

Rediagnosticering af Limb-girdle patienter

Overlæge John Vissing på Rigshospitalets Neurologiske Klinik tilbyder alle med Limb-girdle muskeldystrofi at få afklaret, hvilken undertype af sygdommen de har

Af Rasmus Dahl

Foto: Henrik Petit/EKKO

173 brugere i Institut for Muskelsvind har fået at vide, at de har en muskelsvindsygdom af typen Limb-girdle muskeldystrofi. Men det er kun de færreste, der ved, hvilken af sygdommens mindst 15 undergrupper de har. Udviklingen inden for genteknologi og molekylærbiologi har nu gjort det muligt for lægerne i langt de fleste tilfælde at kunne stille diagnosen præcist.

Overlæge, dr. med. John Vissing fra Rigshospitalets Neurologiske Klinik tilbyder alle i Danmark med Limb-girdle muskeldystrofi at få afklaret deres diagnose. Diagnosticeringen foretages ved hjælp af 'Western blot-analyser' (se *faktaboks*) på patienternes muskelprøver.

Gode grunde til at blive diagnosticeret

Selv med en præcis diagnose kan man i dag ikke blive helbredt for sygdommen, men ifølge John Vissing er der mange andre gode grunde til at få den stillet:

Man kan få tilfredsstillet sin nysgerrighed ved at få at vide præcis, hvad man fejler; og man kan få yderligere og mere pålidelige informationer om, hvordan ens sygdom udvikler sig.

"Der er forskel på Limb-girdle sygdommene. Ved nogle kan der f.eks. komme hjertekomplikationer; ved andre kommer der det ikke. Og det er da klart, at hvis man har en molekylært veldefineret diagnose, der siger, at man ikke får hjertekomplikationer, så kan man slippe for en masse bekymringer. Vi behøver ikke spille tiden med at checke hjertet med elektrokardiogram hvert andet år. Hvis man omvendt har en diagnose, der kan medføre hjertekomplikationer, så ved vi, at man skal være mere opmærksom og få checket det regelmæssigt," fortæller John Vissing.

En præcis diagnose giver en ide om prognosen, selv om man ikke kan sige, at alle Limb-girdle sygdommene er lige godt beskrevet, mener John Vissing. Samtidig er den forudsætningen for, at man kan få undersøgt, om ens familiemedlemmer har den samme sygdom.

En veldefineret diagnose betyder også, at patienterne kan deltage i behandlingsforsøg.

"Her på stedet kan vi tilbyde et forsøg med fysisk træning. Vi vil ikke træne patienter, som vi ikke aner, hvad fejler. Det kan vi ikke bruge til noget, og det kan *folk* ikke bruge til noget. Vi kan ikke gå ud og fortælle omverdenen, at vi har trænet nogle patienter, vi ikke aner, hvad fejler," siger John Vissing.

Det samme gør sig gældende ved alle typer behandlingsforsøg, f.eks. med kosttilskud eller medicin.

Ingen diagnose – ingen behandling

"Ved den ultimative behandling, nemlig genterapi, som ikke ligger lige om hjørnet, men måske kommer om 5 eller 10 år, er det en absolut forudsætning, at man har en diagnose. Ellers kan man ikke blive behandlet. Genterapi retter sig jo specifikt mod den defekt, man har. Så reglen er: Ingen diagnose – ingen behandling! Hvis man skal sige det meget firkantet."

John Vissing forklarer, at den sidste gevinst ved at rediagnosticere er, at lægerne kan blive dygtigere til at kende sygdommene fra hinanden. Med de præcise diagnoser kan lægerne bedre finde de specielle karakteristika ved hver enkelt sygdom, så man på et senere tidspunkt kan stille diagnoserne uden at anvende de meget avancerede teknikker som f.eks. 'Western blot-analysen'

eller gentest. Derved kan man håbe, at patienterne slipper for at skulle igennem en masse undersøgelser.

”Det vil hjælpe lægen, og det vil hjælpe den nye patient, som kommer ind,” siger John Vissing.

Mennesker, der har fået stillet en præcis Limb-girdle diagnose, tilbydes derfor at få lavet yderligere undersøgelser, der kan afdække de symptomer, der er en følge af deres sygdom. Man undersøger bl.a. muskelkraft, ledbevægelighed, rygskævheder samt hjerte- og lungefunktion.

Ifølge John Vissing burde der ud fra statistiske beregninger være 4-500 personer i Danmark med Limb-girdle muskeldystrofi. På Rigshospitalet har man gennem årene bevaret muskelprøver i nedfrosset tilstand fra ca. 60 patienter. Disse prøver er man nu færdig med at undersøge, og det viser sig, at man med ‘Western blot-analysen’ kan sætte en præcis diagnose på to tredjedele – altså 40. De resterende 20 har Limb-girdle muskeldystrofi af en type, der endnu ikke er beskrevet. John Vissing formoder, at i løbet af den kommende årrække vil flere undertyper blive beskrevet, og efterhånden som det sker, vil man analysere muskelprøverne igen.

