

Martin Mücke (Hrsg.)

Leseprobe

Fälle Seltene Erkrankungen

Patienten ohne Diagnose



ELSEVIER

Urban & Fischer

Inhaltsverzeichnis

Teil I

Fall 1	Überaus elastisch	4
Fall 2	Wenn ALLES krank macht	14
Fall 3	Von 0 auf 2 Promille	26
Fall 4	Unglaublich krank	34
Fall 5	Ein seltener Fall von Gangunsicherheit	50
Fall 6	„Selten“ geschwollen	60
Fall 7	Der Schmetterling	74
Fall 8	Fatale Faszikulationen	82
Fall 9	Im Fieberwahn	94
Fall 10	Wenn die Luft wegbleibt	104
Fall 11	Reine Hautsache	116
Fall 12	Müde Muskeln	130
Fall 13	Von A(kroparästhesien) bis Z(öliakiesymptome)	146
Fall 14	Grillfest mit Folgen	162
Fall 15	Da steckt der Wurm drin	172
Fall 16	Gefahr aus dem Garten	180

Anhang

II	Die richtige Recherche	193
III	Ansprechpartner für seltene Erkrankungen	197
	Register	213

Überaus elastisch

Tim Rasche, Johannes Kögler und Martin Mücke

Anamnese

In Ihrer Sprechstunde stellt eine junge Mutter ihren Sohn vor. Der 9-jährige Max sei vor 1 Woche in der Schule gestürzt und habe sich dabei das rechte Knie aufgeschlagen. Nun mache sie sich Sorgen, da die Wunde nicht richtig verheile und sich an Händen und Ellenbogen ein sehr ausgeprägter Bluterguss gebildet habe.

Es sei nicht das erste Mal, dass Max große Hämatome entwickle, das passiere immer wieder bei leichten Prellungen, z. B. an der Stirn und, wie jetzt, an den Knien; doch sie kenne das von sich selbst, wahrscheinlich liege das in der Familie. So schlimm wie jetzt sei es allerdings noch nie gewesen. Die Mutter erwähnt außerdem noch einen Vorfall vor einigen Jahren: Als sie ihren Sohn beim Spielen an den Armen hochhob und einmal im Kreis drehte, habe er sich beide Schultern ausgekugelt, aber das sei bestimmt nicht relevant.

Ansonsten sei Max vollkommen gesund, Vorerkrankungen seien nicht bekannt und er nehme keine Medikamente ein. Insgesamt macht Max einen aufgeweckten und lebhaften Eindruck.

Untersuchungsbefund

9-jähriges Kind in gutem AZ und EZ. Blutdruck, Puls und Körpertemperatur liegen im Normalbereich. Nach der Blutdruckmessung führen Sie noch den Rumpel-Leede-Test durch, woraufhin sich unterhalb der Stauung zahlreiche Petechien erkennen lassen. In der Inspektion fallen entlang der Schienbeine einzelne dunkle Flecken auf. Am linken, unverletzten Knie imponieren eine leicht faltige, papierne Haut und ein Hämatom; die Wunde am rechten Knie ist reizlos und ebenfalls von einer dünnen, leicht faltigen Haut umgeben. An Ellenbogen und Händen zeigen sich flächige Hämatome, die druckschmerzhaft sind. Insgesamt erscheint die Haut sehr weich und lässt sich stark dehnen.

In der orientierenden orthopädischen Untersuchung der Kniegelenke stellen Sie beidseitig eine deutliche Hyperextension fest, eine genaue Bestimmung des Bewegungsumfangs ist aufgrund der Verletzungen jedoch nicht möglich.

Weitere Befunde: Herztöne rein und rhythmisch, keine Vitien. Vesikuläratmen über allen Lungenabschnitten, keine Dämpfung, keine Rasselgeräusche. Abdomen weich, keine Abwehrspannung, kein Druckschmerz.

Laborbefund

Hämoglobin 12,4 g/dl; Hämatokrit 38 %; Erythrozytenzahl 4,6 Mio/ μ l; MCV 82 fl; MCH 27,0 pg; MCHC 32,6 g/dl; Leukozyten 7.300/ μ l; Thrombozyten 290.000/ μ l; INR 0,9; PTT 26 s; GOT 17 U/l; GPT 15 U/l; AP 130 U/l; GGT 13 U/l

Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose? An welche Differenzialdiagnosen müssen Sie denken?

Welches klinische Bild verursacht die Erkrankung?

Nennen Sie die Ursache der vorliegenden Erkrankung.

Wie ist die Epidemiologie dieser Erkrankung?

Welche Untersuchungen sind von Bedeutung?

Welche Therapiemaßnahmen sind bei der Erkrankung sinnvoll?

Welche Komplikationen der Erkrankung sind relevant?

Gibt es Präventionsmaßnahmen?

Wie ist das weitere Prozedere?

Verdachts-/Differenzialdiagnosen

Die akuten Beschwerden lassen zwar zunächst an eine Gerinnungsstörung denken, allerdings sind labormedizinisch keinerlei Veränderungen der Gerinnungsparameter feststellbar. In Kombination mit der Anamnese und den Befunden der klinischen Untersuchung ist am ehesten ein **Ehlers-Danlos-Syndrom vom klassischen Typ (cEDS)** zu vermuten. Diese Erkrankung zeichnet sich durch eine starke Hautdehnbarkeit, atrophe Narben und eine generalisierte Hypermobilität der Gelenke aus. Zusätzlich können u. a. vermehrt Luxationen auftreten. Die Erstvorstellung beim Kinderarzt erfolgt häufig aufgrund einer Hämatom- und Blutungsneigung. Da es sich beim cEDS um eine seltene Erkrankung handelt, sollten weitere Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden:

- **Gerinnungsstörungen:** Auch bei angeborenen Gerinnungsstörungen findet sich eine erhöhte Blutungsneigung, allerdings liegen in den erhobenen Laborbefunden (s. o.) INR und PTT im Normbereich. Angesichts des positiven Rumpel-Leede-Tests käme, bei regelhafter Thrombozytenkonzentration, eine **Thrombozytopathie** infrage. Außerdem muss auch an ein **Von-Willebrand-Syndrom** gedacht werden, eine hereditäre hämorrhagische Diathese mit einer hohen Prävalenz (Schätzungen zufolge bis zu 1 %). Die Abklärung von Gerinnungsstörungen ist bedeutsam, um eine Komorbidität ausschließen bzw. adäquat behandeln zu können.
- **Andere Typen des Ehlers-Danlos Syndroms:** Es gibt zwölf weitere Subtypen des Ehlers-Danlos-Syndroms (➤ Tab. 1.1). Das hypermobile EDS ausgenommen, wird die Diagnose durch den Nachweis einer Mutation im entsprechenden Gen nachgewiesen. Für eine umfassendere Darstellung wird auf die weiterführende Literatur verwiesen.
- **Marfan-Syndrom:** Auch das Marfan-Syndrom umfasst ein breites Spektrum von Symptomen,

wobei charakteristischerweise die Augen, das Skelett und das kardiovaskuläre System betroffen sind.

Typisch ist die beidseitige Dislokation der Linse, die bei ca. 60 % der Patienten auftritt. Aufgrund eines übermäßigen Knochenwachstums imponiert ein marfanoider Habitus, bestehend aus langen Extremitäten, Arachnodaktylie, Thoraxdeformitäten, Skoliose und leichter Gelenkhypermobilität. Manche Patienten zeigen zudem eine geringgradige Überdehnbarkeit der Haut und eine Hämatomneigung.

