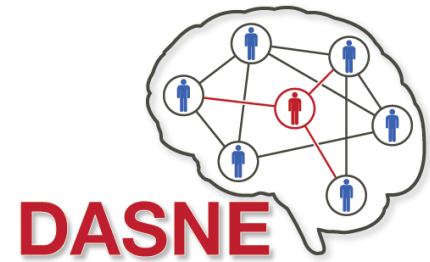


# Fallpräsentation

Fall KP:

---



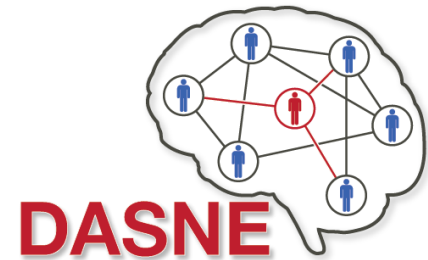
J.Schäfer, A.Saak  
Uniklinikum Dresden

Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.11. – 29.11.2019

# Fall KP

## Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf

---



### Anamnese:

- 56-jähriger Patient, in 2010 lumbaler BS-Vorfall, konservativ behandelt ohne wirkliche Besserung. Seitdem permanent drückende Schmerzen und muskuläre Verkrampfungen und Verhärtungen im Bereich von LWS, Glutaealmuskulatur, Rumpfmuskulatur und Oberschenkeln.
- Trotz PT fortschreitende Kraftminderung: Gehstrecke jetzt 3km, Treppensteigen nur mit Armunterstützung, nicht möglich mit gleichzeitigem Gewicht. Kein Aufrichten a.d. Hocke mehr möglich. Zunehmende Schwäche und Atemnot beim Vorbeugen.
- Keine Myalgien, keine Faszikulationen. Keine sensiblen Störungen. Keine okulären oder bulbären Symptome.
- Keine Probleme im Schulsport, seit der späten Jugend aber Belastungsdyspnoe
- Vegetativum: unauffällig. Keine Sphinkterstörungen.

### Vorgeschichte:

- Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, COPD, Hyperurikämie
- Alkohol selten, kein Nikotin

### Medikation:

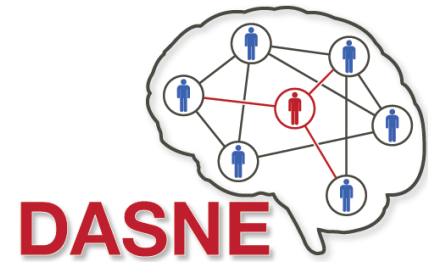
- Diclofenac, Allopurinol, Pantozol

### Familien- und Sozialanamnese:

- FA (Eltern, 2 Geschwister, Sohn) leer für neuromuskuläre Erkrankungen. Fahrer in Straßenmeisterei.

# Fall KP

## Phänotyp / Körperliche Untersuchung



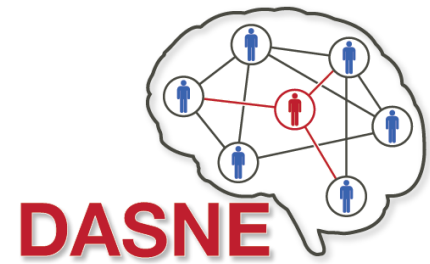
- Internistisch: 173cm, 77kg. Puls arrhythmisch, 3/6 Systolikum über 2.ICR links. Hyperlordose, Extremitäten frei beweglich.
- Schober (10cm über S1)=1.5cm (>5cm). Ott (30cm unter C7)=0.5cm (>4cm)
- Vitalkapazität: im Liegen 1.0Liter; im Sitzen 1.6 Liter.
- Neurologisch: Okulomotorik, faziale und bulbäre Muskulatur intakt. Schwäche der Nackenbeugung (KG4). Elevation der Arme über 90grd. nicht möglich. OA-Abduktion und Hüftbeugung KG4, übrige Extremitätenmuskulatur normal kräftig.  
Hyperlordose, eingeschränkte Beweglichkeit der Wirbelsäule (rigid-spine). Trendelenburg-Zeichen positiv. Kein selbständiges Aufrichten a.d.Liegen und a.d. Hocke.  
Reflexe seitengleich schwach, keine PBZ. Keine sensiblen Ausfälle.  
Watschelndes, hyperlordotisches Gangbild mit Duchenne-Hinken bds.
- Bodyplethysmografie:  
mittelgradige Restriktion (VC=43% dN), keine Obstruktion.  
Pi,max stark ↓ (3.5kPa), P0.1/Pi,max ↑ (9%).
- BGA: pO2 ↓ (6.1kPa), pCO2 ↑ (8.2kPa), BE ↑ (8.8mM), HCO3 ↑ (33mM)  
-> chron. Hyperkapnie; Gasumkehr
- Polysomnografie:  
schweres OSAS, fragmentiertes Schlafprofil

