UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Neuromuskuläre Erkrankungen: Differentialdiagnose, Früherkennung und Monitoring im Verlauf

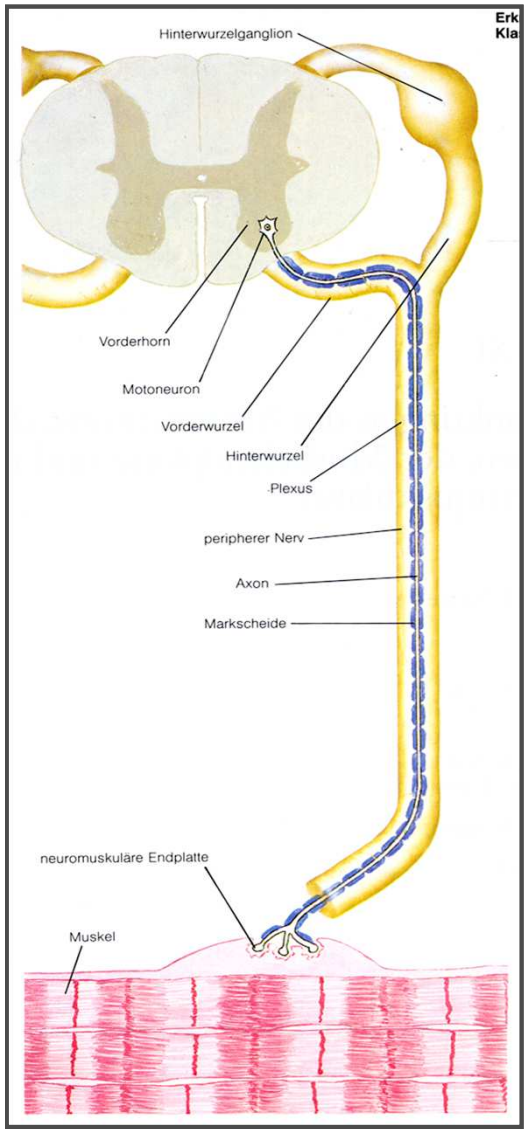
Rudolf Korinthenberg

Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen

Übersicht

1. Klassifikation und Epidemiologie
2. Allgemeine Symptome und Befunde
   a. Schema des diagnostischen Vorgehens
3. Klinik und Frühdiagnose
   a. NME in Kindheit und Adoleszenz
   b. NME im Säuglingsalter: „floppy infant“
4. Komplikationen im Verlauf und deren Monitoring

Was sind neuromuskuläre Erkrankungen?

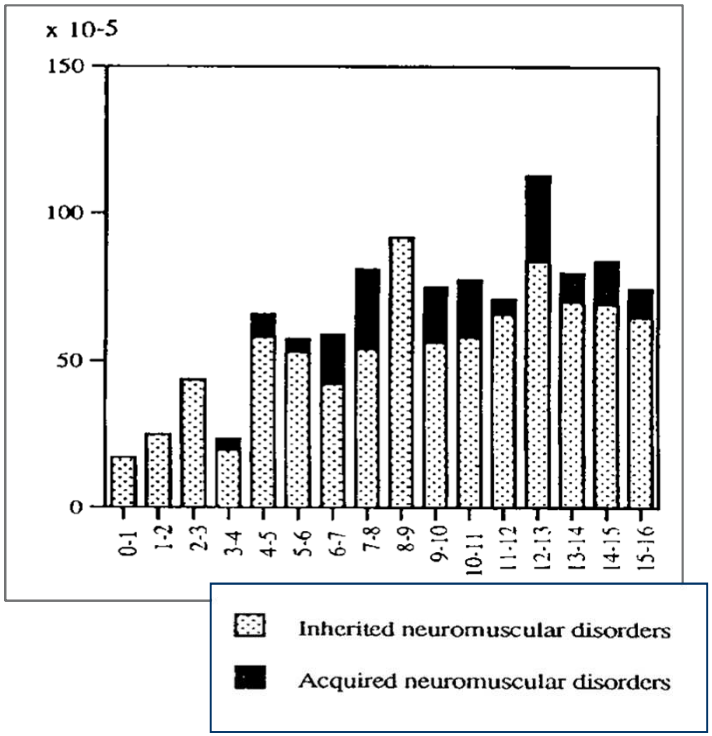


genetisch	erworben
Motoneuron	
Spinale Muskelatrophien (SMA), Hereditäre Amyotrophe Lateralskerosen (ALS)	Akute Poliomyelitis
Peripherer Nerv	
Hereditäre Polyneuropathien (Charcot Marie Tooth = CMT) – demyelinisierend – axonal – gemischt	Entzündliche und toxische Neuropathien – akut: Guillain-Barré Syndrom – Chronisch: CIDP
Motorische Endplatte	
Kongenitale myasthene Syndrome	Myasthenia gravis pseudoparalytica
Muskelfaser	
Kongenitale Myopathien Kongenitale Muskeldystrophien Progressive Muskeldystrophien Metabolische Myopathien	Dermatomyositis Polymyositis Toxische und endokrine Myopathien

Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz

Erkrankung	Inzidenz, $x10^{-5}$	Alter Beginn (years)
Dystrophinopathien: - Duchenne - Becker Muskeldystrophie	18,0 16,8 1,7	 3 - 6 6 - 30
Charcot-Marie-Tooth	13,6	6 - adult
Spinale Muskelatrophien	12,0	0 - adult
Kongenitale Muskeldystrophien und Strukturmyopathien	7,5	0 - 5
Myotone Dystrophie	5,0	(0-) >10
Mitochondriale und metabolische Myopathien	4,2	0 - adult
Fazio-skapulo-humerale MD	0,8	12 - 30
Gliedergürtel Muskeldystrophien	0,8	10 - adult
Kongenitale Myasthenien	0,6	0 - adult