- **Cutis-laxa-Syndrome:** Im Gegensatz zum cEDS ist bei diesen Erkrankungen die Haut kaum elastisch; überschüssige Haut hängt in losen Falten herab und kehrt nach einer Dehnung nur sehr langsam in die Ausgangsposition zurück. Die Haut ist allerdings nicht fragil und die Wundheilung nicht gestört. Es kann zu pulmonalen, kardialen, arteriellen und gastrointestinalen Anomalien kommen.
- **Loeys-Dietz-Syndrom:** Dieses Syndrom kann sich mit einer Vielzahl von Symptomen präsentieren, darunter durchscheinende, weiche Haut und Gelenkinstabilität, aber auch kraniofaziale Veränderungen und Gefäßschlängelungen, die für ein cEDS untypisch sind.
- **Familial Joint Hypermobility Syndrome:** Hierbei liegt zwar eine Hypermobilität der Gelenke vor, aber eine starke Hautdehnbarkeit und atrophe Narbenbildung sind nicht zu beobachten.
- **Occipital-Horn-Syndrom:** Erkrankte zeigen lockere Haut und Gelenke, Blasendivertikel, Inguinalhernien und Gefäßschlängelungen, aber keine besondere Hämatomneigung oder Hautbrüchigkeit. Typisch sind die keilförmigen Verkalkungen an den Ansatzpunkten des M. trapezius und der Mm. sternocleidomastoidei am Os occipitale. Labormedizinisch findet sich eine niedrige Konzentration von Kupfer und Coeruloplasmin.

Tab. 1.1 Subtypen des Ehlers-Danlos-Syndroms (Malfait 2017)

Subtypen	Hauptsymptome
Classical-like EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Überdehnbare, weiche Haut, atrophen Narben ■ Generalisierte Gelenkhypermobilität ■ Hämatomneigung/spontane Ekchymose
Kardio-valvuläres EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwere, fortschreitende kardiovalvuläre Probleme ■ Überdehnbare, dünne Haut, atrophe Narben, Hämatomneigung
Vaskuläres EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Arterienruptur oder -dissektion in jungen Jahren (< 40 Jahre) ■ Spontane Perforation des Sigmoids ohne bekannte Divertikel oder anderweitige Darmpathologien ■ Ruptur des Uterus im 3. Schwangerschaftstrimenon ohne vorherige Sectio bzw. ohne ausgeprägte peripartale Perineumverletzung ■ Carotis-Sinus-cavernosus-Fistel ohne vorheriges Trauma
Hyper-mobiles EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Generalisierte Gelenkhypermobilität ■ Sehr weiche, leicht überdehnbare Haut, Striae ohne erkennbare Ursache, piezogene Papeln an beiden Fersen, wiederholte oder multiple Hernien ■ Keine erhöhte Brüchigkeit der Haut
Arthro-chalasisches EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kongenitale bilaterale Hüftluxation ■ Schwere generalisierte Gelenkhypermobilität mit multiplen (Sub-)Luxationen ■ Überdehnbarkeit der Haut
Dermatos-paraktisches EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ausgeprägte Brüchigkeit der Haut mit kongenitalen oder postnatalen Rissen ■ Kraniofaziale Besonderheiten (kongenital oder in der Kindheit entwickelt) ■ Überschüssige, fast lockere Haut mit übermäßigen Falten an den Handgelenken und Knöcheln, verstärkte Faltenbildung in der Handinnenfläche

Tab. 1.1 Subtypen des Ehlers-Danlos-Syndroms (Forts.) (Malfait 2017)

Subtypen	Hauptsymptome
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Starke Hämatomneigung ■ Nabelhernien ■ Postnatale Wachstumsverzögerung ■ Kurze Gliedmaßen, Hände und Füße ■ Perinatale Komplikationen aufgrund der erhöhten Rissigkeit des Bindegewebes
Kyphoskoliotisches EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kongenitale Muskelhypotonie ■ Kongenitale oder frühe Kyphoskoliose ■ Generalisierte Gelenkhypermobilität
Brittle-Cornea-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dünne Cornea (zentrale Korneadicke < 400 µm), mit oder ohne Ruptur ■ Früher fortschreitender Keratokonus ■ Früher fortschreitender Keratoglobus ■ Blaue Skleren
Spondylodysplastisches EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kleinwuchs ■ Muskelhypotonie ■ Valgisierung/Varisierung der Gliedmaßen
Myopathisches EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kongenitale Muskelhypotonie bzw. -atrophie, die sich mit der Zeit verbessert ■ Proximale Gelenkkontrakturen (Hüfte, Knie, Ellenbogen) ■ Hypermobilität distaler Gelenke
Muskulokontraktorales EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kongenital multiple Kontrakturen, typischerweise Adduktions-Flexions-Kontrakturen bzw. Klumpfüße ■ Charakteristische kraniofaziale Besonderheiten (kongenital oder in frühen Jahren) ■ Überdehnbare, leicht reißende Haut, Hämatomneigung, atrophe Narben, verstärkte Faltenbildung in der Handinnenfläche
Parodontales EDS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwere, therapierefraktäre Parodontitis ■ Fehlen der befestigten Gingiva ■ Prätibiale Plaques

Fall 1 Überaus elastisch

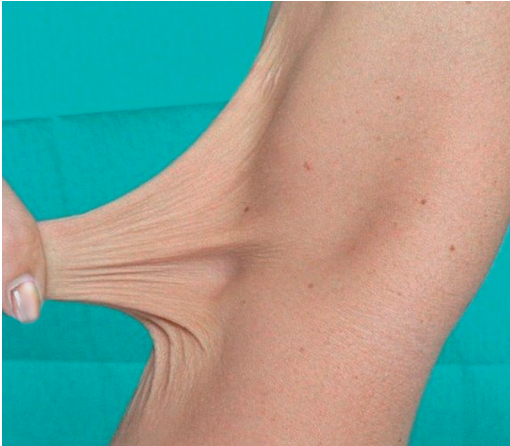


Abb. 1.1 Überdehnbarkeit der Haut: Die Haut lässt sich am Ellenbogen mehr als 3 cm abziehen. Diese Überdehnbarkeit (bei erhaltener Elastizität!) ist ein zentraler Anhaltspunkt für die Diagnose des cEDS und ermöglicht die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen wie dem Cutis-laxa-Syndrom. [F997-001]

Klinisches Bild

Typisch für ein cEDS sind die **Überdehnbarkeit der Haut** (> Abb.1.1), die sich leicht abziehen lässt und dann schnell in die Ausgangsposition zurückkehrt, sowie eine **verzögerte Wundheilung** und eine **generalisierte Gelenkhypermobilität**. Die Haut weist eine sehr glatte, weiche Beschaffenheit auf und reißt leicht ein. Entstehende Wunden bluten tendenziell länger, verheilen nur langsam und weiten sich nach dem erfolgreichen Hautschluss deutlich. Besonders an Druckpunkten und Stellen, die anfällig für Verletzungen sind, finden sich daher große Narben, die infolge wiederholter Traumen hyperpigmentiert und faltig sein können. Insgesamt besteht eine erhöhte Hämatomneigung. Des Weiteren zeigen sich molluskoide Pseudotumoren (> Abb.1.2), d.h. fleischige, erhabene Läsionen an Narben und Druckpunkten, oder subkutane Verkapselungen, also kleine zystenartige und frei verschiebliche Knoten in der Subkutis, die sich wie Reiskörner anfühlen.

Neben möglichen Luxationen stellen Gelenkinstabilität, Plattfüße, Gelenkergüsse und Arthrose weitere Komplikationen der Gelenkhypermobilität dar. Zudem



Abb. 1.2 Typische Narbe von papierener Beschaffenheit und Hämosiderin-Einlagerungen. Außerdem lässt sich ein molluskoider Pseudotumor erkennen, der sich wie hier im Bereich von Narben oder an Druckpunkten bilden kann. [F998-001]

klagen einzelne Patienten trotz unauffälliger Bildgebung über chronische Glieder- und Gelenkschmerzen.

Kardiale Manifestationen der Erkrankung umfassen einen Mitral- oder seltener einen Trikuspidalklappenprolaps sowie eine Aortenwurzeldilatation, die aber i. d. R. keine klinischen Konsequenzen nach sich ziehen.

Obwohl eher typisch für das EDS vom hypermobilen Typ, scheint der **Gastrointestinaltrakt** auch beim cEDS betroffen zu sein: Übelkeit, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux und chronische Verstopfung gehören zu den häufig genannten Beschwerden.

