

Kongenitale myasthene Syndrome im Erwachsenenalter – diagnostisch herausfordernd, selten, aber behandelbar!

Gilbert Wunderlich^{1,6*}, Angela Abicht^{2,8}, Anna Brunn^{3,6}, Hülya-Sevcan Daimagüler^{4,5}, Michael Schroeter¹, Gereon R. Fink^{1,7}, Helmar C. Lehmann^{1,5,6}, Sebahattin Cirak^{4,5,6}

1. Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln
2. MGZ-Medizinisch Genetisches Zentrum, München
3. Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Köln
4. Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Köln
5. Zentrum für Molekulare Medizin, Universität Köln
6. Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Köln (ZSEK)
7. Kognitive Neurowissenschaften, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-3), Forschungszentrum Jülich
8. Friedrich-Baur-Institut, Klinikum der Universität München

***Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Gilbert Wunderlich

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
Tel: 0221-478-84680
Fax: 0221-478-87453
email: gilbert.wunderlich@uk-koeln.de

Schlüsselwörter: Kongenitale myasthene Syndrome, Myasthenia gravis, Neuromuskuläre Endplatte, Neurophysiologie, Muskeldystrophie

Key words: congenital myasthenic syndromes, myasthenia gravis, neuromuscular junction, neurophysiology, muscular dystrophy

Zusammenfassung

Kongenitale myasthene Syndrome (CMS) stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die mit einem breiten Spektrum von Phänotypen einhergehen, aber alle zurückzuführen sind auf vererbte Defekte an der motorischen Endplatte. Auch wenn einige Patienten bisher (noch) nicht genetisch charakterisiert werden können, hat die zunehmende Identifizierung ursächlicher Gene in den letzten Jahren neue Einblicke in die Funktionalität von Strukturproteinen der neuromuskulären Endplatte ermöglicht. Die Erstmanifestation der meisten CMS geschieht im Neugeborenen- bzw. Kleinkindesalter. Im Falle einer späteren Manifestation, oder, wenn die Diagnose (z.B. aufgrund einer atypischen Manifestation) im Kleinkindesalter nicht gestellt wurde, ist die Diagnosestellung im Erwachsenenalter oft schwierig. Die Definition der zugrunde liegende Mutation hat jedoch unmittelbare Therapierelevanz.

In dieser Übersicht sollen ausgehend von charakteristischen Patientenbeispielen wesentliche klinische und zusatzdiagnostische Befunde verschiedener CMS-Subtypen dargestellt werden. Es wird insbesondere auch auf die differentialdiagnostische Abgrenzung des CMS-Erkrankungsspektrums von Muskelerkrankungen im engeren Sinn, insbesondere von Muskeldystrophien, eingegangen. Zur Veranschaulichung geschieht dies einerseits mit Hilfe von charakteristischen Patientenbeispielen und andererseits der Darstellung der wesentlichen klinischen und zusatzdiagnostischen Befunde verschiedener CMS-Subtypen sowie spezieller diagnostischer Hinweise.

Abstract

The congenital myasthenic syndromes (CMS) represent a heterogeneous group of diseases with a spectrum of phenotypes. The common characteristic is an inherited defect of the neuromuscular junction. Although in some patients the specific gene defect remains to be detected, the identification of causative genes has already provided unique insights into the role of so far uncharacterized proteins at the neuromuscular junction. Neonatal and early childhood onset is observed in most CMS subtypes. However, late-onset in adolescence or adulthood does also occur, and establishing the diagnosis at these stages imposes particular challenges. To allow appropriate therapeutic intervention for an at least in principle treatable condition, determining the genetic cause is warranted. In this overview, we present the critical clinical and diagnostic features of different CMS subtypes. These are illustrated using typical cases. We, furthermore, outline specific diagnostic clues. Finally, the overlap of CMS and muscular dystrophies is discussed.

Einleitung

Als kongenitale myasthene Syndrome (CMS) bezeichnet man Erkrankungen, die auf genetisch determinierten Defekten der motorischen Endplatte beruhen. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe seltener myasthener Syndrome mit einer geschätzten Prävalenz von 1-9/1.000.000 [1], die zudem eine sehr große klinische und Zusatzdiagnostische Variabilität zeigen. Die meisten CMS-Subtypen manifestieren sich im Neugeborenen- bzw. Kleinkindesalter, Manifestation im späteren Kindes- bzw. Jugend- und Erwachsenenalter kommen sehr viel seltener vor. Die meisten Syndrome weisen einen autosomal rezessiven Erbgang auf mit einer Mutation, die zum Funktionsverlust jeweils verschiedener Proteine führt [2], weswegen die Familienanamnese oft leer ist.

Untersuchungen von CMS haben unser Wissen über die neuromuskuläre Endplatte erweitert. Dies betrifft sowohl die Art und Weise der Dysfunktion als auch die Rolle bisher nicht bekannter Proteine an der motorischen Endplatte. Durch die Verfügbarkeit neuer Sequenzierungstechniken („Next generation sequencing“, NGS) hat sich die Entdeckung CMS-assoziiierter Gene in den letzten Jahren beschleunigt. Bis jetzt sind 30 Gene bekannt, von denen allein 16 innerhalb der letzten 5 Jahre entdeckt wurden (siehe Abb. 1).

Kardinalsymptome eines CMS ist eine früh beginnende belastungsabhängige Muskelschwäche, die vorrangig die Augen- und faciale Muskulatur betrifft, der Nachweis eines Dekrements bei repetitiver Nervenstimulation bzw. eines abnormen „Jitter“ im Einzelfaser-EMG sowie ggf. eine positive Familienanamnese [3]. Insbesondere im Erwachsenenalter stellt die Diagnosestellung jedoch eine Herausforderung dar, da dann Gliedergürtel- bzw. distale Extremitätenparesen im Vordergrund stehen und oft keine Beteiligung der Augenmuskulatur vorliegt. Auch überwiegen in dieser Altersgruppe bei Weitem die autoimmun bedingten myasthenen Syndrome.

Die humangenetische Klassifikation des CMS-Typs ist Voraussetzung für eine exakte Diagnosestellung und eine genetische Beratung. Die molekulargenetische Diagnose grenzt die Erkrankung von den erworbenen Myasthenien ab, die möglicherweise einer immunsuppressiven Therapie zugänglich wären. Sie ist aber auch Voraussetzung für eine effektive Therapie, da verschiedene Pharmaka in Abhängigkeit von dem zugrunde liegenden genetischen Defekt entweder hilfreich, andererseits aber sogar kontraproduktiv sein können [4].

Physiologie der Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte

Die neuromuskuläre Endplatte ist eine hoch spezialisierte elektrochemische Synapse, die eine Signalübertragung vom motorischen Nerven auf die jeweiligen Zielmuskelfasern ermöglicht. Der Prozess der neuromuskulären Transmission umfasst die durch ein Aktionspotential induzierte

Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) aus präsynaptischen in den motorischen Nervenendigungen lokalisierten Vesikeln, die Bindung von ACh an spezifische Rezeptoren (AChR) an der Oberfläche der Muskelzelle, das Öffnen hydrophiler Kanäle sowie einen Ioneneinstrom in die Muskelfaser. Dies führt zu einer Depolarisation der Muskelfaser und zur Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle, was wiederum ein Aktionspotential und die Kontraktion der Muskelfasern auslöst [5]. Die postsynaptisch an der Basallamina verankerte Acetylcholinesterase (AChE) inaktiviert schnell das von der präsynaptischen Membran freigesetzte ACh, was zu einer umgehenden Abnahme der ACh-Konzentration und Beendigung der Neurotransmission führt. Anders als bei interneuronalen Synapsen stellt jedes präsynaptische Aktionspotential einen überschwelligeren Reiz dar, der zur Kontraktion der innervierten Faszikel führt. Nervenendigung und hierdurch innervierte Muskelfasern bilden damit eine feste funktionelle (neuromuskuläre) Einheit. Dabei besteht unter physiologischen Bedingungen durch den unten beschriebenen Prozess der „Clustering“ ein Überschuss an postsynaptischen Strukturen (sog. Sicherheitsfaktor), damit auch wiederholten Aktionspotentialen stets eine muskuläre Aktion folgt. Durch pathologische Prozesse geht dieser Sicherheitsfaktor verloren, weswegen sich bei wiederholten Aktionen die postsynaptische Signalaufnahme erschöpft. Es resultiert eine belastungsabhängige Muskelschwäche - das Kardinalsymptom aller Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte.

