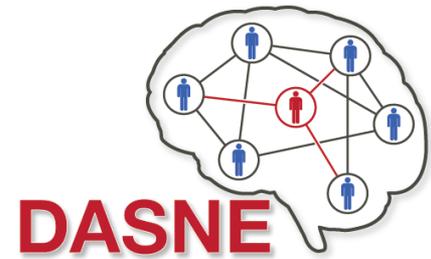


Fallpräsentation



Elena Schlapakow
Prof. Dr. Cornelia Kornblum

Symposium der DASNE; Wartburg / Eisenach 27.-29.11.2019

Anamnese: ♂, *1965



Vorgeschichte

- Normale pränatale Entwicklung und Geburt, unauffällige motorische Entwicklung in der Kindheit und Adoleszenz
- **Körpergröße von 192 cm** (Körpergewicht 95 kg)
- Vorerkrankungen: Hyperurikämie und Z.n. Gichtanfall 12/2007, einseitige Schrumpfniere, arterielle Hypertension
- Medikation: Allopurinol

Familienanamnese

- Informativ, leer für neuromuskuläre Erkrankungen (Mutter, Vater, zwei jüngere Brüder, zwei Töchter (12 und 17 Jahre))

Sozialanamnese

- PhD in Chemie, administrative Tätigkeit in Pharmazeutischer Industrie



Krankheitsanamnese: ♂, * 1965

2008

- Symptom: subakut aufgetretene Diplopie
- Klinischer Untersuchungsbefund: Okulomotorikstörung mit Abduktionsdefizit bds. (L>R), asymmetrischer Blickheberparese mit Seitwärtsdriften beider Bulbi.
- cMRT: Milde zerebrale Atrophie, ansonsten unauffällig.
- Liquor: Normalbefund
- Serum: moderate HyperCKämie 293 U/l (Ref. <171 U/l), AChR-AK negativ
- Elektrophysiologie: Kein Nachweis eines Dekrements oder Inkrements in repetitiver Stimulation.

Verdachtsdiagnose: CPEO

Empfehlung: Muskelbiopsie bei V.a. eine mitochondriale Myopathie

- lost to follow-up -

2016

Ptosis bds. mit kompensatorischer M. frontalis-Innervation bds.
Externe Ophthalmoplegie

2017 - Skelettmuskelbiopsie (M. vastus lateralis)

Einzelne, teils als *small dark angulated fibers* reagierende (teil)atrophische Fasern, Kernkonglomerate, zahlreiche Fasern mit internalisierten Myonuklei, Fasern mit subsarkolemmalen Randsäumen, COX-negative/SDH-positive Fasern (~2-5%)



2017 – mtDNA-Sequenzierung und Deletionscreening aus Blut/Skelettmuskel

Geringe Menge multipler mtDNA-Deletionen im Skelettmuskel (long-range PCR)

Kein Nachweis von mtDNA-Deletionen im Blut (long-range PCR)

Kein Nachweis pathogener mtDNA-Punktmutationen im Skelettmuskel und Blut

→ Kein sicherer Hinweis auf primäre Mitochondriopathie

Geringe Mengen multipler mtDNA-Deletionen: Sekundäre mitochondriale Funktionsstörung? Altersphänomen?

2018 – Weitere molekulargenetische Diagnostik

Indikation: V.a. CPEO,

COX-negative Fasern im Muskel, mtDNA-Komplettsequenz o.B.,
multiple mtDNA Deletionen (allerdings geringe Menge).

Autosomal vererbte CPEO?

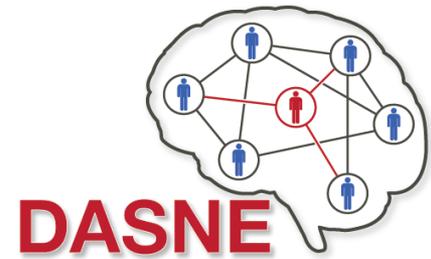
Analyse: NGS-Paneldiagnostik – „CPEO, autosomal-rezessiv“
nukleäre mitochondriale Gene (MGZ München)

Ergebnis: U N A U F F Ä L L I G E R B E F U N D

Kein Nachweis pathogener Mutationen in folgenden Genen:
C10orf2, C12orf65, CHRNE, DGUOK, DNM2, MGME1, POLG,
RNASEH1, SPG7, TK2, TYMP

Kein Hinweis auf autosomal-rezessive CPEO, verursacht
durch Mutation in den untersuchten nukleär kodierten Genen.

Diagnostik



2018 – Molekulargenetische Diagnostik – REEVALUATION

Indikation: CPEO-Phänotyp und viele internalisierte Myonuklei
→ sekundäre mitochondriale Funktionsstörungen bei
anderer hereditärer Myopathie?

