han klarer både tå- og hælginge, samt å hinke på begge føtter. Leggene er påfallende slanke i hele sin omkrets. På resten av kroppen har pasienten velutviklet muskulatur. Muskulaturen har normal konsistens og det er ingen ømhet ved palpasjon eller øket tonus. Det ble funnet normal kraft i bena, bortsett fra noe usikker testing av tåekstensjon og -fleksjon, der man merket en rykkvis motstand. Koordinasjonsprøvene og sensibilitetsundersøkelsene var normale. Patellarrefleksen og achillessenerefleksen var kraftige med tendens til utvidet refleksogen sone patellart. Det ble registrert nedadvendt plantarrefleks bilateralt.

**Nevrografi** viste normale motoriske og sensoriske nerveledningshastigheter, normale svaramplituder, normale distale latenser, normale latenstider for F-respons.

**EMG** undersøkelse fra extensor digitorum brevis, tibialis anterior, abductor hallucis og gastrocnemius caput laterale viste ingen spontanaktivitet og bra rekrutteringsmønster ved maks kontraksjon.

**MR** viste normale forhold i leggene.

**S-CK:** 110 U/L (referansegrense 50-400 U/L).

**Tidligere genetisk testing** var ikke utført.

**Tidligere diagnose:** Pasienten fikk diagnosen arvelig motorisk og sensorisk nevropati (G 60.0)

### **Pasient 3 (ca.40 år)**

**Familie:** Pasienten er av norsk opprinnelse. Han har friske foreldre, søsken og barn. Ellers ingen kjente sykdommer i familien.

**Sykehistorie:** Fra 8-årsalderen har pasienten hatt periodevis brennende smerter i fotbladene. Han drev vanlig fysisk aktivitet som barn, men fikk gradvis kraftsvikt i bena. Av den grunn måtte han omskolere seg ca. 30 år gammel. Pasienten er uføretrygdet og er avhengig av én krykke når han går.

**Kliniske funn:** Undersøkelse av overekstremitetene viste normal kraft, tempo, tonus og normale reflekser, i tillegg til svekket sensibilitet for stikk og berøring distalt. Han bruker ortose på venstre ben. Pasienten har uttalt atrofi distalt i ankel og legg bilateralt og lett svekket kraft for fleksjon og ekstensjon av kne. Det er tydelig svekket kraft for ekstensjon og fleksjon av ankel. Underekstremitetene ellers preges av normal tonus, svekket sensibilitet distalt, lett nedsatt vibrasjonssans og bevarte reflekser.

**Nevrografi:** Ved nerveledningshastighetsbestemmelse for n.tibialis posterior, n. peroneus communis og n.suralis får man ikke fremkalt svar fra n. suralis bilateralt. Det ble funnet forlenget F-respons, tydeligst for n.tibialis posterior. Det ble registrert lave amplituder også for n.tibialis posterior og nerveledningshastigheten var noe nedsatt (i grensområdet).

**MR** av cerebrum og medulla viste ikke tegn til patologi, MR ble ikke tatt av legger.

**S-CK:** 53 U/L (referansegrense 50-400 U/L).

**Tidligere genetisk testing:** Analyse av PMP22 genet på kromoson 17 viste ingen duplikasjon/delesjon noe som betyr at det ble utelukket noen typer av CMT.

**Tidligere klinisk diagnose:** Pasienten fikk diagnosen Limb-Girdle myopati.

#### **Pasient 4 (ca.60 år)**

**Familie:** Pasienten er norsk. Hans mor og datter er friske. Hans morfar og to onkler på morssiden, skal angivelig ha hatt samme type problemer med føttene som pasienten.

**Sykehistorie:** Fra barndommen av hadde pasienten problemer med å gå og utføre vanlig fysisk aktivitet. Han har betydelig hulfot og i periodevise smerter i føttene. Fra sommeren 2004 har gangdistansen blitt betydelig innskrenket på grunn av smerter og hevelse i føttene som går over når han får hvilt. Han har i tillegg god effekt av Naproxen og Ibus. Pasienten har bare kunnet jobbe 50% stilling de siste årene, og har også hatt liknende plager i venstre händledd.

**Kliniske funn:** Overekstremitetene hadde normal kraft, tonus og tempo med svekket sensibilitet for stikk og berøring distalt og bevart vibrasjon- og leddsans. Undersøkelsen viste betydelig hulfot bilateralt og påfallende gange uten vanlig bevegelse av ankelen. Det ble observert betydelig atrofi av peroneusmuskulatur (m.fibularis longus og brevis) bilateralt, såkalte storkelegger og en tilnærmet paralyse av dorsalfleksjon i ankel og tå bilateralt. Ellers ble det funnet normal kraft, tonus og tempo i bena og svekket sensibilitet for stikk opp til lårene bilateralt med bevart vibrasjon- og leddsans. Alle refleksene ble vurdert som normale, bortsett fra achillesenerrefleksen som er utslukket.

