



PARAMYOTONIA CONGENITA (PMC) & HYPERKALEMISK PERIODISK PARALYS (HyperPP)

Andra namn:

Hyperkalemisk periodisk paralys Adynamia episodica hereditaria, Familial hyperPP, Familial hyperkalemic periodic paralysis, Gamstorps disease, Gamstorps episodic adynamy, HYPP, HyperKPP, Hyperkalemic PP, Primary hyperPP, Primary hyperkalemic periodic paralysis

Paramyotonia congenita von Eulenbergs sjukdom

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

Detta är inte ett vårdprogram baserat 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

PMC och HyperPP är ärftliga sjukdomar med attackvis påkommen muskelstelhet och/eller muskelsvaghet/paralys. Symptomen kan vara myotoni och/eller paralys och är överlappande mellan de två diagnoserna.

Prevalens 5/1 000 000

Innehåll	
PMC och HyperPP	1
AKUTSIDA	2
Klinik	3
Farmakologiska farligheter	3
Periop risker och preop bedömning	4
Peroperativ handläggning	4
Generell anestesi	6
Regional anestesi	7
Postoperativ vård	7
Dagkirurgi	7
Sedering	7
Graviditet obstetrik	7
Anestesi kejsarsnitt	8
Intensivvård	8
Blödning/Transfusion/Koagulation	9
Diagnosnummer	9
Referenser	9

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

AKUTSIDA

PARAMYOTONIA CONGENITA (PMC) & HYPERKALEMISK PERODISK PARALYS (HYPER-PP)

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

Symtom

- PMC och HyperPP är ärftliga överlappande sjukdomar med attackvis påkommande muskelstelhet och/eller muskelsvaghet/paralys som kan drabba andningsmuskulaturen.
- Triggande faktorer: Kyla, muskelarbete, kalium.

Anestesi

Målsättning

- Normokalemi, normotermi. Monitorera kalium.
- Glukoslösning utan kalium men med natriumtillsats.

Induktion

- Propofol/tiopental

Underhåll

- Opioider, propofol, Lustgas om inga andra kontraindikationer förekommer. Desfluran/isofluran/sevofluran kan användas om patienten inte har rabdomyolys.

Relaxation

- Rokuronium. Reversera med sugammadex (Bridion®).
- Använd **inte** suxameton (Celokurin®) kan t.ex utlösa en myotoniattack

Regionalanestesi

- Inga kontraindikationer. Ca 30% upplever nedsatt effekt av lokalanestetika.

Förlossning och sektion

- **Normokalemi.** Monitorera kalium **Normotermi.** Håll mor och barn normoterma.
- Epidural går bra. Lustgas går bra.
- Sektion: spinal. Vid generell anestesi RSI intubation med rokuronium.

Anteckningar

Klinik

Attacker av myotoni respektive muskelsvaghet, mest uttalat i armar ansikte tunga, men som också kan drabba andningsmuskler och nedre delen av kroppen.

Symptomtriggande faktorer t.ex.

- Kyla är en stark triggande faktor.
- Muskelarbete
- Kraftfullt muskelarbete följt av vila (= paramyotoni).
- Kalium

Symptomdebut vanligen i tidig barndom. Symptom kan vara allt från mycket allvarliga till lindriga symptom endast under graviditet. Symptomdebut i samband med graviditet eller anestesi förekommer. Det förekommer att sjukdomen orsakar inspiratorisk stridor hos spädbarn som ärvt sjukdomen. (SNEL Severe Neonatal Episodic Laryngospasm).

Mexiletin har i kontrollerade studier visats ha symptomatisk effekt på myotona symptom icke-dystrof myotoni.

Mexiletin är en ”*orphan drug*” och ett licenspreparat. Andra farmaka som används är lamotrigin och karbamazepin. Alla dessa läkemedel används för att förebygga/minska förekomsten av myotoni, inte för att behandla myotoni akut.

Någon bevisad behandling för uppkommen myotoni finns inte. Dantrolen kan provas vid myoton kris.

Referens Socialstyrelsen, Genetics home reference-PMC, Genetics home reference-HyperPP, Jitpimolmard, Orphanet, Ritter, Stunnenberg, Sutterlin, Yong

Genetik

Orsakas av mutation i SCN4A som är genen för en Na⁺ kanal. Autosomalt dominant nedärvt.

Referens Socialstyrelsen

Patofysiologi

Symptomen orsakas av att natriumkanalen inte stängs tillräckligt snabbt vid relaxation och natriumjoner fortsätter därför att strömma in i muskelcellen. Det gör att muskeln blir irritabel och stel (myoton) och sedan oretbar och förlamad. Samtidigt strömmar kalium ut ur cellen och kalium i blodet stiger.

