



KONGENITALA MYASTENIER ÖVERSIKT

Andra namn: Congenital myasthenic syndromes (CMS)

Gunilla Islander (Anestesi o Intensivvård) Överläkare emerita, docent, Skånes universitetssjukhus, Lund

Detta är inte ett vårdprogram baserade på randomiserade prospektiva studier. Sådana finns inte för dessa ovanliga sjukdomar. Detta dokument är råd i beslutsfattandets svåra konst baserat på tillgänglig litteratur, patofysiologisk och genetisk kunskap. Alla situationer kan inte förutses. Det går inte att garantera ett komplikationsfritt utfall. De slutliga bedömningarna och besluten måste fattas av ansvarig läkare ofta i samråd med andra specialiteter och patienten. Hoppas dessa råd kan vara till hjälp.

Kongenitala myastena syndrom (*Congenital myasthenic syndromes CMS*) är en heterogen grupp av ärftliga sjukdomar/syndrom med alltifrån neonatala livshotande symptom till milda symptom i vuxen ålder. Symptomen karakteriseras av muskelsvaghet och uttrötthet orsakade av en nedsatt funktion i den neuromuskulära transmissionen. Sjukdomarna debuterar oftast tidigt i livet, men senare debut förekommer. Det förekommer att sjukdomen upptäcks först när problem uppstått under narkos eller graviditet.

Prevalensen skattas till mellan 1/100 000 till 10/100 000 med stor variation mellan olika populationer. Sannolikt är den sanna prevalensen högre.

Innehållsförteckning

KONGENITALA MYASTENIER ÖVERSIKT	1
AKUTSIDA	2
Klinik	2
Genetik och patofysiologi	3
En översikt för olika kongenitala myastenier	3
Farmaka som används vid behandling CMS	9
Farmakologiska synpunkter och farligheter	9
Råd vid anestesi och obstetrik	10
Anestesi	10
Preoperativ bedömning	10
Anestesi	11
Postoperativ vård	12
Dagkirurgi	12
Sedering	12
Graviditet obstetrik	12
Anestesi kejsarsnitt	13
Intensivvård	13
Blödning/Transfusion/Koagulation	13
Referenser	14

Använd **Ctrl+Klick** för att komma till önskat stycke

Lund 2022-03-21

Kommentar och information om detta dokument

Detta är till största delen mycket sällsynta sjukdomar som kan orsaka problem under anestesi och/eller graviditet förlossning. Den gemensamma faktorn är dysfunktion i den neuromuskulära transmissionen.

Det är omöjligt att göra ett dokument för varje tillfälle och diagnos. Därför presenteras allt med översiktlig figur och tabell.

Om OMIM nummer

I översikten av patofysiologi och olika sjukdomar så finns i den högra tabellen sjukdomens OMIM nummer. OMIM är en genetisk databas.

(On Mendelian Inheritance in Man) <https://www.omim.org/>.

Gå in på hemsidan, skriv in sjukdomsnumret, välj "Clinical Synopsis" som är gulmarkerad. Ibland saknas den och pröva då att klicka på Clinical resources.

"Clinical Synopsis" innehåller en kortfattad och koncis sammanfattning organsystem för organsystem ibland med foton. Den är mycket kortfattad på ett sätt som nog tilltalar både anesthesiologer och obstetrik. Där står ingenting om det är vanligt med svåra intubationer eller förlossningar men det går oftast räkna ut själv .

AKUTSIDA

KONGENITAL MYASTENI

Detta är mycket kortfattad information som är tänkt att användas nära det är ont om tid. I övrigt se resten av dokumentet

Symtom

Muskulär uttröttbarhet. Svaghet. Eventuellt andningssvikt

ANESTESI

Induktion

Sevofluran eller Propofol

Muskelrelaxation

- Undvik muskelrelaxantia om det bedöms möjligt. Använd om möjligt den muskelrelaxerande effekten i inhalationsanestetika alternativt propofol remifentanyl.
- Behövs muskelrelaxantia använd rocuron. Sannolikt behövs liten dos. Information saknas för användningen av suxametonium.
 - Det är troligt att patient med acetylkolinreceptor-brist inte svarar på tillförsel av muskelrelaxantia.
- Suxametonium. Information saknas säkrast att avstå.
- Reversera med sugammadex (Bridion®).

Underhåll

- Sevofluran desfluran eller isofluran och ev. lustgas
 - Kan ventileras ut och, monitoreras. Bidrar till muskelrelaxation.
- Opioider, propofol

Regionalanestesi

- Gott val
 - Använd lokalanestetika av amidtyp t.ex bupivakain, lidokain. Undvik lokalanestetika av estertyp.

Sektio

Indikationen för spinal/top-up EDA är mycket stark.

Varning $MgSO_4$ skall endast ges efter mycket noggrant övervägande.

