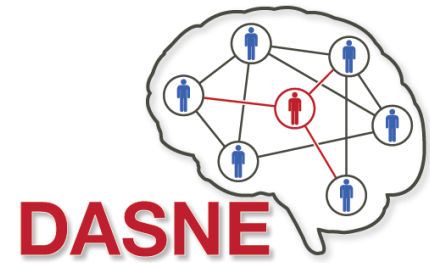


Fallpräsentation

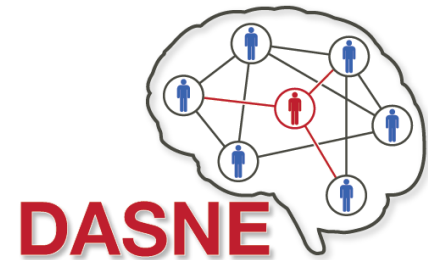


23-Jährige Patientin mit Myalgien und Ckämie

Symposium der DASNE; 10.-11.11.2020

Fall 3: 23-jährige Patientin

Anamnese / Fremdanamnese / Verlauf



Anamnese:

Sommer 2016 nach einer Alpenüberquerung zu Fuß erstmals Knieschmerzen → V.a. degenerative Knieerkrankung

bis 2017: Knieschmerzen beidseits, Handgelenksschmerzen und Fingerschmerzen beidseits (Muskelansatzschmerz). Muskelschmerzen im Bereich der Oberschenkel und Waden beidseits.

Schmerzen sind in der Intensität variierend, muskelkaterartig, steife Muskulatur, stark Belastungsabhängig (bis maximal 8 – 9/10 VAS nach Belastung). Klettersport habe sie deshalb aufgegeben, Fahrradfahren den Berg hoch sei nicht möglich, längere Treppen nur mit Pausen.

Zusätzlich allgemeines Schwächegefühl mit subjektiv eingeschränkter Leistungsfähigkeit.

Verneint werden Muskelschwäche, Muskelkrampi, Second-Wind-Phänomen, Sehstörungen, Doppelbilder, Hörstörungen, epileptische Anfälle oder Hautveränderungen.

Vegetative Anamnese: Miktion und Defäkation regelrecht. Der Schlaf sei teilweise nicht erholsam, teilweise auch nächtliche Schmerzen. Gewichtszunahme 5 kg in den letzten drei Jahren aufgrund Reduktion des Sports.

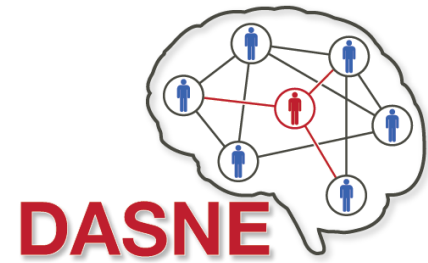
Sozialanamnese: fertige Ausbildung als Raumausstatterin, aktuell Studium Pädagogik der Kindheit, lebt bei den Eltern.

Familienanamnese: insgesamt unauffällig für neurologische Erkrankungen. Die Eltern seien nicht konsanguin. Ein 1994 geborener Bruder sei gesund.

Aktuelle Medikation: Bis auf hormonelle Verhütung keine. Kortisontherapie über eine Woche habe zu keiner Besserung geführt.

Fall 3: 23-jährige Patientin

Phänotyp / Körperliche Untersuchung



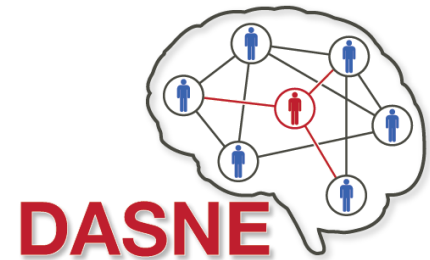
Klinischer Befund: unauffällig, insbesondere keine Atrophien oder Paresen, kein Druckschmerz der Muskulatur, kein „second-wind-Phänomen“

Video entfernt

→ **Belastungsabhängige Myalgien und Muskelsteifigkeit, Belastungsintoleranz**

Fall 3: 23-jährige Patientin

Entscheidende Zusatzbefunde



Basisdiagnostik: CK-Erhöhung zwischen 1500-6300 U/l, GOT, GPT leicht erhöht, immunologisches Labor unauffällig.