Altersspezifische Prävalenz



Vorgeschichte und klinische Präsentation

Beachte die typischen Symptome und Befunde von NME, ihre anatomische Verteilung und den zeitlichen Verlauf:

1. Persistierende, progressive oder episodische Schwäche; eventuell belastungsabhängig?
2. Muskelatrophie oder -hypertrophie
3. Verkürzung von Muskeln, Kontrakturen, Skoliose
4. Myalgien oder Muskelkrämpfe, eventuell belastungsabhängig?
5. Muskelsteifigkeit, verminderte Relaxation

Gang der Diagnostik

1. Vorgeschichte und klinische Befunde
2. Familienanamnese
3. Differenzierende Zusatzuntersuchungen
   a. CK, LDH, GPT, Blutbild (Leukozytenvakuolen)
   b. Eventuell EMG, Nervenleitgeschwindigkeit, repetitive Stimulation
   c. Eventuell Muskel-Bildgebung (MRT, US)
   d. Eventuell EKG, Echokardiographie
4. Bestätigende Untersuchungen
   a. Molekulargenetische Untersuchungen
   b. Muskelbiopsie

Myopathien mit Beginn in Kindheit und Adoleszenz

- Dystrophinopathien, X-rez: MD Duchenne/Becker
- Gliedergürteldystrophien (a-rez, a-dom)
- Myotone Dystrophie Typ 1 (a-dom)
- Emery-Dreifuss Syndrom (X-rez, a-dom)
- Fazio-skapulo-humerale MD (a-dom)
- Distale Myopathien (a-rez, a-dom)

Duchenne/Becker Muskeldystrophie

- Progressive proximale ⇒ generalisierte Schwäche, typische Kontrakturen, Skoliose, Kardiomyopathie
- Genetik: X-chromosomal-rezessiv, DMD-Gen kodierend für Dystrophin auf Xp21
- Pathophysiologie: Fehlen von Dystrophin und anderen Proteinen des DAP-Komplexes ⇒ Instabilität des Sarkolemms, Störung von Kanal- und Signal-Funktionen?
- Diagnose: CK massiv erhöht, DNA-Diagnostik (MPLA, Sanger Sequenzierung), dystrophe Biopsie mit Anomalie des Dystrophins

Muskeldystrophie Duchenne (DMD), 1:7.000

Erwartete erste Symptome (mit 3-4 Jahren):

- Proximale Muskelschwäche mit Schwierigkeiten beim Aufstehen vom Boden (Gowers‘ Zeichen) und Treppensteigen, “feste” Waden.
- CK massiv und andere muskuläre Enzyme (LDH, Transaminasen) deutlich erhöht.

Muskeldystrophie Duchenne/Becker

Gelegentliche erste Manifestationen:

- Initial unspezifische psychomotorische Entwicklungs- und Lernstörung, Sprachentwicklungsverzögerung.
- Deutliche Transaminasenerhöhung bei normaler gamma-GT.
- Bei Becker gelegentlich nur Muskelschmerzen oder Kardiomyopathie.

Duchenne versus Becker Muskeldystrophie

	Beginn	Erster Funktions-verlust	Gehverlust	Kardiomyopathie	Lebens-erwartung
DMD	3-4 Jahre	5-7 Jahre	8-12 Jahre	> 15. Jahr, häufig	20-40 Jahre
BMD	> 6 Jahre	Variabel	> 30 Jahre	> 15. Jahr, sehr häufig	Sehr variabel bis normal

DMD= Duchenne-, BMD = Becker-MD

Gliedergürteldystrophien

Inzidenz 1: 14-123.000

- Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen etwa 1/20 der DMD/BMD.
- Ähnliche Klinik, aber selten Duchenne-ähnlicher Verlauf.
- Aktuell 25 rezessive (LGMD2 A-Y) und 8 dominante (LGMD1 A-H) Typen definiert.
- Diagnose bioptisch-immunhistologisch, eventuell direkte DNA-Diagnostik (als Panel-Diagnostik, erklärt aktuell 50-70% der Fälle).

NME im Säuglingsalter (floppy infant-Syndrom)

Floppiness = muskuläre Hypotonie

+/- Schwäche (getestet gegen Schwerkraft und Widerstand)

Diff.-Diagnose des floppy infant-Syndroms

1. Zentralnervöse Erkrankungen
   - Prader Willi Syndrom
   - Frühphase der Zerebralparese
   - Bindegewebserkrankungen (Ehlers-Danlos)
2. Neuromuskuläre Erkrankungen
   - Spinale Muskelatrophie Typ I und II
   - Kongenitale Muskeldystrophien
   - Kongenitale Myotone Dystrophie
   - Kongenitale Myopathien mit Strukturanomalien
   - Kongenitale Myasthenien
   - Metabolische Myopathien
   - Schwere Formen der hereditären Neuropathien (Dejerine-Sottas-Typ)

Spinale Muskelatrophie 5q (SMA-5q)

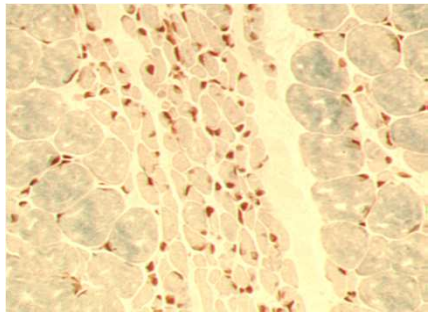
- Progressive proximale Muskelschwäche, progressive Kontrakturen, Skoliose, Thoraxdeformität
- Typ I: nie sitzfähig, Lebenserwartung 1-4 Jahre
  Typ II: nie gehfähig, Lebenserwartung 10-30 J.
  Typ III: gehfähig, Lebenserwartung Erwachsenenalter
- Genetik: autos.-rez., >90% Deletion *SMN1* Gen auf 5q11.2-13.3. Benachbartes *SMN2* Gen kann zur Milderung des Phänotyps beitragen.
- Diagnose: DNA-Diagnostik (MLPA) des SMN1 Gens, Elektrophysiologie und Biopsie falls negativ.