Postoperativt

Lång övervakningstid postoperativt

ANTECKNINGAR

Klinik

Kongenitala myastena syndrom (*Congenital myasthenic syndromes* CMS) är en heterogen grupp av ärftliga sjukdomar/syndrom som karakteriseras muskelsvaghet och uttröttbarhet orsakade av en nedsatt funktion i den neuromuskulära transmissionen.

Sjukdomarna kan debutera från *in utero* till vuxen ålder, men vanligast är debut innan två års ålder. De flesta patienter uppnår vuxen ålder. Vid en del diagnoser ses progredierande symptom och vid andra diagnoser kan det bli bättre med åren. En del kan behöva andningshjälp. Neonatal stridor kan vara ett symptom. Plötsliga skov av allvarlig muskelsvaghet kan utlösas av t.ex. infektion feber, störst risk vid diagnoser där episodiska apnéer kan uppträda. Det är relativt vanligt att patienterna förbättras med åren, men motsatsen finns också.

Det förekommer att sjukdomen upptäcks först när problem uppstått under narkos eller graviditet.

Symptomen behandlas oftast farmakologiskt. den patofysiologiska bakgrunden är olika för olika diagnoser. Det är viktigt att veta att ett terapeutiskt läkemedel vid en typ av CMS kan försämra symptomen vid en annan. Något läkemedel för akut behandling av myasten reaktion saknas.

CMS indelas i *presynaptiska* 10%, *synaptiska*~15% och *postsynaptiska*~75%.

Det är av stor betydelse att få en så exakt diagnos som möjligt för att kunna göra bättre preoperativa bedömningar och planering av anestesi. Diagnostiken blir alltmer förfinad, men det finns mycket lite litteratur om anestesi, obstetrik och intensivvård vid dessa sjukdomar. Dessa råd baseras på relativt få fallrapporter som finns samt genetisk och patofysiologisk information.

Utvecklingen går snabbt framåt och nya gener och mutationer kommer säkert att rapporteras allteftersom.

Referens Abicht, Engel, Finsterer, Lorenzoni, Rodolico, Socialstyrelsen, Thompson

Genetik och patofysiologi

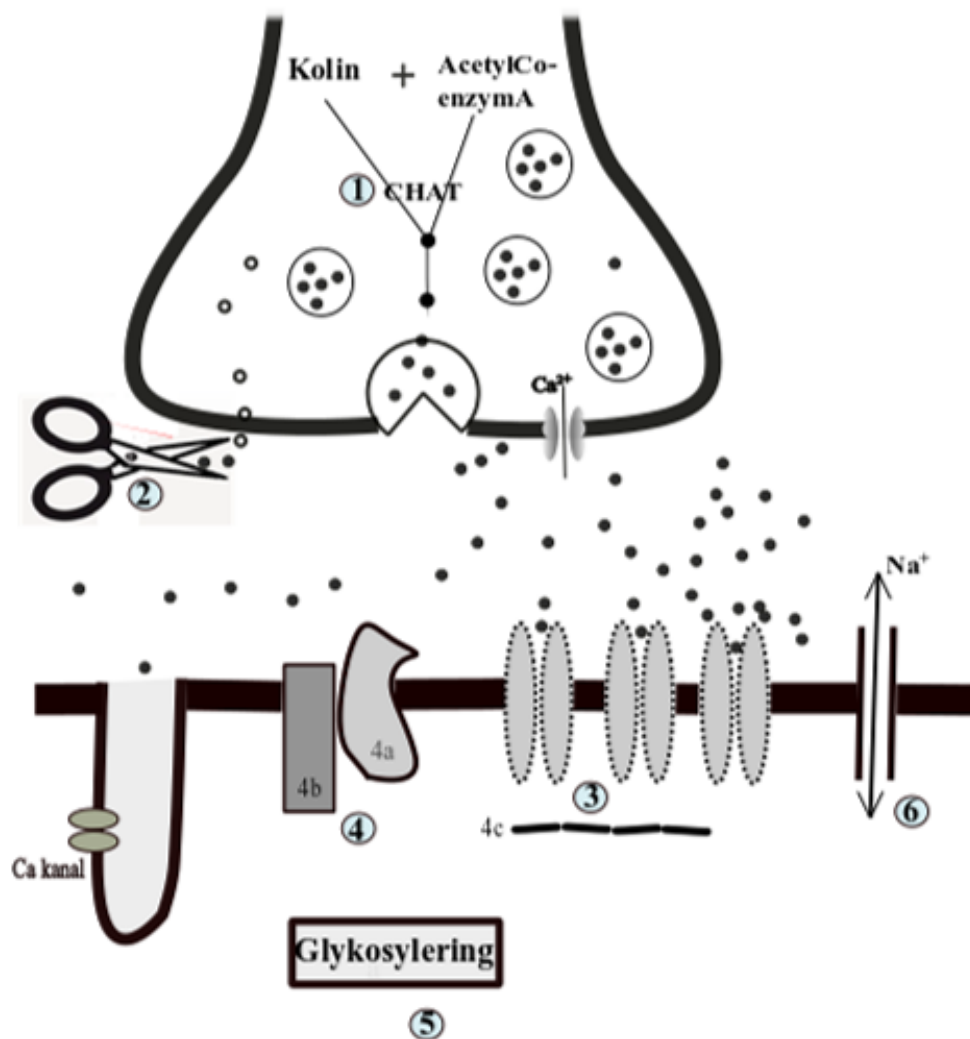
En översikt för olika kongenitala myastenier