Erweiterte Diagnostik:

01/18 MRT Handgelenk links: geringer Reizerguss im Radiocarpalgelenk, ansonsten unauffälliger Befund

03 und 07/18 Neurologische Diagnostik:

Labor unauffällig: immunologisches Labor, Myositis-AK-Blot, Erregerdiagnostik

MRT OS: kein Anhalt auf Myositis.

Röntgen Hand: unauffällig.

VEP, SEP, MEP unauffällig.

LP unauffällig, OKB negativ.

EMG und Myosonographie: kein Hinweis auf Myopathie oder Myositis.

Muskelbiopsie M. quadrizeps femoris: minimale Typ 2- Faseratrophie, a.e. im Sinne einer Inaktivitätsatrophie.

CK-Elektrophorese: ausschließlich CK-MM, keine Makro-CK.

Therapieversuch mit Prednisolon ohne Besserung.

04/18 Aerobe Dauerbelastung und Fahrradergometrie: adäquate Laktatkinetik, inadäquater Ammoniakanstieg. Beurteilung: kein Hinweis auf mitochondriale Myopathie oder Mc Ardle. Ammoniakkinetik z.B. mit MAD-Mangel vereinbar.

11/18 LMU München: Genetische Paneldiagnostik unauffällig (DMD-Carrier, ANO5, CAPN3, DYSF, FKRP, SGCB, SGCD, ACADVL, CPT1A, CPT2, ETFA, ETFB, ETFDH, LPIN1, PYGM, SLC22A5, SLC25A20)

Fall 3: 23-jährige Patientin

Differentialdiagnostische Überlegungen



- Kein Anhalt auf toxische, endokrine, immunvermittelte, infektiöse oder degenerative Myopathie.
- belastungsabhängige Myalgien, Muskelsteifigkeit, Ckämie (aus im Symptomfreien Intervall) → **Metabolische Myopathie**

Differentialdiagnose: Metabolische Myopathien mit adultem Onset ohne Multisystembeteiligung

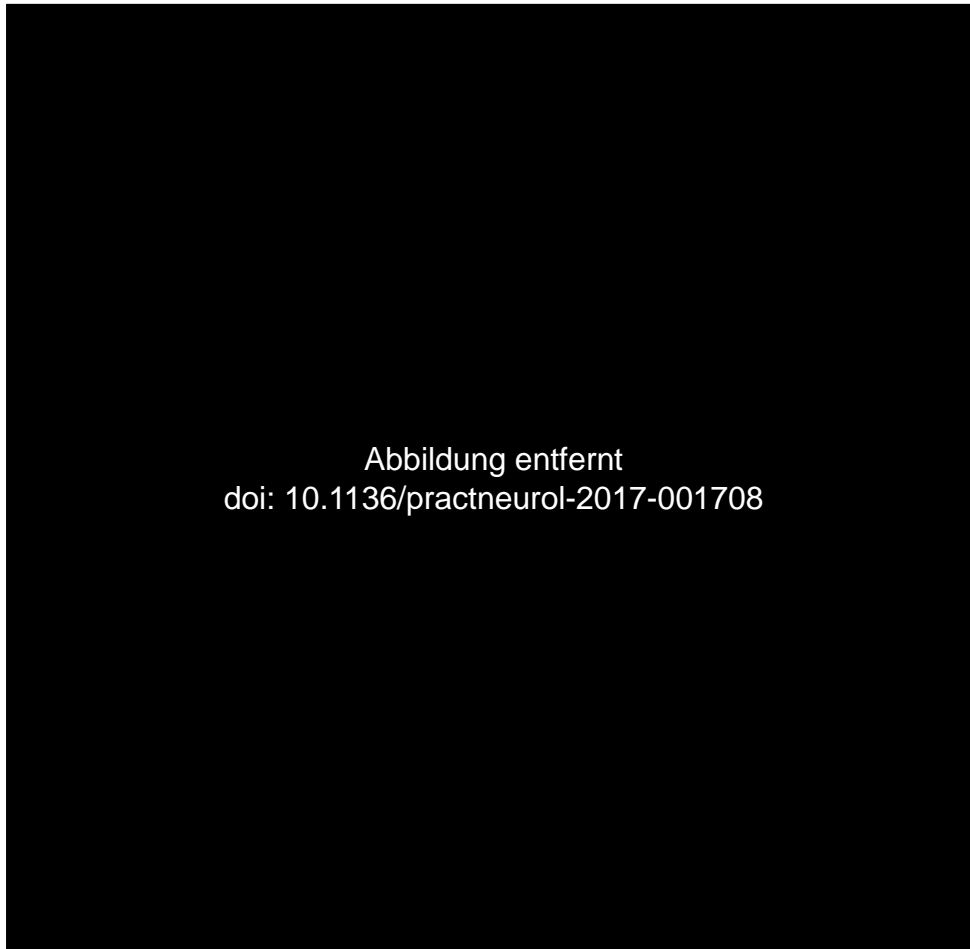
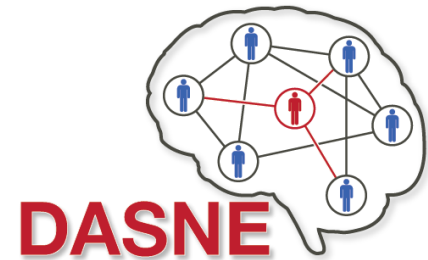