Auch **neurologische Symptome** wie die primäre Muskelhypotonie mit einer verzögerten motorischen Entwicklung, Erschöpfungszustände und Muskelkrämpfe gehören zum klinischen Bild der cEDS.

MERKE

Bei generalisierter Gelenkhypermobilität, Überdehnbarkeit der Haut mit atrophen Narben und Hämatomneigung sollte an ein cEDS gedacht werden.

Ursachen

Das cEDS ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegeweberkrankung, die auf einer Mutation von Kollagen-Genen beruht. Dabei weisen mehr als 90% der Patienten eine heterozygote Mutation im *COL5A1*- oder, weniger häufig, im *COL5A2*-Gen auf. Beide Gene codieren für das Kollagen Typ V. In seltenen Fällen können auch spezielle Mutationen im *COL1A1*-Gen, das für Kollagen Typ I codiert, einen cEDS-Phänotyp hervorrufen. Veränderungen dieses Gens führen zu einem besonderen Risiko für Gefäßrupturen.

Kollagen Typ V erfüllt eine regulatorische Funktion in der Fibrillogenese und ist in geringen Mengen in diversen Geweben zu finden. Zusammen mit Kollagen Typ I bildet es Fibrillen. In der Regel liegt Kollagen als Heterotrimer vor, bestehend aus zwei $\alpha 1$ -Untereinheiten (codiert von *COL5A1*) und einer $\alpha 2$ -Untereinheit (codiert von *COL5A2*). Ist wegen der heterozygoten Mutation die Menge einer der Untereinheiten verringert, können sich Heterotrimer nicht ausreichend zusammenlagern. Das Ergebnis ist eine gestörte Regulation der Fibrillogenese und damit eine verminderte Kollagenbildung. In der Folge fehlt den betroffenen kollagenhaltigen Geweben die Stabilität, was sich u. a. als Gelenkhypermobilität, Überdehnbarkeit der Haut und Hämatomneigung darstellt.

Es ist zwar eine ausgeprägte Variabilität der Krankheitsschwere beobachtbar, allerdings ließ sich bisher keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation erkennen.

MERKE

Beim cEDS liegt eine heterozygote Mutation in den Genen des Typ-V-Kollagens (*COL5A1* und *COL5A2*), selten auch in den Genen des Typ-I-Kollagens (*COL1A1*) vor.

Epidemiologie

Die Gruppe der Ehlers-Danlos-Syndrome tritt insgesamt mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 5.000 auf, das cEDS nur mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 20.000. Mit Blick auf die große klinische Variabilität und die milden Verlaufsformen, die nicht diagnostiziert werden, ist dies womöglich eine zu niedrige Schätzung.

Man geht davon aus, dass etwa 50% der Mutationen de novo auftreten und etwa zu 50% familiär bedingt sind.

Untersuchungen

Die Diagnose eines cEDS gelingt in zwei Schritten. Zunächst wird mithilfe der Kriterien der 2017 *International Classification of the Ehlers-Danlos Syndrome* eine klinische Diagnose gestellt. Dafür müssen das erste oder zweite Hauptkriterium oder 3 Nebenkriterien erfüllt sein (> Tab. 1.2).

Anschließend kann die Diagnose durch das Auffinden einer pathogenen Mutation im *COL5A1*- oder im *COL5A2*-Gen bestätigt werden. Im Allgemeinen erfolgt erst eine Sequenzierung des *COL5A1*-Gens; im Falle eines negativen Befunds wird *COL5A2* sequenziert und eine MLPA für *COL5A1* durchgeführt. Sollte weiterhin keine Mutation zu finden sein, kommt zumindest bei Patienten mit kardiovalvulären Problemen die Sequenzierung von *COL1A1* infrage. Zudem kann in manchen Fällen eine Kollagen-Typ-V-Anomalie durch einen *COL5A1*-Nullallel-Test gezeigt werden.

Tab. 1.2 Diagnosekriterien des Ehlers-Danlos-Syndroms [F998–001]

Hauptkriterien	Nebenkriterien
1. Überdehnbarkeit der Haut ¹ und atrophe Narben	1. Hämatomneigung
2. Generalisierte Gelenkhypermobilität ²	2. Weiche, teigige Haut
	3. Hautbrüchigkeit (oder traumatische Aufspaltung)
	4. Molluskoide Pseudotumoren
	5. Subkutane Verkapselungen
	6. Hernien
	7. Epikanthus-Falte
	8. Probleme durch Gelenkhypermobilität (z. B. Verstauchungen, [Sub-] Luxationen, Schmerzen, Plattfüße)
	9. Positive Familienanamnese eines Angehörigen ersten Grades

Fall 1 Überaus elastisch

Tab. 1.2 Diagnosekriterien des Ehlers-Danlos-Syndroms (Forts.) (nach Malfait 2017)

¹ Die Haut ist überdehnbar, wenn sie sich an drei der folgenden Stellen dehnen lässt: 1,5 cm am distalen Unterarm und auf dem Handrücken; 3 cm an Hals, Ellenbogen und Knien

² Eine generalisierte Gelenkhypermobilität wird mithilfe des Beighton-Scores beurteilt, ein Score von mindestens 5 gilt als positiv. Um der Altersabhängigkeit der Beweglichkeit gerecht zu werden und eine Überdiagnose bei Kindern und eine Unterdiagnose bei älteren Menschen zu vermeiden, wird empfohlen, für Kinder und Jugendliche einen Score von mindestens 6, für Menschen ab dem 50. Lebensjahr einen Score von mindestens 4 als positiv zu bewerten:

- Passive Dorsalflexion des 5. Fingers von $> 90^\circ$ (je Seite 1 Punkt)
- Daumen kann den Unterarm berühren (je Seite 1 Punkt)
- Überstreckung des Ellenbogens von mind. 10° (je Seite 1 Punkt)
- Überstreckung der Knie von mind. 10° (je Seite 1 Punkt)
- Bei gestreckten Knien können die Handflächen auf den Boden gelegt werden (1 Punkt)

Therapiemaßnahmen

Die Therapie des cEDS ist rein symptomatisch und beruht hauptsächlich auf Präventionsmaßnahmen, die Komplikationen der Haut- und Gelenkanomalien vorbeugen sollen.

Da v. a. Kinder sich häufig verletzen, profitieren sie besonders von Bandagen und Schützern für die Prädisloktionsstellen, also etwa Knie, Ellenbogen, Kinn und Stirn. Kommt es zu offenen Wunden, sollten diese ärztlich versorgt und genäht werden, allerdings ohne Spannung. Dabei ist wichtig, dass mit einer großzügigen Anzahl an Stichen und idealerweise in zwei Schichten genäht wird und die Fäden doppelt so lange verbleiben wie gewöhnlich. Von Kontaktsportarten und übermäßiger Sonneneinstrahlung ist abzuraten. Darüber hinaus kann die Gabe von Vitamin C zu einer verringerten Hämatomneigung führen, die weitere Symptomkonstellation des cEDS bleibt davon jedoch unbe-

einflusst; es wird eine Dosis von 2 g/d für Erwachsene empfohlen (für Kinder dementsprechend reduziert).

Im Rahmen der Gelenküberbeweglichkeit auftretenden Luxationen und daraus entstehenden Beschwerden bis hin zu chronischen Schmerzen lässt sich durch Physiotherapie und leichtes Krafttraining ohne Gewichte vorbeugen. Auf das übermäßige Strecken der Gelenke und derartige Manöver ist zugunsten der Gelenkstabilität zu verzichten. Bei bereits bestehenden Gelenkschmerzen können als Ultima Ratio antiinflammatorische Medikamente und Schmerzmittel appliziert werden (Acetylsalicylsäure ist zu vermeiden), jedoch unter Berücksichtigung evtl. zugrunde liegender neurologischer Ursachen, z. B. einer Nervenkompression.

Der Umgang mit kardiovaskulären Probleme entspricht dem Standardprozedere, nach der Diagnosestellung sollte aber zunächst eine Echokardiografie erfolgen, um eine kardiale Manifestation wie eine Aortenwurzel-dilatation oder einen Mitralklappenprolaps festzustellen.