Proximale Spinale Muskelatrophie (5q, autos-rez)

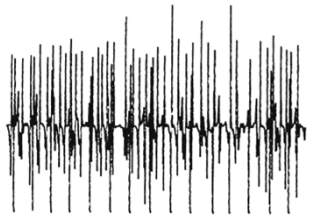
Inzidenz 1:6-10.000

Typ 2

Neurogene Atrophie



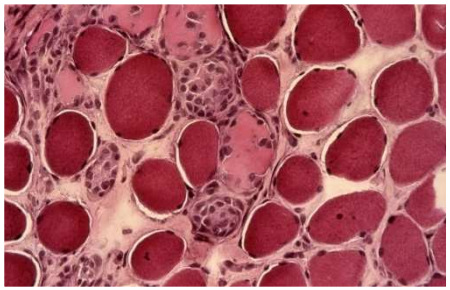
Typ 3

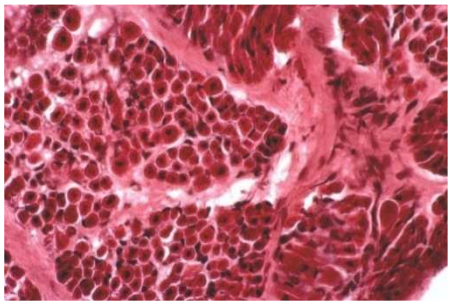


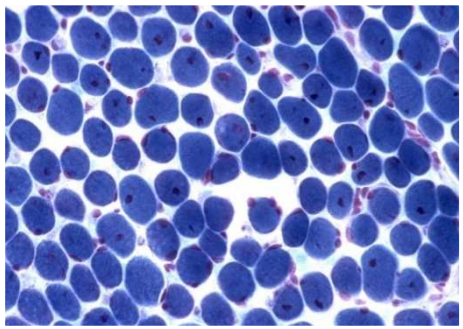
Typ 1

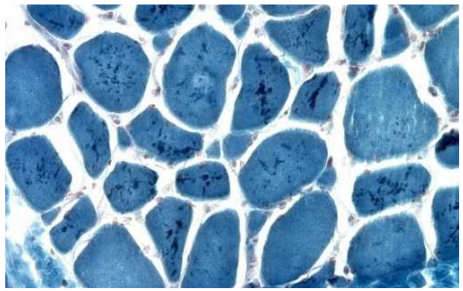
Kongenitale Muskeldystrophien (CMD) und Strukturmyopathien (CSM)

- Kongenitale oder früh-infantile Schwäche und Hypotonie
- Kongenitale oder frühe Kontrakturen (Arthrogryposis)
- Variabler Verlauf, bei einigen frühe Ateminsuffizienz
- Einige mit mentaler Retardierung
- CK kann bei CMD erhöht sein, bei CSM meist normal
- CMD: autosomal-rezessiv, 25 verschiedene Gene
- CSM: AR, AD and XR, 14 verschiedene Gene



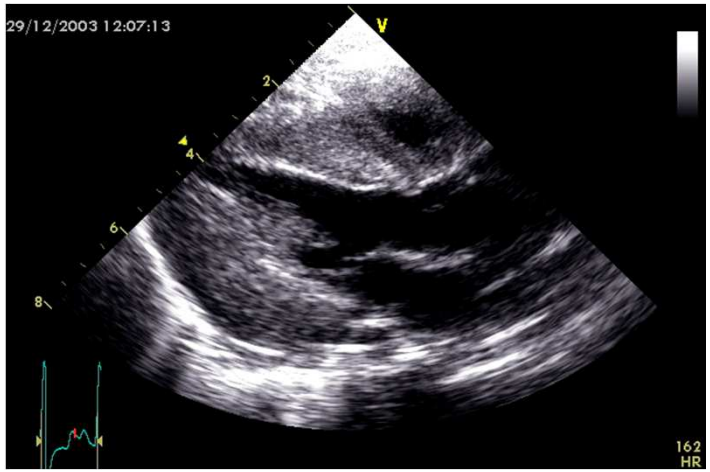






Glykogenose Type II (M. Pompe)

- Progressive Schwäche, große Zunge
- Progressive Kardiomyopathie
- CK-Erhöhung, Lymphozytenvakuolen
- Genetik: autosomal-rezessiv, Saure Maltase-Defizienz
- Unbehandelt früher Tod
- Enzymersatztherapie verfügbar!