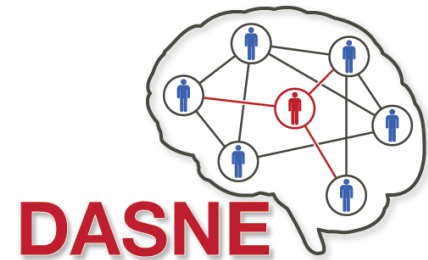
Abbildung entfernt
doi: 10.1136/practneurol-2017-001708

- Belastungsabhängige Myalgien innerhalb 5 Minuten nach exzessiver Belastung
- Belastungsintoleranz im Vordergrund
- Erhöhte Baseline-CK
- Second-wind-Phänomen
- Fehlender Laktatanstieg
- Belastungsabhängige Myalgien nach Ausdauer-Belastung
- CK-Level im Intervall häufig normal
- Belastungsabhängige Myalgien
- Hohe Homozygotenhäufigkeit (1%)
- Muskelbiopsie diesbezüglich unauffällig
- Keine wegweisenden klinischen Befunde



DASNE

Exomdiagnostik



ZUSAMMENFASSUNG:

- **Nachweis einer wahrscheinlich klinisch relevanten Missense-Variante im *AHCY*-Gen**
- Varianten im *AHCY*-Gen sind mit einer autosomal-rezessiv vererbten Hypermethioninämie (OMIM #613752) assoziiert worden
- Wir empfehlen eine laborchemische Bestätigung der Diagnose sowie eine weitergehende Phänotypisierung im Hinblick auf eine Hypermethioninämie

Nachgewiesene Veränderung (DNA-ID: DNA-193935 A1)

Gen (Transkript)	Variante	Status	Erbgang	unsere Bewertung ¹
<i>AHCY</i> (ENST00000217426)	██████████	homozygot	autosomal-rezessiv	wahrscheinlich pathogen (Klasse 4)

¹ Details siehe Allgemeine Zusatzinformationen

Missense-Variante, in compound-heterozygoter Form als pathogen vorbeschrieben

→ S-Adenosylhomocystein Hydrolase (SAHH) vermindert
→ Hypermethioninämie

AHCY-Gen- Pathophysiologie

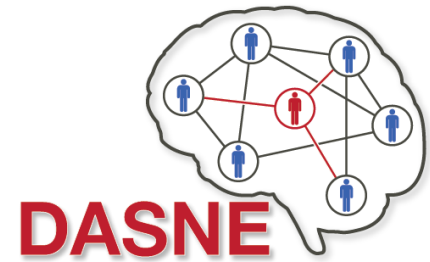


en-

Abbildung entfernt
doi: 10.1007/s10545-016-9972-7

(Barić, Staufner et al. 2017)

