
Beskrivelse av AMC

Lena Lande Wekre, lege TRS 2002

Hentet fra Veileder for oppfølging ved AMC, utgitt av TRS januar 2003

Arthrogryposis multiplex congenita, AMC, beskriver en tilstand der flere bøyde og stive ledd i ulike deler av kroppen, er tilstede ved fødselen.

Ordene betyr direkte oversatt; *arthro* – ledd, *gryp* – kurvet (bøyd), *multiple* – mange og *congenita* – medfødt. I dette ligger det at leddene er stive i den bøyde stillingen.

Internasjonal litteratur definerer arthrogrypose som en medfødt, ikke-progredierende begrensning av bevegelse, i to eller flere ledd i to eller flere regioner av kroppen. Det vil av og til forekomme tilstander der leddstivheten (kontrakturene) og problemene som en følge av dette kan øke.

Mulige årsakssammenhenger

Man tenker seg at normal bevegelse i fosterlivet er en forutsetning for at musklene og leddene skal utvikle seg normalt. Derfor kan alle forstyrrelser som innskrenker denne bevegelsen, både i fosteret selv (indre årsaker) og utenfra (ytre

årsaker) føre til bøyde og stive ledd. Det er en direkte sammenheng mellom når bevegelsesbegrensningen oppstår og kontrakturenes alvorlighetsgrad ved fødsel. Desto tidligere begrensningen oppstår og jo lenger den varer, desto mer alvorlig kan man tenke seg at stivheten i leddene er ved fødselen.

Fosterets evne til å bevege seg inntreffer når det er 10 – 12 uker gammelt. Bevegelse er en forutsetning for normal utvikling av leddene og strukturene rundt leddet. Manglende bevegelse hos fosteret fører til dannelse av ekstra bindevev rundt leddet, hvilket igjen fører til innskrenket bevegelse og økende stivhet.

Generelt sett er det seks hovedkategorier av problemer som kan føre til nedsatt bevegelse hos fosteret:

- Feil/endringer i nerven som stimulerer muskelen er beskrevet som den vanligste årsaken til innskrenket bevegelse hos fosteret. Feilen kan ligge i dannelsen av nerven, modningen av nerven eller i nervens funksjon. Problemet kan sitte i sentralnervesystemet (hjernen, ryggmargen), i det perifere nervesystemet eller være en kombinasjon. Det kan også sitte i selve overgangen fra nerve til muskel.
- Feil/endringer i muskulaturens struktur og/eller funksjon hvilket regnes som en relativt sjelden årsak til arthrogrypose.
- Feil/ending i bindevevet som fører til endringer i utviklingen av sener, ben og ledd på en slik måte at normal bevegelse i fosterlivet hemmes. Eksempler på dette er synostoser (en fast forbindelse/sammenvoksing av to knokler), avvikende fiksering av leddene (som ved diastrofisk dysplasi og metatrofisk kortvoksthet), løshet i leddene som fører til at leddene går ut



BESKRIVELSE AV AMC

av stilling (som ved Larsen syndrom) og avvikende fiksering av bløtdelsvev (som ved popliteal pterygium syndromer). Ved noen former for distal arthrogrypose utvikler senene seg normalt, men fester seg ikke på riktig sted rundt leddet. Dette fører også til nedsatt bevegelse, som igjen gir kontrakturer over tid.

- Innskrenket plass i livmoren, for eksempel ved tvillingsvangerskap, strukturelle endringer i livmoren og lignende.
- Sammenklemming av blodårer kan føre til begrenset næring til nervene som stimulerer musklene eller til knoklene som danner leddene, og dermed hemme bevegelsen.
- Det har vært beskrevet en viss økning av AMC i tilfeller der mor har hatt sykdommer som multippel sclerose (MS), sukkersyke (diabetes) og myastenia gravis. Det er imidlertid usikkert om dette er et tilfeldig sammen treff eller om det kan ha en viss sammenheng.

Miljøgifter, medikamentbruk og overoppheting tidlig i svangerskapet har også vært diskutert uten at sikker årsakssammenheng er påvist.