Eine ausreichend hohe Konzentration von AChR an der motorischen Endplatte durch Gruppierung („Clustering“) ist erforderlich, um ein Aktionspotential einer Muskelzelle auszulösen [6]. Dies wird kontrolliert durch bestimmte postsynaptische Proteine: Das Proteoglykan Agrin, den Korezeptor LRP4 und die muskelspezifische Tyrosin-Kinase (MuSK) [7-9]. Diese Proteine interagieren mit mehreren Signalmolekülen des Muskels, unter anderem Rapsyn und DOK7 und bilden einen Multiproteinkomplex [10]. In der gegenüberliegenden motorischen Axonendigung befindet sich ebenfalls eine Gruppe von Proteinen (u.a. Synaptotagmin 2), die die Bildung und kontrollierte Freisetzung synaptischer Vesikel in der kalziumabhängigen Exozytose von ACh ermöglichen [11]. Der Prozess der Synthese von ACh in der präsynaptischen Nervenendigung und die nachfolgende Konzentration in synaptischen Vesikeln wird vermittelt durch die Cholin-Acetyl-Transferase (ChAT) und den vesikulären ACh-Transporter (VACHT) [12,13].

Zusätzlich wird durch einen hochaffinen Cholintransporter (CHT1) die ACh-Synthese auch unter erhöhten Bedarfsanforderungen sichergestellt [14]. Die präsynaptische Nervenendigung wird umhüllt von einer terminalen Schwann'schen Zelle, die sowohl Entwicklung als auch Stabilität der neuromuskulären Endplatte gewährleistet [15].

CMS-verursachende Mutationen können sowohl die Weiterleitung des Aktionspotentials als auch die strukturelle Integrität der Synapse beeinträchtigen.

Um die Herausforderungen und Fallstricke in der Diagnostik von CMS darzustellen, werden im Folgenden mehrere Patienten mit unterschiedlicher Vorgeschichte und Phänotyp vorgestellt.

Kasuistiken

Patient 1:

Dies ist ein mittlerweile 28-jähriger Patient, der 2008 im Alter von 18 Jahren für eine Operation einer bilateralen Ptose vorgesehen war. Präoperativ erfolgte eine neurologische Untersuchung. Seinerzeit gab er an, dass es unter der Geburt zu einem Sauerstoffmangel gekommen sei. Er habe in der Folge eine Trinkschwäche gehabt bis zum Alter von etwa einem Jahr. Die psychomotorische Entwicklung sei normal gewesen. Im Alter von 10 Jahren sei ihm eine belastungsabhängige Muskelschwäche aufgefallen, insbesondere beim Fußballspielen. In den folgenden Jahren habe sich eine bilaterale Ptose entwickelt. Bereits 2008 fielen darüber hinaus eine hochgradig beeinträchtigte Okulomotorik sowie eine milde armbetonte Tetraparese auf. Elektromyographisch fanden sich myopathische Veränderungen, wohingegen die Elektroneurographie unauffällig war. Die CK war normwertig. Eine kardiologische Diagnostik und ein kraniales MRT waren regelrecht, insbesondere ergab sich in letzterem kein Anhalt für eine hypoxiebedingte strukturelle Läsion.

Unter der Annahme einer Mitochondriopathie (CPEO/KSS) erfolgte eine Muskelbiopsie, die Einzelfaseratrophien und abgerundete Muskelfasern zeigte, jedoch weder „ragged red fibers“ noch COX-negative Fasern.

Trotz dieses Ergebnisses wurde weiterhin von einer Mitochondriopathie ausgegangen. Der Patient wurde unter der Vorstellung einer unspezifisch positiven Wirkung bei Myopathien/Mitochondriopathien mit Pyridostigmin (2 x 90 mg ret./die) behandelt, was zu einer Stabilisierung der Symptome, insbesondere einer deutlich geringer ausgeprägten belastungsabhängigen muskulären Ermüdbarkeit führte.

Bei der Erstvorstellung in unserer Ambulanz im Alter von 26 Jahren fiel neben einer leichtgradigen Ptose beidseits ein bilaterales Adduktionsdefizit ohne Angabe von Doppelbildern auf, ferner eine vertikale Blickparese. Der Tonus der Kaumuskulatur war deutlich herabgesetzt, es bestand eine Facies myopathica, darüber hinaus war ein längsovaleres Gesicht auffällig. Es bestand eine proximal und armbetonte Tetraparese (Kraftgrad MRC 4). Psychisch und kognitiv fand sich ein unauffälliger Befund. Die CK war mit 169 U/l regelrecht, elektromyographisch fanden sich deutliche myopathische

Veränderungen mit kleinen und polyphasischen Potentialen sowie einer früh dichten Interferenz, die Elektroneurographie war regelrecht.

Das Hinterfragen der anamnestischen Angaben und die Überprüfung der Vorbefunde ergaben, dass eine zerebrale Hypoxie nie nachgewiesen werden konnte. Bezüglich der im ersten Lebensalter bestehenden Trinkschwäche gab der Patient an, dass eine belastungsabhängige Schwäche der Gesichts- und Kaumuskulatur bis heute bestehe, und auch die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Wesentlichen belastungsabhängig sei. Unter der Annahme eines myasthenen Syndroms – auch angesichts der anamnestisch guten Wirksamkeit von Pyridostigmin – erfolgte die Bestimmung der AchR-, MuSK-, Titin- und VGCC-Antikörper, die allesamt negativ waren, darüber hinaus eine repetitive Nervenstimulation, die ein Dekrement zeigte (siehe Abb. 2). In der anschließenden humangenetischen Diagnostik im Hinblick auf ein CMS konnte eine homozygote Mutation des CHRNA1 (Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 1 Subunit)-Gens nachgewiesen werden.

Das CHRNA1-Gen kodiert für die Alpha-Untereinheit des AchR, die hier gefundene Mutation c.997C>T (pArg333Trp) wurde bereits als Ursache eines autosomal rezessiven CMS beschrieben [16]. Funktionelle Untersuchungen wiesen darauf hin, dass der durch die Mutation bewirkte Austausch einer Aminosäure sowohl zu einer deutlich verminderten Expression von AchR im Sinne einer AchR-Defizienz als auch zu einer verkürzten Kanalöffnungszeit im Sinne eines milden „Fast channel“-Syndroms führt, was erklärt, warum der Patient gut auf die Therapie mit einem AchE-Hemmer ansprach. Die Therapie wurde fortgesetzt.