Den neuromuskulära transmissionen är en mycket komplicerad och snabb process med många olika proteiner dvs gener involverade. Mycket kan gå fel. [LÄNK](#) till tabell med översikt över gener. De flesta nedärvs recessivt.

På nästa sida finns en översiktlig bild över patofysiologin med länkar till tabellen med mer information.

Bild Översikt Översiktlig bild över patofysiologin i den neuromuskulära transmissionen

CMS Congenital Myotonic Syndrome



PRESYNAPTISKT

- ① Kongenital myasteni med episodiska apnéer Acetylkolintransferasbrist [LÄNK](#)

SYNAPTISKT

- ② Acetylkolinesteras brist [LÄNK](#) (Endplate acetylcholine deficiency)

POSTSYNAPTISKT

- ③ Acetylkolinreceptorbrist [LÄNK](#), Slow channel CMS, Fast channel CMS [LÄNK](#)
④ Defekt i acetylkolinreceptorkomplexet.
4a MUSK [LÄNK](#), 4b DOK-7 [LÄNK](#), 4c Rapsyn [LÄNK](#)
⑤ Kongenitala defekter i glykosylering [LÄNK](#)
⑥ CMS orsakat av fel i natriumkanalen SCN4A [LÄNK](#)

Tabell översikt. Inklusive länkar från bild 1.

Struktur på informationen

Diagnos Namn (finns oftast flera)	Symtom Kortfattat	Patofysiologi Enkel förklaring om sådan finns	Behandling Basal information för icke neurologer	Varning	Anestesi Tänkbara och/eller rapporterade problem	Gen Namn OMIM nummer (AR) el (AD) = nedärvnings-mönster Referenser kliniskt intressanta referenser för diagnosen
-----------------------------------	-------------------	---	--	---------	--	--

PRESYNAPTISKA KONGENTIALA MYASTENIER

Kolinacetyltransferasbrist

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
Kongenital Myasteni med episodiska apnéer <i>Cholinacetyltransferase deficiency</i> CMS 6	Livshotande episoder av apnéer. Finns i neonatal och juvenil form. Andningen blir bättre med åren	Otillräcklig produktion av acetylcholin	Neostigmin för akuta apné-episoder. Mestinon (Pyridostigmin)	MgSO ₄	Det skall alltid finnas spruta med neostigmin och utrustning för övertrycks-ventilation omedelbart tillgänglig på postop och vårdavdelning (Barn).	CHAT (AR) OMIM #254210 Referenser: Dilena Leah Mallory

SYNAPTISKA KONGENTIALA MYASTENIER

Acetylkolinesterasbrist

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
Acetylkolinesterasbrist <i>Endplate acetylcholine deficiency</i> CMS 5	Muskelsvaghet med debut i barndomen. Muskelatrofi. Skolios, dysfagi OBS! förväxla inte med <i>pseudokolinesterasbrist</i> (=butyrylkolinesteras) dvs när suxametonium inte kan brytas ner. Det är inte samma sak och ger inte samma symptom.	Brist på acetylkolinesteras leder till förlångsam nedbrytning av ACh. Detta medför att muskeln blir exponerad för ACh under längre tid. Detta har en toxisk effekt på muskulaturen	Salbutamol (Ventolin®) och/eller Efedrin	MgSO ₄		COLQ (AR) OMIM #603034 Referenser Emura, Legay Wargon

POSTSYNAPTISKA KONGENTIALA MYASTENIER

Acetylkolinreceptor brist

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
Acetylkolinreceptor brist <i>Acetylcholine receptor deficiency</i> CMS 4C	Hypotoni, muskelsvaghet. Atrogrypos Skolios Kan debutera från barndom till vuxen ålder	För få acetylkolinreceptorer	Prydostigmin 3,4 DAP (=Amifampridine, Firdapse®)	MgSO ₄ Kinin/Kinidin Fluoxetin		CHRNE (AR) OMIM #608931 Referens Batra

Slow and fast channel dysfunction CMS

Slow channel dysfunction

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
Slow Channel CMS 1A CMS 2A	Milda → Allvarliga smpt Tidigt till sen debut Svaghet uttrötbarhet. Allvarliga fall kan behöva assisterad ventilation	Kanal öppen längre för ACh vilket ger överstimulering och vävnads skada	Kinin Kinidin Fluoxetin	MgSO ₄ Neostigmin Pyridostimin Ambimonium 3,4 DAP (=Amifampridine Firdapse®)	<i>Kommentar:</i> Kinidin förlänger aktionspotentialen vilket kan ge långt QT	CHRNA1 (AD) CHRNA1 (AD) OMIM # 601462 # 616313

