



Utredning av neuromuskulär transmissionsrubbing

Klinisk diagnostik

Neurofysiologens roll

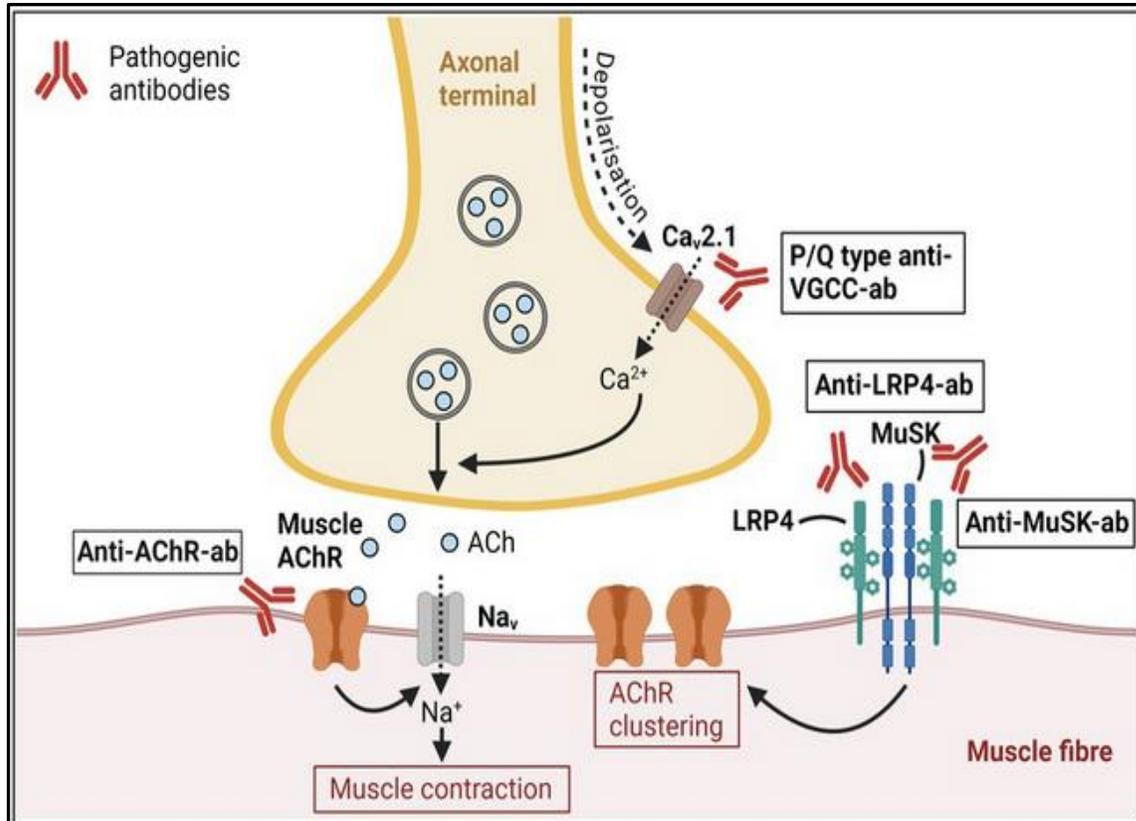
Rayomand Press
Neurologiska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset

