

# X-bunden myotubulær myopati

## Muskelbiopsi som diagnostisk middel ved neonatal myopati

1. reservelæge Marianne Dahl, overlæge Henrik Daa Schrøder & overlæge Lars Kjærsgård Hansen

Odense Universitetshospital, Børneafdelingen og Patologisk Institut

Man må have mistanke om kongenit myopati hos nyfødte med ekstrem hypotoni, muskelsvaghed, eventuelle kontrakturer, dysfagi og respirationsinsufficiens. Blandt de mange årsager til kongenit myopati beskrives her den relativ sjældne X-bundne myotubulære myopati (XLMTM) (1:50.000 drenge). Denne tilstand er tidligere blevet regnet for at være en undergruppe af centronukleær myopati på grund af muskelcellekernernes abnorme centrale placering, men beskrives i dag som en selvstændig enhed [1].

XLMTM er histologisk karakteriseret ved små, runde muskelfibre med centralt placerede kerner [1, 2]. Tilstanden skyldes mutationer i MTM1-genet, der er placeret på kromosom X(q28) [2]. Der findes enkelte patienter med et mildt sygdomsforløb i voksenalderen, men langt de fleste har svære neonatale problemer. Kreatinkinase er oftest normal eller let forhøjet og kan derfor ikke anvendes til at stille diagnosen [3, 4]. Sygdommen er behæftet med stor mortalitet og morbiditet, og patienterne har et varigt behov for respiratorisk støtte [4]. Forekomst af polyhydramnios, nedsat eller manglende fosterbevægelser, ringe neonatale reflekser, ledkontrakturer og behov for neonatal respiratorisk støtte er alle fund, der er forenelige med kongenit neuromuskulær sygdom. Tidlig diagnose er vigtig med henblik på prognose, behandlingsintensitet og genetisk rådgivning.

### Sygehistorie

Patienten var en dreng, født som nr. 1:1. Der var ingen disposition til muskulære lidelser eller udtrætningsfænomener hos mater. På grund af spontan vandafgang i uge 35+4, underkropspræsentation og få fosterbevægelser blev der foretaget sectio. Fødselsvægten var 2.007 g, navlesnors-pH var 7,37 og *base excess* -1. Drengen var fra starten slap med sparsomme bevægelser og fik apgarscore 6/1, 8/5, 8/10. Objektivt fandtes der inspiratorisk stridor og svært nedsat tonus uden spontanbevægelser. Gråden var meget svag, og der var nedsat evne til at synke. Underansigtet var smalt med tydelige myopatiske træk. Scrotum var lille med retinerede testes. På grund af hypoventilation og åpnøtendens blev han behandlet med *continuous positive airway pressure* (CPAP) og theophyllin.

Et døgn gammel fik han foretaget nålebiopsi fra quadriceps

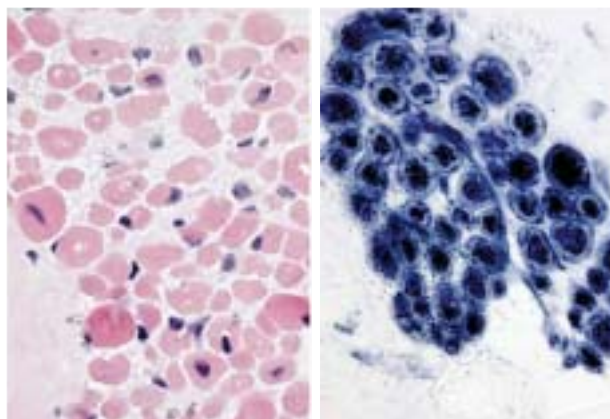
femoris i lokalbedøvelse. En uge senere forelå svaret myotubulær myopati, der på grund af køn, debuttidspunkt og sværhedsgrad skønnedes at være af den X-bundne type. I **Figur 1** vises den typiske histologi med centralt placerede kerner og abnormt store mitokondriemængder med en diffus, ikkeperifer fordeling.

Genest for kongenit myoton dystrofi var negativ. Kreatinkinase var normal. Drengen kunne fire uger gammel udtrappes af CPAP. Han havde da ganske få spontanbevægelser. Otte uger gammel kunne han udskrives til hjemmet med ilt og sug. Han blev ernæret fuldt gennem en ventrikelsonde. Stille mors i hjemmet tre måneder gammel.