Fast channel dysfunction

Fast Channel CMS CMS 1B CMS 4B	Milda → Allvarliga smpt Debut i barndomen. Respiratorisk insufficiens i barndomen pga muskelsvaghet förekommer	Kanalen för ACh stängs för snabbt	Pyridostigmin 3,4 DAP (=Amifampridine Firdapse®)	MgSO ₄ Kinin Kinidin Fluoxetin		CHRNA1 (AD) CHRNE (AR) OMIM # 608930 # 616324
---	--	-----------------------------------	--	--	--	--

Fel i "Acetylkolin komplexet"

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
Escobars syndrom (multipelt pterygium syndrome)	Artrogrypos, Kongenital myasteni med prenatal debut. Missbildningar t.ex. mikrognati, diafragma-bräck Restriktiv lungfunktionsnedsättning	Fel i en subenhet av ACh receptorn		MgSO ₄	<i>Kommentar:</i> Kan vara extremt svårintuberade Sannolikt fler anestesi-problem.	CHRNA1 (AR) OMIM nr #265000 Referenser Abicht Bin Gaffar Matthew Saif Siddiqui

MUSK (MUscle Specific th^yrosineKinase)

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
MUSK <i>(Muscle-Specific tyrosine Kinase)</i> CMS 9	Bulbär och kraniell svaghet. Tidigt uppträdande respiratoriska kriser. Oftast kvinnor kring 30-40 år. Livshotande andningssvikt kan förekomma men bra behandling minskar risken. Utgör ca 5-7% av alla MG pat Motsvarar ca 1-2/100 000	Antikroppar mot ett muskel-specifikt tyrosinkinase	Steroider Immuno--suppression Rituximab	MgSO ₄ Neostigmin Pyridostigmin Ambimonium 3,4 DAP (amifabridin Firdapse)		MUSK (AR) OMIM # 616325 Referenser Evoli Rodolico Servais Wadwekar

DOK-7

DOK7 <i>Downstream kinase</i> CMS 10	Ofta tidig debut. Uttrötbarhet och långa perioder av svaghet. Stämbands-pares förekommer. Behov av artificell ventilation förekommer, I ett material 8 rullstolsbundna CMS.patienter hade 75% DOK7mutation	Defekt protein som är nödvändigt för synpatogenesisen	Salbutamol (Ventoline®) Efedrin	MgSO ₄ Neostigmin Pyridostigmin Ambimonium 3,4 DAP (amifabridin Firdapse®)		DOK7 (AR) OMIM # 254300 Referens Eymard
---	--	---	------------------------------------	---	--	--

Agrin brist

Agrin brist CMS 8	<i>Tidig debut:</i> Muskel-svaghet <i>Sen debut.</i> Ptosis	Synaptisk tillväxtfaktor som aktiverar MUSK	Salbutamol (Ventoline®) Efedrin	MgSO ₄ Neostigmin Pyridostigmin Ambimonium 3,4 DAP (amifabridin Firdapse®)		AGRN (AR) OMIM # 615120
---------------------------------	--	---	------------------------------------	---	--	---------------------------------------

LRP4 brist

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
LRP4 brist CMS 17	Muskel- svaghet. Andning- påverkan/ stillestånd kan förekomma vid tidig debut	.	Salbutamol (Ventoline®) Efedrin	MgSO ₄ Neostigmin Pyridostigmin Ambimonium 3,4 DAP (amifabridin Firdapse)		LRP4 (AR) OMIM # 616304

Rapsynbrist

Rapsyn- brist CMS 11	Milda →All- varliga smpt <u>Tidig debut:</u> Hypotoni andningssvikt vid födseln artrogrypos. Episodiska apnéer. <u>Sen debut:</u> Svaghet i armar och ben	Fel på ett postsynapa- tiskt membran- protein	Pyridostigmin Ambimonium 3,4 DAP (amifabrin Firdapse®)	MgSO ₄ Neostigmin	<i>Kommentar denna diagnos:</i> Generell anestesi har rapporterats förvärra muskel- svaghet	RAPSN (AR) OMIM # 616326 Referens Abicht Lorenzoni
------------------------------------	--	--	--	---------------------------------	---	---

Defekter i glykosylering

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
GFPT1 CMS 12	Muskulär svaghet utröttbarhet	.	Pyridostigmin Ambimonium 3,4 DAP (amifabrin Firdapse®) med varier- ande effekt	MgSO ₄		GFPT1 AR
DAPGT1 CMS13						OMIM # 610542
ALG2 CMS14						OMIM # 614750
ALG14 CMS15						ALG2 AR OMIM # 616228
						ALG14 AR OMIM # 616227

Mutations i SCN4a

Diagnos	Symptom	Patofysiologi	Behandling	"VARNING"	Anestesi	GEN
Kongenital myasteni med mutation i SCN4A	Överlappande smpt med andra SCN4A sjukdomar t.ex. periodiska paralyser, Episodisk muskelsvaghet.	På verkan på en natrium-kanal i skelett-muskulatur		MgSO4		SCN4A

Referenser Evoli, Farmiakidis, Lorenzo, Thompson

Farmaka som används vid behandling CMS

Den neuromuskulära transmissionen är en mycket komplicerad process med många proteiner involverade. Det är snabba processer, där mycket kan gå fel.