Komplikationen im Verlauf neuromuskulärer Erkrankungen, die im Sinne einer „sekundären Prophylaxe“ früh erkannt und behandelt werden sollten:

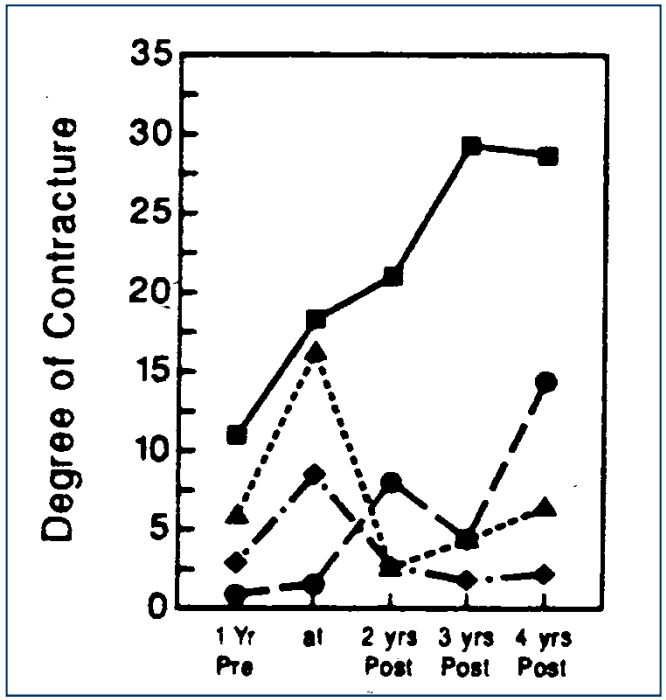
- Kontrakturen
- Skoliose
- Therapienebenwirkungen (z.B. Cortison)
- Respiratorische Insuffizienz, Schlafapnoen
- Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen
- Schluckstörungen, gastrointestinale Transportstörungen
- Zahnfehlstellungen
- …

Ziele der Physiotherapie bei Muskelerkrankungen

- Steigerung von maximaler Kraft, Ausdauer, Koordination und Schnelligkeit
- Förderung der Muskeldurchblutung
- Kontrakturprophylaxe und -behandlung
- Atemtherapie, Verbesserung der Lungenbelüftung
- Aufrechterhaltung eines guten kardiovaskulären Trainingszustandes
- Anpassung und Optimierung der Hilfsmittelversorgung zur Milderung der Kontraktur/Skolioseentwicklung und Verbesserung der sozialen Integration

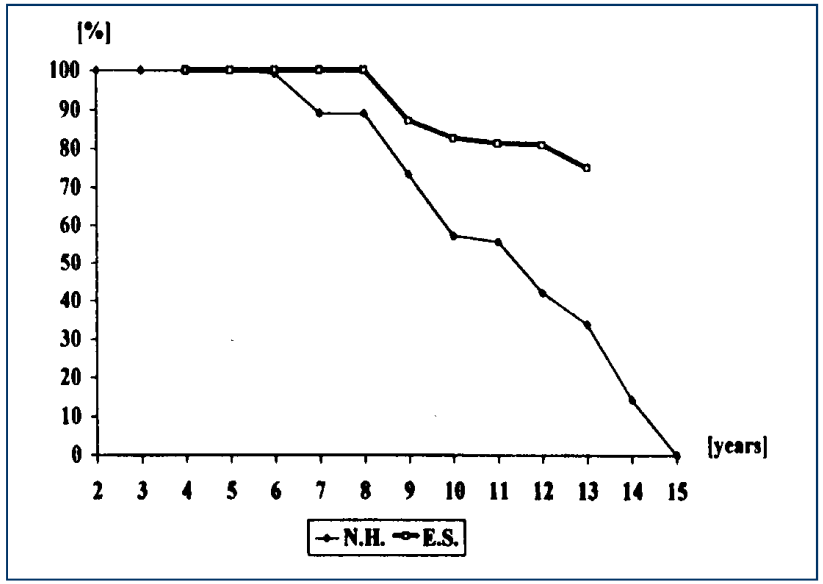
Typische Kontrakturen bei DMD

Operative Therapie der Kontrakturen bei DMD



Spitzfußdeformität ohne Versorgung (Quadrate), nur Orthesen (Punkte), Orthesen und AST (Dreiecke), zusätzlich Tib.post.-Transfer (Rauten).

Vignos et al 1996

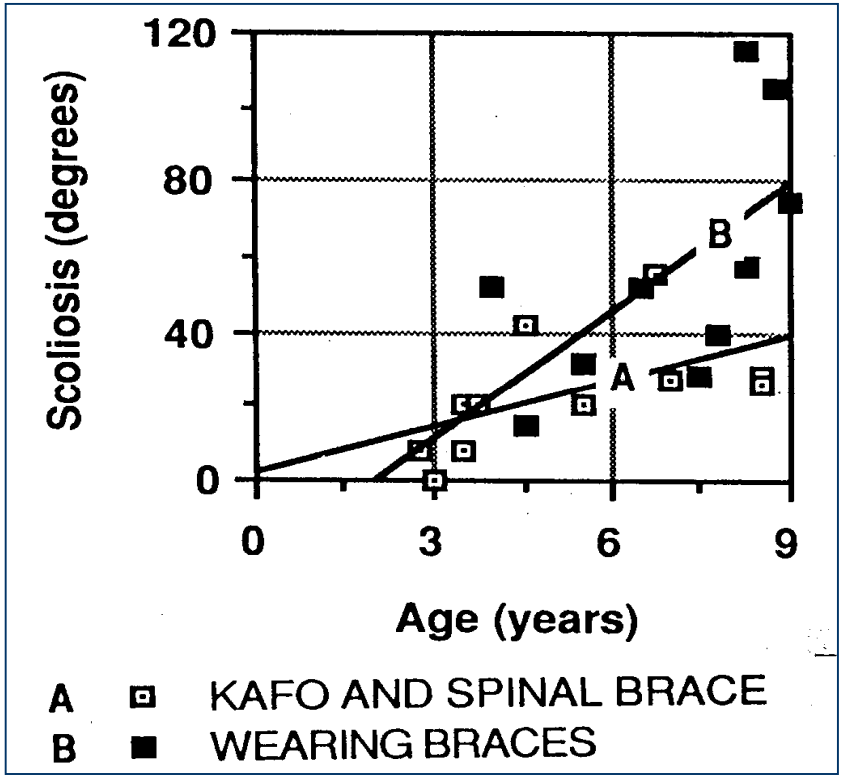


Prozentsatz gehfähiger Kinder in einer frühoperierten (N=87) und nicht operierten (N=213) Gruppe.