Komplikationen

Die Prognose des cEDS ist gut: Betroffene haben eine normale Lebenserwartung. Trotzdem können die Komplikationen der Erkrankung die Lebensqualität beeinflussen.

Infolge der fragilen Haut, der schlechten Wundheilung und der Hämatomneigung kommt es im Laufe des Lebens zu ästhetisch problematischer Narbenbildung und Hämosiderinablagerungen an den Prädisloktionsstellen. Außerdem kann die Gelenküberbeweglichkeit in habituellen Luxationen und schließlich in einer Arthrose münden und mit chronischen Schmerzen einhergehen. Die Bindegewebschwäche begünstigt die Entstehung von Hernien und führt im Rahmen einer Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für Früh- und Steißgeburten sowie Perineumverletzungen, Blutungen, Uterus- und Blasenprolaps. Die Ruptur größerer Gefäße mit schweren inneren Blutungen stellt eigentlich nur in den seltenen Fällen einer *COL1A1*-Mutation eine Komplikation dar und ist eher typisch für ein vaskuläres EDS.

Präventionsmaßnahmen

Der Fokus liegt beim cEDS auf der Prävention von Komplikationen. Eine Aortenwurzel Dilatation und ein Mitralklappenprolaps treten zwar auf, sind beim cEDS aber meist nicht klinisch relevant. Das Hauptaugenmerk liegt deshalb v. a. auf der Vermeidung von chronischen Haut- und Gelenkschädigungen.

Während der Schwangerschaft und nach der Geburt ist aufgrund des erhöhten Risikos eine engmaschige Überwachung zu empfehlen. Eine Pränataldiagnostik ist grundsätzlich möglich, jedoch eher ungewöhnlich, da das cEDS weder die Lebenserwartung verkürzt noch zu geistigen Behinderungen führt.

Bei endoskopischen Eingriffen ist das erhöhte Blutungsrisiko der Schleimhäute zu beachten und mit entsprechender Vorsicht vorzugehen.

Im Falle einer ausgeprägten Blutungsneigung oder im Zusammenhang mit Verletzungen oder Nasenbluten bzw. vor Operationen kann sich eine Behandlung mit Desmopressin zur Normalisierung der Blutungszeit als hilfreich erweisen.

Weiteres Prozedere

Die Familie ist auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hinzuweisen. Thematisiert werden müssen insbesondere Risiken bei bestehendem Kinderwunsch und die Wahrscheinlichkeit anderer Familienmitglieder, ebenfalls von der Erkrankung betroffen zu sein. Nach der Feststellung einer Mutation beim Indexpatienten kann die Verwandtschaft auf diese Mutation untersucht werden.

Zusammenfassung

Das cEDS ist zwar eine seltene Erkrankung, doch weist sie ein klassisches klinisches Erscheinungsbild auf: Überdehnbarkeit der Haut, atrophe Narben und eine generalisierte Gelenkhypermobilität kombiniert mit einer Hämatomenneigung, die häufig zur Erstvorstellung führt. Angesichts der Komplikationen, v. a. Haut- und Gelenkschäden, ist eine frühzeitige Diagnose wichtig. Zunächst wird anhand der Haupt- und Nebenkriterien die Wahrscheinlichkeit eines cEDS

evaluiert; anschließend sollte die Diagnose durch das Auffinden einer Mutation im *COL5A1*-, seltener im *COL5A2*- und in Einzelfällen auch im *COL1A1*-Gen molekulargenetisch bestätigt werden. Wenn sie sich auch nicht gänzlich verhindern lassen, so ist durch gezielte Prävention eine gute Kontrolle der Symptome möglich, sodass z. B. degenerative Gelenkveränderungen mit all ihren konsekutiven Beschwerden vermieden werden können.

ADRESSEN UND ANSPRECHPARTNER

Dr. Iliana Tantcheva-Poor

Spezialsprechstunde für Genodermatosen
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel.: 0221/478 5086
E-Mail: iliana.tantcheva-poor@uk-koeln.de

Bundesverband der Ehlers-Danlos-Selbsthilfe e.V.

Postfach 11 02 02
33662 Bielefeld
Tel.: 05205/728 953
E-Mail: vorstand-bund@eds.selbsthilfe-ev.org
www.EDS-Selbsthilfe-eV.de

Fall 1 Überaus elastisch

QUELLEN

- Bowen JM, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175C: 27–39.
- Callewaert B, et al. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(1): 165–189.
- Kaurani P, et al. Ehlers-Danlos Syndrome – A case report. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(3): 256–258.
- Malfait F, et al. The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175C: 8–26.
- Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndrome, classic type. In: Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2017.
- Morais P, et al. Classic Ehlers-Danlos syndrome: Case report and brief review of literature. *Acta dermatovenerol Croat* 2013; 21(2): 118–122.
- Nalini A, et al. Family with Ehlers-Danlos syndrome (combined classic and vascular type) with rare presentation of progressive myopathy and unusual association of severe

- facial and trigeminal motor weakness. *Neurol India* 2017; 65: 561–565.
- Paepe AD, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 491–500.
- Punyaratabandhu P, et al. A case report of Ehlers-Danlos and Goldenhar syndromes. *J Clin Exp Dermatol Res* 2015; 6: 254.
- Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.). *Harrisons Innere Medizin*. 19. A. Stuttgart: Thieme 2016.
- Wenstrup RJ, et al. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem* 2004; 279(51): 53331–53337.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- Bowen JM, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175C: 27–39.
- Malfait F, et al. (2017). The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175C: 8–26.

12

Müde Muskeln

Vu Thien Kim Dang, Cornelia Kornblum und Martin Mücke

Anamnese

Die 32-jährige Frau P. stellt sich in der Notfallambulanz vor, weil sie sich plötzlich nicht mehr gerade aufrichten konnte. Schmerzen habe sie dabei nicht gehabt. An einen möglichen Auslöser für diesen Zustand kann die Patientin sich nicht erinnern, ähnliche Beschwerden in der Vergangenheit werden verneint. Allerdings hat sie das Gefühl, als würden ihre Beine zunehmend träge werden, und das Aufstehen aus dem tiefen Sofa fiele ihr immer schwerer. Frau P. berichtet, dass sie an einer ausgeprägten Müdigkeit leidet. In letzter Zeit bekäme sie auch etwas schlechter Luft, was sie aber ihren rezidivierenden Erkältungen zuschreibt, die mit viel Husten einhergehen. Auffälligkeiten bei der Miktion und beim Stuhlgang seien ihr nicht aufgefallen.

Nachfragen bzgl. Vorerkrankungen verneint Frau P. Sie gibt aber an, Angst zu haben, dass ihre Beschwerden etwas mit ihrer Leber zu tun haben, da ihre Leberwerte bei Routineuntersuchungen beim Hausarzt immer wieder erhöht gewesen seien. Ein organisches Korrelat dafür sei bisher aber nicht gefunden worden.

Viel Kontakt zu ihrer Familie würde nicht bestehen. Sie kann sich aber erinnern, dass ihre Großmutter väterlicherseits bereits früh auf einen Rollstuhl angewiesen war. Grund dafür war eine unklare Muskelschwäche. Die Großmutter sei bereits früh im Alter von 63 Jahren an einer Pneumonie verstorben. Über ihre Familie mütterlicherseits sei nicht viel bekannt. Hinweise auf Konsanguinität ergeben sich anamnestisch nicht.

Frau P. gibt an, nicht zu rauchen und aufgrund der erhöhten Leberwerte keinen Alkohol mehr zu trinken. Sie konsumiere keine Drogen, Medikamente nehme sie auch keine ein. Auf Nachfrage berichtet die Patientin von einer leichten Pollenallergie.

Frau P. arbeitet als Sekretärin an einer Schule. Sie lebt mit ihrem Lebensgefährten zusammen, Kinder hat sie keine.