**Nevrografi:** I overekstremitetene ble det funnet normale motoriske og sensoriske svaramplituder og ledningshastigheter i både n.medianus og n.ulnaris. I underekstremitetene viste undersøkelsene normale forhold i motoriske n.tibialis og sensoriske n. suralis. Svar fra motoriske n. peroneus kunne ikke fremkalles ved registrering i m.extensor digitorum brevis, men nerven går ned til distale del av m.tibialis anterior.

**EMG** fra m.extensor digitorum brevis, m.extensor hallucis longus og m.tibialis anterior viste ingen spontan denervasjon i noen av disse musklene. Det ble ikke funnet polyfasi eller spontanaktivitet som tegn på noen aktiv prosess. Nevrofysiologisk vurdering konkluderte med at dersom CMT-diagnosen skulle stemme, måtte det være en lett og atypisk variant på grunn av normale motoriiske og sensoriske svar og normal ledningshastighet bortsett fra i n. peroneus.

**S-CK:** 221 U/L (referansegrense 50-400 U/L).

**MR** har ikke vært utført per i dag.

**Genetisk testing:** Ikke påvist patologi i analyse av PMP 22 genen på kromosom 17, noe som utelukker noen typer av CMT.

**Tidligere diagnose:** Hans tilstand ble oppfattet som en undertype CMT som det ikke er mulig å teste for genetisk.

### **5.3 RESULTATER AV VIDERE UNDERSØKELSER**

Sammen med veileder mailvekslet vi med professor Udd i Finland som mottok DNA og muskel biopsi på pasient 1 og 2.

Resultater pasient 1:

DNA-test var negativ for TMD. Pasienten synes å ha en mitokondrie sykdom bedømt ut fra muskelbiopsien.

Resultater pasient 2:

DNA analyse viste at han ikke har TMD. Frysesnitt-blokk av en biopsi fra 2000, beskrevet som normal. Pasienten selv ønsket ikke å ta ny biopsi.

Resultater pasient 3 og 4:

Disse pasientenes sykehistorie og kliniske funn avviker i forhold til hva man forventer å finne hos personer med TMD. De ble derfor ikke testet for mutasjon i TTN-genet.

Konklusjon på våre undersøkelser er at pasient 1, som tidligere ikke har fått noen sikker diagnose, har en mitokondrie sykdom, som nå vil bli videre utredet. Pasient 2, 3 og 4 har ikke TMD, men andre tilstander. Disse pasientene vil bli klinisk kontrollert og ytterligere utredning vil bli vurdert.

## 6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Dette er, så vidt vi vet, den første undersøkelsen som er gjort vedrørende TMD i Norge. I og med at tilstanden etter hvert er beskrevet hos en god del finske pasienter og i andre europeiske land som Spania, Frankrike og Belgia, var det nærliggende å anta at denne tilstanden også kan forekomme i Norge. Diagnosen er antagelig ikke så godt kjent, og man kunne mistenke at noen TMD-pasienter kunne ha fått en nevropati-, myopati- eller muskeldystrofi-diagnose. Ved vår gjennomgang av pasientjournaler med relaterte diagnoser ved Nevrologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, de siste 10 år, fant vi fire pasienter som hadde et lignende klinisk bilde som ved TMD. Nærmere utredning, inkludert genanalyse for den beskrevne titinmutasjonen ved TMD, viste at ingen av våre pasienter har TMD-diagnosen. Vi vil dermed anta at TMD forekommer meget sjelden i Oslo-området.

Vi fant ikke TMD i vårt avgrensede pasient-materiale på ca. 500 pasienter. Dette er et relativt lite utvalg av en befolkning, og vi kan derfor ikke konkludere med at sykdommen ikke finnes i Oslo. Det kan være at pasienter med TMD ikke har alvorlige nok symptomer til at de oppsøker spesialist. Det er også mulig at vi har oversett TMD-pasienter i gjennomgangen vår av journalene fordi de har befunnet seg på et tidlig stadium i sykdommen. Videre var noen journaler ufullstendige. Enkelte pasienter ønsket ikke å gjøre nevrografi/EMG eller flere kliniske kontroller. Dersom pasienten hadde en annen sykdom verifisert ved gentesting eller klinisk diagnostikk, som for eksempel CMT, unnlot vi å undersøke disse videre, til tross for at det teoretisk er mulig å lide av TMD i tillegg til CMT. Endelig diagnostikk av TMD innebærer genetisk testing, men vi fant kun grunn til dette for to av våre pasienter, som hadde klinikk mest forenlig med TMD.