Forst und Forst 1999

Etwa 80% der Duchenne-Patienten entwickeln eine progrediente Skoliose mit Verlust der Sitzfähigkeit und Beeinträchtigung der Ventilation.

Skolioseentwicklung bei SMA Typ 2



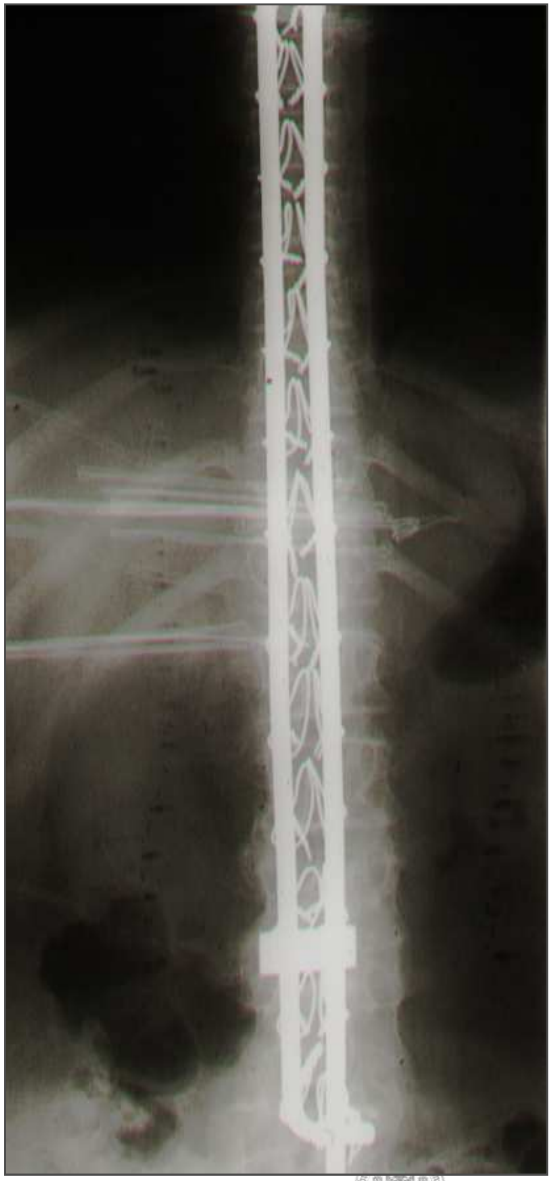
Die Rolle des therapeutischen Stehens und Gehens

Granata et al 1989

Bei DMD ist die operative Behandlung der Skoliose zu empfehlen bei:

- Gehunfähigkeit
- Nachgewiesene Progredienz
- Cobb-Winkel >20 Grad
- FVC > 25% der Norm
- Ausreichende Herzfunktion