VIKTIGT ATT VETA

En del farmaka används för att behandla vissa diagnoser men är kontraindicerade vid andra. Översiktlig information för varje diagnos finns i ”tabellen” översikt [LÄNK](#).

Kolinesterashämmare

- **Pyridostigmin** (*Mestinon*®) Vanligast
- **Neostigmin** (för vissa akuta episoder)
- **Ambimonium** (*Mytelase*®)
- **Amifampridin** (*Firdapse*®), 3,4-DAP (DAP Dihydropyridin)

Selektiv beta2 stimulerare respektive alfa och beta receptoragonist

- **Salbutamol** (*Ventoline*®)
- **Efedrin**
Observera att det tar veckor månader innan dessa läkemedel ger effekt. Inget för akutbruk
Oklar verkningsmekanism.

Jonkanalblockerare ”open channel blocker”

- **Fluoxetin**
Selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Övrigt

- **Kinin**
Kurareliknande effekt på ändplattan
- **Kinidin**
Förlänger aktionspotentialen. Kan ge lång Qt- tid.

Referens Engel, Farmiakidis, Lee, Narayanaswami

Farmakologiska synpunkter och farligheter

Dessa synpunkter är baserade på den internationella riktlinjen för handläggning av ”vanlig” myastenia gravis, men råden bör kunna användas även för patienter med CMS.

Notera att det finns nästan inget som är absolut kontraindicerat, utan en risk nytta bedömning måste göras i varje enskilt fall.

Exempel på läkemedel som kan förvärra myastena symptom men en del används för att behandla CMS.

Magnesiumsulfat	MgSO ₄ kan ge muskelsvaghet med risk för andningssvikt/stillestånd. Risken är särskilt uttalad för patienter med ärftliga muskelsjukdomar. Andningssvikt kan då uppträda även vid terapeutiska koncentrationer av Mg ²⁺ . Vid indikation för intravenös MgSO ₄ -terapi som eklampsi, preeklampsi, HELLP och prematur neuroprotektion skall patienten övervakas kontinuerligt. Kan sannolikt aldrig förbättra symptom.
Aminoglykosider	Kan förvärra symptom
Betablockerare	Kan förvärra symptom
Botulinumtoxin	Kontraindicerad. Botulinumtoxin är en presynaptisk blockerare
Fluorokinoloner	Kan förvärra symptom. ” <i>Black Box Warning</i> ” enligt FDA (carry serious safety risks) (Se även FASS)
Röntgenkontrast jod	Nyare kontrastmedel medel bättre, men observans efter användning.
Makrolider	Kan förvärra symptom
Klorokin, Kinin	Kan förvärra myastena symptom. Men används också för behandling av vissa typer av CMS

[LÄNK till detaljerad lista för risk-läkemedel](#) som gäller för myastenia gravis.

Det finns ingen sådan lista för kongenitala myastenier, men man får anta att råden för myastenis gravis för det mesta gäller CMS.

Det skall poängteras att åtminstone ett av dessa läkemedel också används för att behandla symptom vid t.ex. *slow channel* CMS .

Det finns i stort sett inga absoluta kontraindikationer för några läkemedel men noggrann risk-nytta bedömning måste göras i varje enskilt fall dessa läkemedel används.

Referens Narayanaswami, Serevais

Råd vid anestesi och obstetrik och liknande akuta situationer

Dessa råd baseras på de relativt få fallrapporter som finns samt genetisk och patofysiologisk information. Det är inte en ”vårdprogram”. Råden baseras på enstaka fallbeskrivningar och. En noggrann individuell bedömning måste göras.

Anestesi

Typisk kirurgi/annan orsak till anestesi

Okänt. Sannolikt skolios och sektio.

Preoperativ bedömning

Anestesi, gör om möjligt en preoperativ bedömning tillsammans med ansvarig neurolog. Det är av stor vikt att man får en så exakt diagnos som möjligt. Det kan underlätta den peroperativa hanteringen.

Provtagning anpassas efter tillståndet.

Kontrollera CK innan operation. Det är normalt eller lätt förhöjt. Kraftigt förhöjt CK brukar inte ses. Bra att ha ursprungsvärde om misstanke om rabdomyolys uppstår.