Referens Suetterlin

Farmakologiska farligheter

Suxametonium (Celokurin®) är absolut kontraindicerat

- Suxametonium ger kaliumstegring som kan trigga paralys eller arrytmi.
- Suxametonium kan också orsaka masseterspasm.

Kalium intravenöst

Försiktighet. Följ K⁺.

Observans om patienten står på läkemedel som kan höja kalium

Exempel: ACE hämmare, ARB och kaliumsparande diuretika.

Observans om patienten står på läkemedel som kan utlösa myotoni

Adrenalin, betaagonister, propranolol, neostigmin.

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⁺. Fallbeskrivningar för dessa diagnoser saknas. MgSO₄ per os är **inte** förenat med risk.

Referens Dunø Hans, Hemmings

Perioperativa risker och preoperativ bedömning

Typisk kirurgi/annan orsak till anestesi

Okänt. Sannolikt samma som normalpopulation

Risker

- Allvarlig paralys utlöst under narkos. Rapporter finns om paralys som varat i flera timmar efter anestesiens avslut. Patienten kan vara totalt paralytiskt (HyperPP) och te sig djupt medvetlös vid anestesiavslut, samtidigt som hjärnan är helt vaken.
- Rapporter om myotona reaktioner vid PMC saknas men patofysiologiska förutsättningar finns.
- Hyperkalemisk arrytmi.

Referens Bandschapp, Miller

Preoperativ bedömning

Noggrann anamnes. Gärna bedömning i samråd med neurolog.

Utlösande faktorer? Attackfrekvens? Vilken typ av attacker?

Anestesiologen är expert på anestesi och intensivvård men behöver inte vara det på ovanliga sjukdomar. Läs på och kom ihåg att patienten ofta har god kunskap i ämnet – ta till vara på det.

Lab

Hb	CK
Na ⁺	Myoglobin
K ⁺	EKG
Ca ²⁺	Mg ²⁺
Cl ⁻	Generös indikation på övrig provtagning

Perioperativ handläggning

Målsättning

- Normotermi
- Normokalemi
- Lugnt och tyst på salen. Höga ljud och stress kan hos vissa patienter utlösa symptom.

Premedicinering/preoperativa förberedelse

Undvika kända triggande faktorer dagen innan anestesi t.ex mat med mycket kalium, alkohol eller fysiskt arbete.

Kolhydratrik föda och diuretika kan användas preoperativt för minska risken för hyperkalemi. Diskutera med patienten vad som triggas symptom.

Premedicinering efter individuell bedömning.

Referenser Bandschapp, Miller

Specifika anestesirisker - Paralys respektive Myotoni

Paralys utlöst under anestesi är väl beskrivet. Reaktionen kan vara timmar in i det postoperativa förloppet. Sannolikt ingen stor risk för myoton reaktion vid PMC men fysiologiska förutsättningar finns. Kom ihåg att myotoni inte kan brytas med muskerelaxantia. Användande av monopolar diatermi med elektriskt fält över andningsmuskulaturen är ett överlagt beslut; fysikaliskt och fysiologiskt finns förutsättningar för myoton reaktion.

Störst risk för symptomutveckling (myotoni eller paralys) om $K > 5 \text{ mmol/L}$ eller stegring $> 1.5 \text{ mmol/L}$ per timme.

Behandling vid paralytisk reaktion

- Håll patienten sederad/sövd och smärtfri tills paralysen är över.

Myoton reaktion

Det finns inga rapporter om myotoni utlöst under anestesi vid PMC, men myotoni är ett sjukdomssymptom. **Om myoton reaktion skulle uppstå finns utförlig information i råden för myotonia congenita.**

Referenser Bandschapp, Genetic Home reference Miller, Parness, www.hkpp.org

Monitorering under anestesi

- Monitorera kalium under anestesin oavsett generell eller regional anestesi, möjligen med undantag för mycket korta ingrepp. Håll kalium normalt.
 - Om kalium stiger komplettera med glukos + insulin och vid behov komplettera med andra metoder att sänka kalium.
- Monitorera blodsocker.
- Monitorera temperatur. Mät centralt (esofagus, CVK, blåsa, rektum). Låg temperatur och shivering ökar risken för myotoni/paralys. Öron eller hudtemp är inte tillräckligt tillförlitligt.
 - Vid mycket korta ingrepp där temperatursänkning är osannolik, så kan örontermometer användas.
- Använd vätskevärmare
- Neuromuskulär monitorering. TOF skall användas om relaxantia används. Testa inte TOF för frekvent då detta i sig sannolikt kan utlösa en myotoni och resultaten blir svårtolkade
- Standardmonitorering och övrigt efter behov.