Patient 2:

Hier handelt es sich um einen 25-jährigen aus Syrien gebürtigen Patienten (siehe Abb. 3), bei dem seit der Kindheit eine Muskelschwäche bekannt war. Im Alter von drei Jahren war eine Muskelbiopsie erfolgt, über die keine Befunde vorlagen. Eine Skoliose war 2012 operativ korrigiert worden. Der Patient stellte sich zur weitergehenden Diagnostik einer insgesamt zunehmenden Muskelschwäche vor, wobei auch eine Belastungsabhängigkeit angegeben wurde. Die kindliche Entwicklung sei normal verlaufen, beim Schulsport sei er aber deutlich langsamer gewesen als seine Mitschüler. Er gab an, dass die Kopfhebung zeitweise erschwert sei. Es bestand weder eine nächtliche Dyspnoe noch eine Myoglobinurie. Familienanamnestisch ist eine Konsanguinität der Eltern des Patienten erwähnenswert (Cousin und Cousine).

Im Befund fielen neben einer Ptose beidseits eine fast vollständige Ophthalmoplegie beidseits sowie eine Facies myopathica, ferner ein hoher, gotischer Gaumen, enger Kiefer und eine leichtgradige

Dysarthrie auf. Eine Schluckstörung lag nicht vor. Die Kopfbeugung war mit Kraftgrad MRC 4 paretisch, darüber hinaus bestand eine proximal betonte Tetraparese (Kraftgrad MRC 3-4) mit etwas erschwertem Aufstehen aus der Hocke. Nebenbefundlich fielen Trommelschlegelfinger auf.

Die CK war mit 237 U/l gering erhöht, die Elektroneurographie war regelrecht, elektromyographisch fanden sich neben normalen auch myopathisch konfigurierte Potentiale sowie eine früh dichte Interferenz.

Angesichts des frühen Beginns und der Dismorphiezeichen vermuteten wir zunächst eine kongenitale Myopathie und führten eine Muskelbiopsie durch, die jedoch bis auf ein geringgradig erweitertes Muskelfaserkaliberspektrum keine Auffälligkeiten zeigte, insbesondere nicht für eine Strukturmyopathie oder eine metabolische bzw. mitochondriale Myopathie.

Aufgrund der für den Patienten im Vordergrund stehenden Belastungsabhängigkeit der Beschwerden erfolgte eine repetitive Stimulation, die ein Dekrement zeigte. Die Antikörperdiagnostik (AChR-AK, MuSK-AK, Titin-AK, VGCC-AK) war negativ. In der humangenetischen Diagnostik mittels Exom-Sequenzierung fiel eine homozygote COLQ-Mutation (c.862delA, p.N288Mfs*2, NM_080538.2) auf, die bislang noch nicht beschrieben wurde, aufgrund der resultierenden Verschiebung des Leserasters als pathogen zu werten ist. Damit konnte die Diagnose eines autosomal rezessiven CMS mit einer AChE-Defizienz gesichert werden. Da bei CMS mit einer AChE-Defizienz eine Gabe von AChE-Hemmern kontraindiziert ist, erfolgte keine Therapie mit Pyridostigmin, sondern mit Ephedrin (3 x 20 mg/die), was zu einer Stabilisierung der körperlichen Leistungsfähigkeit führte.

Patient 3:

Bei der inzwischen 32-jährigen Patientin erfolgte erstmals 2008 eine Diagnostik. Seit dem Jugendalter war eine Muskelschwäche bekannt, die darüber hinaus durch körperliche Belastung akzentuiert war. Seinerzeit wurde eine proximale Tetraparese (Hüftbeugung Kraftgrad MRC 3, ansonsten MRC 4) beschrieben, keine okuläre oder bulbäre Symptomatik. Auffällig war eine leichtgradige Wadenhypertrophie. Die CK war deutlich (bis maximal 6000 U/l) erhöht. Elektromyographisch wurden myopathische Veränderungen beschrieben, das MRT der Extremitätenmuskulatur war unauffällig.

In der Muskelbiopsie (2008) wurde als hauptsächlicher Befund eine Fasertypendysproportion beschrieben, und α -Dystroglykan war nur schwach exprimiert, was zum damaligen Zeitpunkt aber nicht als pathologisch gewertet worden war, ein Western-Blot zum Nachweis wurde nicht durchgeführt.

Bei der Vorstellung der Patientin hier war der klinisch-neurologische Befund im Wesentlichen unverändert mit einer proximalen Tetraparese unveränderter Kraftgrade. Das EMG war myopathisch, die CK-Werte weiterhin deutlich erhöht (1887 U/l).

Unter der Arbeitshypothese einer Gliedergürteldystrophie erfolgte zunächst eine humangenetische Diagnostik hinsichtlich der am häufigsten vorkommenden Mutationen (u.a. LGMD2A, LGMD2I), die jedoch negativ war. Ergänzend führten wir eine NGS-Panel-Sequenzierung durch. Damit konnten jeweils heterozygot zwei GMPPB-Mutationen nachgewiesen werden: die bekannte pathogene Variante c.79G>C; p.D27H, sowie heteroallelisch die bislang nicht beschriebene, aber bioinformatisch als wahrscheinlich pathogen bewertete Variante c.340G>T; p.D114Y. Somit konnte in Zusammenschau der klinischen und genetischen Daten ein autosomal rezessives, GMPPB-assoziiertes CMS gesichert werden.

Das GMPPB-Gen kodiert für das Enzym Guanosindiphosphat-Mannose Pyrophosphorylase B, ein Schlüsselenzym der Glykosylierung, das die Umwandlung von Mannose-1-Phosphat und GTP zu GDP-Mannose katalysiert und u.a. essentiell für die O-Glykosylierung/Mannosylierung von α -Dystroglykan ist. Der Glykosylierungsdefekt ist naturgemäß nicht auf die neuromuskuläre Endplatte oder die Muskulatur beschränkt. So wurden GMPPB-Mutationen ursprünglich als ursächlich bei Patienten mit einer Muskeldystrophie aus dem Spektrum der α -Dystroglykanopathien beschrieben, bei denen neben einer unterschiedlich stark ausgeprägten kongenitalen Muskeldystrophie zusätzlich eine ausgeprägte Hirn- und Augenbeteiligung unterschiedlichen Ausmaßes vorlag. Dass der aus der Glykosylierungsstörung resultierende klinische Phänotyp jedoch auch deutlich milder sein kann, zeigte sich darin, dass GMPPB-Mutationen auch als ursächlich beschrieben wurden zunächst für eine Gliedergürteldystrophie LGMD2T [17] sowie später auch für ein kongenitales myasthenes Syndrom [18].

Angesichts der von der Patientin angegebenen Belastungsabhängigkeit der Symptomatik führten wir auch hier eine repetitive Stimulation durch, die mit einem Dekrement einherging. Die Myasthenie-Antikörper waren wiederum negativ. Die Patientin sprach gut auf eine Therapie mit Pyridostigmin (3-4 x 60 mg/die) an.

Patient 4:

Der Patient stellte sich mit 62 Jahren erstmals vor und gab an, dass er im Alter von ca. 16 Jahren eine Muskelschwäche sowohl der Arme als auch der Beine bemerkt habe. Im Kindesalter sei allerdings bereits aufgefallen, dass er langsamer laufe als andere Kinder, ferner habe eine muskuläre Belastung

immer zu einer zunehmenden Schwäche und Schmerzen geführt, wobei er sich früher in der Regel „über Nacht“ erholt habe, dafür jetzt allerdings mehrere Tage benötige. Körperliche Belastung führe darüber hinaus zu Brenn- und Muskelschmerzen. Die Kraftminderung habe im Verlauf der Jahre nicht zugenommen. 27 Jahre zuvor war eine erste Diagnostik einschließlich einer Muskelbiopsie durchgeführt worden, wobei letztere ein myopathisches Bild gezeigt hatte. Eine weitergehende Diagnostik sei danach nicht mehr erfolgt. Ein Zwillingsbruder leide an derselben Symptomatik, Schwestern und Eltern sowie ein jüngerer Bruder seien nicht betroffen.