Begreper og inndeling

Begrepene AMC og arthrogrypose har blitt brukt om hverandre, og i forbindelse med en svært variert gruppe av tilstander som har det til felles at det foreligger flere medfødte stive ledd (multiple kongenitte kontrakturer - MKK). Tilstandene omfatter alt fra veldefinerte syndromer til uspesifikke kombinasjoner av stive (kontrakte) ledd. Det er beskrevet nærmere 150 tilstander der arthrogrypose (AMC/MKK) er en del av bildet.

Internasjonal litteratur klassifiserer AMC i 3 hovedgrupper:

- Tilstander som i hovedsak affiserer ekstremitetene (armer og ben), *kategori A*
- Tilstander som affiserer ekstremitetene og der det i tillegg foreligger andre anomalier og malformasjoner, *kategori B*
- Tilstander som affiserer ekstremitetene og der det samtidig foreligger en feil i sentralnervesystemet, *kategori C*

Alle gruppene er svært heterogene. Det som er beskrevet som dødelig AMC klassifiseres i den siste gruppen.

Vi anser det som viktig å skille mellom ulike typer av AMC for å kunne beskrive livsløp ("natural history"), forekomst, arvelighet, behandling, forebygging og forventet forløp på best mulig måte.

TRS har mest erfaring med personer som tilhører kategori A. Den vanligste formen er amyoplasi eller "klassisk arthrogrypose". I tillegg ser vi en del personer med distal arthrogrypose type I. I det følgende vil det derfor bli lagt størst vekt på å beskrive disse formene for arthrogrypose.

Beskrivelse av noen undergrupper

Kategori A

Amyoplasi ("klassisk arthrogrypose") – Dette er den vanligste formen for arthrogrypose, og en tilstand som opptrer sporadisk. Det er ikke observert/beskrevet tegn på arv.

Diagnostiske kriterier:

- Typiske, symmetriske feilstillinger i ekstremitetene. Ved involvering av armene er skuldrene innadroterte, albueene er strake (ekstenderte) og håndleddene rottert bakover slik at hendene er skålformede. Ved

involvering av bena er det klumpfot (equinovarus) på begge føtter

- Muskulene som beveger de stive leddene er ofte endret som en følge av at muskelcellene er erstattet av fibrøst bindevev eller fett

Hudfoldene i albue og/eller knærne mangler ofte, og rundt leddene sees ofte små fordypninger ("smilehull"). Det er svært vanlig med et fødselsmerke (hemangiom) i pannen de første leveårene.

De fleste har stive ledd i alle 4 ekstremiteter, men noen har i hovedsak affeksjon av bena, og andre har i hovedsak affeksjon av armene. Albue er som regel strake (ekstenderte) hos små barn. Etter hvert som knoklene i armene gror, klarer ikke de bindevevsdragene (fibrøse båndene) som har erstattet deler av muskelvevet å gro like fort. Dette kan føre til bøyning (fleksjon) av albue. Knoklene rundt de stive leddene vil som regel vokse mindre enn vanlig.

Selve bolen (truncus) er ofte spart. Rundt 10 % av personene med amyoplasi har en endring i mage-/tarmsystemet som blant annet fører til endret passasje av føden. Dette er problemer som fordrer nærmere utredning og behandling. Ca 30 % av barna ligger i seteleie ved fødsel, og ca 10% av alle har brudd ved fødsel.

Det synes å være en overhyppighet av amyoplasi hos den ene av eneggede tvillinger.

Arthrogrypose, distal type I – Dette er en dominant arvelig tilstand der endringen i genet sitter på kromosom 9.

Her er det først og fremst de delene av ekstremitetene som er lengst fra kroppen (hender og føtter) som er rammet. Hundene har en karakteristisk stilling der hånden er knyttet, de midterste fingrene overlapper

hverandre og fingrene/hånden er bøyd mot lillefingersiden (ulnardeviert). Det sees kontrakturer i fingerleddene, i tillegg til kontrakturer i føttene. Av andre ledd, er de oftest stive i knær og hofter.

Det er ingen defekter i indre (viscerale) organer.

Distal arthrogrypose type 1 responderer svært godt på fysioterapi. Se TRS' veileder for oppfølging ved AMC.

Differensialdiagnostikk – Det er flere typer bedefekter som kan være vanskelig å skille fra arthrogrypose. Dette gjelder for eksempel sammenvoksning av de små knoklene i hender og føtter (symphalangisme) med ulik grad av feilstillinger. Når knoklene vokser sammen, så hemmes leddets bevegelighet. Dette er imidlertid vanskelig å skille klinisk fra AMC der det er bindevev som "holder" leddet.