AHCY-assoziierte Hypermethioninämie



13 Patienten in der Literatur beschrieben

Davon 11 mit infantilem Beginn (0-8 Monate):

- Schwerer Verlauf: Hydrops fetalis, schwere Leberinsuffizienz mit Koagulopathie, schwere Hypotonie mit respiratorischem Versagen, Ckämie. Zerebelläre Atrophie, Ponsatrophie, hypoplastischer Balken. → Tod in ersten Lebenstagen/ -monaten
- Milderer Verlauf: generalisierte Muskelschwäche mit Ckämie, Leberinsuffizienz, Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Verhaltensstörung. → ältester Patient 26 Jahre, gehfähig

1 Patient mit adultem Onset:

- Generalisierte Muskelschwäche mit Mitte 20, ab 30. LJ Belastungsdyspnoe
- Hepatozelluläres Karzinom mit 29 Jahren. Tod mit 32 Jahren.
- 7 jährige Sohn ebenfalls homozygoter Mutationsträger (Eltern konsanguin), bisher asymptomatisch

AHCY-assoziierte Hypermethioninämie

Laborbefunde



- Alle: CK-Erhöhung und erhöhte Transaminasen
- Teilweise: Koagulopathie
- Methionstoffwechsel:
 - Methion normal- erhöht (insbesondere im Verlauf)
 - S-Adenosymethionin (SAM): 18-50fach erhöht, bis zu 5109 nmol/L
 - S-Adenosylhomocystein (SAH): 12-200fach erhöht, bis 8139 nmol/L

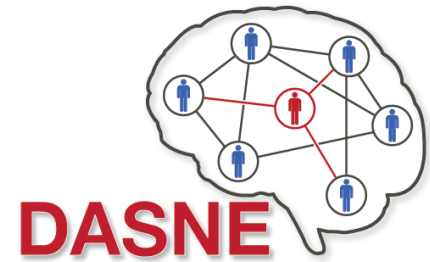
(Barić, Staufner et al. 2017)

AHCY-Gen- Pathophysiologie



Abbildung entfernt

Relevanz als Methylgruppendonor: Choline



- Bestandteil des Gallensekrets → emulgiert Nahrungsfette, Abtransport von Nahrungsfetten aus der Leber. Fördert Entgiftungskapazität der Leber
- ZNS → Umwandlung in Acetylcholin
- Knock-out Mäuse für Phosphatidylethanolamine methytransferase: schwere, aber reversible Leberfunktionsstörung (reversibel bei Cholin-Substitution)
- Choline-arme Diät führt beim Menschen zu 12-60fach erhöhter CK und Erhöhung der GPT
- Vorkommen: Leber, Eier, Milch

(Waite, Cabilio et al. 2002), (da Costa, Niculescu et al. 2006)

Zurück zu unserer Patientin...



1. Homozygote Missense-Mutation bisher in 1 Patient compound-heterozygot beschrieben (milderer Verlauf, infantiler Onset). → wahrscheinlich pathogen ✓
2. Klinik: Myalgien, Ckämie, Leberwerterhöhung ✓
Verlauf: ungewöhnlich milder Phänotyp (✓)
3. Erweiterte Biochemie:
Methionin im Serum: 17,8 $\mu\text{mol/l}$ (Referenz 7-47)
S-Adenosyl Methionin im Serum: 102 nmol/L und 113,00 nmol/l (Referenz 71-118)
S-Adenosyl Homocystein im Serum: 75,10 nmol/L und 52,8nmol/l (Referenz 9,3-14,1)
→ SAH erhöht, allerdings deutlich weniger erhöht, als bei bisher beschriebenen Patienten (✓)

AHCY Therapieoptionen

- **Methioninarme Diät:** Reduktion von Methionin, SAM und SAH. Bei schweren Verläufen kein (ausreichender) klinischer Effekt, bei milderer Verläufen wird Ansprechen bzgl. Muskelkraft und AZ berichtet
- Supplementation von Creatin und Phosphatidylcholin
- Lebertransplantation: 2 Patienten; biochemisch Besserung, klinisch?