Referens Niven

Generell anestesi

Målsättning

- Normokalemi, normoglykemi
- Normotermi

Intravenösa vätskor

Ha en kaliumfri buffrad glukoslösning gående peroperativt.

Induktion

Propofol. Tiopental går också.

Intubation/Relaxation/Reversering

Intubation

Anatomiskt sett finns ingen ökad risk för svår intubation.

Anestesi underhåll

- Total intravenös anestesi.
- Lustgas går bra.
- Ingen koppling till malign hypertermi känslighet. Desfluran/isofluran/Sevofluran kan användas förutsatt att patienten inte har rabdomyolys.

Referens Parness

Relaxation

- Rokuronium
- Suxametonium kontraindicerat.
 - Kan orsaka masseterspasm och arytmier orsakade av kaliumstegring

Reversering

- Sugammadex (Bridion®). Neostigmin kan utlösa myotoni.
- Nervstimulator skall inte användas alltför frekvent vid PMC då den elektriska stimuleringen i sig, kan utlösa en myotoni som kan tolkas som att patienten är reverserad.
- Neuromuskulär monitorering inte är lika tillförlitligt som hos friska patienter, så komplettera med klinisk bedömning av reverseringen.

Råd vid reintubation efter reversering med sugammadex.

Tidsintervall 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 atracurium.

Anslagstiden för suxametonium är förlängd i detta sammanhang och är inte lämpligt i denna patientgrupp.

Dessa råd baseras på information från EMA (Europeiska läkemedelsmyndigheten). Observera att information hur patienter med neuromuskulära sjukdomar reagerar finns inte.

Referens EMA, Bandschapp, Parness

Regional anestesi

- Regionalanestesi är ett bra val.
- En del patienter rapporterar dålig effekt av lokalanestetika. Rapporter om förlängd effekt förekommer förekommer för PMC.
- Monitorera temperatur och kalium även vid regionalanestesi. Varma vätskor.
- Notera att regional anestesi **inte** är en garanti för en komplikationsfri anestesi utan myotoni eller paralys. Bägge symptomen kan uppstå även vid regionalanestesi.

Referens Rayan

Postoperativ vård

- Patienter med denna typ av ovanlig diagnos lämpar sig inte för ”snabbspår”.
- Håll patienten normoterm. Förebygg shivering.
- Patienten skall vara normoterm, normokalem, utan muskelsymptom och helt stabil innan transport till vårdavdelning (vissa författare förespråkar övernattnig).
- Avdelningen skall vara väl informerad om diagnosen och åtgärder vid paralys /myotoni.
- Patienterna har inte någon ökad känslighet för den andningsdeprimerande effekten i opioider eller andra läkemedel.

Referens Baughn

Dagkirurgi

Individuell bedömning. Ingrepp bör ske på operationsavdelning med alla dess resurser.

Sedering

Skall ske under anestesilog's ansvar och med övervakning, kunskap och utrustning att hantera en paralys respektive myotoni.

Graviditet obstetrik

Allmänt

En multidisciplinär plan för förlossning bör göras i god tid i samarbete mellan obstetriker, neurolog och anestesilog och förslagsvis också neonatolog/barnneurolog. Planen skall vara känd för förlossningen, anesthesiavdelningen och patienten.

Ökade graviditetsrisker

Majoriteten av patienter försämras under graviditet, med återhämtning vanligen inom några månader. Inte sällan upptäcks sjukdomen under graviditet/förlossning.

Referenser Morton, Yong

Ökade förlossningsrisker

Diagnosen i sig är ingen indikation för sektio.