Innehåll

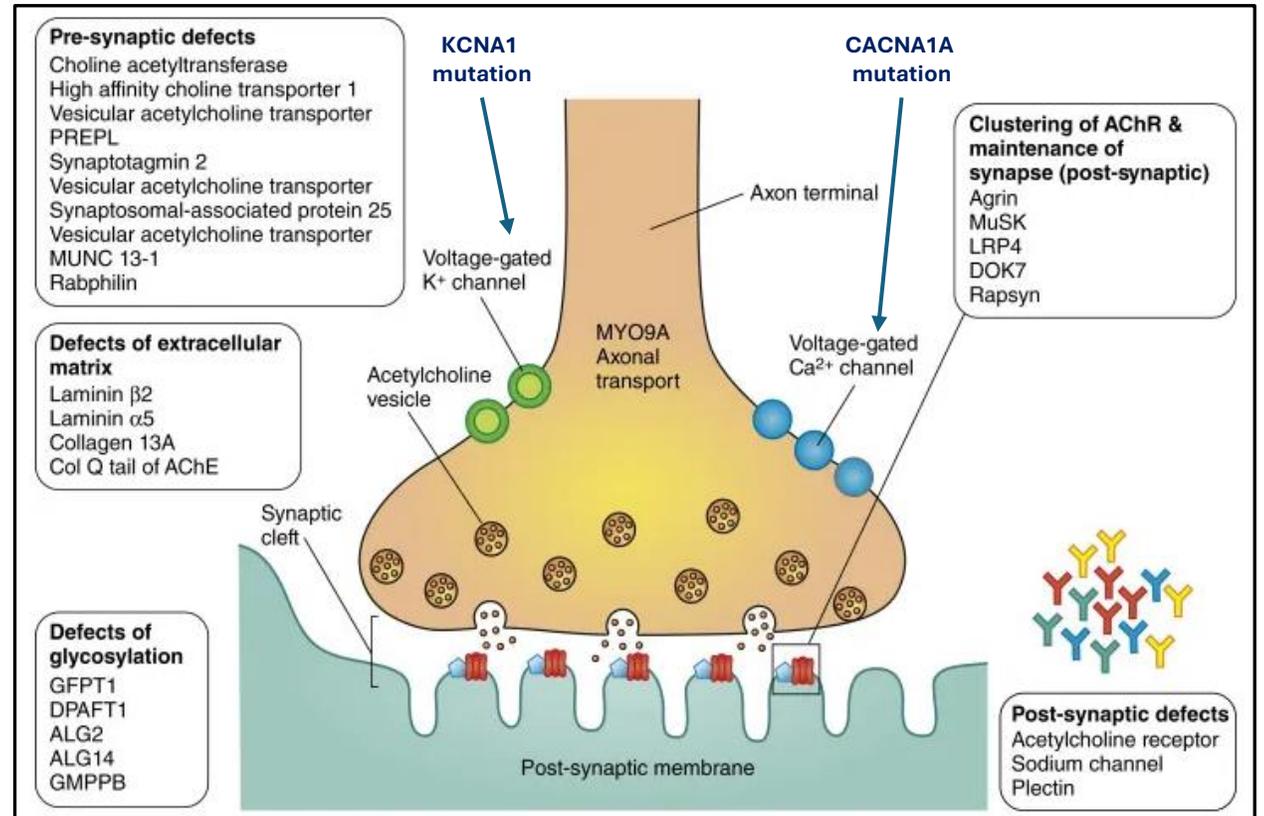
- **Hur diagnostisera postsynaptisk autoimmun neuromuskulär transmissionsstörning**
- **Diagnostiska utmaningar för myastenia gravis (MG)**
- **Hur bra är våra diagnostiska redskap för MG**
- **Internationella diagnosalgoritmer**
- **Behövs SF-EMG i samtliga fall med MG frågeställning?**

Cellulära och molekylära komponenter av neuromuskulär transmission

Autoimmun



Genetisk (kongenital)



Diagnostik av Myastenia Gravis

Klinisk bild

Muskulär uttröttbarhet, okulärt +/- bulbärt +/- extremiteter

Antikroppsdiagnostik

AChR, MuSK, LRP4, titin

Neurofysiologi

RNS +/- SF-EMG

Funktionella tester

Edrofonium, istest

Imaging: Tymus

Klassificering

- Okulär
- Bulbär
- Generaliserad

- Sero-pos myasteni
- Sero-neg myasteni

- De Novo MG
- Sekundär MG: tymom, immune-checkpointhämmare

- Early-onset myasteni (EOMG)
- Late-onset myasteni (LOMG)