→ Beginn einer methioninarmen Diät bei unserer Patientin: 10-13 g/kgKG/Tag Methionin + methionfreie Aminosäuremischung

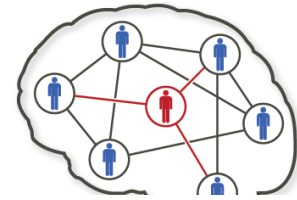


Abbildung entfernt

Verlauf unter Diät



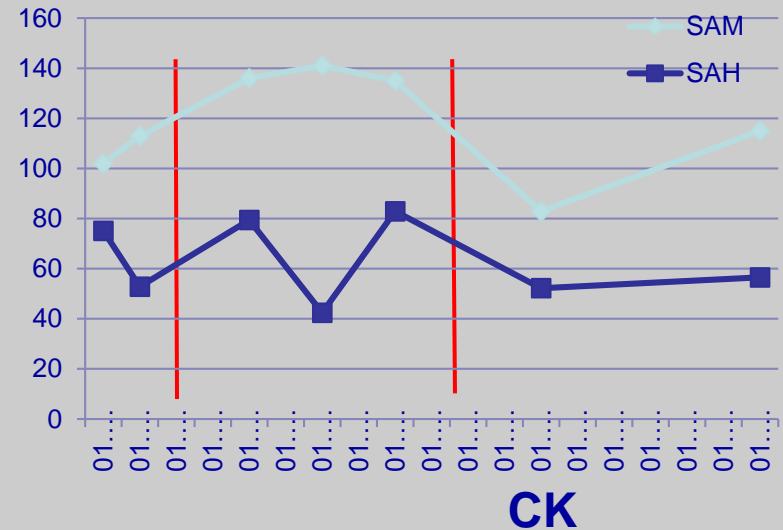
DASNE

Klinisch: unverändert belastungsabhängige Myalgien. Abgesehen von sportlicher Aktivität/ körperlichen Belastungen wenig Einschränkung im Alltag

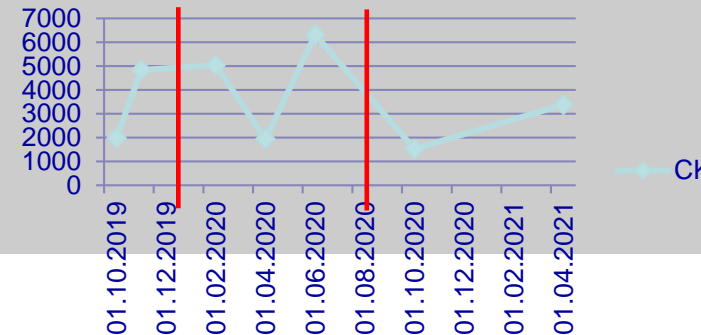
Labor:

Diät

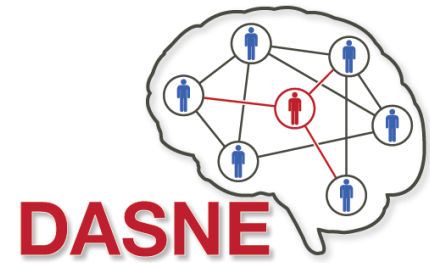
Datum	SAM (in nmol/l)	SAH (in nmol/l)	CK
07.10.2019	102	75,1	1981
15.11.2019	113	52,8	4836
03.02.2020	136	79,4	5040
06.04.2020	141	42,4	1940
08.06.2020	135	82,9	6313
12.10.2020	82,9	52,2	1526
21.04.2021	115	56,5	3378