Es bestand eine allenfalls leichtgradige Ptose, die Okulomotorik war regelrecht, der Augenschluss war jedoch überwindlich. Darüber hinaus fiel eine proximal betonte Tetraparese (Kraftgrad MRC 4-) auf. Das Aufrichten aus der Hocke war ohne Zuhilfenahme der Arme möglich, aber deutlich erschwert.

Das EMG war überwiegend myopathisch, vereinzelt fand sich auch ein chronisch neurogener Umbau. Die CK war mit 712 U/l erhöht.

Auch bei diesem Patienten erfolgte unter der Annahme einer Gliedergürteldystrophie zunächst eine humangenetische Diagnostik, eine Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener sowie eine fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) wurden ausgeschlossen. Die Muskelbiopsie ergab einen insgesamt unspezifischen Befund mit einer chronischen, mittelgradig ausgeprägten und nahezu selektiven Typ 2-Muskelfaseratrophie sowie eine deutliche Verbreiterung des Muskelfaserkaliberspektrums.

Angesichts der vom Patienten noch einmal nachdrücklich geschilderten Belastungsintoleranz erfolgte eine repetitive Stimulation, die ein signifikantes Dekrement bei Reizung des N. accessorius und Ableitung am M. trapezius rechts, nicht jedoch bei Reizung des N. facialis und Ableitung am M. nasalis rechts nachweisen konnte. Die Antikörperdiagnostik im Hinblick auf eine Myasthenia gravis war negativ.

In der NGS-Panel-Diagnostik fand sich eine als pathogen und rekurrent bekannte homozygote DOK7-Mutation (Docking Protein 7, NM_173660.4: c.1124_1127dupTGCC (p.Ala378Serfs), rs764365793). Somit konnte ein autosomal rezessives DOK7-assoziiertes CMS molekulargenetisch gesichert werden.

Nach Einleitung einer Therapie mit Ephedrin (3 x 20 mg/die) stellte sich eine gute Stabilisierung der muskulären Belastbarkeit ein.

Patient 5:

Die jetzt 39-jährige Patientin gab an, dass bereits im Kleinkindalter eine Okulomotorikstörung aufgefallen sei, auch eine Ptose, weswegen damals zunächst die Verdachtsdiagnose einer Myasthenia gravis geäußert und die Patientin dementsprechend behandelt worden sei (Präparate unklar). Die frühkindliche (motorische) Entwicklung sei unauffällig gewesen. Ab dem Alter von etwa 12 Jahren sei eine Kraftminderung der Beine und Arme zum Teil verbunden mit (belastungsabhängigen) Schmerzen aufgefallen. 1993 und 1998 erfolgte eine neurologische Diagnostik einschließlich einer Muskelbiopsie, hier wurden im Wesentlichen eine Fasertypendysproportion aber keine mitochondriopathischen Veränderungen beschrieben. Die AchR waren seinerzeit unauffällig, das EMG wurde als myopathisch beschrieben, die CK war normal. Eine repetitive Stimulation sei seinerzeit den Angaben der Patientin zufolge ebenfalls erfolgt, wurde in den vorliegenden Befunden und Arztbriefen jedoch nicht erwähnt. Die Familienanamnese für neuromuskuläre Erkrankungen war leer.

Klinisch-neurologisch fiel beidseits eine Ptose auf, Augenbewegungen waren praktisch nicht möglich, ferner eine Facies myopathica, insbesondere das Aufblasen der Wangen war deutlich erschwert, nebenbefundlich fand sich ein hoher, gotischer Gaumen. Es bestand eine proximal betonte Tetraparese (Armabduktion mit Kraftgrad MRC 3-4 paretisch, Hüftbeugung mit Kraftgrad MRC 3).

Das EMG des M. biceps brachii rechts zeigte myopathische Veränderungen. Die repetitive Stimulation des N. facialis mit Ableitung am M. nasalis rechts ergab ein Dekrement.

Die mit der Verdachtsdiagnose auf ein CMS durchgeführte humangenetische Diagnostik ergab eine homozygote CHRNE-Mutation:c.1327del (p.Glu443Lysfs*64), die in der Literatur - als Founder-Mutation der Roma - bereits häufig beschrieben wurde [19].

Eine Therapie mit Pyridostigmin (3-4 x 60 mg/die) führte zu einer deutlichen Rückbildung der belastungsabhängigen Muskelschwäche der Extremitäten, wohingegen sich Ptose und Okulomotorikstörung nicht besserten, weswegen eine operative Lidhebung vorgenommen wurde.

Was lässt an ein CMS denken? - Allgemeine klinische Symptome

Ein Hauptsymptom von CMS ist die belastungsabhängige Muskelschwäche. Es ist wichtig zu wissen, dass anders als bei der belastungsabhängigen Muskelschwäche einer autoimmunbedingten Myasthenia gravis die Ermüdbarkeit bei CMS dazu neigt, über einen längeren Zeitraum zu fluktuieren, d.h. über Tage bis Wochen bzw. Monate, aber nicht unbedingt von Minute zu Minute, daher kann z.B. ein Simpson-Test durchaus negativ ausfallen. Zusätzliche Hinweise, die an ein CMS denken lassen, sind Ptose und Ophthalmoplegie, eine bulbäre Symptomatik, die zu Schluckstörungen

führen kann, ferner Dysarthrie und eine respiratorische Insuffizienz. Andererseits kann die Muskelschwäche bei einigen Unterformen von CMS schwerpunktmäßig die proximale und axiale Muskulatur mit nur minimaler Beteiligung der Kopf- und Gesichtsmuskeln betreffen, so dass der Eindruck einer Gliedergürteldystrophie entstehen kann, was auch als CMS des Gliedergürtels (LG-CMS) bezeichnet wird [20]. Der frühe Beginn der Symptomatik schon im Neugeborenen- bzw. (Klein-)kindesalter und eine positive Familienanamnese können Hinweise sein. Wenn diese jedoch nicht vorhanden sind, lässt sich ein CMS nicht ausschließen, da sich bestimmte Subtypen überhaupt erst im Jugend- oder Erwachsenenalter manifestieren [21]. Eine positive Familienanamnese findet sich – wie oben ausgeführt – selten, da die meisten Subtypen autosomal rezessiv vererbt werden.

Diagnostik von CMS

Labor: Bei allen Patienten sollten Antikörper gegen AchR oder MUSK ausgeschlossen werden. Die CK ist in der Regel normal oder leicht erhöht. Eine Ausnahme stellt ein CMS infolge einer GMPPB-Mutation dar, da hier die CK-Werte deutlich erhöht sein können (siehe Patient 3) [22].

Die Kernspintomographie der Muskulatur kann eingesetzt werden, um eine strukturelle Muskelpathologie auszuschließen. Die Diskrepanz zwischen klinischem Befund mit Paresen und unauffälligem Muskel-MRT kann einen wichtigen diagnostischen Hinweis geben. Ausnahmen stellen CMS dar, die auf Defekten der Glykosylierung beruhen. Hier kann man ein unspezifisches Muster mit Muskelatrophie und fettigem Umbau (in T1-Wichtung) finden [23].