Differentialdiagnoser till autoimmun MG

A] Övriga NM transmissionsstörningar

Botox behandling, botulism, kongenitala myastena syndrom, LEMS

B] Muskelsvaghet ej orsakad av NM transmissionsstörning

-Okulära symtom

Mitokondriell myopati, muskeldystrofier (Dystrofia Myotonica-1, OCPMD), blefarochalasis, CNS sjukdom

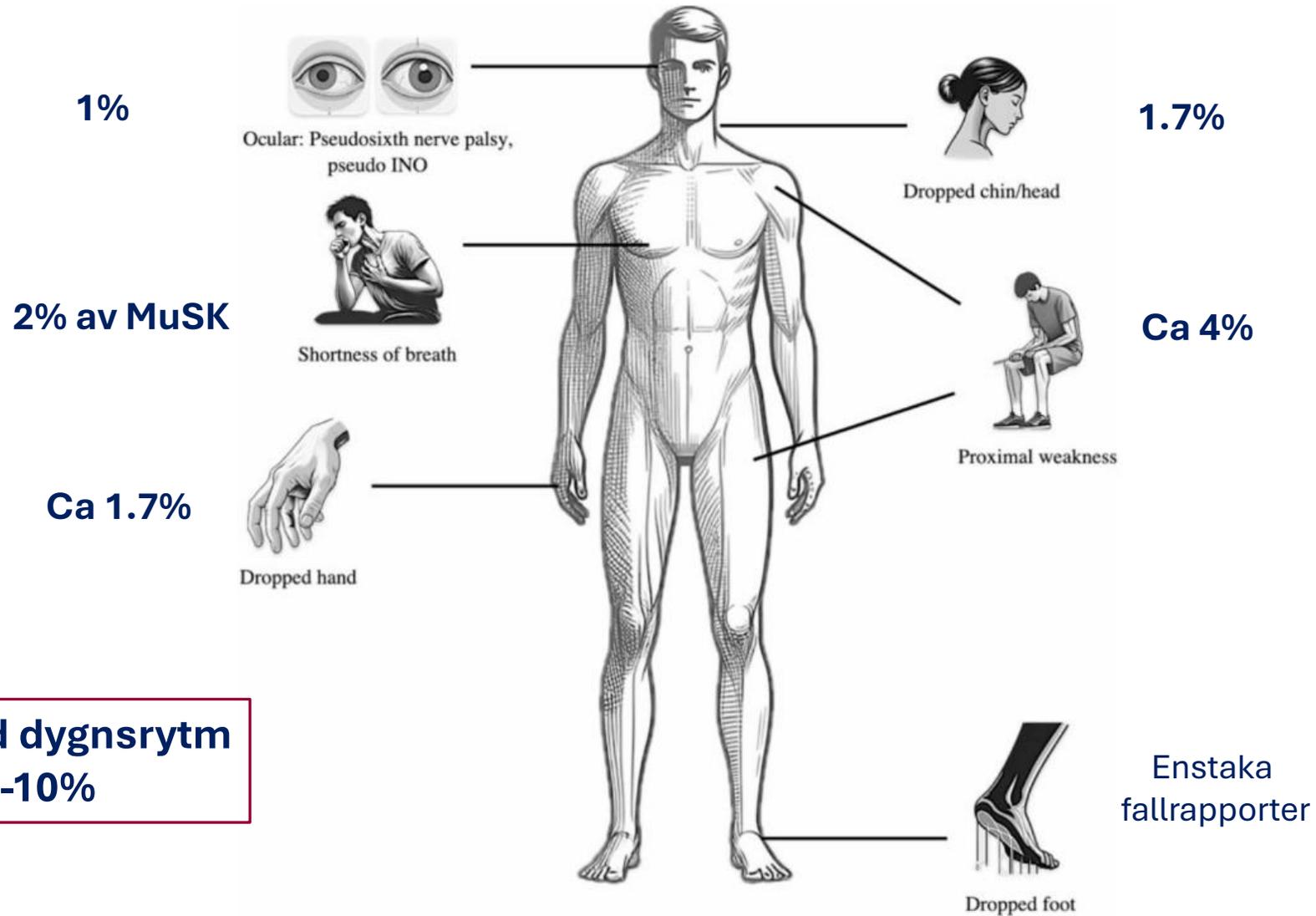
-Bulbära symtom

Motorneuronsjukdom (ALS, Kennedy, SMA), IBM, muskeldystrofier, motorik sjukdom (PSP,...), övriga CNS sjukdom

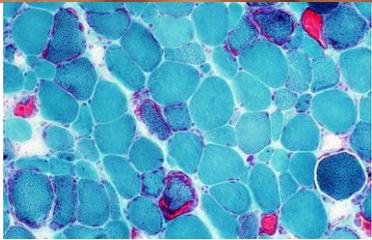
-Generaliserad muskelsvaghet

Förvärvade myopatier inkl myositer, arvetära myopatier, motorneuron sjukdomar

Ovanliga presentationer av autoimmun MG



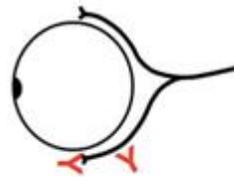
Mis-diagnosis av autoimmun MG



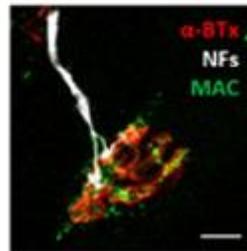
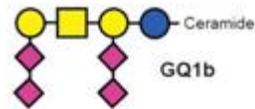
CPEO



Subakut debut av ptos, och senare även



MFS

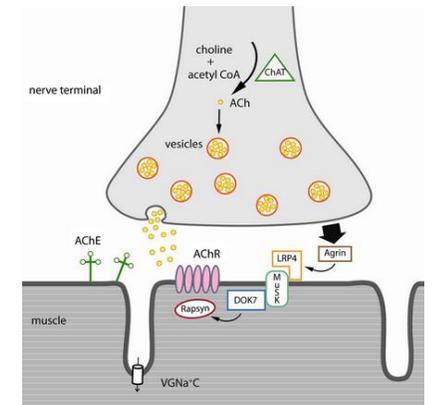


-Neuromuscular diseases- A case based approach-Van Doorn
-Rodella et al., Neurobiology of Disease, 2016



EMG: CMAP med korta durationer och låga amplituder
RNS: Dekrement

Dok7- CMS