Untersuchungsbefund

32-jährige Patientin in mäßigem AZ und schlankem EZ (168 cm, 55 kg, BMI 19,5). Blutdruck 110/80 mmHg, Puls 90/min, Temperatur 36,5 °C. Inspektorisch fallen eine gekrümmte Haltung des Oberkörpers sowie ein vermehrter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur auf. Die Haut erscheint unauffällig, kein Skleren- oder Hautikterus, keine Leberzeichen, keine Zyanose zu erkennen. Herz und Lunge sind auskultatorisch unauffällig, bei der Perkussion stellen Sie fest, dass die Lungengrenzen nicht adäquat verschieblich sind. Außerdem fällt eine paradoxe Atmung im Liegen auf. Das Abdomen ist weich, Darmgeräusche sind in allen vier Quadranten lebhaft, die Leber ist nicht vergrößert tastbar. Nierenlager frei. Kein Wirbelsäulenklumpfschmerz.

Neurologische Untersuchung: Patientin ist zu Ort, Zeit und Person orientiert. Sensibilität und Vibrationsempfinden sind ohne pathologischen Befund. Die Muskeleigenreflexe sind allseits symmetrisch schwach auslösbar. Die Kraftgrade der oberen Extremität betragen 4/5, die der unteren Extremität 3/5 mit proximaler Betonung der Paresen. Es zeigt sich eine Schwäche der Rückenstreckmuskulatur. Die Hirnnerven sind grob orientierend unauffällig.

Laborbefund

Leukozyten 6,7 Tsd/µl; Erythrozyten 4,6 Mio/µl; Thrombozyten 263.000/µl; Hb 13,7 g/l, Hkt 0,45; Quick 95 %; INR 1,0; PTT 33 s; Natrium 142 mmol/l; Kalium 4,2 mmol/l; Serumkreatinin 1,0 mg/dl; GOT (AST) 126 U/l; GPT (ALT) 60 U/l; Bilirubin 1,1 mg/dl; CRP 1,3 mg/l; LDH 810 U/l; CK 550 IU/l, TSH 2,2 µIU/ml; fT₃ 4,8 pmol/l; fT₄ 0,9 ng/dl; BGA: pH 7,33; pO₂ 61 mmHg; pCO₂ 50 mmHg; Bikarbonat 29 mmol/l; Sauerstoffsättigung 91 %

An welche Differenzialdiagnosen müssen Sie denken?

**In welche Unterformen kann man diese Erkrankung unterteilen?
Nennen Sie Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen können.**

**Nennen Sie die Ursache der vorliegenden Erkrankung.
Welcher Pathomechanismus unterliegt dieser Krankheit?**

Wie ist die Epidemiologie dieser Erkrankung?

Wie sieht das weitere Prozedere aus? Welche Diagnose geht daraus hervor?

**Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei dieser Erkrankung indiziert?
Welche Therapiemaßnahmen gibt es?**

Verdachts-/Differenzialdiagnosen

Bei Frau P. besteht ein komplexes Beschwerdebild, bei dem eine bei näherer Exploration bereits länger manifeste und schleichend progrediente Muskelschwäche im Vordergrund steht, die sie zunehmend in ihrem Alltag einschränkt. Die Beschwerden sind akut exazerbiert mit einer Schwäche der Rückenstreckung und eingeschränkten Rumpfaufrichtung, was zu einer notfallmäßigen Vorstellung führte. Als Ursache für die beschriebenen Beschwerden kommen diverse Differenzialdiagnosen in Betracht. Da ihre Großmutter Anzeichen einer Muskelerkrankung zeigte, sollte man vererbte Muskelerkrankungen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbeziehen. Dafür spricht auch die mo-

derate CK-Erhöhung. Auch andere neurologische Ursachen sind denkbar sowie Erkrankungen, die auf eine Lebererkrankung zurückzuführen sind. Bei den differenzialdiagnostischen Überlegungen sollten die ausgeprägte Fatigue und die pulmonalen Beschwerden nicht unberücksichtigt bleiben. Die BGA zeigte eine teilweise kompensierte respiratorische Azidose mit einer Hypoxie. Weiterhin imponiert ein stark erhöhter Wert für die Laktatdehydrogenase (LDH) (Referenzwert: 120–240 U/l), was für einen erhöhten Zelluntergang sprechen würde (z. B. Tumorerkrankung, Herzinfarkt, Erkrankungen der Skelettmuskulatur). ➤ Tab. 12.1 fasst verschiedene Differenzialdiagnosen zusammen.

Tab. 12.1 Differenzialdiagnostische Überlegungen (mod. nach Kishnani et al. 2006)

Differenzialdiagnose	Symptome
Internistisch	
Hepatitis	Die erhöhten Leberwerte sowie die ausgeprägte Fatigue könnten für eine Hepatitis sprechen, die u. a. auch mit Muskelbeschwerden einhergehen kann.
HIV-Infektion	Eine Infektion mit dem HI-Virus kann eine schnelle Ermüdbarkeit und Muskelschwäche auslösen. Grippeähnliche Symptome könnten erste Anzeichen einer HIV-Infektion sein.
Erkrankung des rheumatischen Formenkreises	Gelenkschmerzen und Muskelschwäche mit einhergehender Müdigkeit treten häufig bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auf. Insbesondere bei der Dermato- und Polymyositis stehen oft unspezifische Muskelbeschwerden im Vordergrund.
Malignom (z. B. Bronchialkarzinom)	Ein Malignom kann eine Vielzahl von Symptomen hervorrufen und geht häufig mit einer ausgeprägten Fatigue einher. Ein Bronchialkarzinom kann eine Hypoxie begründen und über Knochenmetastasen zu Beschwerden des Skelettsystems führen.
Neurologie	
Multiple Sklerose (MS)	Auch bei der MS kann es zu einer allgemeinen Schwäche und Fatiguesymptomatik kommen. Charakteristisch ist ein meist schubförmiger Verlauf mit wechselnden fokalen neurologischen Ausfallerscheinungen.
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	Bei der ALS (> Kap. 8) liegt eine Schädigung der ersten und zweiten Motoneurone im ZNS vor, die u. a. eine Muskelschwäche sowie Muskelschwund zur Folge hat. Atembeschwerden sind häufig. Auch leichte Erhöhungen der CK-Werte im Serum sind oft nachweisbar.
Bandscheibenprolaps	Beim Bandscheibenvorfall kommt es zur Protrusion bzw. zum Prolaps des Nucleus pulposus. Ein Prolaps kann zu einer Kompression von Nervenwurzeln führen. Folgen sind meist Schmerzen, ggf. eine Muskelschwäche und Sensibilitätsstörungen im versorgenden Gebiet der betroffenen Nervenwurzeln. Typisch sind Beschwerden mit radikulärer Verteilung.

Tab. 12.1 Differenzialdiagnostische Überlegungen (mod. nach Kishnani et al. 2006) (Forts.)