De patienter, der i første omgang ikke får bestemt deres Limb-girdle-type, skal ikke have lavet en ny muskelprøve. Den første muskelprøve nedfryses og kan bruges til mange senere analyser.

Patienterne er interesserede

John Vissings arbejde med at diagnosticere Limb-girdle patienter blev indledt i april og er nu nået så langt, at han er færdig med at analysere de nedfrosne prøver og er begyndt at kontakte patienter på Sjælland. Han forventer, at patienter fra Fyn og Jylland vil blive indbudt til rediagnosticering fra februar 2004. Alle brugere i Institut for Muskelsvind med diagnosen indbydes sammen med de øvrige Limb-girdle patienter, Rigshospitalet har kontakt med. Hvis der er patienter med diagnosen Limb-girdle, der ikke har kontakt med Institut for Muskelsvind eller Rigshospitalet, men har lyst til at få undersøgt deres muskelprøve, skal de selv henvende sig på Neurologisk Klinik.

Indtil videre har interessen for at få afklaret sin Limb-girdle diagnose været meget stor. John Vissing fortæller, at af ca. 30 patienter, der pr. brev er blevet indbudt til at deltage, har ca. 25 sagt ja.

John Vissing kan allerede nu konstatere, at op mod halvdelen af de diagnosticerede viser sig at have Limb-girdle type 2A, selv om kun et fåtal af landets Limb-girdle-patienter er blevet undersøgt. Type 2A er karakteriseret ved, at patienterne mangler proteinet calpain 3.

Resultatet svarer til det, man har fundet ud af i England og Spanien, hvor det også er blevet undersøgt. Det er den mest udbredte af Limb-girdle diagnoserne, men der kan være meget stor forskel på, hvor voldsomme symptomer den medfører. Nogle patienter har næsten normal kraft og oplever stort set intet handicap i hverdagen; andre bruger elektrisk kørestol og er afhængige af respirator fra 25-årsalderen.

Når man kender et større antal patienter med calpain 3-mangel, giver det basis for at finde ud af, hvorfor der er så store forskelle på symptomerne. Ifølge John Vissing kunne man forestille sig, at de personer, der har svære symptomer, måske har to mutationer, der er skyld i, at de slet intet calpain 3 har, mens personer med svage symptomer måske har en mildere mutation, der gør, at de stadig har noget virksomt calpain 3 tilbage.

John Vissing kan også forestille sig, at der findes en helt tredje styrende faktor, som ingen kender til i dag.

Limb-girdle muskeldystrofi

Betegnelsen Limb-girdle muskeldystrofi opstod i midten af 1950'erne som navn på en muskelsvindsygdom, der sad i musklerne, og hvor kraftnedsættelsen var mest udbredt i lemmernes store muskler, hofter og skuldre. Limb-girdle kan oversættes til 'lemme-bælte'.

Patienternes symptomer varierede meget, ligesom tidspunktet for hvornår de første symptomer viste sig. Det gav anledning til mange diskussioner i lægekredse, om der var tale om én sygdom med mange forskellige former, eller om det var flere forskellige sygdomme med en række fællestræk.

I løbet af 1970'erne vandt det synspunkt, at der var tale om flere forskellige sygdomme, og med udviklingen inden for gendiagnostikken og molekylærbiologien lykkedes det i løbet af 1990'erne at identificere en række af sygdommene og adskille dem fra hinanden.

Alle Limb-girdle muskeldystrofierne er arvelige, og de fleste har en vigende arvegang. Det vil sige, at et barn skal få arveanlægget for sygdommen fra begge forældre for at få sygdommen. Cirka 10 % af sygdommene har dominant arvegang: Her skal barnet blot have arveanlægget fra den ene forælder. Ingen af sygdommene er kønsbundne.

I dag kender man 15 forskellige Limb-girdle muskeldystrofier: fem med dominant og ti med vigende arvegang. De dominante Limb-girdle sygdomme er blevet navngivet LGMD1A, LGMD1B osv. og de vigende LGMD2A, LGMD2B osv.

For alle sygdommene gælder, at man kender den genfejl, der forårsager sygdommen, og man ved, hvilket protein det defekte gen skulle have styret produktionen af. Man anslår, at de 15 sygdomme omfatter cirka to tredjedele af de patienter, der har Limb-girdle muskeldystrofi. Den resterende tredjedel tilhører en eller flere undergrupper, der endnu ikke er blevet identificeret.

Selv inden for de forskellige Limb-girdle sygdomme kan symptomerne variere meget: Nogle får symptomer i barndommen, andre langt op i voksenalderen. Nogle opdager dårligt nok, at de har kraftnedsættelse, andre mister gangfunktionen og får behov for respirator. Ved nogle af sygdommene udvikles kraftige ledstramninger eller kontrakturer, og ved nogle bliver hjertefunktionen påvirket.