ICNMD kongress 2014

Fallgropar med diagnostik av autoimmun myasteni

Överdiagnostik

- Botox
- Falskt pos AChR antikroppstitrar
- Patol SF-EMG vid neurogena tillstånd
- Kongenital myasteni feltolkas som autoimmun myasteni
- Pos Edrofoniumtest kört utan placebokontroll
- Is-test övertolkning

Underdiagnostik

- Atypiska presentationer utreds inte med antikroppsanalys, neurofys
- Sero-negativa fall utesluts om ej noga neurofysiologisk utredning
- Okulära symtom, med neg RNS
- Limb-Girdle fenotyp +/- myopatisk EMG, vid långtstående obehandlad MG, eller MuSK-MG

Vad är bästa metoden för diagnos av autoimmun myasteni

| | Okulär MG | Generaliserad MG |
|--------------------------------|-----------------|------------------|
| AChR antikroppar | | |
| Sensitivitet | 50-70% ↓ | 85-90% ↑ |
| Falsk pos (låg titer) | 1% | 1% |
| | | |
| MuSK antikroppar | | |
| Sensitivitet | <5% | 6-10% |
| Falsk pos | 0% | 0% |
| | | |
| RNS (dekrement >10%) | | |
| Sensitivitet | <50% (16-45%) ↓ | 80-100% ↑ |
| Specificitet | 94% ↑ | 97% ↑ |
| | | |
| SF-EMG | | |
| Sensitivitet | 75-95% ↑ | 92-99% ↑ |
| Specificitet | 70% ↓ | 70-80% ↓ |