In der Muskelbiopsie findet man in der Regel geringfügige myopathische Veränderungen. Bei einigen Subtypen (z.B. DOK7-, COLQ-Mutation) können außer einer Fasertypendysproportion auch nekrotische oder regenerierende Fasern nachgewiesen werden [24,25]. In Muskelbiopsien von Patienten mit CMS, die auf eine DPAGT1- bzw. GFPT1-Mutation zurückzuführen sind, lassen sich in der NADH-Färbung tubuläre Aggregate nachweisen [26,27]. Die genaue Struktur und physiologische Bedeutung der tubulären Aggregate ist unklar.

Die elektrophysiologische Diagnostik eines Defektes an der neuromuskulären Endplatte stellt nach wie vor eine sehr wichtige Untersuchung in der Diagnostik eines CMS dar, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Variabilität der (zunehmenden) Genotypen. Darüber hinaus kann hierbei versucht werden zu differenzieren, wo an der neuromuskulären Endplatte (präsynaptisch, synaptisch oder postsynaptisch) der Defekt liegt. Eingesetzt werden die repetitive Nervenstimulation und das Einzelfaser-EMG. Bei der repetitiven Nervenstimulation ist eine reproduzierbare Abnahme (Dekrement) des Muskelsummenaktionspotentials um mehr als 10% zwischen der ersten und vierten

Amplitude als Nachweis einer Störung an der neuromuskulären Endplatte anzusehen. Bei CMS-Subtypen, bei denen der Defekt eine Beeinträchtigung der Ach-Freisetzung bedingt, kann die repetitive Nervenstimulation hochfrequent über einen verlängerten Zeitraum (z.B. 10 Hz für 5 min) durchgeführt werden, was ein Inkrement des MSAP hervorrufen kann [28-30]. Dies entspricht dem Befund eines Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms [31]. Bei anderen präsynaptischen CMS-Subtypen, bei denen der Defekt nicht in der Beeinträchtigung der Ach-Freisetzung sondern in der Synthese von Ach in den präsynaptischen Nervenendigungen besteht (z.B. CHAT), findet sich bei niederfrequenter repetitiver Nervenstimulation (3 Hz) kein Dekrement. In diesen Fällen lässt sich ein Dekrement erst beobachten, wenn der Pool der synaptischen Vesikel komplett entleert ist. Daher kann es auch in diesen Fällen erforderlich sein, eine verlängerte Hochfrequenzstimulation (10 Hz für 5 min) durchzuführen [32,33]. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass diese Untersuchung unangenehm und schmerzhaft ist, weswegen sie nur selten eingesetzt wird. Schließlich kann in manchen Fällen durch einfache Stimulation ein doppeltes MSAP ausgelöst werden [34]. Dies ist typisch für ein „Slow channel“-CMS bzw. ein CMS infolge einer COLQ-Mutation, die beide zu einer verzögerten Inaktivierung von Ach nach der Bindung an den AchR führen.

Das nicht routinemäßig eingesetzte Einzelfaser-EMG ist ein sensitiver Test, der auch milder ausgeprägte Defekte der neuromuskulären Signaltransmission aufdecken kann, da hier die Variabilität (bzw. der so genannte „Jitter“) zur Beurteilung der neuromuskulären Übertragung herangezogen wird. Anzumerken ist allerdings, dass das Einzelfaser-EMG kein spezifischer Test ist für die Dysfunktion der neuromuskulären Endplatte, da ein erhöhter „Jitter“ auch in verschiedenen Phasen der Reinnervation und bei Myopathien gefunden werden kann und darüber hinaus mit zunehmendem Alter ansteigt [35]. Ferner ist es nicht möglich, mittels Einzelfaser-EMG den Ort der Schädigung an der neuromuskulären Endplatte zu differenzieren.

Genetische Diagnostik

Mittels genetischer Diagnostik kann die zugrunde liegende Erkrankung sicher zugeordnet werden, das heißt, nur durch die humangenetische Diagnostik lässt sich die genaue Unterform des CMS identifizieren und die Pharmakotherapie danach ausrichten. Schließlich ist auch erst dann eine humangenetische Beratung möglich, wobei die meisten Subtypen autosomal rezessiv vererbt werden, und bislang nur das „Slow channel“-Syndrom bzw. das auf einer Mutation von Synaptotagmin 2 beruhende CMS als autosomal dominant vererbt beschrieben wurden. Obwohl sich verschiedene CMS-Subtypen klinisch überlappen, können Kandidatengene prinzipiell durch verschiedene klinische und Laborbefunde vermutet werden (siehe Tabelle 1). Wenn dies der Fall ist,

kann gezielt nach einer Mutation in einem bestimmten Gen gesucht werden. Angesichts der bereits beschriebenen Überlappungen und genetischen Vielfalt wird jedoch in den meisten Fällen eine NGS-Panel-Diagnostik sinnvoll sein. Falls diese dann keinen Befund erbringen sollte, kann eine Exom- bzw. Genom-Diagnostik erwogen werden, sofern diese (nach Kostenzusage der Krankenkasse bzw. auf Forschungsbasis) verfügbar ist.

CMS-Syndrome

Die Moleküle, die von den bisher bekannten, ein CMS verursachenden Genen kodiert werden, können unter Berücksichtigung ihrer Rolle in Entwicklung und Funktion der neuromuskulären Endplatte in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Hierbei können entweder i) die Synthese und Freisetzung von Ach beeinträchtigt sein, ii) die Informationsübertragung zwischen Nerv und Muskel im synaptischen Spalt gestört sein, iii) der AchR und die Weiterleitung von Aktionspotentialen betroffen sein, iv) Kernproteine der postsynaptischen Entwicklung beeinträchtigt sein, oder v) Moleküle betroffen sein, deren genaue Funktion im Hinblick auf die neuromuskuläre Endplatte bisher noch unbekannt ist.

Die bei Patient 1 und 5 vorliegenden Mutationen betreffen jeweils Untereinheiten des adulten AchR, zum einen die α - (CHRNA1) und zum anderen die ε -Untereinheit des AchR (CHRNE) und gehören damit zur Gruppe der Mutationen, die den AchR selbst bzw. die Weiterleitung von Aktionspotentialen betreffen, da es zu einem Mangel an AchR kommt. Hierbei stellen CHRNE-Mutationen, insbesondere die hier identifizierte Founder-Mutation der Roma, die weltweit am häufigsten vorkommende Ursache eines CMS dar. Die Patienten weisen typischerweise eine Ophthalmoplegie, Ptose, Dysphagie und belastungsabhängige Muskelschwäche auf, die bereits im Kindesalter beginnt. Trotz der fluktuierenden Muskelschwäche ist der klinische Verlauf insgesamt stabil ohne lebensbedrohliche Krisen. Die Patienten sprechen fast immer gut an auf AchE-Hemmer, wobei – wie auch im Fall unserer Patientin (Fallbeispiel 5) – die Okulomotorikstörung sich so gut wie nie beeinflussen lässt. Mutationen in der α -, β -, und δ -Untereinheit des AchR (CHRNA1, CHRNB1, CHRND) sind deutlich seltener, gehen aber häufiger mit schwereren Phänotypen einher [4,36,37]. In der Regel findet sich ein gutes Ansprechen auf AchE-Hemmer, manchmal ist dies aber unzureichend.