Differenzialdiagnose	Symptome
Muskelerkrankungen/Muskeldystrophien	
Gliedergürtelmuskeldystrophien („limb girdle muscular dystrophies“, LGMD)	Bei den zahlreichen Formen der erblich bedingten LGMD kommt es zu progressiver Muskelschwäche im Hüftgürtel, in den Beinen und Schultern. Eine Vielzahl an Erkrankungsunterformen ist bekannt, die durch unterschiedliche Gendefekte und verschiedene Vererbungsgänge gekennzeichnet sind.
Muskeldystrophie Becker-Kiener (Dystrophinopathie)	Gehört zu den X-chromosomal rezessiv vererbten Muskeldystrophien mit progressiver proximaler Muskelschwäche mit Verteilung vom Gliedergürteltyp, oft respiratorischer Beeinträchtigung, paresebedingter Gangstörung sowie stark erhöhten CK-Werten im Serum.
Muskeldystrophie Duchenne (Dystrophinopathie)	Gehört ebenfalls zu den X-chromosomal rezessiv vererbten Muskeldystrophien. Die Krankheit manifestiert sich definitionsgemäß im Kleinkindalter und nimmt einen erheblich schwereren Verlauf an als die Muskeldystrophie Becker-Kiener. Die CK-Werte im Serum sind stark erhöht, und es tritt meist eine Herz- und Atemmuskelpartizipation auf.
Myopathien mit Rigid-Spine-Syndrom	Eine Gruppe von erblich bedingten (kongenitalen) Muskelerkrankungen, die mit einer Versteifung der Wirbelsäule („rigid spine“) und oft auch Rückenschmerzen einhergehen. Dem Syndrom können verschiedene Gendefekte zugrunde liegen. Die CK-Werte können normal oder (meist moderat) erhöht sein.
Myasthenia gravis	Im Vordergrund steht eine belastungsabhängige Muskelschwäche. Oft sind nur die äußeren Augenmuskeln und Lidheber betroffen (okuläre Myasthenie).
Spinale Muskelatrophien (SMA)	Gehören zu den rezessiv vererbten Motoneuronenerkrankungen mit progressiver proximaler Muskelschwäche mit Verteilung vom Gliedergürteltyp, Muskelatrophien, häufig respiratorischer Beeinträchtigung und erhöhten CK-Werten im Serum. Es sind verschiedene Formen der SMA definiert (SMA 1–4), abhängig von Schwere und Manifestationsalter der Erkrankung.
Glykogenspeicherkrankheiten vom Typ IIIa (Cori oder Forbes), Typ IV (Anderson), Typ V (McArdle) und Typ VII (Tauri)	Kennzeichen der Glykogenosen ist ein Defekt verschiedener glykogenabbauender Enzyme. Typische Symptome sind Hypotonie, Hepatomegalie, Muskelschwäche und erhöhte CK-Werte. Bei der McArdle-Erkrankung treten Muskelkrämpfe auf.
Morbus Pompe (Glykogenspeicherkrankheit vom Typ II)	Die späte Form des Morbus Pompe („late-onset Pompe disease“, LOPD) ist durch ein breites Spektrum an Krankheitsmanifestationen gekennzeichnet, u. a. progressive Muskelschwäche vom Gliedergürteltyp, Ateminsuffizienz und häufig leichte bis moderate CK-Wert Erhöhungen im Serum.
Danon-Erkrankung (Glykogenspeicherkrankheit vom Typ IIb)	Eine vererbte Stoffwechselerkrankung, die klassischerweise eine hypertrophe Kardiomyopathie und eine Skelettmuskelpathie aufweist.
Isolierte primäre mitochondriale Myopathien	Einige Formen dieser Gruppe erblich bedingter Erkrankungen gehen mit einer proximal betonten Muskelschwäche, Belastungsintoleranz, Muskelschmerzen und leicht bis moderat erhöhten CK-Werten einher.

Weiteres Prozedere und Diagnosestellung

Das weitere Prozedere sollte eine umfassende und gleichzeitig zielgerichtete Diagnostik beinhalten, um möglichst viele der differenzialdiagnostischen Überlegungen abdecken zu können.

Diagnostik

Internistische Untersuchungen

Die folgenden internistischen Untersuchungen verschiedener Organsysteme sind für die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung wichtig.

- **Labor:** Ergänzend zum Aufnahmelabor der Patientin kann eine mikrobiologische und virologische Untersuchung Klarheit bringen. Mittels Immunserologie oder PCR lassen sich virale Infektionskrankheiten wie Hepatitiden und HIV-Infektion sowie mögliche bakterielle Ursachen ausschließen (z. B. Yersinien- oder Borrelieninfektion). Zur Diagnostik von Krankheitsbildern aus dem rheumatischen Formenkreis kann die Bestimmung von antinukleären Antikörpern (ANAs) und antineutrophilen zyttoplasmatischen Antikörpern (ANCA) für einen allgemeinen Überblick nützlich sein. Eine Erhöhung des ANA-Titers kann für das Vorliegen einer Kollagenose (z. B. SLE, Dermato-, Polymyositis) sprechen. Bei Vorliegen eines positiven ANA-Titers und passendem klinischem Bild kann die Bestimmung weiterer Antikörper gegen z. B. spezifische Zellkernbestandteile zur genaueren Einordnung des Krankheitsbildes genutzt werden. Bei unserer Patientin war sowohl die mikrobiologische als auch die virologische Serologie negativ. Der ANA-Titer lag mit $< 1 : 80$ im Normbereich, somit sind sowohl eine Infektion als auch eine rheumatologische Erkrankung eher unwahrscheinlich.
- **Abdomensonografie:** Eine günstige wie auch wenig invasive Untersuchungsmöglichkeit zur Beurteilung der Oberbauchorgane ist die Abdomensonografie. Aufgrund der Lebervergrößerungen sollte ein besonderes Augenmerk auf die Leber und evtl. auch auf die Milz gelegt werden. Auch die Abdomensonografie ergab keine Auf-

fälligkeiten, ein Tumor war sonografisch nicht feststellbar.

- **Elektrokardiogramm (EKG):** Das EKG bietet eine einfache und schnelle Untersuchungsmethode, um z. B. Anzeichen einer Herzinsuffizienz als Ursache der Fatigue festzustellen. Auch hier konnten keine wegweisenden Befunde erhoben werden.
- **Spirometrie:** Diese Untersuchung zur Prüfung der Lungenfunktion ist zur Abklärung der beschriebenen Luftnot und Infektanfälligkeit indiziert. Die routinemäßig erhobenen Parameter – u. a. Vitalkapazität (VC), Einsekundenkapazität (FEV_1), $PI_{max 1,0}$ RV (vom Residualvolumen aus gemessener maximal inspiratorischer Verschlussdruck über 1,0 s), $PI_{max peak}$ RV (vom Residualvolumen aus gemessener Spitzenwert des inspiratorischen Verschlussdrucks), PE_{max} (maximaler expiratorischer Verschlussdruck) und expiratorisches Reservevolumen – können Hinweise auf eine strukturelle Lungenerkrankung geben. Auch eine Zwerchfellschwäche lässt sich durch einen einfachen Test nachweisen. Dafür bestimmt man das forcierte expiratorische Volumen (FEV) des Patienten sowohl in sitzender als auch in liegender Position. Eine eingeschränkte Zwerchfellfunktion kann mit einem Abfall des FEV von mehr als 20 % in liegender Position im Vergleich zur sitzenden Position einhergehen. Bei unserer Patientin waren die Vitalkapazität ($< 60\%$), der maximale expiratorische Druck, der maximale inspiratorische Druck sowie das expiratorische Reservevolumen vermindert. Zudem wurde eine leichte Zwerchfellschwäche festgestellt.
- **Röntgen-Thorax:** Ein Röntgen-Thorax kann Aufschluss über den Grund der Atemnot geben. Insbesondere soll die Aufnahme klären, ob es Anzeichen für eine strukturelle Lungenveränderung, einen Infekt oder einen Erguss gibt. Die Röntgenthorax-Aufnahme war bei Frau P. unauffällig.

Neurologische Untersuchungen

- **Epworth Sleepiness Scale:** Hierbei handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen zur Einschätzung für das Vorliegen von Tagesmüdigkeit.

Mit 15 Punkten hat Frau P. eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit, die einer weiteren Diagnostik bedarf.

- **Polysomnografie:** Mit dieser Untersuchungsmethode kann man die Schlafarchitektur beurteilen und ggf. zwischen verschiedenen Schlafstörungen und einem Schlafapnoe-Syndrom als Ursache für die Tagesmüdigkeit differenzieren. Bei Frau P. konnte regelmäßig ein Abfall der Sauerstoffsättigung festgestellt werden. Eine nächtliche pCO₂-Messung erfolgte nicht.
- **Elektromyografie (EMG):** Aufgrund der CK-Erhöhung ist eine EMG indiziert. Im EMG fand sich pathologische Spontanaktivität mit komplex-repetitiven Entladungen.
- **Muskelbiopsie:** In der Muskelbiopsie konnte eine Myopathie mit Vakuolen und dort erhöhter lysosomaler Aktivität und PAS-positiver (PAS = „periodic acid-Schiff reaction“) Glykogenspeicherung nachgewiesen werden.
- Weitere neurologische Untersuchungen beinhalten z. B. eine cMRT und ggf. eine Liquorpunktion bei Verdacht auf MS.