nächtliche  
Heimbeatmung

# Fall KP

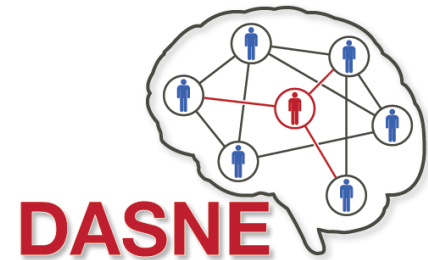
## Phänotyp / Körperliche Untersuchung

---



# Fall KP

## Entscheidende Zusatzbefunde (Labor)



- Labor:

Hb=normal; Leuko=12.3-16.8 (Granulo ↑; Lympho↓); Thro=normal (Aniso.); MCV=105 (<96). CK=5.0 (<3.2), Myo=110 (<72). Routinelabor, TropT, BNP, Laktat normal. Fette, Elpho, Fe, Cu, Vit.B12, Folsre, MMA, Zn, Se normal.  
Acylcarnitine=normal
- NLG/EMG:

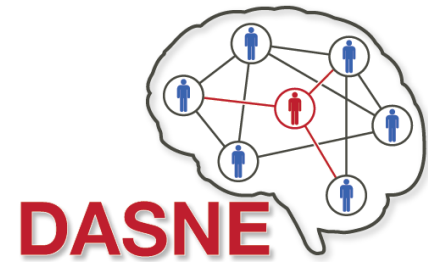
NLG normal, keine Polyneuropathie.  
N.phrenicus: MUAP von reduzierter Amplitude, normale DML  
m.adductor long: keine Spontanaktivität, normale PME, myopathische Rekrutierung  
m.vastus lat: Normalbefund  
Paravertebralmuskulatur: keine Spontanaktivität. Nur einzelne MUAP erhältlich (bis 1.7mV).
- Kardiologie:

Normalbefund von EKG, TTE. Multiple SVES im LZ-EKG
- Muskelbiopsie (m.rectus fem.):

gering- bis mäßiggradige unspezifische myopathische Veränderungen, nicht nekrotisierend:  
HE: vermehrt Fasern mit nicht-sub Sarkolemmalen Kernen und lobulierte Fasern. NADH, PAS, Gomorrh, COX, ATPase regelrecht. Immunzytochemie (Aktin, Dys, Des, Ubiquitin, LCA  
EM mit normaler Sarkomerstruktur und normalen Mitochondrien)

# Fall KP

## Zusammenfassung wichtiger Befunde



### ➤ Anamnese/klinischer Befund:

Seit dem 50.LJ langsam progrediente axiale Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Rigid-Spine-Syndrom. Leichtgradige Gliedergürtelschwäche, beinbetont. Keine okuläre / bulbäre Beteiligung.

Frühzeitig im Krankheitsverlauf (bei noch erhaltener Gehfähigkeit) respiratorische Insuffizienz aufgrund Schwäche der Atemmuskulatur.

Leere Familienanamnese.

### ➤ Labor:

Gering erhöhte CK. Makrozytose, Anisozytose, Poikilozytose der Erythrozyten, Anisozytose der Thrombozyten, Granulozytose und Lymphopenie (teils atypische Lympho) der Leukozyten.