På den annen side var ikke vårt søk basert på tilfeldig gjennomgang av pasientkasus, men basert på tidligere evalueringer gjort av nevrologer. Vi har utført en slags kvalitetsvurdering av arbeidet klinikerne har gjort, og har ikke kunnet påvise feildiagnostisering. Vi har imidlertid vist at ved en grundig klinisk re-evaluering og ytterligere supplerende undersøkelser av pasienter med uavklarte diagnoser, kan man av og til komme nærmere en sikrere diagnose. Vår pasient nummer 1 har fått revidert sin diagnose fra å være en arvelig motorisk og sensorisk polynevropati til en mitokondriesykdom, til tross for at pasienten har familiemedlemmer som har fått diagnosen CMT. Denne pasienten er nå under ytterligere utredning. Vi vurderer også å innkalle hennes affiserte søsken til ytterligere undersøkelser

Det er også verdt å merke seg at to av de fire pasientene vi undersøkte nærmere ikke er etniske nordmenn. Disse har muligens genetiske sykdommer som ikke er vanlig forekommende i Norge, og det er interessant at noen av disse hadde kliniske trekk som minner om TMD. TMD synes imidlertid foreløpig å være avgrenset til spesielle populasjoner av europeere, men forekommer altså sjelden, om i det hele tatt, i Oslo-området.

Konklusjonen på denne undersøkelsen er at TMD forekommer svært sjelden i Oslo-området, ettersom vi ikke kunne identifisere noen TMD pasienter blant nevrologiske pasienter med relaterte diagnoser ved Nevrologiske avdeling, Ullevål Universitetssykehus de siste 10 årene. Vår studie viser også at en gjennomgang av uavklarte nevrologiske diagnoser kan være nyttig når "nye" sykdommer, som TMD, blir beskrevet.

## Vedlegg 1 Oversikt over muskelsykdommer som affiserer muskulatur distalt (17)

Type	Inheritance Pattern	Gene & Locus	Early Weakness	CK	Muscle
<u>Welander</u>	Dominant	2p13	> 40 years Hands: Extensor	Normal, or Slight	Myopathic ± Vacuoles
<u>Miyoshi ± LGMD 2B</u>	Recessive, or Sporadic	Dysferlin 2p13.1	20 to 50 years Legs: Posterior	10x to 150x	Myopathic No vacuoles
<u>Finnish (Tibial)</u>	Dominant	Titin 2q31	40 to 50 years Legs: Anterior	Normal, or Slight	Myopathic Vacuoles
<u>Nonaka-HIBM</u> (HIBM2)	Recessive, or Sporadic	GNE 9p12-p11	20 to 40 years Legs: Anterior	up to 5x	Myopathic Vacuoles
<u>Gowers-Laing (MPD1)</u>	Dominant	MYH7 14q11	1.5 to 25 years Legs: Anterior	up to 3x	Myopathic: Mild Vacuoles: Some
<u>Distal dystrophy + Rimmed vacuoles</u>	Dominant	19p13.3	10 to 50 years Legs: Distal	Normal, or Slight	Myopathic Vacuoles
<u>HIBM</u>	Dominant	Autosomal	25 to 40 years Legs: Distal; Quadriiceps	Normal, or Slight	Myopathic Vacuoles
<u>LGMD 2G</u>	Recessive	Telethonin 17q11-12	12 years Legs: Proximal & Anterior distal	3x to 17x	Myopathic Vacuoles
<u>Vocal cord &amp; Pharyngeal (MPD2)</u>	Dominant	5q31	35 to 57 years Legs, Hands or Vocal cord	Normal to 8x	Myopathic Vacuoles
<u>Myopathy + Paget's &amp; Dementia</u>	Dominant	9p13	20 to 40 years Legs Proximal & Distal	Normal or Slight	Myopathic Vacuoles
<u>Myopathy + Paget's</u>	Dominant	Autosomal	35 to 42 years Legs: Distal Scapular	Normal or High	Myopathic
<u>HIBM + Respiratory failure</u>	Dominant	6q27	32 to 75 years Distal legs Respiratory	Normal or Slight	Myopathic Eosinophilic inclusions Vacuoles
<u>MPD3</u>	Dominant	Autosomal	32 to 45 years Distal Legs & Hands	Normal or Slight	Myopathic Vacuoles
<u>Scapuloperoneal</u>	Dominant	12q13.3-q15	20 to 58 years Distal; Legs	1,5x to 10x	Myopathic, Focal Desmin inclusions