En annen tilstand som kan være vanskelig å skille fra arthrogrypose er Beals syndrom. Her foreligger det en kombinasjon av stive ledd og lange, slanke fingre og tær (arachnodactyli). Ørene har en karakteristisk krumning. Tilstanden er dominant arvelig.

Kategori B

Arthrogrypose, distal type II – Dette er en heterogen gruppe tilstander der det foreligger medfødte, stive ledd i kombinasjon med andre funn og eventuelle misdannelser. Den er delt inn i 5 undergrupper på basis av fenotype, som vil si summen av individets egenskaper oppstått gjennom en samvirkning av arv og miljø.

Multiple pterygium syndromer – De ulike typene av pterygium syndromer er kanskje det beste eksempelet på tilstander med

arthrogrypose som både affiserer ekstremitetene og andre deler av kroppen. Et pterygium er en "vingeliknende" struktur eller hudfolde som dannes over et av kroppens ledd. De ulike syndromene har forskjellige former for arvelighet og ulike karakteristiske trekk. De vanligste stedene å ha disse vingeliknende hinnene er over nakke, knær og albuer. Det kan også være misdannelser i andre organer.

Det finnes en sjelden, dødelig variant av pterygium syndrom, der utviklingen av de indre organene hemmes på grunn av dannelsen av disse bindevevshinnene.

Freeman-Sheldon syndrom – også kjent som "plystrende fjes" (Whistling face) syndrom er en dominant, arvelig tilstand. Den er karakterisert ved et maskeliknende ansikt med liten munn som er formet som om den plystrer, dyptsittende øyne, liten nese med en bred nesebro, epicantus-fold, skjeling, høy ganebue, H-formede smilehull i kinnene, bøyde fingerledd, klumpfot (equinovarusstilling) med bøyde, stive tær, endret stilling i ryggraden (kyfose og skoliose) og andre misdannelser.

Skjelettdysplasier

(osteochondrodysplasier) – Mange med ulike skjelettdysplasier har forandringer i bindevev og ben, og leddene kan være stive. Disse har en kombinasjon av kortvoksthet og arthrogrypose.

- Diastrofisk dysplasi er en type kortvoksthet karakterisert ved lav høyde, korte ekstremiteter, mange stive ledd (skuldre, albuer, hofter og fingerledd), klumpføtter, hypermobile tompler og progredierende kyfoskoliose. 10% har medfødt ganespalte. Tilstanden arves autosomt recessivt.

Kategori C

Ved en kombinasjon av mange, medfødte, stive ledd og mental retardasjon uten kjent diagnose, bør det utføres en kromosomanalyse (en undersøkelse av arveanleggene) for å kunne kartlegge kromosomal mosaikk.

Ingen spesielle diagnoser/tilstander i kategori C vil bli presentert.

Aktuelle problemstillinger

Noen av de tilleggsproblemene en ser ved AMC er at skjelettet endrer seg som en følge av den opprinnelige feilstillingen. Noen utvikler skoliose og/eller endret form på de små knoklene i hender og føtter. Som en følge av innskrenket bevegelse vil barn med AMC ofte ikke tilegne seg ferdigheter på samme alder ("milepæler") som normalt. Ekstremiteter med langvarige kontrakturer vokser dårligere.

Ytre kjønnsorganer kan utvikles unormalt som en følge av endret stilling i hoftene. De forandringene en ser er at testiklene ikke kommer ned på plass (kryptorchisme) eller at det er manglende utvikling av de store kjønnsleppene.

Naturlige funksjoner

- A. *Vannlating* (hyppighet, lekkasje etc. beskrives). Endret vannlatingsmønster kan indikere endringer i nyrer/urinveier.
- B. *Avføringsmønster* (diaré, forstoppelse eller en kombinasjon, blod- eller slimtilblanding). Problemer her kan ha en sammenheng med misdannelser i tarmen og skal utredes nærmere.
- C. *Seksualfunksjonen* kan være endret av flere årsaker. Endret funksjon, nedsatt bevegelse i hofteleddene, smerter og

misdannelse av kjønnsorganene kan være noen av årsakene.