### ➤ Apparative Diagnostik:

Schwere Restriktion aufgrund Schwäche der Atempumpe. Normale kardiale Funktion.

### ➤ Muskelbiopsie (m.rect.fem.):

gering- mäßiggradige unspezifische Veränderungen, normale Ultrastruktur und Mitochondrien  
-> nicht wegweisend

### ➤ Muskel-MRT:

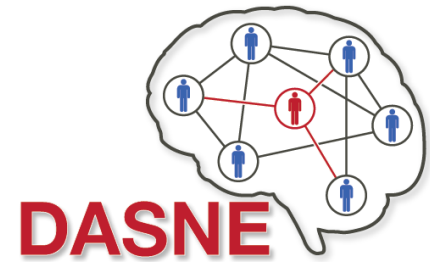
Fettige Degeneration: Adduktoren, m.semimembranosus, m.sartorius; m.tib.ant>m.gastrocn.

Relativ gut erhalten: m.gracilis, m.semitendinosus, m.biceps fem., m.rectus fem.

# Fall KP

## Differentialdiagnose

---



### ➤ **Axiale Myopathie / Rigid-spine Syndrom:**

Dystrophien: Lamin A/C, Calpain-3, Dysferlin, Dystrophin

Collagen VI

FSHD

DM1, DM2

Myofibrilläre Myopathien: FHL1, MYH7

Selenon, SECISBP2

Kongenitale Myopathien: RYR-1, Nemaline Myopathie, SLONM, Titin  
Matrin-3

IBMPFD (VCP-Mangel)

metabolisch: Pompe, primärer Carnitinmangel, Mitochondriopathien

Myositiden (IBM, PM, DM)

Myasthenia gravis

### ➤ **Myopathien mit früher respiratorischer Insuffizienz:**

Dystrophien: Calpain-3, FKRP

Collagen VI (Ullrich)

Myofibrilläre Myopathien: Desmin, Titin (HMERF)

Kongenitale Myopathien: zentronukleär, cytoplasmic body, Nemaline M.

metabolisch: Pompe, Debrancher, Mitochondriopathien

Selenon, SECISBP2, MEGF10

erworben: Myasthenia gravis, ILD-Myositis, CIM, Amyloid, Sarkoidose



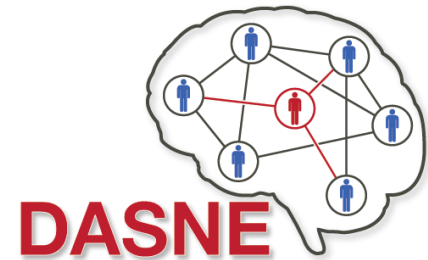
**DASNE**

---



# Fall KP

## Entscheidende Zusatzbefunde (Genetik)



- Molekulargenetik (eigenes Panel axiale Myopathien):  
FSHD1, FSHD2, GAA, FKRP, DNAJB6, RYR1, LMNA, FHL1, MATR3, CAPN3, DYS, MYOT, MYH7 alle negativ.

SEPN1 / Selenon:

**c.992T>C; p.Leu331Pro (Exon 7)**

MAF: ?

*in silico*: pathogen

(Polyphen, SIFT, mutation taster)

nicht vorbeschrieben

hochkonservierte AS (phyloP=7.8)

(außerhalb fkt. Domäne)

**c.1318G>A; p.Ala440Thr**

MAF: 0.001 (gnomAD)

*in silico*: uneinheitlich

(Polyphen, SIFT, mutation taster)

vorbeschrieben als SNP(dbSNP)

hochkonservierte AS (phyloP=9.8)

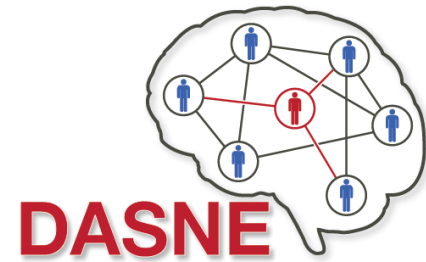
(außerhalb fkt. Domäne)

