

Behandelbarkeit der „sporadic late onset nemaline myopathy“

Die klinische und myohistologische Entität einer sporadischen Nemalin-Myopathie mit spätem Manifestationsbeginn („sporadic late onset nemaline myopathy“, SLONM) wurde erstmalig zeitgleich von A.G. Engel [9] als auch W.K. Engel und J.R. Resnick [10] 1966 beschrieben. Wenig später wurde der 1. Patientenbericht einer SLONM mit monoklonaler Gammopathie publiziert [12]. In der vorliegenden Arbeit wird exemplarisch der Fall eines Patienten mit SLONM und monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vorgestellt, bei dem ein Therapieversuch mit i.v.-Immunglobulin (IVIG)-Gabe erfolgte. Diagnose und Therapie dieser seltenen Erkrankung werden behandelt.

Fallbericht

Der zum Manifestationsbeginn der Erkrankung 49-jährige Mann und gelernter Maler berichtete über anfängliche Rückenschmerzen und Schwäche im Lendenwirbelsäulenbereich mit Ausbildung eines Hohlkreuzes sowie zunehmenden Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Elf Monate nach Erkrankungsbeginn traten Probleme bei Überkopfarbeiten auf; nach 19 Monaten fiel es ihm schwer, sich im Bett zu drehen. Außerdem wurde ein Korsett zur Stabilisierung der zervikothorakalen Muskulatur bei ausgeprägter Kopfhaltenschwäche erforderlich (■ Abb. 1). Im Verlauf nahmen Schwäche und Atro-

phien im Gliedergürtelbereich stetig zu. Die Funktion der bulbären Muskeln (kaufen, schlucken, sprechen) war, abgesehen von einer leichten mimischen Schwäche, normal. Ab dem 3. Erkrankungsjahr war der Patient rollstuhlpflichtig. Das Aufstehen aus liegender und sitzender Position war ab diesem Zeitpunkt nur mit Fremdhilfe möglich. Stehen gelang nur wenige Minuten (■ Abb. 2). Schon frühzeitig beklagte der Patient eine Belastungsdyspnoe. Im Sitzen trat keine Atemnot auf. Nächtliche Hypoxiezeichen ließen sich nicht eruieren; die Blutgase waren normwertig. Das Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe zeigte im Verlauf einen atrioventrikulären (AV)-Block 1. Grades. Anamnestisch war lediglich eine Lungenembolie aufgrund einer Beinvenenthrombose im linken Oberschenkel im 49. Lebensjahr, d. h. wenige Monate vor Beginn der Skelettmuskelschwäche, erwähnenswert.

Das Elektromyogramm (EMG) zeigte in Verlaufsuntersuchungen eine pathologische Spontanaktivität mit Fibrillationen in allen untersuchten Muskeln sowie ein Mischbild aus myopathischen und neurogen konfigurierten Aktionspotenzialen motorischer Einheiten bzw. Rekrutierungsmustern. Im Rahmen einer Biopsie des M. deltoideus, die im 11. Krankheitsmonat erfolgte, wurde eine neurogene Atrophie mit Zeichen der Reinnervation sowie gruppiert gelegenen atrophischen Muskelfasern und Kernsäcken nachgewiesen (■ Abb. 3a). Aufgrund des

klinischen Verlaufs sowie der Befundkonstellationen in EMG und Muskelbiopsie wurde eine Motoneuronenerkrankung mit Beteiligung des 2. Motoneurons vermutet und daher eine Therapie mit Riluzol begonnen.

Die Proteinelektrophorese ergab reproduzierbar ein monoklonales λ -Bandenmuster vom Immunglobulin (Ig) G-Typ. Der Proteingehalt im Liquor lag mit 640 mg/l leicht über dem Normwert (<500 mg/l). Myelinassozierte Proteinantikörper (MAG) waren negativ. Im Knochenmarkbiopsat wurde mithilfe zytologischer, durchflusszytometrischer und histologischer Untersuchungen ein multiples Myelom ausgeschlossen. Das Beckenkammpräparat zeigte Cyclin-D1-koexprimierende und wahrscheinlich λ -restringierte Plasmazellpopulationen mit einem Gehalt an $\leq 5\%$ Plasmazellen. Bence-Jones-Proteine waren im Urin nicht nachweisbar. Eine Skelettszintigraphie konnte keine Osteolysen nachweisen. Es wurde die Diagnose einer MGUS mit Paraproteinämie vom Typ IgG Lambda gestellt.