Anestesi

Majoriteten av alla anestasier som är rapporterade i litteraturen har varit sövda med potenta inhalationsanestetika (halotan isofluran sevofluran), ofta i kombination med lustgas. Ibland med intravenös induktion ibland inte.

Anestesi induktion och underhåll, förslag

- Induktion med sevoran eller propofol, alternativt tiopental
- Underhåll sevoran alternativt isofluran. Kan kombineras med lustgas.
 - Den muskelrelaxerande effekten av potent inhalationsanestetikum är en fördel liksom möjligheten till monitorering när gasen är ur kroppen.
 - De fallbeskrivningar som finns, där har man med enstaka undantag använt inhalationsanestetika

Muskelrelaxation

- Undvik muskelrelaxantia om möjligt. Det är den vanligaste rekommendationen i litteraturen. Men detta går inte att tillämpa på alla patienter. De flesta patienter uppnår vuxen ålder, så relaxantia kan behövas
 - Utnyttja den muskelrelaxerande effekten i t.ex. sevofluran eller andra anestesimedel.
- Fundera på vilken typ av CMS det är –sannolikt varierar känsligheten eller resistensen för relaxantia mellan olika diagnoserna.
- Rokuronium Om det skall användas.
 - Intubera med rokuronium liten dos, vid de flesta diagnoser. Råd i litteraturen saknas
 - Lämplig dosering av muskelrelaxantia är okänd.
 - En artikel från 1970 rapporterar 1/10 dos kurare då det användes till barn med myastenia gravis
 - Undantag är sannolikt patienter med acetylkolinreceptorbrist, där icke depolariserande relaxantia nog har ringa eller ingen effekt då receptorn saknas.
 - Suxametonium (Celokurin®) där saknas litteratur. Säkrast att avstå.
 - Suxametonium fungerar bra vid ”vanlig” myastenia gravis men patofysiologin vid CMS kan vara annorlunda.
- Reversera alltid.
 - Använd sugammadex.
 - Använd **inte** neostigmin.
- Ytanestesi kan vara till hjälp vid intubation. Använd lokalanestesi av amidtyp.
- Hur TOF monitorering uppför sig är okänt.
 - Använd TOF men hur svaren ser ut är inte känt. Testa inte för ofta, då det sannolikt kan ge ”uttrötning” med otillförlitliga svar. Komplettera **alltid** med klinisk bedömning vid väckning.

Råd för reintubation efter reversering med sugammadex.

Tidintervall för när det är möjligt att använda av rokuronium efter användandet av sugammadex (upp till 4mg/kg sugammadex).

Kortaste tidsintervall tills rokuronium kan ges <u>efter</u> reversering med sugammadex. (max 4mg/kg)	Dos rokuronium
5 minuter	1,2 mg/kg
4 timmar	0,6 mg/kg
24 timmar om sugammadex (Bridion®) 16 mg/kg har givits	

Anslagstiden för rokuronium kan i denna situation vara förlängd upp till 4 minuter och durationen kan vara förkortad till 15 minuter.

Om det är indikation för muskelrelaxation innan angivet tidsintervall bör annat ickesteroidalt relaxantium användas, förslagsvis atrakurium.

Anslagstiden för suxametonium (Celokurin®) är förlängd i detta sammanhang och är inte lämpligt i denna patientgrupp.

Dessa råd baseras på information från EMA (Europeiska läkemedelsmyndigheten).

Observera information hur patienter med neuromuskulära sjukdomar reagerar finns inte.

Referens, EMA,

Regionalanestesi

Är ett gott val när det är möjligt. Använd gängse lokalanestetika av amidtyp.

Vid påtaglig muskelsvaghet undvik höga blockader då de kan riskera att påverka n. frenikus och andningen (epidural, spinaler och plexus brachialis interscalenus supraklavikulära)

Referens Batra, Dalal, Fonkalsrud. McBeth, Telford

Allmänt

- Hålla patienten normoterm
- Undvik elektrolytstörningar

Postoperativ vård

Lämpar sig inte för snabbspår. Finns ingen litteratur om postoperativ vård.

Försiktighet, observans och tid. Vårdavdelningen skall vara välinformerad innan patienten förflyttas.

Dagkirurgi

Individuell bedömning av anestesilog. Bör ske efter individuellt bedömning och på operationsavdelning med alla dess resurser.

Sedering

Individuell bedömning. Skall göras under anesthesiologs ansvar. Se ovan.

Graviditet obstetrik

Allmänt

Planering av vården under graviditet och förlossning bör göras tidigt i graviditeten av obstetriker, anesthesilog, neurolog och barnneurolog. Det finns autosomalt dominant nedärvning för vissa diagnoser (se tabell Översikt) och i de fallen är det påtaglig risk att barnet kan ha samma sjukdom.

Förlossning bör helst ske på sjukhus där det finns neonatal intensivvård, neurolog, neonatolog, anesthesilog.