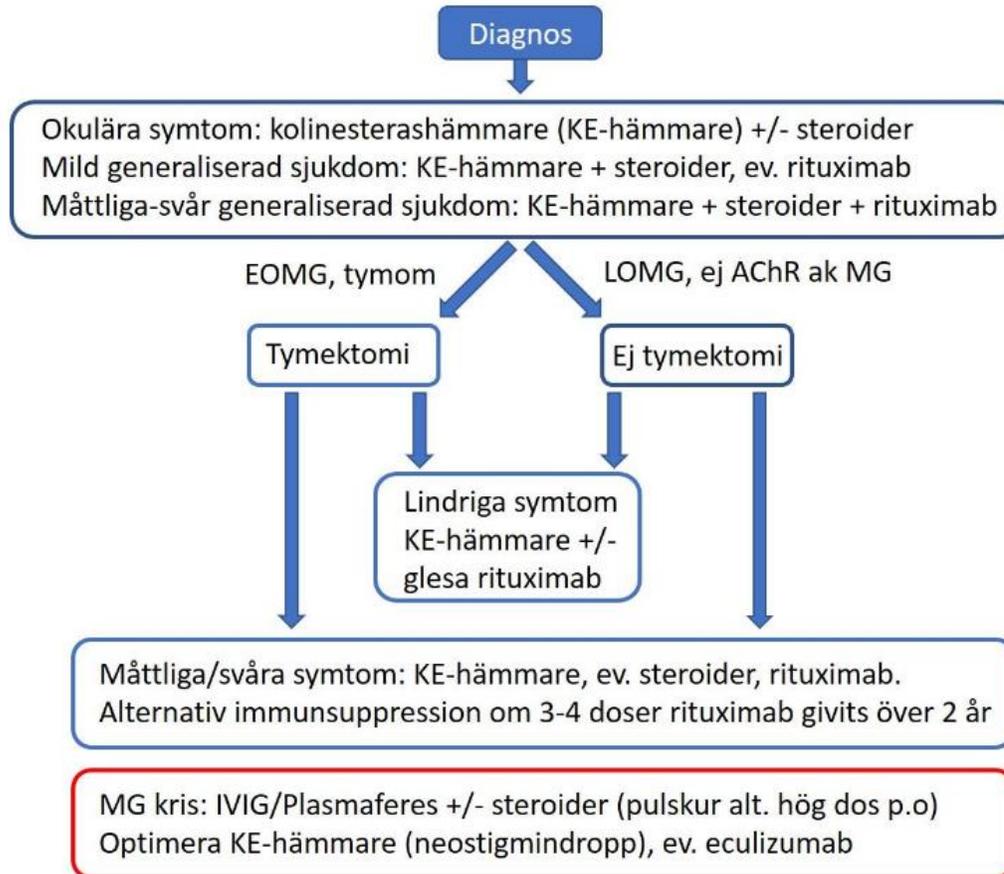
Diagnostic Performance of Three Serological Assays in Myasthenia Gravis: A Prospective Multicentre Study

Cuomo et al, Scand J Immunol, 2025

TABLE 1 | Anti-AChR and anti-MuSK antibodies detection in 78 enrolled patients with the three methods.