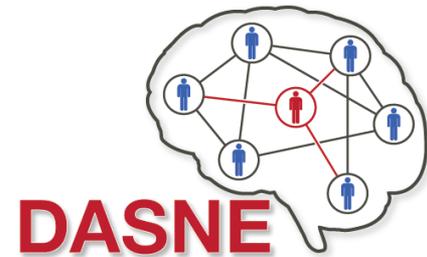
Analyse: WES (MGZ München)

Ergebnis: P A T H O L O G I S C H E R B E F U N D



DASNE

Diagnostik



2018 – Molekulargenetische Diagnostik – REEVALUATION

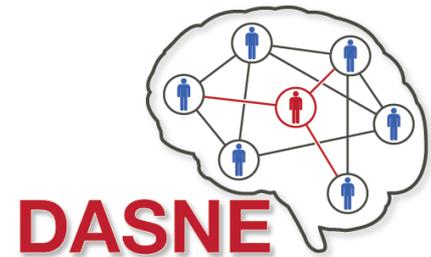
Indikation: CPEO-Phänotyp und viele internalisierte Myonuklei
→ sekundäre mitochondriale Funktionsstörungen bei
anderer hereditärer Myopathie?

Analyse: WES (MGZ München)

Ergebnis: PATHOLOGISCHER BEFUND

MTM1			
Assoziierter Phänotyp	myopathy, centronuclear, x-linked; cnmx; myotubular myopathy 1; mtm1	XLP	OMIM #310400
Variante	c.1038G>C (p.Trp346Cys) hemizygot		chrX: 149818359
Frequenz (MAF)	exAC: -	ESP: -	no rs#
Vorhersage	Aminosäure-Ebene: nicht einheitlich	Spleißstellenveränderung: -	
LSDB/Literatur	ClinVar: - HGMD: - LOVD: - Emory: -	Biancala et al. 2003: c. 1038G>T (p.W346C), associated with mild to moderate phenotype; Laporte et al. 2000: c.1037G>C (p.W 346S)	
ACMG-Klassifikation	Klasse 4	Fallbezogene Einschätzung: wahrscheinlich pathogen	

Wahrscheinliche Diagnose und noch ausstehende Diagnostik



Bisher in der Literatur nicht beschriebene Missense-Variante **c.1038G>C (p.W346C)**, nach ACMG-Kriterien hochwahrscheinlich pathogen.

In der Literatur sind zwei Mutationen mit

- anderem Nukleotidaustausch an gleicher Position zum gleichen AS-Austausch führend (Biancalana *et al.* 2003): **c.1038G>T (p.W346C)**
- anderem AS-Austausch an gleicher Position bei gleichem Nukleotidaustausch an benachbarter Position (Laporte *et al.* 2000): **c.1037G>C (p.W346S)**

als krankheitsverursachend für X-chromosomale myotubuläre Myopathien beschrieben.

Entfernt: Abbildung aus
Publikation.

Geplante Untersuchungen zur Pathogenitätsprüfung:

- *MTM1*-Analyse bei der Mutter: gesunde Mutationsträgerin?
- *MTM1*-Analyse bei den zwei jüngeren gesunden Brüdern
→ Fehlen der Variante c.1038G>C würde deren Pathogenität stützen.

Überlegungen zum potentiellen Mutationsursprung

- Hereditär beim Erhalt des mutationstragenden X-Chromosoms von der Mutter als gesunde Mutationsträgerin
- Spontanmutation



X-chromosomale Myotubuläre Myopathie

Phänotyp – Neue Mutation im Myotubularin *MTM1*-Gen c.1038G>C

Subakuter Symptombeginn im Erwachsenenalter von 43 Jahren mit CPEO-Phänotyp und mildem Verlauf.

DD zur mitochondrialen late-onset CPEO?

Mit *MTM1*-Gen-Mutationen assoziierte Phänotypen (zentronukleäre Myopathie, X-linked myotubuläre Myopathie XLMTM)

Meist schwere kindliche Verläufe mit Auffälligkeiten bereits in der pränatalen Phase (verringerte fetale Bewegungen, Polyhydramnion), in der Neugeborenenphase (Hypotonie, teils zur Beatmungspflichtigkeit führende respiratorische Insuffizienz), in der frühkindlichen Entwicklung (verzögerte motorische Entwicklung).

Mitbeteiligung der Gesichts- und externen Augenmuskulatur (Ptosis und Ophthalmoplegie), oft mit verlängerter Gesichtsform und hohem Gaumen.

Oft letaler Verlauf in den ersten Lebensjahren durch respiratorisches Versagen.

Patienten mit später Erstmanifestation und/oder mildem Verlauf sind bekannt

Erste Therapiestudien, Gentransfer-Therapie:

- Aktuell laufende Studie:

ASPIRO: A Phase 1/2, Randomized, Open-Label, Ascending-Dose, Delayed-Treatment Concurrent Control Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AT132, an AAV8-Delivered Gene Therapy in XLMTM, < 5 Jahre (*Audentes*)

- In konkreter Planung:

Gentransfer-Therapiestudie an Erwachsenen mit *MTM1*-assoziierten Myopathien (*Audentes*)