Individuell bedömning. Information skall vara tillgänglig för alla inklusive patienten.

Mediciner:

Tidigt ställningstagande i graviditeten till om och vilken medicinering patienten skall ha. Utsättande kan innebära allvarlig försämring av moderns tillstånd. Risk/nytta bedömning måste göras i varje enskilt fall.

Ökad graviditetsrisker

Det är vanligt att patienter med CMS försämras under graviditet men, förbättras oftast post partum.

I en studie 8 kvinnor med CMS med 17 graviditeter, så fann man: försämring hos 6 kvinnor, alla utom en återhämtade sig helt. Hos två av kvinnorna ställdes diagnosen undet graviditeten. Förlossningssätt: 13 partus normalis. 3 instrumentella förlossningar och ett sektio. Ett barn uppvisade allvarliga symptom på neonatal CMS. En mamma utvecklade symptom med andningssvikt och krävde tre dagar post partum intensivvård med fyra dagars respiratorbehandling.

MgSO₄

MgSO₄ kan ge muskelsvaghet med risk för andningssvikt/-stillestånd. Risken är särskilt uttalad för patienter med ärftliga muskelsjukdomar. Andningssvikt kan då uppträda även vid terapeutiska koncentrationer av Mg²⁺. Vid CMS är risken sannolikt stor och bör ha diskuterats med neurolog tidigt.

Om intravenös MgSO₄-terapi ges vid eklampsi, preeklampsi, HELLP och prematur neuroprotektion skall patienten övervakas kontinuerligt.

Referens Hans, Hemmings

Ökad förlossningsrisker

Okänt. Men sannolikt ökad risk för muskulär trötthet i slutet av förlossning.

Anestesi förlossning

En tidig epidural för att reducera stresspåslag rekommenderas i vissa artiklar.

Anestesi kejsarsnitt

- Spinal eller top-up EDA om möjligt.
- Ha en plan även för sektio i generell anestesi. Om sådan plan saknas, använd propofol och mindre dos rocuron. Reversera med sugammadex.

Referens Eymard, Servais, Terblanche, Tsurane, Wadwekar

Intensivvård

Isofluransedering under respiratorbehandling är beskrivet i ett fall. I.ö. saknas litteratur.

Referens McBeth

Blödning/Transfusion/Koagulation

Blödning

Inget känt. Använd gängse rutiner

Transfusion

Inget känt. Använd gängse rutiner

Koagulation

Inget känt. Använd gängse rutiner.

Referenser

- **Abicht A** et al. Congenital Myasthenic Syndromes Overview. 2003 May 9 [updated 2021 Dec 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>
- **Batra Y K** et al. Sevoflurane for trans-sternal thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Card Anaesth*. 1999 Jul;2(2):44-7.
- **Dalal** et al. Congenital myasthenia gravis and minor surgical procedures. A review with two case reports. *Anaesthesia* . 1972 Jan;27(1):61-5
- **Dilena** et al. Congenital myasthenic syndrome due to choline acetyltransferase mutations in infants: clinical suspicion and comprehensive electrophysiological assessment are important for early diagnosis. *J Child Neurol*. 2014 Mar;29(3):389-93
- **EMA** Summary of product characteristics European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>.
- **Emura, M** et al. [Anesthetic management of scoliosis surgery for a patient with congenital myasthenic syndrome] [Article in Japanese] *Masui* . 2014 Aug;63(8):911-4. Abstract på engelska.
- **Engel** et al. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):420-34.
- **Evoli** er al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1412(1):82-89.
- **Eymard** et al. [Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy--The French National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Feb;169 Suppl 1:S45-55
- **Farmakidis** et al. Congenital Myasthenic Syndromes: a Clinical and Treatment Approach *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Jul 21;20(9):36
- **Finsterer J**. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* . 2019 Feb 26;14(1):57.
- **Fonkalsrud** et al. Thymectomy for myasthenia gravis in children. *J Pediatr Surg*. 1970 Apr;5(2):157-65
- **Hans G** et al. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. Randomized Controlled Trial *Eur J Anaesthesiol* . 2012 Feb;29(2):95-9
- **Hemmings H Jr, EganTD**. Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Foundations and Clinical application. Elsevier Saunders 2013 sid 606-607
- **Lee M** et al. Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1412(1):129-136.
- **Legay C** Congenital myasthenic syndromes with acetylcholinesterase deficiency, the pathophysiological mechanisms *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Feb;1413(1):104-110.
- **Lorenzoni** et al. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol*. 2012 Mar;46(3):141-8
- **Mallory** et al. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea. *Pediatr Neurol*. 2009 Jul;41(1):42-5.
- **Mathew** et al. Airway management in Escobar syndrome: A formidable challenge. *Indian J Anaesth*. 2013 Nov;57(6):603-5.
- **McBeth** et al. Isoflurane for sedation in a case of congenital myasthenia gravis. *Br J Anaesth*. 1996 Nov;77(5):672-4
- **Medline plus** Escobar <https://medlineplus.gov/genetics/condition/multiple-ptyerygium-syndrome/>
- **Mathew** et al Airway management in Escobar syndrome: A formidable challenge *Indian J Anaesth*. 2013 Nov-Dec; 57(6): 603–605.
- **Narayanawami** et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122
- **Rodolico** et al. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Front Neurol*. 2020 Jul 23;11:660.
- **Servais** et al. Pregnancy in congenital myasthenic syndrome. *J Neurol*. 2013 Mar;260(3):815-9.
- **Siddiqui M** et al Escobar syndrome. *Paediatr Anaesth* . 2004 Sep;14(9):799-800
- **Socialstyrelsen sällsynta diagnoser** <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/kongenital-myasteni/> Nedladdat 20210925
- **Telford** et al. The myasthenic syndrome: anaesthesia in a patient treated with 3.4 diaminopyridine. *Br J Anaesth*. 1990 Mar;64(3):363-6. doi: 10.1093/bja/64.3.363