- D. *Matlyst og spisemønster.* "Dårlig matlyst" kan også ha en sammenheng med evnen til å få i seg maten. Det kan være vanskelig å tygge maten i mindre biter hvis kjeveleddet har nedsatt bevegelighet og muskulaturen i munnhule og svelg har dårligere funksjon.
- E. *Søvn.* Kramper i muskulatur om natten, bortdovning av ekstremiteter og betydelige smerter i muskel-/skjelettsystemet kan påvirke søvnkvaliteten.

Informasjon om naturlige funksjoner er viktig. Det er mange som sliter med problemer i forhold til dette, og ved god informasjon kan man utrede problemet nærmere og legge opp en behandlingsstrategi. Vi har erfart at mange har blitt gående med disse problemene lenge fordi verken fastlegen eller brukeren selv har knyttet dette til grunntilstanden.

Forekomst

Man regner i dag med at AMC forekommer hos ca 3 : 10 000 fødte, og at ca 1 : 10 000 fødte har amyoplasi. Det betyr at vi i Norge har et sted mellom 15 og 20 nye tilfeller med AMC pr. år, og at ca 6 av dem har amyoplasi. En svensk studie har vist at 1 av 5100 barn fødes med AMC.

Forløp (prognose)

Levealderen er vanligvis normal, men vil være relatert til tilstandens alvorlighetsgrad og andre misdannelser. Ved amyoplasi kan noen få alvorlige pustevansker i nyfødtp perioden, men etter denne perioden

er overlevelsen normal. I kategori C er det ca 50% som dør første leveår. Alvorlig skjevhet i ryggstøylene kan føre til trykk på lungene og nedsatt lungefunksjon.

Prognosen vil også avhenge av hvor vidt defektene er utviklet som en følge av ytre eller indre årsaker. Kontrakturer som en følge av ytre påvirkning har god prognose, mens prognosen for kontrakturer utviklet som en følge av indre påvirkning vil være avhengig av årsak (etiologi).

Når det gjelder amyoplasi er det diskutert hvor vidt tilstanden progredierer eller ikke som en følge av redusert muskelmasse, økt bindevevsvdannelse (fibrose) og økt fettinfiltrasjon. TRS har sett at disse forandringene øker med årene, og at bevegelseevnen dermed blir dårligere.

Arv/Genetikk

Amyoplasi er så vidt man kjenner til ingen arvelig tilstand, men en tilstand som opptrer sporadisk. Risikoen for at en person med amyoplasi får søsken eller barn med samme diagnose er svært liten. TRS har ikke sett familier med mer enn en person som har amyoplasi.

Ved andre former for AMC varierer graden av gjentakelsesrisiko med type arv. Arthrogyrose distal type I er dominant arvelig, og det er derfor 50 % risiko for at hvert av barna arver samme tilstand. Noen av formene for multiple pterygium syndromer arves autosomt recessivt. Det betyr 25 % risiko for gjentakelse for søsken dersom begge foreldrene er bærere av genet til denne tilstanden.

Der man ikke har en kjent årsak til arthrogyrosen, er det en observert (empirisk) gjentakelsesrisiko på 5-8 %.

Diagnostikk

Utredning og diagnostisering av en person med arthrogrypose bygger på en systematisk sykehistorie og en grundig klinisk undersøkelse. Med utgangspunkt i de funn og symptomer man finner er det viktig å gå videre med ulike supplerende undersøkelser.

Denne gjennomgangen er også et viktig grunnlag for videre oppfølging og behandling av personer med arthrogrypose.

Oppfølging og behandling

Oppfølging og behandling av personer med arthrogrypose vil i utgangspunktet bygge på de funn og problemstillinger som avdekkes gjennom sykehistorie, klinisk undersøkelse og supplerende undersøkelser (se over).

Det er viktig at personer med arthrogrypose har en tett og god medisinsk oppfølging, og at nødvendige undersøkelser gjentas ved behov. Hyppigheten av undersøkelsene vil avhenge av hva man finner og grad av tilleggsproblemer. Noen trenger oppfølging hvert annet år, mens andre kanskje bør ha en oppfølgende undersøkelse hvert 5. år, og ellers når det oppstår nye problemer.

Det bør etableres en fast kontakt med ortoped (benkirurg) i tillegg til fastlegen, slik at endringer i funksjon og eventuelle behov for kirurgisk korreksjon kan vurderes fortløpende.