Humangenetische Untersuchungen

Da die Großmutter väterlicherseits eine muskuläre Beschwerdesymptomatik aufzuweisen schien, liegt eine humangenetische Konsultation nahe. Die humangenetische Vorstellung sollte bei noch unklarer syndromaler Zuordnung nach Abschluss der Zusatzdiagnostik erfolgen, um eine zielgerichtete genetische Beratung und Abklärung zu ermöglichen.

Diagnosestellung

In Zusammenschau der Befunde erhärtet sich der Verdacht auf eine Muskelerkrankung mit Beteiligung der Atemmuskulatur. Die Muskelbiopsie weist auf eine Glykogenspeicherkrankheit hin. Hier kann an einen Morbus Pompe gedacht werden, eine lysosomale Glykogenspeicherkrankheit. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose kann die Aktivität der sauren α -1,4-Glucosidase (GAA) in verschiedenen Geweben oder Blut bestimmt werden. Bei Vorliegen eines Morbus Pompe lässt sich eine verminderte oder aufgehobene Aktivität dieses Enzyms feststellen. Als Untersuchungs-

material eignen sich v. a. ein neu etablierter Trockenbluttest, aber auch Muskelgewebe oder Fibroblasten. Die Bestimmung der Enzymaktivität aus Fibroblasten kann jedoch bis zu 6 Wochen dauern und die Diagnosestellung hinauszögern. Schneller ist der Trockenbluttest, der sich daher als Screeningmethode gut eignet. Bei unserer Patientin konnte eine verminderte Aktivität der α -1,4-Glucosidase aus dem Trockenblut bestimmt werden. Zur Bestätigung dieses Ergebnisses wurde eine weitere Enzymaktivitätsanalyse aus einer Muskelbiopsie durchgeführt. Anschließend folgte die Sanger-Sequenzierung des GAA-Gens, bei der die sog. Splice-site-Mutation c.-32-13G> A bei der Patientin nachgewiesen wurde. Damit liegt bei Frau P. mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Morbus Pompe vor.

Ätiologie und Pathomechanismus

Einteilung

Der Morbus Pompe ist eine seltene multisystemische Erkrankung, die durch ihren progressiven und häufig fatalen Verlauf und ihr breites Spektrum an klinischen Manifestationsformen charakterisiert ist. Es werden verschiedene Verlaufsformen beschrieben, bei denen klinische Aspekte wie das erste Auftreten von Symptomen und der Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt werden. Klassischerweise wurden eine infantile, juvenile und adulte Verlaufsform unterschieden, die anhand der Enzymrestaktivität und des klinischen Erscheinungsbildes klassifiziert werden.

Eine neuere Einteilung unterscheidet zwischen einer infantilen Verlaufsform („infantile-onset Pompe disease“, IOPD), die typischerweise im frühen Kindesalter mit schwerwiegenden Krankheitserscheinungen und einer schlechten Prognose einhergeht, und einer späten Form des Morbus Pompe („late-onset Pompe disease“, LOPD).

Ätiologie und Pathomechanismus

Der Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbare Erkrankung, bei der ein Mangel bzw. eine deutlich verminderte Konzentration der α -1,4-Glucosidase (Syn.: Saure Maltase, GAA) vorliegt. Es ist die einzige Er-

Fall 12 Müde Muskeln

krankung, die sowohl zu den Glykogen- als auch zu den lysosomalen Speicherkrankheiten zählt. Die α -1,4-Glucosidase baut im sauren Milieu der Lysosomen langkettige Polysaccharide (Glykogen als zu verwertendes Makromolekül) im Rahmen der Autophagie zu Glukose ab („Makro-Autophagozytose“) (> Abb. 12.1). Durch den fehlenden Abbau von Glykogen in den Lysosomen der Muskulatur kommt es zu dessen Akkumulation (> Abb. 12.2), zu einer Ruptur von Lysosomen und zu

einer gestörten Autophagie und konsekutiv zu einer progressiven Muskelschwäche.

Der Enzymmangel beruht auf pathogenen Mutationen des für die α -1,4-Glucosidase codierenden Gens *GAA*, das sich auf dem langen Arm von Chromosom 17 befindet (17q25.2-q25.3). Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt, d.h., beide Elternteile müssen Träger einer pathogenen Genmutation sein, die Eltern sind als Überträger jedoch klinisch asymptomatisch.

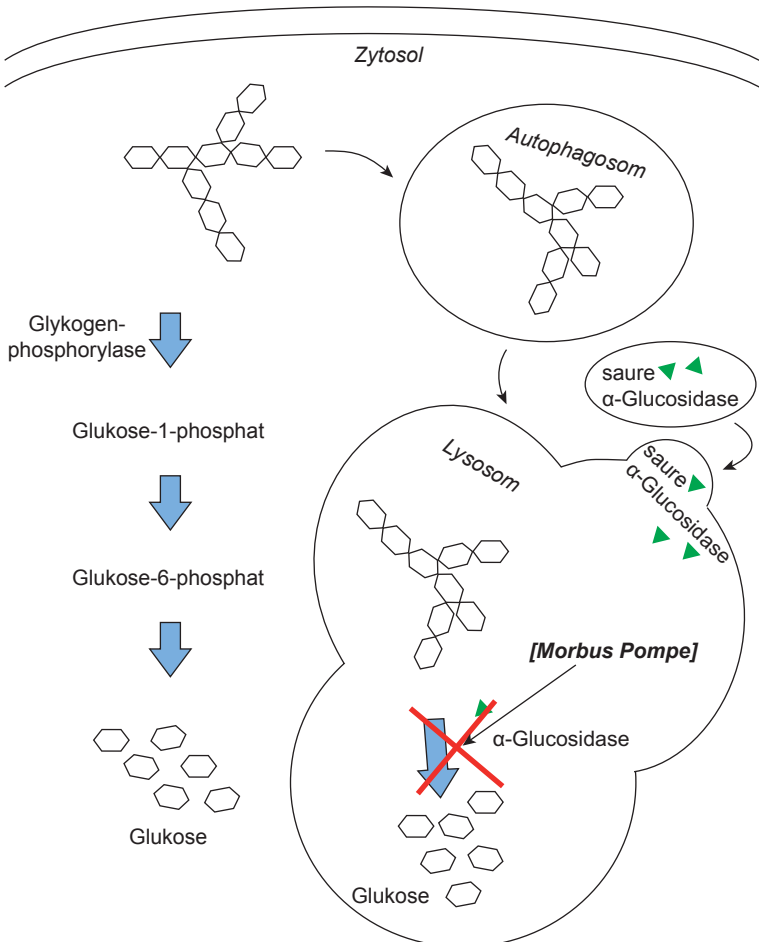


Abb. 12.1 Enzymale Aufspaltung des Glykogens durch die α -1,4-Glucosidase in den Lysosomen [P240/L143]

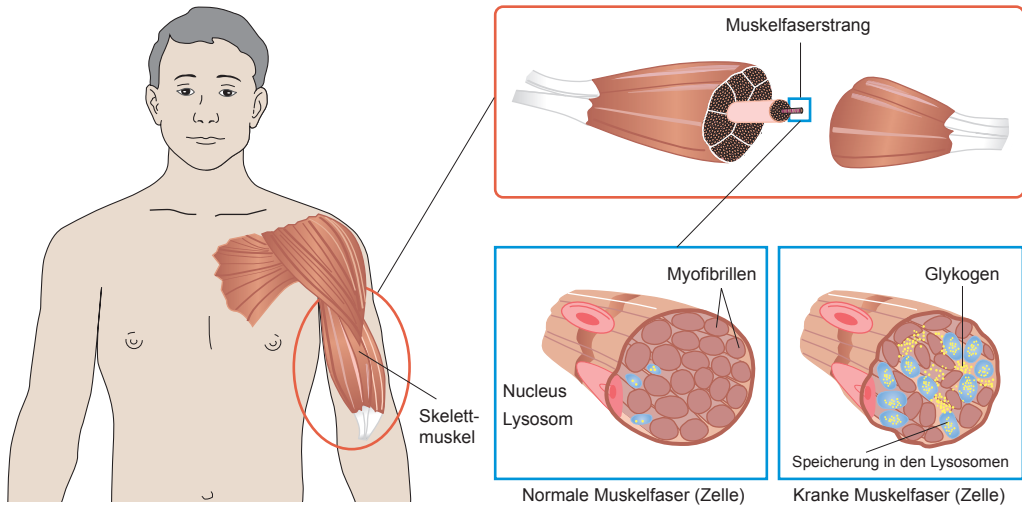


Abb. 12.2 Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen [P240/L143]

Glykogen ist ein verzweigtes Polymer aus Glukosemolekülen und dient als Energiespeicher. Im Rahmen einer Autophagozytose wird ein Teil des Glykogens in die Lysosomen transportiert, wo die α -1,4-Glucosidase bei einem pH-Optimum von 3,7–4,5 arbeitet und das Glykogen in seine Bestandteile spalten kann.