- Monitorera kalium och övriga elektrolyter regelbundet. Håll kalium och övriga elektrolyter normala.
- Observans om MgSO₄ ges.
- Monitorera temperaturen regelbundet. Håll patienten normoterm
- Exempel på faktorer som kan utlösa myoton reaktion under förlossning är; värkarbetet i sig, shivering och smärtsamma injektioner.
- En fallrapport där steroider, som gavs i samband med förlossning, ökade K⁺ till 7,6. Fenomenet uppträdde vid nästa graviditet. Då diagnostiserades HyperPP.
- Adrenalin och beta-agonister kan utlösa en myotoni. En författare rekommenderar att använda nitroglycerin i stället för terbutalin. Metergin har rapporterats kunna orsaka ihållande muskelstelhet. Allt baserat på enstaka fallbeskrivningar.
- Håll mor och barn varma/normoterma postpartum. Kyla/shivering kan utlösa myotoni
 - Spädbarn med mutationer i SCN4 kan reagera med laryngospasm och stridor. Se dokument om SNEL (Severe Neonatal Episodic Laryngospasm)
Referenser Morton, Rayan, Young

MgSO₄

MgSO₄ intravenöst 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 indikation för intravenös MgSO₄-terapi som eklampsi, preeklampsi, HELLP och prematur neuroprotektion skall patienten övervakas kontinuerligt.

Om en patient har symptom på begynnande eller pågående paralis så är risken stor att MgSO₄ förvärrar paralysen. Effektiv behandling för symptomen saknas.

Referens Hans, Hemmings

Förlossningsanalogesi

- Epidural är ett gott val.
- Lustgas går bra.

Anestesi kejsarsnitt

Regional anestesi är förstahandsval. Spinal alternativt. top up förlossnings-EDA

Generell anestesi RSI intubation med rokuronium.

Referenser: Basu, Dunø, Gorthi, Looi, Rayan, Snyder Yong

Intensivvård

Litteratur saknas. Omhändertagandet bör baseras kliniska symptom och på de specifika patofysiologiska mekanismerna som är kända.

Transfusion/Koagulation

Blödning

Inget känt om ökad blödningsbenägenhet.

Transfusion

Om massiv blödning förväntas, är det tänkbart att kalium stiger på ett sätt som kan utlösa en myotoni. Diskutera med blodcentralen i god tid.

Referens Baughn part 2

Koagulation/Antikoagulation

Inget känt. Enligt gängse rutiner.

Diagnosnummer

ICD-10 SE nummer		G72.3 HyperPP G 71.1 PMC	https://www.socialstyrelsen.se
OMIM nummer	#170500 HyperPP #168300 PMC	OMIM är en genetisk databas med klinisk information	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
ORPHA nr	ORPHA:682 HyperPP ORPHA:684 P;C	Orphanet är en databas över sällsynta sjukdomar	www.https://www.orpha.net

Referenser

- **Bandschapp O** et al. Pathophysiologic and anesthetic considerations for patients with myotonia congenita or periodic paralysis. *Paediatr Anaesth.* 2013 Sep;23(9):824-33
- **Baughn et al.** Anaesthesia and peri-operative care in the primary Periodic Paralysis Disorders Part 2 Practical guidelines. <https://hkpp.org/node/181>
- **Dunø M** et al. Myotonia Congenita <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1355> (updated 2021 Feb 25).
- **EMA** Summary of product characteristics European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bridion>. Uppdaterat 2022-01-02
- **Genetics Home reference** hyperkalemic-periodic-paralysis <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hyperkalemic-periodic-paralysis>
- **Genetics Home reference** paramyotonia congenita <https://medlineplus.gov/genetics/condition/myotonia-congenita/>
- **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 HC Egans TD** Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Foundations and Clinical
- **Jitpimolmard et al.** Treatment Updates for Neuromuscular Channelopathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(10):34
- **Morton.** Myotonic disorders and pregnancy. *Obstet Med.* 2020 Mar;13(1):14-19
- **Miller** Åttonde upplagan sidorna 1310 -1311
- **Orphanet** Orpha nr #684, #682 www.orphanet.net
- **Parness J et al.** The myotonias and susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 2009 Oct;109(4):1054-64
- **Rayan DLR et al** Managing pregnancy and anaesthetics in patients with skeletal muscle channelopathies *Neuromuscul Disord.* 2020 May 28;S0960-8966(20)30123-1.
- **Ritter et al.** Treatment of SCN4A-induced myotonic crisis. *Muscle Nerve.* 2021 Jun;63(6):E59-E61.
- **Socialstyrelsen sällsynta diagnoser** paramyotonia congenita och Hyperkalemisk periodisk paralyt. <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/hyperkalemisk-periodisk-paralyt-och-paramyotonia-congenita/>

- **Stunnenberg** et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias
Muscle Nerve 2020 Oct;62(4):430-444
- **Suetterlin** K et al. Muscle channelopathies: recent advances in genetics, pathophysiology and therapy.
Curr Opin Neurol. 2014 Oct;27(5):583-90
- **Yong** , et al. *BMJ Case Rep* 2018. doi:10.1136/bcr-2017-223588.