| Falskt pos risk | Method | MG | GMG | OMG | NOMG | Sensitivitet |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------|
| | AChR + MuSK ^a | <i>n</i> = 58 ^b | <i>n</i> = 34 | <i>n</i> = 24 | <i>n</i> = 20 | |
| Medel | <u>RIPA</u> | | | | | Högt |
| | Positive (> 0.5 nmol/L) | 82.7% (48/58) | 88.2% (30/34) | 75.0% (18/24) | 10.0% (2/20) | |
| | Negative | 17.2% (10/58) | 11.7% (4/34) | 25.0% (6/24) | 90.0% (18/20) | |
| Högt | <u>ELISA</u> | | | | | Högt |
| | Positive | 81.0% (47/58) | 91.1% (31/34) | 70.8% (17/24) | 15.0% (3/20) | |
| | Negative | 18.9% (11/58) | 8.8% (3/34) | 29.1% (7/24) | 85.0% (17/20) | |
| Lägst | <u>F-CBA (1:10)^c</u> | | | | | Högt |
| | Positive | 70.6% (41/58) | 82.3% (28/34) | 54.1% (13/24) | 5.0% (1/20) | |
| | Negative | 29.3% (17/58) | 17.6% (6/34) | 45.8% (11/24) | 95.0% (19/20) | |
| | <u>F-CBA (1:5)</u> | | | | | |
| | Positive | 75.8% (44/58) | 82.3% (28/34) | 66.6% (16/24) | 5.0% (1/20) | |
| | Negative | 24.1% (14/58) | 17.6% (6/34) | 33.3% (8/24) | 95.0% (19/20) | |

CBA = Cell-based assay *NOMG: Initial misstanke om MG, men annan slutdiagnos*



Nya terapier godkända av EMA

❑ Komplementhämmare (C5)

❖ Eculizumab

- Monoterapi för terapirefraktär sero-pos gMG

❖ Ravulizumab

❖ Zilucoplan

- Add-on för sero-pos gMG

❑ FcRn hämmare:

❖ Rozanolixizumab

Alternativ immunsuppression till rituximab: per orala immunosuppressiva, cyklofosfamid, eculizumab, efgartigimod, tocilizumab, kladribin, hematogen stamcellsbehandling.

Notera att bulbära symtom utöver påverkan på ögonmotorik räknas som generaliserad sjukdom.

EOMG = Early-onset Myasthenia gravis

LOMG = Late-onset Myasthenia gravis

Remissfråga från Neurofysiologen SU/S till SNEMA

Finns det behov av SF-EMG, hos patienter med en:

○ **typisk myasteni anamnes /status**

och som är

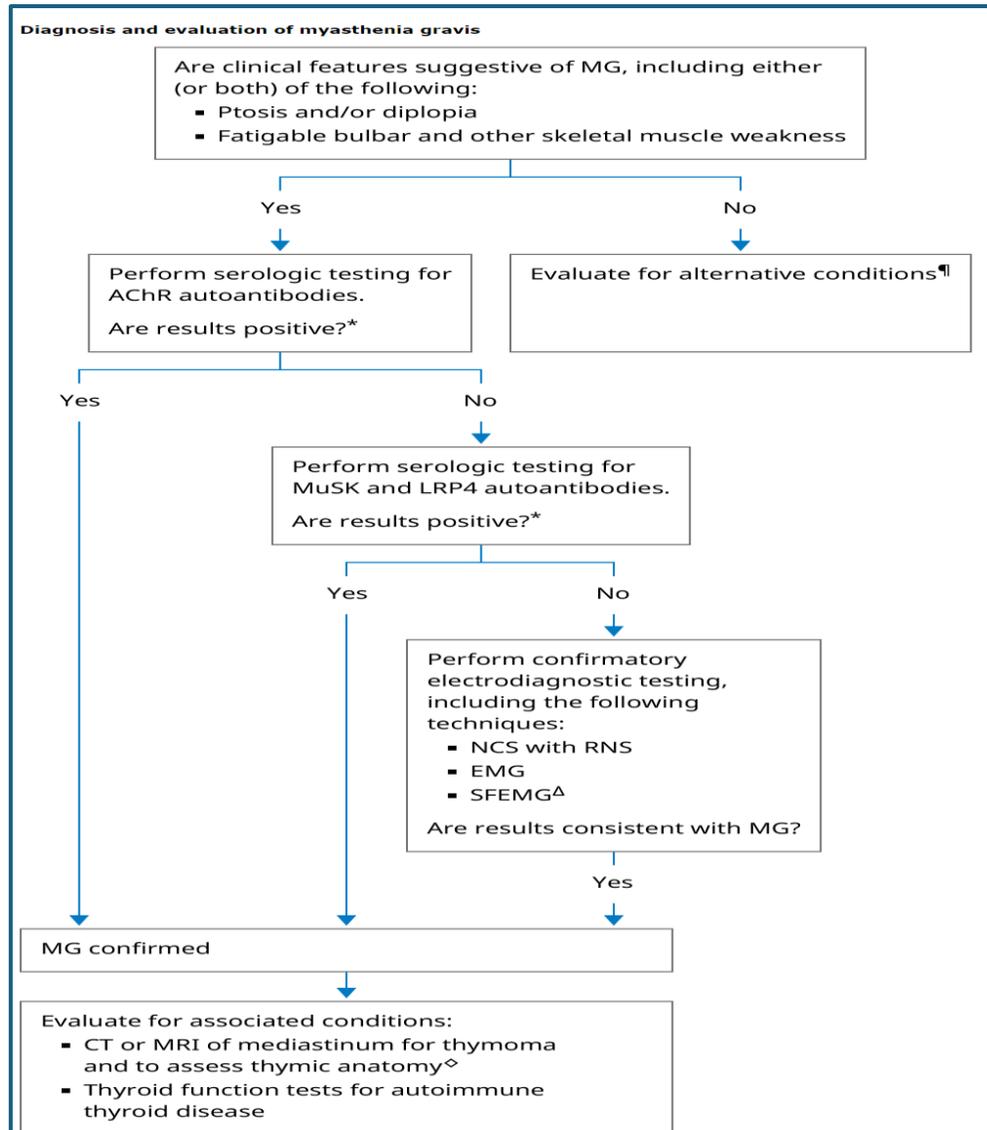
○ **sero-pos för MG antikroppar?**

Vad är sensitivitet / specificitet av RNS hos sero-positiva patienter?

Är det tids- och kostnadseffektivt med SF-EMG hos patienter i ovan kategori?