Konsensus deutscher Orthopädischer Zentren

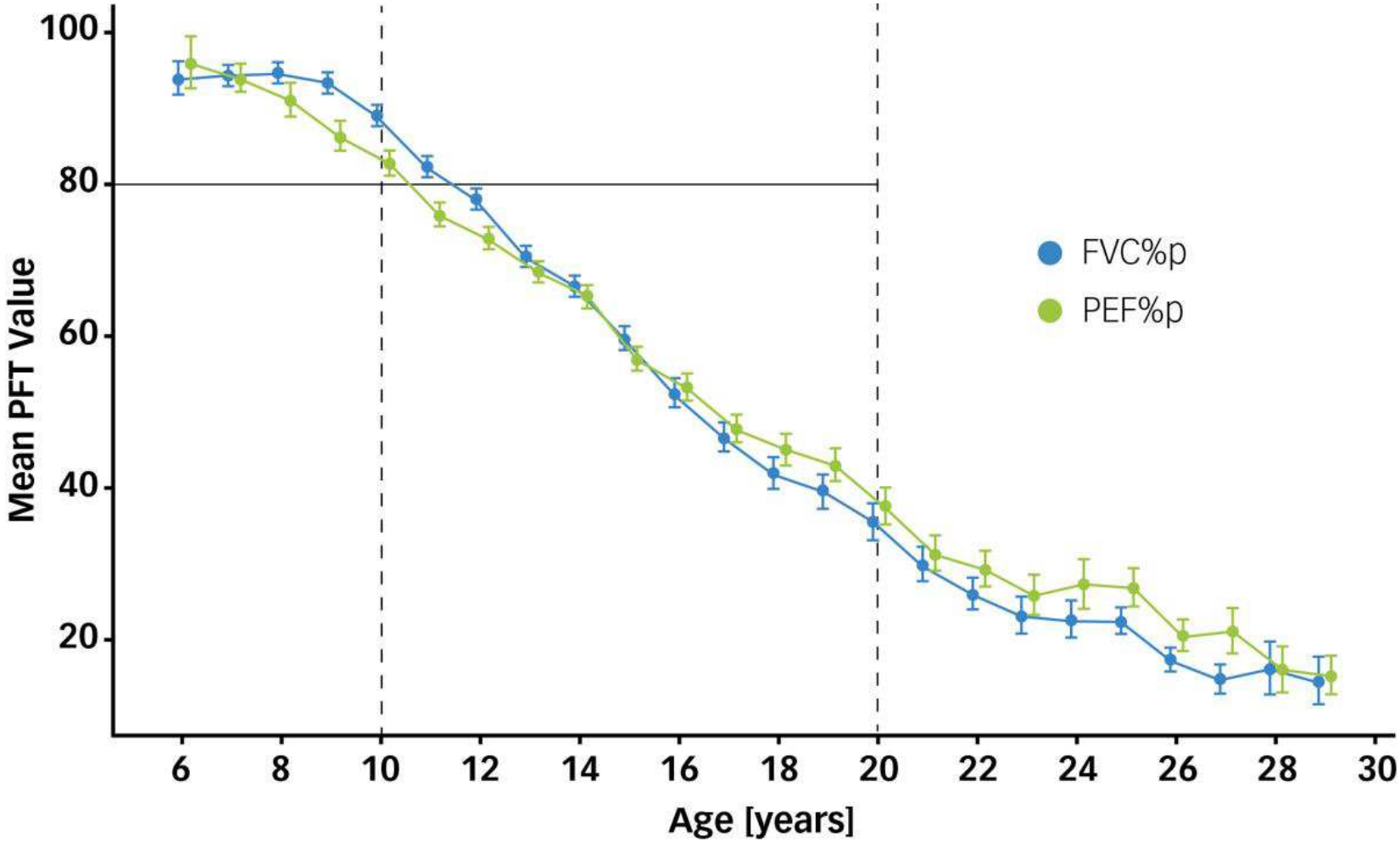


Probleme und Möglichkeiten der Skoliosebehandlung

Cunin, Orth Traumatol Surg Research 2015

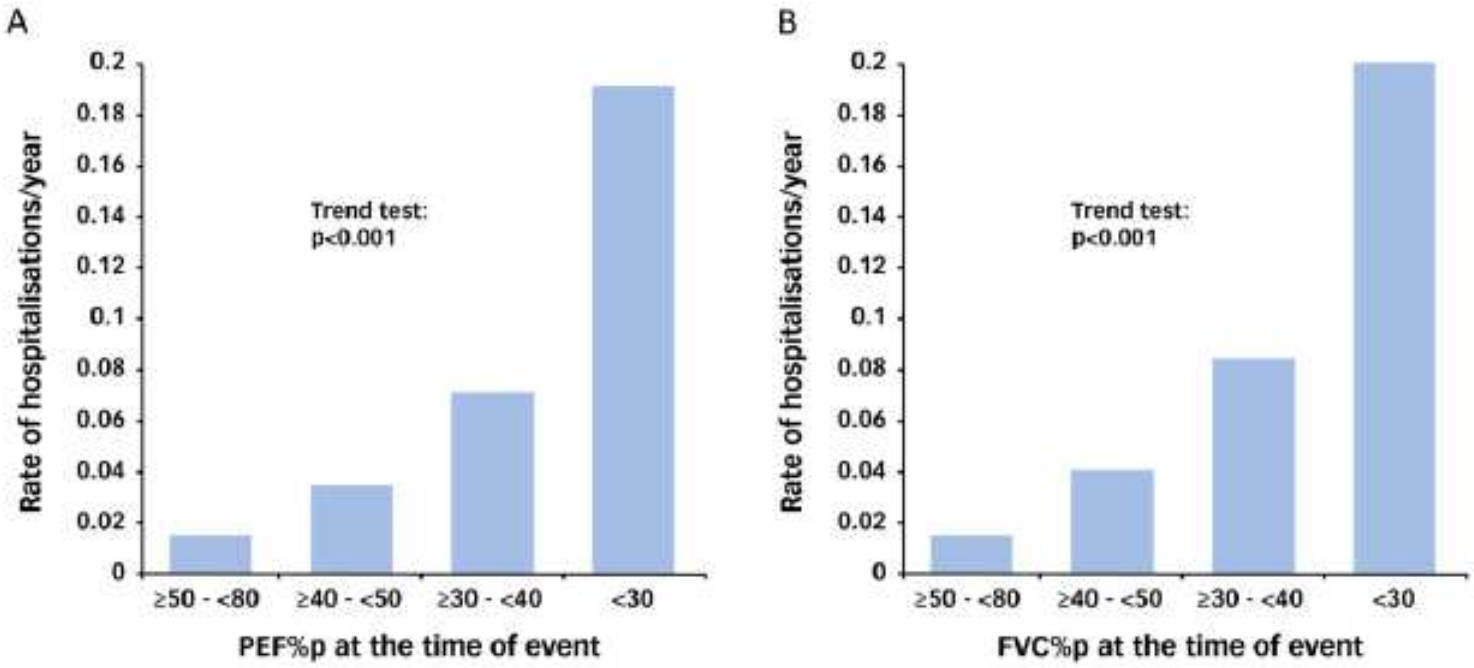
- Korsettbehandlung kann bei neuromuskulären Skoliosen Progression kaum aufhalten und engt Thorax ein
- Definitive operative Versorgung mit Fusion ist erst nach dem 10. Geburtstag möglich
- Operative Versorgung jüngerer Kinder mit verschiedenen Systemen möglich, aber hohe Komplikations- und Re-Operationsrate und Vergleich aktuell kaum möglich
  - „wachsende Stäbe“: Teleskopstäbe, chirurgisch verlängerbare Systeme (Moe), nicht-invasiv magnetisch verlängerbares System (Magec ®)
  - Interkostale Spreizer: VEPTR (vertebral expandable titanium rib); muss alle 6 Monate verlängert werden
- „Ungelöste“ Probleme: Beckenstellung, Kopfbalance im Bereich der nicht fusionierten Abschnitte