Beendigung der methioninarmen Diät nach 6 Monaten bei fehlender Wirksamkeit

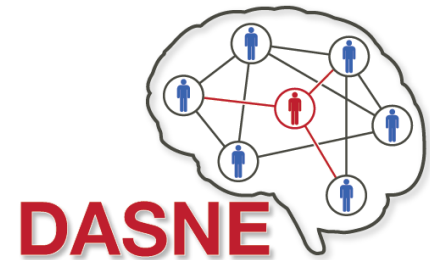


Diskussion



1. Diagnose gesichert?
2. Erklärung für fehlenden Effekt der Diät?
 - Strengere Diätvorgaben nötig?
 - Längerer Zeitraum der Diät?
 - Verhindert die Diät evtl. eine weitere Progression (z.B. Auftreten von Paresen, HCC), auch wenn keine klinische/ laborchemische Besserung eintrat?
 - Supplementation von Creatine oder Phosphatidylcholine?
3. Weiteres Vorgehen
 - Klinische und laborchemische Verlaufskontrollen, insbesondere bzgl. Paresen und Leberfunktionsstörung
 - Regelmäßige Kontrolle SAH/SAM, ggf. erneuter Beginn methioninarme Diät

Zusammenfassung: Diskussion im Panel



Zusammenfassend handelt es sich um eine 23-jährige Patientin mit belastungsabhängigen Muskelschmerzen bzw. Steifigkeit der Muskulatur, allgemeinem Schwächegefühl und subjektiv eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Auftreten erstmals Sommer 2016 nach einer Alpenüberquerung zu Fuß, seither auch nach kürzerer/geringerer muskulärer Belastung. Klinik unauffällig, insbesondere keine Atrophien oder Paresen, kein Druckschmerz der Muskulatur, kein „second-wind“-Phänomen“. Kein Hinweis auf Myositis, mitochondriale Myopathie, McArdle, genetische Paneldiagnostik unauffällig.

Wegweisende Befunde (?):

Labor: CK-Erhöhung zwischen 1500-6300 U/l, GOT, GPT leicht erhöht

Exom-Sequenzierung: homozygote Variante im AHCY-Gen (wahrscheinlich pathogen)

→ S-Adenosylhomocystein Hydrolase (SAHH) vermindert → Hypermethioninämie

Klinik (prinzipiell passend): Myalgien, Ckämie, Leberwerterhöhung *aber*: ungewöhnlich milder Phänotyp

Erweiterte Biochemie: S-Adenosyl Homocystein (SAH) im Serum erhöht (75,1 nmol/L und 52,8 nmol/l; Referenz: 9,3-14,1), allerdings deutlich weniger als bei bisher beschriebenen Patienten

Verlauf:

Methioninarme Diät: keine Wirkung auf klinische Symptomatik (insgesamt gering ausgeprägt), SAH und CK im Wesentlichen unverändert

Geplant:

Klinische und laborchemische Verlaufskontrollen, insbesondere bzgl. Paresen und Leberfunktionsstörung. Regelmäßige Kontrolle SAH/SAM, ggf. erneuter Beginn einer methioninarmen Diät.

Diskutiert wurde:

- Erhebliche CK-Erhöhung: Ursache? „leakage“?
- Symptomatik wirklich durch Gendefekt erklärt? Theorie partiell unterstützt durch Bericht in Plenum von weiteren Patienten mit vergleichbaren Varianten und haus-interner Klassifikation als pathogen
- Erklärung für fehlenden Effekt der Diät? (strengere Diätvorgaben nötig? Längerer Zeitraum der Diät? Verhindert die Diät evtl. eine weitere Progression (z.B. Auftreten von Paresen, HCC), auch wenn bisher keine klinische/ laborchemische Besserung eintrat?
- Weitere Vorschläge: Acylcarnitinprofil noch bestimmen (z.A. seltenerer Störungen der Beta-Oxidation); Bestimmung der SAHH-Aktivität (wünschenswert, derzeit aber wohl nicht möglich)

Ungewöhnlich ist der Fall durch den (ausschließlich) neuromuskulären Phänotyp