- **Terblanche** et al. Obstetric and anesthetic management of severe congenital myasthenia syndrome. *Anesth Analg.* 2008 Oct;107(4):1313-5.
- **Thompson** et al. A nomenclature and classification for the congenital myasthenic syndromes: preparing for FAIR data in the genomic era. *Orphanet J Rare Dis* . 2018 Nov 26;13(1):211.
- **Tsurane** et al. Management of labor and delivery in myasthenia gravis: A new protocol. *J Obstet Gynaecol Res* . 2019 May;45(5):974-980
- **Wadwekar** et al. Pregnancy-associated respiratory failure in muscle specific kinase congenital myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* . 2019 Apr;59(4):E24-E26.
- **Wargon I** et al. Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic syndrome caused by COLQ mutations. *Neuromuscul Disord.* 2012 Apr;22(4):318-24

Tabell Gener i vilka mutationer kan orsaka kongential myasteni

CHAT	Cholin acetyltransferase
COLQ	Endplate acetylcholinesterase deficiency
LAMB2	Laminin b2 chain
CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE	Acetylcholine receptor deficiency without kinetic abnormality
	Primary kinetic abnormality of the acetylcholine receptor.
CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE	SLOW channel syndrome
CHRNA, CHRND, CHRNE	FAST Channel syndrome
	Defects of the acetylcholine receptor complex
RAPSN	Rapsyn deficiency
DOK7	Dok-7 deficiency
MUSK	MuSK deficiency
SCN4A	Voltage-gated sodium channel
AGRN	Agrin deficiency
GFPT1	With tubular aggregates
CHRNG	Escobar syndrome
PLEC1	Plectin deficiency

Tabell Försiktighet med farmaka

Detta är en tabell baserad på råd i en consensus guide för myastenia gravis 2020. Det finns ingen information för kongenital myastenier (CMS) men man får anta att dessa råd även gäller CMS med undantag för t.ex klorokin som kan användas som terapeutisk läkemedel vid vissa typer av CMS.

Det finns i stort sett inga absoluta kontraindikationer utan en individuell bedömning måste göras i varje enskilt fall. Ett exempel: Magnesium kan ha en stark indikation vid t.ex. preeklampsi. Om det används krävs noggrant övervägande observans och beredskap för andningsdepression.

MG= Myastenia gravis CMS=Congenital Myasthenic Syndromes

LÄKEMEDEL	
Aminoglycoside antibiotics	Kan försämra MG . Använd med försiktighet om alternativ saknas.
Beta-blockare	Kan försämra MG. Använd med försiktighet
Botulinum toxin	Presynaptisk blockerare, Undvik.
Klorokin	Är terapeutika vid vissa CMS men försämrar vid andra typer av CMS.
Steroider	Kan vara terapeutiskt, men orsaka initial försämring. Observans.
Desferoxamin	Kan förvärra MG.
Penicillamin	Starkt korrelerat till försämring av myastena symptom.
Fluorokinoloner	Används med försiktighet. FDA (USA) har sk "black box warning". Undvik om möjligt. Observans
"Immun check inhibitors" t.ex ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab	Kan precipitera och förvärra MG.
Jod- innehållande röntgenkontrast	Moderna kontrastmedel är säkrare. Informera och observera pat.
Macrolider t.ex. erytromycin	Kan förvärra myotona symptom. Använd med försiktighet.
Magnesium	Potentiellt farligt. Använd endast efter mycket noggrant övervägande när det är absolut nödvändigt. Observans och beredskap för andningspåverkan och muskelsvaghet.
Prokainamid	Kan förvärra MG. Försiktighet
Statiner	Kan försämra myotona symptom i sällsynta fall. Övervaka noggrant initialt.
Telitromycin	Avregistrerat antibiotikum. <u>Absolut</u> kontraindicerat vid myasteni
Vaccin	Individuell bedömning

Referens

Narayanaswami et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122