Verlauf der respiratorischen Funktion bei DMD



nach: CINRG Duchenne Natural History Study

Bedeutung für Infektrate und Lebensqualität



Aus: CINRG natural history Studie DMD

Klinisch relevante FVC%-Bereiche

Nach: British Thoracic Society 2012

FVC %	Status	Empfohlene Maßnahmen
<80%	Abnahme der LuFu bestätigt	2-mal jährliche LuFu-Kontrollen
<50%	Milde bis moderate Insuffizienz	Spezielle Vorsorge bei Operationen (zB Skoliose), postoperativ nicht-invasive Beatmung empfohlen; Polysomnographie (PSG) erwägen
<40%	Symptome und Befunde einer Hypoventilation	Atemtherapie, Lungenblähungstechniken; manuelle und apparative Hustenstoß-Unterstützung (Cough assist); PSG erforderlich
<30%	hohes Risiko der Hypoventilation	Nächtliche Beatmung unter regelmäßigen Kontrollen (PSG); postoperativ non-invasive Beatmung zwingend

Risiko der respiratorischen Insuffizienz bei NME

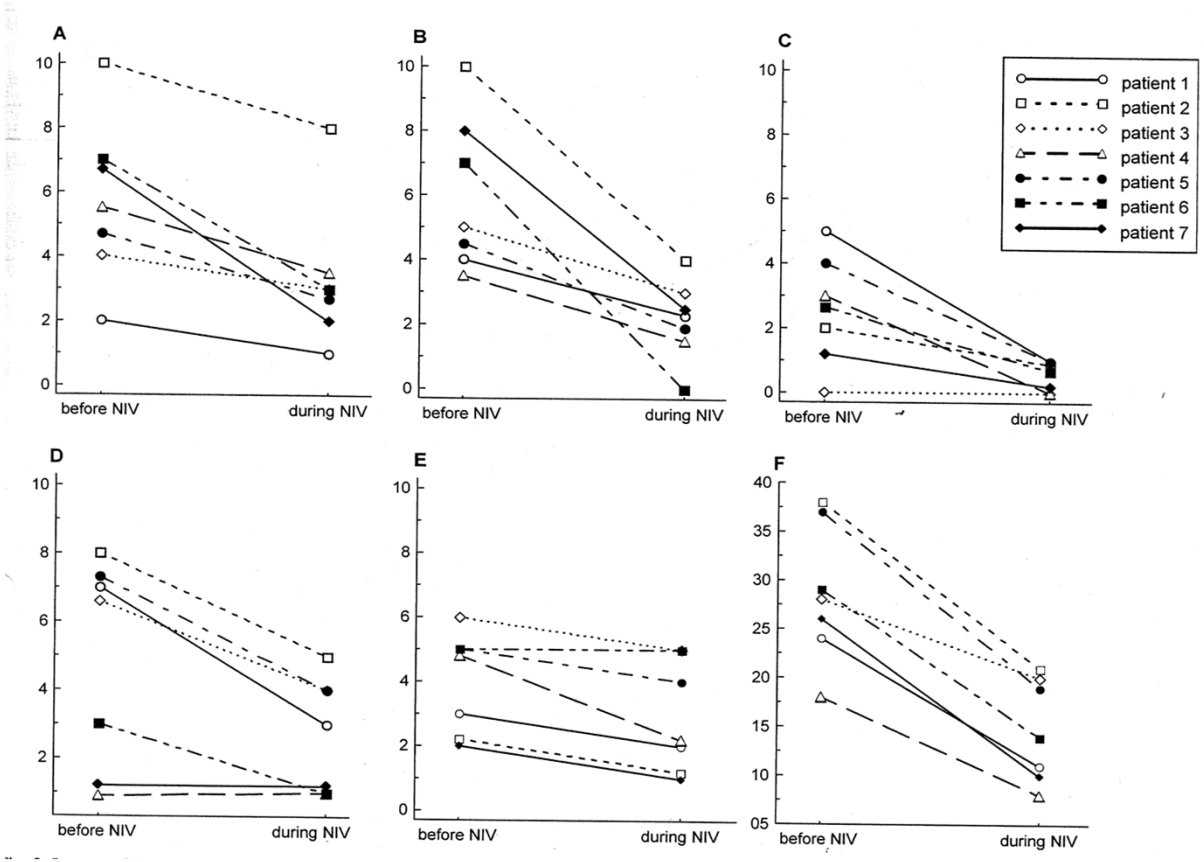
Krankheit	Respiratorische Insuffizienz
SMA I	1.-2. Lebensjahr, 100%
SMA II	40% in Kindheit
SMA III	Selten in Kindheit
SMARD1	Alle bis 6. Lebensmonat
DMD und schwere LGMD	Nach Gehverlust
Ullrich CMD	70% in Adoleszenz
Rigid spine CMD	Früh bei erhaltener Gehfähigkeit
Minicore Mp	Früh, bei erhaltener Gehfähigkeit
Nemaline MP	Früh, bei erhaltener Gehfähigkeit
Cong. Myotone Dystrophie	Neonatal, mit Besserungstendenz
Cong. Myasthenie	Neonatal und intermitt. bei Infekten
Pompe, früher Beginn	alle
Pompe, late onset	Evtl. früh, bei erhaltener Gehfähigkeit
CMT	bei schwerem frühem Beginn (GDAP1)

Guideline British Thoracic Society 2012

Management des schwachen Hustens

- Überwachung mit Peak Cough Flow Messung
  - < 180 l/min ► erhöhtes Risiko von Luftwegsinfektionen
- Mechanische Hustenhilfen (z.B. Cough-Assist-Gerät)

Verbesserung der Lebensqualität bei SMA durch NIV



(Mellies et al 2004)

Schlafstörung (A), nächtl. Schwitzen (B), morgendl.Kopfschmerz (C), Appetitstörung (D), Konzentrationsstörung (E) Total -Score (F) bei 7 Kindern mit SMA I-II.