Epidemiologie

Der Morbus Pompe ist eine multisystemische Erbkrankheit, die den sog. *orphan diseases* (engl. „orphan“, Waise, „disease“, Krankheit) zugeordnet wird. Die Häufigkeit dieser Erkrankung bewegt sich je nach Ethnizität und Verbreitungsgebiet zwischen 1 : 14.000 und 1 : 300.000. Für die Niederlande wird eine Inzidenz von 1 : 138.000 der frühkindlichen Form und von 1 : 57.000 der Spätform des Morbus Pompe berichtet. Die Inzidenz des LOPD für Deutschland wird auf 1 : 100.000 bis 1 : 300.000 und weltweit auf insgesamt 1 : 40.000 geschätzt.

Symptome des Morbus Pompe

Infantile-onset Pompe disease (IOPD)

Die IOPD ist durch einen sehr frühen Beginn der Symptome gekennzeichnet, wobei das mediane Erstmanifestationsalter bei 1,6 Monaten liegt. Typisch sind eine rasch progrediente Symptomverschlechterung und sehr häufig ein innerhalb des ersten Lebensjahres letaler Verlauf. Zu den ersten Anzeichen der infantilen Form gehören v. a. eine muskuläre Hypotonie (75%), auch bekannt als **Floppy-Infant-Syndrom** (dt.: schlafes Kind), und eine ausgeprägte Schwäche (59%). Weiterhin präsentiert sich die Erkrankung in ihrer Erstmanifestation mit Atemnot (56%), Herzversagen (33%), Makroglossie (29%), Gedeihstörung (25%), Hepatomegalie (13%) und Splenomegalie (11%). Auffällig ist das Fehlen von wichtigen Meilensteinen der kindlichen Entwicklung. Lediglich bei 17% der Betroffenen wurde vom Kopfhoben, Rollen (10%) und Sitzen (11%) berichtet. Nur 3% der Untersuchten konnten das Ausgangskörpergewicht halten. Letztendlich verstirbt ein Großteil der Patienten an den Folgen einer respiratorischen Insuffizienz sowie Glykogenablagerungen im

Fall 12 Müde Muskeln

Myokard, die zu einer hypertrophen Kardiomyopathie führen.

Eine Reihe von Erkrankungen kann der infantilen Form des Morbus Pompe ähneln. Dazu gehören im Speziellen die Danon-Erkrankung, die Gruppe von Glykogenspeicherkrankheiten sowie die Gruppe der mitochondrialen Erkrankungen (➤ Tab. 12.1). Zusätzlich sollte man an weitere Erkrankungen denken, welche die Herz- und Skelettmuskulatur betreffen und mit einem frühen Krankheitsbeginn einhergehen. Des Weiteren sind aufgrund der massiven Herzbeteiligung Krankheitsbilder wie Myokarditis, hereditäre Kardiomyopathien und endokardiale Fibroelastose in die Überlegungen einzubeziehen. Auch ein Hypothyreoidismus ist aufgrund der muskulären Schwäche sowie der Makroglossie eine mögliche Differenzialdiagnose.

MERKE

Bei der infantilen Form kommt es zu einer sehr frühen Erstmanifestation des Symptomkomplexes, charakteristischerweise bestehend aus einer Kardiomyopathie und einer muskulären Hypotonie sowie dem Ausbleiben von wichtigen motorischen Meilensteinen in der frühen Kindesentwicklung.

Late-onset Pompe disease (LOPD)

Bei der späten Form des Morbus Pompe weisen die meisten Patienten noch eine verbleibende Restaktivität der α -1,4-Glucosidase auf. Der Verlauf ist sehr heterogen. Das Erstmanifestationsalter ist variabel, erste Beschwerden können auch erst im hohen Lebensalter auftreten. Die unterschiedlichen Verlaufsformen zeigen eine variable Symptomatik. Ein früherer Erkrankungsbeginn muss nicht unbedingt mit einem schwereren Verlauf korrelieren und umgekehrt. Die späte Form des Morbus Pompe kann vielfältige Erscheinungsformen annehmen, sodass die Diagnosestellung, zumal es sich um eine seltene Erkrankung handelt, maßgeblich erschwert wird. In ➤ Tab. 12.2 sind einige der zu beobachtenden Symptome aufgeführt.

Tab. 12.2 Eine Auswahl an Symptomen; nach Organsystemen geordnet (mod. nach Chan et al. 2017) [F1004–001]

Organsystem	Symptome
Muskulär	Progressive Muskelschwäche vom Gliedergürteltyp, proximale Muskeln generell schwächer als distale; die untere Extremität generell schwächer als die obere
Respiratorisch	Durch die respiratorische Beteiligung bedingte Fatigue, Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen und eine reduzierte Schlafqualität; rezidivierende respiratorische Infekte und Hospitalisierungen
Muskuloskelettal	Osteoporose, Skoliose, Rigid-Spine-Syndrom, vermehrte Kyphose und Lordose
Neurologisch	Small-Fiber-Neuropathie, Schallempfindungsschwerhörigkeit (Beinträchtigung des M. stapedius), schmerzhaftes Parästhesien in den Extremitäten, Muskelkrämpfe
Vaskulär	Zerebrale/intrakranielle Aneurysmata, Dolichoektasie der A. basilaris, Aortenanomalien
Kardial	Kardiale Hypertrophie
Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt	Hepatomegalie, chronische Diarrhö, Obstipation, Blasen- und Mastdarmfunktionsstörung (z. B. vermehrter Stuhldrang, Dranginkontinenz)
Schmerz und Müdigkeit	Muskelschmerzen, Krämpfe, Fatigue

Je nach Manifestation der Klinik kommen verschiedene differenzialdiagnostische Überlegungen in Betracht. Eine Auswahl an möglichen Differenzialdiagnosen ist ➤ Tab. 12.1 zu entnehmen.

Erhältlich in Ihrer Buchhandlung oder auf shop.elsevier.de



Nicht oder nur schwer zu diagnostizierende Erkrankungen ...eine Herausforderung für jeden Arzt. Lesen Sie spannende Erfahrungsberichte von Fällen, bei denen Diagnostik und Therapie nicht nach "Schema F" gehen.

Sie erfahren, welche Untersuchungen bei welchen Leitsymptomen gemacht werden sollten und welche Ausschlussverfahren dabei helfen, die richtige Diagnose zu finden.

Alles Wichtige zu seltenen Erkrankungen, diagnostische Pfade sowie Merke-Kästen unterstützen Sie dabei, für solch schwierige Fälle bestmöglich gerüstet zu sein.

Darüber hinaus informiert Sie Fälle Seltene Erkrankungen über Diagnosetools und Möglichkeiten der Recherche sowie zu Ansprechpartnern bei seltenen Erkrankungen.

Fälle Seltene Erkrankungen
2018. 224 Seiten, 38 farb. Abb., kt..
ISBN: 978-3-437-15041-8
Ca. € [D] 39,99

Empowering Knowledge