Det er viktig å utvikle realistiske behandlingsplaner, og mye tyder på at systematisk behandling fører til bedring av funksjon.

Mål: Hovedmålene vil være å oppnå best mulig stilling og dermed økt stabilitet i

benne for å kunne stå og eventuelt gå, og i armene for å få best mulig funksjon i forhold til å kunne klare ting selv i det daglige. Se avsnittet om muligheter for bedret funksjon i TRS' veileder for oppfølging ved AMC.

Medisinsk behandling må rettes inn mot de tilleggsproblemene som den enkelte har i forhold til urinveier, tarm, hjerte/lunger, nevrologiske forandringer etc.

Undersøkelse av munnhule og kjeve: Noen har stivhet i kjeveleddene som kan gi gape- og tyggevansker. Andre har nedsatt styrke i muskulaturen i svelg og munnhule. Barna kan ha problemer med å suge og spise, mange av dem må sondeernæres, og det kan være behov for munnmotorisk stimulering og trening (orofacial stimulering). Tygge- og svelgmuskulatur kan være endret, og ha økt fettinfiltrasjon. Dette undersøkes ved å ta MR eller CT av muskulatur. Tann-/kjeveundersøkelse og undersøkelse av muskulaturen i ansikt og munn gjøres på TAKO (Tannhelsekompetansesenteret for sjeldne medisinske tilstander). I enkelte tilfelle vil vi anbefale at det utføres en videofluoroskopi (røntgenundersøkelse av tygge- og svelgprosessen som utføres på Sunnaas sykehus).

Kirurgisk behandling: Hovedmålet med all kirurgi skal være å få bedret funksjon. Det er imidlertid mange pågående diskusjoner rundt hvilken type kirurgi som er nyttig, og avgjørelser om dette må tas i hvert enkelt tilfelle. Det er viktig at de ulike konsekvensene av et kirurgisk inngrep diskuteres nøye med bruker, eventuelt pårørende og andre fagpersoner før inngrepet utføres. Det er også mulig å be om en "second opinion" før en er med på å ta en avgjørelse. Det er ikke alle ortopeder som har erfaring med kirurgi på personer med arthrogrypose, og det er aktuelt å

tenke sentralisering i forhold til denne type behandling.

Spesifikke leddproblemer må sees i sammenheng med behandlingen av andre ledd og de overordnede målene for den enkelte person med arthrogrypose. Bløtdelskirurgi bør utføres tidlig mens osteotomier utføres når veksten er fullført. Ved ulike prosedyrer for løsning av bløtdeler skal overskjæring av sener følges av splittelse av kapsler. Langvarig gips eller bruk av skinner, og tilpassing av hjelpemidler er vanligvis nødvendig.

Når det gjelder informasjon om enkelte kirurgiske inngrep, forslag til diagnostikk og oppfølging, samt beskrivelse av aktuelle supplerende undersøkelser, så vises det til "Veileder for oppfølging ved AMC" utgitt av TRS.

REFERANSELISTE

Chen H. m.fl. Arthrogryposis. eMed J, November 1 2001; 2: 11: 1-24

Darin M. m.fl. Multiple congenital contractures: Birth prevalence, etiology, and outcome. J Pediatr 2002; 140: 61-7

Fedrizzi E. m.fl. Neurogenic Arthrogryposis Multiplex Congenita: Clinical and MRI Findings. Ped Neurol 1993; 9: 343-8

Graubert C. Physical Therapy for Children with Arthrogryposis. Oral presentation; AMC- Conference at Ågrenska, Göteborg May 2001

Hall, Judith G. Arthrogryposis multiplex congenita: Etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. J Ped Ort 1997; 6:3:159-66

Karlsson P. David Lega – när inte armarna räckes till. Bokförlaget DN, 1999

Sells J. M. m.fl. Amyoplasia, the most common type of Arthrogryposis: The Potential for good outcome. Ped 1996; 97: 2: 225-31

Staheli, L. T., Hall, J. G., Jaffe, K. M., Paholke, D.O. Arthrogryposis - a text atlas, Cambridge University Press, 1998

Vanpaemel, L. m.fl. Multiple Congenital Contractures. J Ped Ort 1997; 6:3: 172-78