Eine Besonderheit dieser Gruppe ist die Unterscheidung zwischen „Fast“- und „Slow-channel“-Syndromen. Während die meisten durch eine Mutation der AchR-Untereinheiten verursachten CMS mit einer verminderten Expression von AchR einhergehen, führen einige zu einer Veränderung der kinetischen Eigenschaften dieses Ionenkanals [38]. Diese Mutationen sind ursächlich für das „Fast“- bzw. „Slow-channel“-Syndrom, die sich sowohl klinisch als auch hinsichtlich der Therapie deutlich

unterscheiden. Das „Fast channel“-Syndrom geht oft mit einer erheblichen belastungsabhängigen Muskelschwäche und respiratorischen Krisen einher [39], wohingegen das „Slow channel“-Syndrom oft mit einer Beteiligung der oberen Extremitäten einhergeht. Als nahezu pathognomonisch kann die selektive Beteiligung der Fingerflexoren und der Nackenextensoren angesehen werden, wohingegen faziale/bulbäre Muskeln oft nur minimal beteiligt sind. Patienten mit einem „Fast channel“-Syndrom sprechen gut auf AchE-Hemmer an bzw. profitieren von der zusätzlichen Gabe von 3,4-Diaminopyridin [39]. Bedingt durch den Pathomechanismus (verlängerte Öffnungszeit des AchR) führt die Gabe von AchE-Hemmern unweigerlich zu einer Symptomverschlechterung bei Patienten mit einem „Slow channel“-Syndrom und sollte deswegen vermieden werden. Die Therapie besteht hier in der Gabe von kanalblockierenden Substanzen wie Fluoxetin und Chinidin [40].

Bei Patient 2 konnte eine COLQ-Mutation gesichert werden, die zu ganz unterschiedlichen Phänotypen führen kann und oft mit einer Gliedergürteldystrophie verwechselt wird, wobei sowohl früh als auch spät (im jungen Erwachsenenalter) manifestierende bzw. progrediente Formen vorkommen [41,42]. Bei etwa 25% der Patienten findet sich eine Verzögerung der Pupillenreaktion auf Licht [41], was diagnostisch verwertet werden kann. Das COLQ-Gen ist wichtig für die kollagenartige Verankerung der AchE an der Basallamina. Daher führen COLQ-Mutationen zum Fehlen von AchE, weswegen diese Patienten nicht auf AchE-Hemmer ansprechen bzw. sich oft sogar verschlechtern. Sehr viel besser – wie auch im Fall dieses Patienten – wirken Sympathomimetika wie Ephedrin und Salbutamol. Bei manchen Patienten findet sich außer einem signifikanten Dekrement auch ein doppeltes MSAP [41]. Diese Mutation beeinträchtigt also die Nerv-Muskel-Interaktion im synaptischen Spalt.

Bei Patientin 3 konnte eine GMPPB-Mutation nachgewiesen werden, ein Gen, das für die Glykosylierung von Proteinen wichtig ist. Zunächst wurde die GMPPB-Mutation beschrieben als Ursache einer kongenitalen Muskeldystrophie mit Hypoglykosylierung von α -Dystroglykan [17], später wurden GMPPB-Mutationen identifiziert als Ursache von CMS mit belastungsabhängiger Muskelschwäche, die sich im Jugend- bzw. Erwachsenenalter manifestiert. Es handelt sich hier also um eine Mutation, die nicht nur mit unterschiedlichen Phänotypen sondern auch Erkrankungen einhergehen kann. Der Phänotyp einer GMPPB-Mutation, die ursächlich für ein CMS ist, zeigt nur wenig Beteiligung der fazialen bzw. Augenmuskulatur, insbesondere keine Ophthalmoplegie [18]. Im Vordergrund steht die belastungsabhängige Schwäche der Extremitätenmuskulatur. Bei der GMPPB-Mutation fallen – anders als bei anderen CMS – deutlich erhöhte CK-Werte auf [22]. Weitere, CMS-verursachende Gene, die mit einer beeinträchtigten Glykosylierung einhergehen, sind GFPT1, DPAGT1, ALG2 und ALG14. Bei allen stehen Paresen der Extremitätenmuskulatur im Sinne eines LG-CMS ganz im Vordergrund. In Muskelbiopsien von Patienten mit einer GFPT1- bzw. DPAGT1-

Mutation können tubuläre Aggregate gefunden werden, die am besten durch die NADH-Färbung sichtbar gemacht werden. Extrazelluläre Proteine als Teil der neuromuskulären Endplatte haben eine spezifische O- bzw. N-Glykosylierung, daher führen wahrscheinlich diese Defekte zu dem speziellen Phänotyp eines CMS. Andererseits haben Patienten mit generalisierten Defekten der Glykosylierung („congenital disorders of glycosylation“) oft myasthene Symptome. Deswegen werden diese Gene im Hinblick auf die Funktion an der neuromuskulären Endplatte auch als „bisher nicht charakterisiert“ klassifiziert.

Bei Patient 4 konnte eine DOK7-Mutation nachgewiesen werden. DOK7 ist ein zytoplasmatisches Protein, das MUSK aktiviert und essentiell ist für die normale Reifung der postsynaptischen Membran [43]. Ein durch eine DOK7-Mutation bedingtes CMS stellt den zweithäufigsten Subtyp eines CMS dar. Diese Patienten werden oft im späten Kindesalter symptomatisch, Manifestationen im Erwachsenen- oder im Kleinkindesalter kommen ebenfalls vor. Auch bei diesem Subtyp steht die Beteiligung der Extremitätenmuskulatur im Vordergrund. Oft findet sich zusätzlich eine Ptose, eine ausgeprägte Beteiligung der Augenmuskeln im Sinne einer Ophthalmoplegie ist jedoch selten. Einige Patienten weisen eine Zungenatrophie auf, die ggf. differentialdiagnostisch hilfreich sein kann. Patienten mit dieser Erkrankung werden leicht fehldiagnostiziert als Gliedergürteldystrophie. Eine Therapie mit AchE-Hemmern hat keine Wirkung, führt – anders als bei einer COLQ-Mutation – meistens aber auch nicht zu einer Verschlechterung. Deutlich wirksamer sind Sympathomimetika wie Ephedrin oder Salbutamol.

Ein Patient, der eine Mutation aufweist, die die Synthese und Freisetzung von Ach beeinträchtigt, ist in dieser Fallserie nicht enthalten. Zu dieser Gruppe gehört zum Beispiel CHAT, wodurch das Enzym Cholin-Acetyl-Transferase (ChAT) kodiert wird. ChAT ist von großer Bedeutung für die erneute Synthese von Ach aus Cholin und Acetyl-CoA in der präsynaptischen Nervenendigung.

Differentialdiagnose

CMS weisen klinisch eine Überlappung sowohl mit Myopathien als auch (deutlich seltener) Neuropathien auf, auch müssen die typischen Zeichen einer Dysfunktion der neuromuskulären Endplatte nicht offensichtlich sein in der klinischen Untersuchung. Im Kindesalter ist die Präsentation eines CMS typischerweise unspezifisch („floppy infant“), oft bestehen zusätzlich Kontrakturen. Ansonsten hängen die Differentialdiagnosen für die verschiedenen CMS-Subtypen abhängig vom Manifestationsalter ab (siehe Tabelle 2).

Eine positive Familienanamnese und das Fehlen von Antikörpern gegen AchR bzw. andere Bestandteile der postsynaptischen Endplatte können ein CMS von einer autoimmunen Myasthenia gravis differenzieren. Zu bedenken ist allerdings, dass eine negative Familienanamnese ein CMS nicht ausschließt, und dass sich bei etwa 10% der Patienten mit einer autoimmunen Myasthenia gravis keine Antikörper gegen AchR bzw. MUSK finden [44]. Es ist davon auszugehen, dass die Entdeckung weiterer Zielantigene (z.B. LRP4) zu einer Verringerung der Patienten mit „seronegativer“ autoimmuner Myasthenia gravis führen wird [44]. Ein CMS spricht darüber hinaus im Gegensatz zu einer Myasthenia gravis nicht auf eine immunsuppressive Therapie an. Dagegen können durch kleine Pyridostigmin Dosen (<100mg/Tag) bei einigen CMS Formen positive Effekte erreicht werden, während bei der autoimmunen Myasthenia gravis deutlich höhere Tagesdosen nötig sind, um klinisch bedeutsame Effekte zu erzielen.