Diagnosis of myasthenia gravis

2025



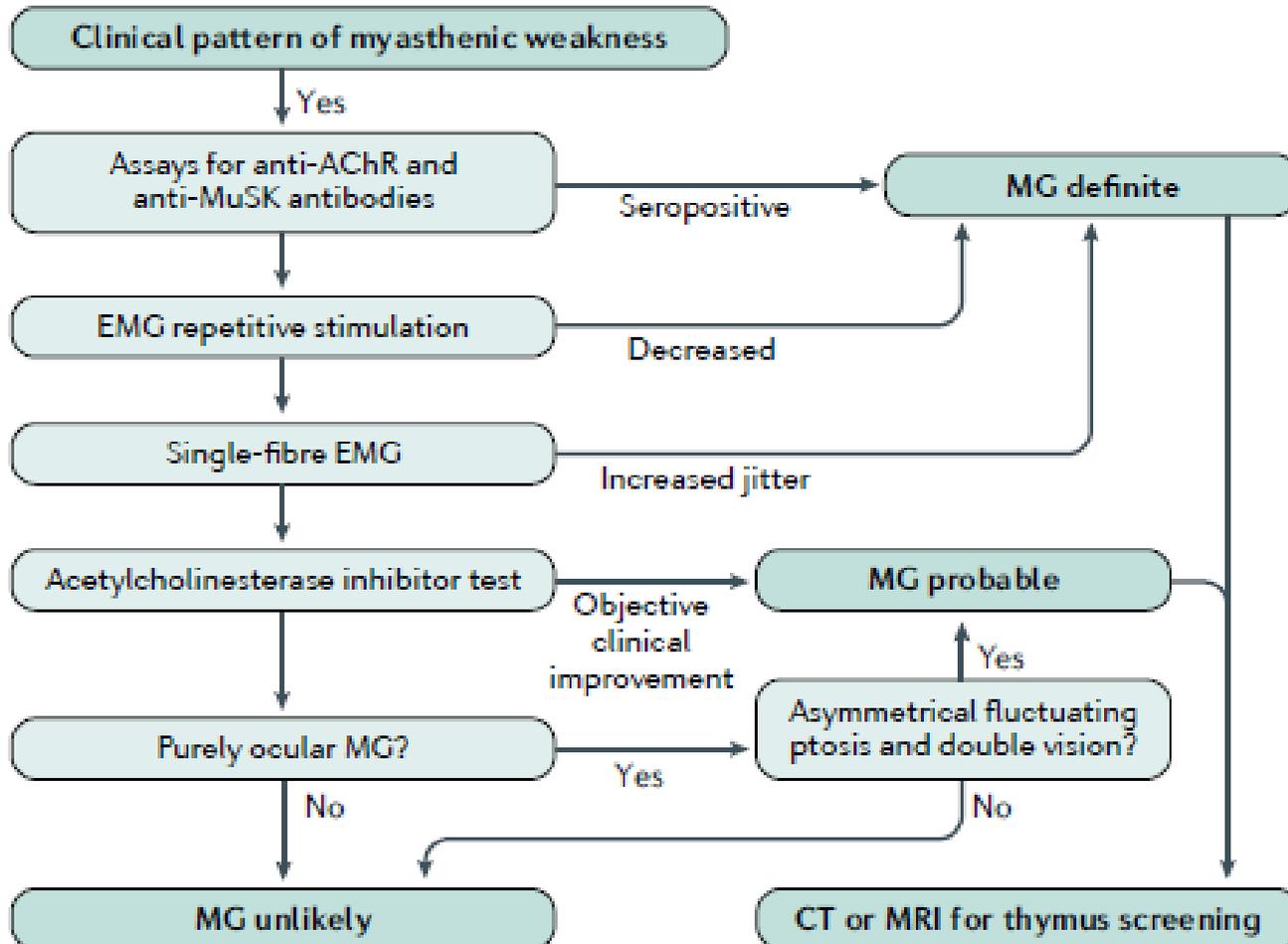
Typisk klinik + Sero-Pos → Diagnos

Inget behov av neurofys!

Myasthenia gravis

Nils Erik Gilhus^{1,2*}, Socrates Tzartos³, Amelia Evoli^{4,5}, Jacqueline Palace⁶, Ted M. Burns⁷
and Jan J. G. M. Verschuuren⁸

Nature Reviews Disease Primers, 2019.



Typisk klinik, och:

**+ Sero-Pos → Diagnos
Inget behov av neurofys!**

- Sero-Neg → RNS → SF-EMG

Slutsatser från SNEMAs diskussioner

SNEMA diskuterade betydelse av SF-EMG båda vid normal resp. patol RNS.

- Vid misstanke om neuromuskulär transmissionsrubbing gör alltid RNS oavsett

Antikroppsstatus

- SF-EMG, när göra?

| Talar emot SF-EMG | Talar för SF-EMG |
|---|--|
| Typisk klinik + sero-pos + dekrement på RNS | Typisk klinik beror på kliniska skickligheten av remittenten |
| | AChR ak inte 100% spec |
| | Neurofysiologer behöver öva på SF-EMG, annars döende konst |
| | |
| | Om RNS är neg, eller gränsfall |
| | Vid atypisk presentation, trots dekrement? |
| | Sero-negativa fall? |
| | Alltid vid ren okulära fall? |