Et år efter fødselen forelå resultatet fra DNA-testen, hvor der fandtes en mutation i exon 12 i genet for XLMTM. Moderen blev undersøgt og fandtes ikke at være bærer. Da gonadomosaik imidlertid ikke kunne udelukkes, blev der i efterfølgende graviditet foretaget prænatal mutationsundersøgelse, hvor undersøgelsen viste et raskt, hanligt foster.

### Diskussion

Ved kongenit neuromuskulær sygdom er differentialdiagnoserne blandt andet kongenit myoton dystrofi, infantil spinal muskulær atrofi, maternel betinget kongenit myastenia gravis, kongenit muskulær dystrofi, kongenit myopati og metaboliske myopati, der alle viser sig ved svær hypotoni. At stille den eksakte diagnose klinisk kan derfor være svært og kræver oftest en væsentlig observationstid. Genetiske undersøgelser kan i nogle tilfælde give diagnosen, men metoden er i nogle tilfælde meget tidskrævende. Da prognosen er højst forskellig ved de ovenfor nævnte differentialdiagnoser, er det



**Figur 1.** Til venstre ses centralt placerede kerner i muskelfibre. Til højre ses rigelige mængder af mitokondrier samlet centralt med en perifer mitokondriefri bræmme.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

vigtigt af hensyn til planlægning af behandlingsintensitet at få en sikker diagnose så hurtig som muligt. Dette kan gøres ved at udføre muskelbiopsi på et tidligt tidspunkt. Histologisk undersøgelse af biopsien, elektronmikrokopi samt enzymhistokemi, den klassiske patoanatomiske muskelundersøgelse, kan identificere mange sygdomsgrupper og enheder. Med supplement af moderne immunhistokemi med påvisning af tab af specifikke proteiner kan man visuelt erkende en række konkrete genetiske defekter. Muskelbiopsi kan således give en diagnose eller afgrænse mulighederne og dermed danne baggrund for en målrettet genetisk udredning.

Muskelbiopsi kan tages med en nål til grov nålbioptering [5] efter anlæggelse af lokalbedøvelse. Metoden er hurtig og uden særlig risiko. Det er også muligt at undersøge post mortelt udtaget muskeltvæv, men prøven skal tages inden for de første seks timer efter døden. Prøven skal udtages sterilt, da en del af undersøgelserne foregår på ufikseret væv. Det vil være optimalt, om man med henblik på eventuelt senere genetiske og metaboliske analyser sikrede materiale til etablering af fibroblastkultur.

Korrespondance: *Marianne Dahl*, Børneafdeling H, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: mariannedahl@bullerupnet.dk

Antaget: 23. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F et al. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. *J Med Genet* 1995; 32:673-9.
2. Mandel JL, Laporte J, Buj-Bello A et al. X-linked myotubular myopathy. I: Karpatis G, ed. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases*. Basel: ISN Neuropath Press, 2003:124-9.
3. De Angelis MS, Palmucci L, Leone M et al. Centronuclear myopathy: clinical, morphological and genetic characters. *J Neurol Sci* 1991;103:2-9.
4. McEntagart M, Parsons G, Buj-Bello A et al. Genotype-phenotype correlations in X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord* 2002;12:939-46.
5. Lindequist S, Larsen C, Schrøder HD. Ultrasound guided needle biopsy of skeletal muscle in neuromuscular disease. *Acta Radiol* 1990;31:411-3.

**Registrering af kliniske forsøg**

Ugeskrift for Læger opfordrer forskere til at registrere alle randomiserede kliniske forsøg i en offentlig tilgængelig database. Medlemmerne af The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) vil efter den 1. juli 2005 kun publicere kliniske forsøg, som er registreret i en sådan database. Forsøg skal registreres ved eller før initieringen af patientrekrutteringen. For forsøg, der er påbegyndt før denne dato, vil ICMJE-medlemstidsskrifterne kræve, at studiet er registreret senest den 13. september 2005. Den amerikanske [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) er gratis, åben for alle og opfylder de minimumskrav, som er formuleret af ICMJE (se Ugeskr Læger 2004;166:3283-4). Den europæiske database EudraCT under EMEA (<http://eudract.emea.eu.int/>) opfylder desværre ikke kravene, idet den kun er tilgængelig for kompetente myndigheder.

*Redaktionen*