## Vedlegg 2 : Arbeidskjema med ”eksempel-pasient 1”

	<b>Pasient nummer</b>	<b>1</b>
	<b>Nn</b>	Nn
	<b>Fødselsdato</b>	xx.xx.xx
	<b>Kjønn</b>	k/m
	<b>Alder, sykdomsdebut</b>	35
	<b>Alder, diagnosetidspunkt</b>	37
	<b>Alder i 2005</b>	45
	<b>Diagnose</b>	G.60.0
	<b>Andre tilfeller i familie</b>	Far,bror
<b>Symptomer</b>	<b>Drop-fot</b>	+
	<b>Muskelsvakhet</b>	+
	<b>Smerter</b>	-
	<b>Gangvansker</b>	+
	<b>Andre symptomer</b>	-
<b>Organstatus</b>	<b>Hjerte</b>	-
	<b>Lunge</b>	-
<b>Atrofi</b>	<b>Armer</b>	-
	<b>Lår</b>	-
	<b>Legger</b>	+
<b>Kraft</b>	<b>Skulder</b>	5
	<b>Armer</b>	5
	<b>Hender</b>	5
	<b>Hofte</b>	5
	<b>Kne</b>	5
	<b>Ankel</b>	3
	<b>Tå</b>	4
	<b>Tonus</b>	u.a
<b>Reflekser</b>	<b>Overekstremiteter</b>	2+/2+
	<b>Patellar</b>	2+/2+
	<b>Achilles</b>	2+/2+
	<b>Plantar</b>	Nn
<b>Sensorikk</b>	<b>Overekstremiteter</b>	u.a
	<b>Underekstremiteter</b>	u.a
<b>Suppl.us</b>	<b>s-CK (40-280)</b>	300
	<b>Nevrografi</b>	Nerveledningshastighet normal, red antall polyfasiske enheter, lave amplituder, fibrillasjonspotensialer
	<b>EMG</b>	
	<b>Muskerbiopsi</b>	Myopatisk-dystrofe forandringer
	<b>CT/MR</b>	Fettdegenerasjon i m.tib.ant.
	<b>Behandling,evt effekt</b>	Ingen beh
<b>Kommentar</b>	<b>Kommentar</b>	-
	<b>Relevans</b>	Ja

## Reference List

- (1) Mark Mumenthaler, Heinrich Mattle, Ethan Taub. *Neurology* (4 ed.) 2004.
- (2) Svein Ivar Mellgren, Christian Vedeler. Perifer nevropatier. In: Leif Gjerstad, Ola Hunsbeth Skjeldal, Eirik Helseth, eds., *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen* (3.utgave ed.). Oslo: Vett og Viten AS, 2003. p. 241-8.
- (3) [www.sos.se/snhk/1999-29-095/1999-29-095.HTM](http://www.sos.se/snhk/1999-29-095/1999-29-095.HTM). Spinal muskelatrofi. 2006.  
Ref Type: Internet Communication
- (4) Mastaglia FL, Lamont PJ, Laing NG. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 2005 Oct;18(5):504-10.
- (5) Nonaka I. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 1999 Oct;12(5):493-9.
- (6) <http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm=1228210207>. Scapulo-peroneal dystrophy. 14-4-2006.  
Ref Type: Internet Communication
- (7) muscular-dystrophy.org. Inclusion body myositis. 14-4-2006.  
Ref Type: Internet Communication
- (8) Pardal-Fernandez JM, Jerez-Garcia P, Rallo-Gutierrez B, et al. Tibial muscular dystrophy with late adult onset in a Spanish family. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005 Jul;45(5):285-90.
- (9) Udd B, Vihola A, Sarparanta J, et al. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology* 2005 Feb 22;64(4):636-42.
- (10) Nokelainen P, Udd B, Somer H, Peltonen L. Linkage analyses in tibial muscular dystrophy. *Hum Hered* 1996 Mar;46(2):98-107.
- (11) Udd B, Partanen J, Halonen P, et al. Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol* 1993 Jun;50(6):604-8.
- (12) Peter Hackman, Anna Vihola, Henna Haravuori, et al. Orsaken til tibial muskeldystrofi klarlagd - mutationer i den gigantiska muskelgenen titin. *Finska Läkaresällskapetets Handlingar* 2002;Årgang 162(2):20-5.
- (13) Haravuori H, Makela-Bengs P, Udd B, et al. Assignment of the tibial muscular dystrophy locus to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet* 1998 Mar;62(3):620-6.
- (14) De SJ, Udd B, Haravuori H, et al. The first European family with tibial muscular dystrophy outside the Finnish population. *Neurology* 1998 Dec;51(6):1746-8.
- (15) Van den Bergh PY, Bouquiaux O, Verellen C, et al. Tibial muscular dystrophy in a Belgian family. *Ann Neurol* 2003 Aug;54(2):248-51.

- (16) Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002 Sep;71(3):492-500.
- (17) <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/musdist/distal.html>. Myopathies. 17-4-2006.  
Ref Type: Internet Communication