Weitere mögliche Differentialdiagnosen sind eine Mitochondriopathie, insbesondere die chronische progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO), wobei es hier auch zu einer Verschlechterung der Symptome im Rahmen von Infekten kommen kann und häufig mehrere Organsysteme betroffen sind. Auch eine kongenitale Myopathie kommt differentialdiagnostisch in Frage, und hier ist zu berücksichtigen, dass bestimmte Subtypen (z.B. die zentronukleäre Myopathie) positiv auf AchE-Hemmer ansprechen. Weitere Differentialdiagnosen umfassen ein Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, eine kongenitale Muskeldystrophie sowie eine kongenitale Neuropathie.

Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie richtet sich bis zu einem gewissen Grad nach dem zugrunde liegenden genetischen Defekt. Die Diagnostik kann abgewartet werden, in der Regel ist keine Akuttherapie wie im Kindesalter bei Krisen, Apnoe etc. erforderlich.

Die meisten CMS-Syndrome sprechen auf AchE-Hemmer an [45]. Diese verstärken die synaptische Antwort auf Ach. Am häufigsten wird Pyridostigmin eingesetzt, normalerweise in niedrigeren Dosen als bei der Myasthenia gravis bzw. (insbesondere bei Kindern) gewichtsadaptiert. Die Wirkung von Pyridostigmin kann typischerweise innerhalb von 30 min festgestellt werden, und Patienten, die auf das Präparat ansprechen, geben meistens eine Funktionsverbesserung innerhalb einiger Tage an. In der Regel bessern sich Extremitäten- und bulbäre Schwäche gut, wohingegen sich die Augenmuskelparesen praktisch kaum zurückbilden. AchE-Hemmer werden normalerweise 3-6 x/Tag gegeben, ggf. ist eine zusätzliche Retardformulierung abends sinnvoll.

AchE-Hemmer können mit 3,4-Diaminopyridin kombiniert werden. Letzteres führt zu einer Blockierung von Kaliumkanälen in Nervenendigungen, was zu einer Verlängerung bzw. Verstärkung des motorischen Aktionspotentials und somit verstärkter Freisetzung von Ach in den synaptischen Spalt führt [46]. 3,4-Diaminopyridin ist insbesondere wirksam bei präsynaptischen Unterformen eines CMS. Die Gabe erfolgt typischerweise dreimal täglich in einer Maximaldosis von 60-80 mg/die. Hauptnebenwirkung sind epileptische Anfälle, die dosisabhängig auftreten können [47].

Sympathomimetika (Salbutamol und Ephedrin) sind bei bestimmten Subtypen eines CMS wirksam, wobei der exakte Wirkmechanismus an der motorischen Endplatte unbekannt ist. Die beiden Substanzen werden dann eingesetzt, wenn AchE-Hemmer nicht effektiv bzw. sogar von Nachteil sind, was insbesondere bei dem Fehlen von AchE (COLQ-) sowie auch bezogen auf die Unwirksamkeit bei einer DOK7-Mutation der Fall ist [45,48]. Auch bei Patienten mit einem CMS, das durch Mutationen der Gene AGRN, MUSK, LRP4, Glykosylierungsdefekte und CHRNE bedingt ist, können die Präparate eingesetzt werden. Anders als bei AchE-Hemmern und 3,4-Diaminopyridin dauert es allerdings oft mehrere Wochen, bis sich eine Wirkung einstellt, und bis zur vollen Ausprägung der Wirkung können sogar mehrere Monate vergehen. Salbutamol wird typischerweise in einer Dosierung von 3 x 4 mg täglich eingesetzt, Ephedrin mit 3 x 10-20 mg/die. Nebenwirkungen umfassen Muskelkrämpfe, Schlaflosigkeit und kardiale Nebenwirkungen wie Tachykardie, Palpitationen und arterielle Hypertonie.

Die kanalblockierenden Substanzen Fluoxetin und Chinidin werden zur Behandlung des „Slow channel“-Syndroms eingesetzt [49,50]. Fluoxetin ist aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen, hier sollte die Dosis (bei Erwachsenen) langsam auf ein Maximum von 80-100 mg gesteigert werden. Alternativ kommt Chinidin (3 x 200 mg/die) in Betracht [51], wobei hier eine mögliche Verlängerung des QT-Intervalls zu berücksichtigen ist. Die Kanalblocker wirken relativ schnell, zusätzlich wird manchmal eine sich verbessernde Wirkung im Verlauf einiger Wochen beobachtet, was vermuten lässt, dass eine Endplattenmyopathie des „Slow channel“-Syndroms positiv beeinflusst werden könnte [52].

Fazit

Das Spektrum genetischer Defekte der neuromuskulären Transmission nimmt zu. Anders als im Kleinkindalter, wo unspezifische Symptome wie Hypotonie, Arthrogryposis und respiratorische Insuffizienz im Vordergrund stehen bzw. das einzige Symptom eines CMS sein können, zeigen sich im Kindes- bzw. Jugendalter belastungsabhängige Muskelschwäche, Ptose, Ophthalmoplegie und bulbäre Symptome, wohingegen sich im Erwachsenenalter oft vom Phänotyp her eher der V.a. eine

Gliedergürteldystrophie ergibt. Die zuletzt identifizierten CMS-Subtypen unterstreichen die Überlappung sowohl mit peripherer Neuropathie als auch Muskeldystrophien bzw. kongenitalen Myopathien. Daher ist es umso wichtiger, nach Anamnese, klinischer und elektrophysiologischer Untersuchung ein CMS auch im Erwachsenenalter in Betracht zu ziehen und zu spezifizieren (siehe Abb. 4). Angestrebt werden sollte eine humangenetische Diagnostik zur Identifizierung des exakten Gendefektes, zum einen zu Beratungszwecken, zum anderen, um die Pharmakotherapie optimal auszurichten. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass bestimmte Gene (z.B. GMPPB) sowohl ein CMS als auch andere neuromuskuläre Erkrankungen bedingen können.

Auch wenn es bereits bei mindestens 50% der CMS-Patienten möglich ist, durch Nachweis einer krankheitsursächlichen Mutation in einem der bekannten CMS-Gene eine Diagnose zu stellen, ist davon auszugehen, dass weitere, bislang nicht identifizierte Gene oder Mutationsmechanismen existieren, die zu einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung führen. Diese zu identifizieren ist Aufgabe zukünftiger Untersuchungen. Neben einem besseren Verständnis von Funktion und Dysfunktion der neuromuskulären Endplatte ist dies auch Voraussetzung dafür, nicht nur für die CMS, sondern auch für andere neuromuskuläre Erkrankungen mit überlappenden Phänotypen, bei denen eine Dysfunktion der neuromuskulären Endplatte einen Teil des Krankheitsgeschehens darstellt, und nicht zuletzt für die Behandlung der weitaus häufigeren Myasthenia gravis neue Therapiestrategien entwickeln zu helfen.