Eltern (gesund): Mutationen liegen in trans vor

Schwester (gesund): heterozygot für eine der Mutationen

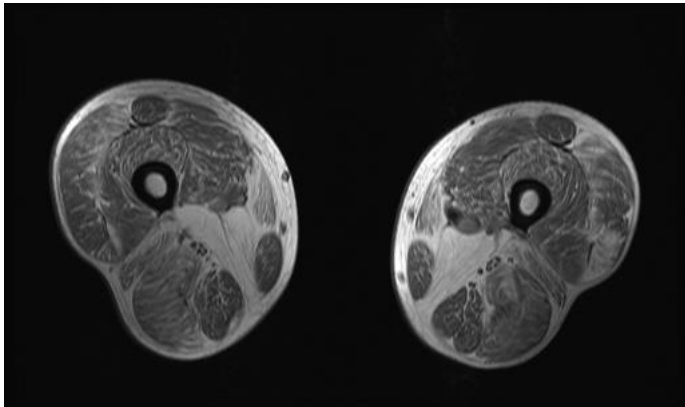
# Fall KP

## Entscheidende Zusatzbefunde (Muskel-MRT)



- Oberschenkel:

fettige Degeneration von m.semimembranosus, Adduktoren, m.sartorius relativ erhalten sind m.semitendinosus, m.biceps fem., m.gracilis, m.rectus fem.



Entfernt:  
urheberrechtlich  
geschützte  
Grafik

SEPN1 myopathy: Common involvement

Head Temporal; Masseter; Lateral pterygoid

Neck SCM; Neck extensors; Levator scapulae

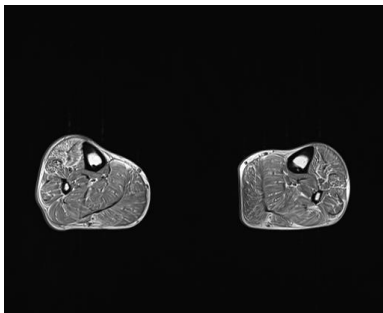
Trunk **Paraspinous**; Pectoralis major; Abdominal;  
Glutei

Pelvis Psoas; Iliac

Thigh **Semimembranosus; Sartorius > Adductor  
magnus**

- Unterschenkel:

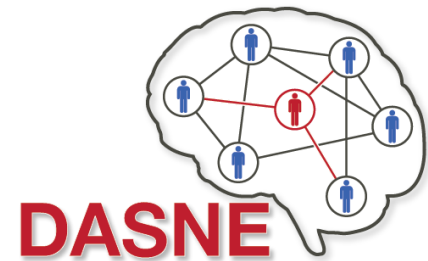
fettige Degeneration der gesamten US-Muskulatur, betont m.tib.ant.



# Fall BM

## Wegweisender Test für **gelöste** Fälle oder Kernfrage für **ungelöste** Fälle

---



### Offene Fragen und Besonderheiten:

- ❖ Sind die Mutationen im Selenon-Gen krankheitsverursachend (ACMG-Kriterien)?

#### **Genetischer Kontext:**

Mutationstyp: missense

Häufigkeit: MAF<0.1%

in silico-Prädiktion: pathogen/uneinheitlich

#### **Klinischer Kontext:**

Segregation: in-trans Lage

Proteinebene: keine Daten

Literaturevidenz: keine Daten

Biomarker: passend (spezif. MRT-pattern)

Phänotyp: passend, juvenile Form (rigid-spine, frühzeitige respir. Insuffizienz, normale CK, keine Beteiligung von Herz/ZNS, Insulinresistenz)

- ❖ Wie erklärt man die 2017 bis 2019 persistierenden Auffälligkeiten im Blutbild:

Leukozyten: Granulozytose, Lymphopenie (teils Atypien)

Thrombozyten: Anisozytose

Erythrozyten: Makrozytose, Anisozytose

-> sind diese mit der Grunderkrankung assoziiert oder eine davon unabhängige Zweiterkrankung (bisher nur Laborauffälligkeit ohne hämatologische Symptome)?