Herzbeteiligung bei MD

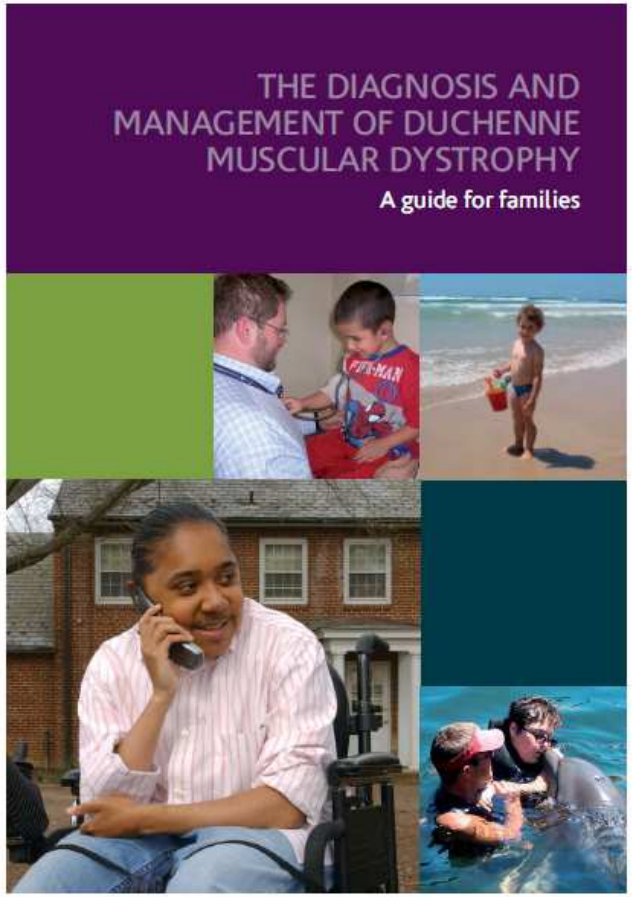
Erkrankung	Herzbefund
Dystrophinopathien	> 50% KMP, Rhythmusstörungen
Sarkoglykanopathien	30% KMP
Telethoninopathie	50% KMP
LGMD2I (FKRP)	Häufig KMP
LGMD2M (FKTN)	KMP nicht selten
Laminopathie	Sehr häufig Rhythmusstörungen, KMP
Caveolinopathie	Häufig KMP
LGMD1D	Rhythmusstrg. und KMP sehr häufig
Myotone Dystrophie	Sehr häufig Rhythmusstörungen

KMP = Kardiomyopathie

Narkoserisiken bei Patienten mit NME

Romero and Joshi, Muscle and Nerve 2013

- Schwierige Intubation
  - anatomische Anomalien, Rigid spine, Skoliose, Erkrkg. mit Myotonie
- Erhöhte Sensitivität gegenüber Muskelrelaxantien
  - Fast alle, vermeide depolarisierende, Vorsicht bei nicht-depol. Relaxantien
- Auslösung einer Malignen Hyperthermie
  - Core Myopathien, Nemalin Myopathie, RYR1-Mutation, Hyper-CKämie
- Herzrhythmusstörungen und Reizleitungsstörungen
  - Duchenne, myot. Dystrophie, Myositis, alle MD mit Herzbeteiligung
- Pulmonale Komplikationen, verzögerte Extubation
  - Skoliose, restriktive Ventilationsstörung, rigid spine
- Metabolische Entgleisung bei kataboler Stoffwechsellage
  - Mitochondriopathien, Lipidstoffwechselstörungen, Glykogenosen
- Erhöhter Blutverlust durch Thrombopathie
  - Duchenne



Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management

*Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group**

Lancet Neurology 2010

Zu beziehen über:
www.treat-nmd.eu

Special Issue Article

Journal of Child Neurology
Volume 22 Number 8
August 2007 1027-1049
© 2007 Sage Publications
10.1177/0883073807305788
http://jcn.sagepub.com
hosted at
http://online.sagepub.com

Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy

Ching H. Wang, MD, PhD, Richard S. Finkel, MD, Enrico S. Bertini, MD, Mary Schroth, MD, Anita Simonds, MD, Brenda Wong, MD, Annie Aloysius, MRCSLT, HPC, Leslie Morrison, MD, Marion Main, MCSP, MA, Thomas O. Crawford, MD, Anthony Trela, BS, and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care

Zusammenfassung

- Die Differentialdiagnostik neuromuskulärer Erkrankungen basiert auf Familienanamnese, Manifestationsalter, Verlauf, charakteristischen Symptomen und Zusatzbefunden.
- Die endgültige Diagnose erfolgt genetisch und nur noch in besonderen Fällen bioptisch.
- Von den zahlreichen genetischen Erkrankungen müssen die erworbenen, meist ursächlich behandelbaren abgegrenzt werden.
- Im Verlauf zu erwartende Komplikationen müssen früh erfasst und konsequent behandelt werden, um die Lebensqualität der Patienten so lange wie möglich zu stabilisieren.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!