Abbildung 1: Schematische Übersicht über die 30 bisher bekannten CMS-Gene. Die Einteilung bezieht sich auf die Funktion an der neuromuskulären Endplatte, für eine Untergruppe ist jene jedoch bisher nicht bekannt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nicht alle Gene aus der Liste links in der Abbildung mit dem entsprechenden Proteindefekt abgebildet.

Abbildung 2: Dekrement nach Stimulation des N. facialis und Ableitung des M. nasalis rechts (Patient 1).

Abbildung 3: 25-jähriger Patient mit einem durch eine COLQ-Mutation bedingten CMS. Gut erkennbar sind die deutliche Hyperlordose (Pat. wurde wegen einer Skoliose operiert), eine beidseitige Ptose, eine Facies myopathica, ein hoher „gotischer“ Gaumen sowie ein enger Kiefer.

Abbildung 4: Möglicher „clinical pathway“ zur Diagnostik eines CMS.

Literatur

1. McMacken G, Abicht A, Evangelista T et al. The Increasing Genetic and Phenotypical Diversity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Neuropediatrics* 2017; 48: 294-308
2. Beeson D, Hantaï D, Lochmüller H et al. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 498-512
3. Müller JS, Mihaylova V, Abicht A et al. Congenital myasthenic syndromes: spotlight on genetic defects of neuromuscular transmission. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1-20
4. Engel AG, Shen XM, Selcen D et al. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015; 14: 420-434
5. Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 393-429
6. Slater CR. Reliability of neuromuscular transmission and how it is maintained. *Handb Clin Neurol* 2008; 91: 27-101
7. McMahan UJ. The agrin hypothesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1990; 55: 407-418
8. Weatherbee SD, Anderson KV, Niswander LA. LDL-receptor-related protein 4 is crucial for formation of the neuromuscular junction. *Development* 2006; 133: 4993-5000
9. Hopf C, Hoch W. Dimerization of the muscle-specific kinase induces tyrosine phosphorylation of acetylcholine receptors and their aggregation on the surface of myotubes. *J Biol Chem* 1998; 273: 6467-6473
10. Sanes JR, Lichtman JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 791-805
11. Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 509-547
12. Parsons SM, Bahr BA, Gracz LM et al. Acetylcholine transport: fundamental properties and effects of pharmacologic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 493: 220-233
13. Varoqui H, Meunier FM, Meunier FA et al. Expression of the vesicular acetylcholine transporter in mammalian cells. *Prog Brain Res* 1996; 109: 83-95
14. Bazalakova MH, Blakely RD. The high-affinity choline transporter: a critical protein for sustaining cholinergic signaling as revealed in studies of genetically altered mice. *Handb Exp Pharmacol* 2006: 525-544
15. Tintignac LA, Brenner HR, Rüegg MA. Mechanisms Regulating Neuromuscular Junction Development and Function and Causes of Muscle Wasting. *Physiol Rev* 2015; 95: 809-852
16. Masuda A, Shen XM, Ito M et al. hnRNP H enhances skipping of a nonfunctional exon P3A in *CHRNA1* and a mutation disrupting its binding causes congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 4022-4035
17. Carss KJ, Stevens E, Foley AR et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of α -dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 29-41
18. Belaya K, Rodríguez Cruz PM, Liu WW et al. Mutations in *GMPPB* cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brain* 2015; 138: 2493-2504
19. Abicht A, Stucka R, Karcagi V et al. A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999; 53: 1564-1569
20. Evangelista T, Hanna M, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes with Predominant Limb Girdle Weakness. *J Neuromuscul Dis* 2015; 2: S21-S29
21. Engel AG, Lambert EH, Mulder DM et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol* 1982; 11: 553-569
22. Rodríguez Cruz PM, Belaya K, Basiri K et al. Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in *GMPPB*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 802-809

23. Finlayson S, Morrow JM, Rodriguez Cruz PM et al. Muscle magnetic resonance imaging in congenital myasthenic syndromes. *Muscle Nerve* 2016; 54: 211-219
24. Selcen D, Milone M, Shen XM et al. Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Ann Neurol* 2008; 64: 71-87
25. Hutchinson DO, Walls TJ, Nakano S et al. Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency. *Brain* 1993; 116 (Pt 3): 633-653
26. Belaya K, Finlayson S, Slater CR et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 193-201
27. Guergueltcheva V, Müller JS, Dusl M et al. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. *J Neurol* 2012; 259: 838-850
28. Whittaker RG, Herrmann DN, Bansagi B et al. Electrophysiologic features of SYT2 mutations causing a treatable neuromuscular syndrome. *Neurology* 2015; 85: 1964-1971
29. Engel AG, Selcen D, Shen XM et al. Loss of MUNC13-1 function causes microcephaly, cortical hyperexcitability, and fatal myasthenia. *Neurol Genet* 2016; 2: e105
30. Shen XM, Scola RH, Lorenzoni PJ et al. Novel synaptobrevin-1 mutation causes fatal congenital myasthenic syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 4: 130-138
31. EATON LM, LAMBERT EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 1957; 163: 1117-1124
32. Byring RF, Pihko H, Tsujino A et al. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 548-553
33. Mora M, Lambert EH, Engel AG. Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. *Neurology* 1987; 37: 206-214
34. van Dijk JG, Lammers GJ, Wintzen AR et al. Repetitive CMAPs: mechanisms of neural and synaptic genesis. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1127-1133
35. Bromberg MB, Scott DM. Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. AD HOC Committee of the AAEM Single Fiber Special Interest Group. *Muscle Nerve* 1994; 17: 820-821
36. Gomez CM, Maselli RA, Vohra BP et al. Novel delta subunit mutation in slow-channel syndrome causes severe weakness by novel mechanisms. *Ann Neurol* 2002; 51: 102-112
37. Shen XM, Okuno T, Milone M et al. Mutations Causing Slow-Channel Myasthenia Reveal That a Valine Ring in the Channel Pore of Muscle AChR is Optimized for Stabilizing Channel Gating. *Hum Mutat* 2016; 37: 1051-1059
38. Sine SM. End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. *Physiol Rev* 2012; 92: 1189-1234
39. Webster R, Liu WW, Chaouch A et al. Fast-channel congenital myasthenic syndrome with a novel acetylcholine receptor mutation at the α - ϵ subunit interface. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 143-147
40. Chaouch A, Müller JS, Guergueltcheva V et al. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol* 2012; 259: 474-481
41. Mihaylova V, Müller JS, Vilchez JJ et al. Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2008; 131: 747-759
42. Shapira YA, Sadeh ME, Bergtraum MP et al. Three novel COLQ mutations and variation of phenotypic expressivity due to G240X. *Neurology* 2002; 58: 603-609
43. Yamanashi Y, Higuch O, Beeson D. Dok-7/MuSK signaling and a congenital myasthenic syndrome. *Acta Myol* 2008; 27: 25-29
44. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol* 2016; 263: 826-834
45. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 542-547
46. Kirsch GE, Narahashi T. 3,4-diaminopyridine. A potent new potassium channel blocker. *Biophys J* 1978; 22: 507-512

47. Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 341-349
48. Slater CR, Fawcett PR, Walls TJ et al. Pre- and post-synaptic abnormalities associated with impaired neuromuscular transmission in a group of patients with 'limb-girdle myasthenia'. *Brain* 2006; 129: 2061-2076
49. Fukudome T, Ohno K, Brengman JM et al. Quinidine normalizes the open duration of slow-channel mutants of the acetylcholine receptor. *Neuroreport* 1998; 9: 1907-1911
50. Harper CM, Fukodome T, Engel AG. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003; 60: 1710-1713
51. Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 252-257
52. Harper CM, Engel AG. Quinidine sulfate therapy for the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998; 43: 480-484