Im 42. Monat kam es zur respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer *Haemophilus-influenzae*-positiven Bronchopneumonie, gefolgt von einem septischen Krankheitsverlauf („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) mit anschließender Anlage eines Tracheostomas und einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG)-Sonde.



Abb. 1 ▲ Der 51-jährige Patient nach 13-monatigem Krankheitsverlauf mit Kopfhaltenschwäche sowie Schwäche und Atrophie im Schultergürtel

Anhand eines Muskelbiopsats aus dem M. tibialis anterior wurde nun die Diagnose einer Nemalin-Myopathie gestellt (■ **Abb. 3b–h**). Der Prozentsatz α -Aktinin-positiver Muskelfasern betrug zu diesem Zeitpunkt 9,6%. α -Aktinin akkumulierte überwiegend in hochatrophischen Muskelfasern und füllte den Querschnitt dieser Fasern oft vollständig aus. In den atrophischen Typ-1-Fasern waren häufig lobulierte Fasern nachweisbar (19% der Gesamtmuskelfaserzahl). α -Aktinin-Akkumulationen waren häufig in lobulierten Fasern nachweisbar.

Unter Berücksichtigung des schlechten Allgemeinzustands des Patienten und der Datenlage einzelner positiver Fallberichte (s. Abschn. „Therapie“) wurde ein Therapieversuch mit IVIG in einer Dosis von 0,4 g/kgKG über 5 Tage alle 6 Wochen beschlossen; diese wurde im 48. Krankheits-

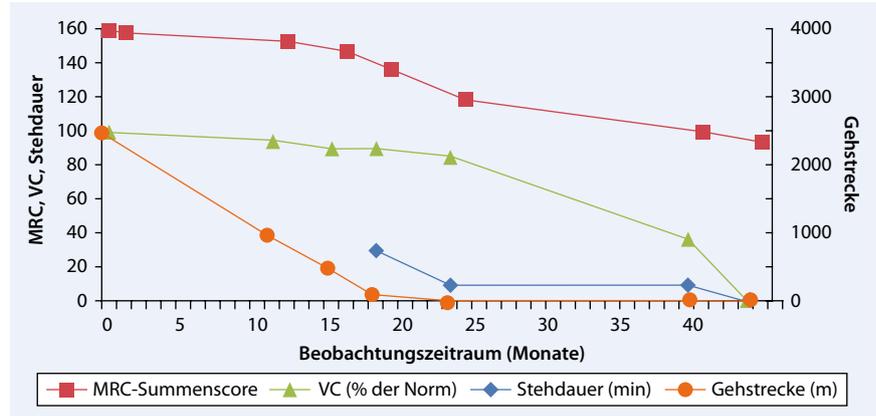


Abb. 2 ▲ Zeitstrahl mit Entwicklung klinisch-funktionaler Parameter. MRC Medical Research Council, VC Vitalkapazität

monat initiiert und vom Patienten komplikationslos toleriert. Aufgrund des hohen Risikos durch bronchopulmonale Infektionen wurden keine autologe Stammzelltransplantation und Melphalanchemotherapie als Initialmaßnahme durchgeführt.

Unter der Therapie gelang das Weaning von der Beatmung, sodass der Patient ab der 4. IVIG-Gabe (54. Monat) 24 h ohne Aspirationszeichen, aber mit noch reduziertem Hustenstoß, bei unblockter Kanüle mit Blindstopfen atmen und sprechen konnte. Ein Kostaaufbau wurde bei ausreichenden reflektorischen Reinigungsmechanismen ebenfalls möglich. Laryngoskopisch war bei Flüssigkeiten gelegentlich eine laryngeale Penetration erkennbar.

Zur Unterstützung der Bronchialtoilette erfolgte die Versorgung mit einem Hustenassistenten (Cough Assist®). Die polygraphische Untersuchung ergab keine nächtlichen Sauerstoffsättigungen, sodass keine Heimbeatmung erforderlich war.

Zum Zeitpunkt der 6. IVIG-Gabe (56. Monat) bestanden eine leichte mimische Schwäche, eine symmetrische Tetraparese bei proximal betontem Gliedergürtelsyndrom [Medical Research Council (MRC) Scores: proximaler Arm 2 von 5 (Abduktion im Schultergelenk 15°), distaler Arm 4 von 5, proximales Bein 3 von 5, distales Bein 4+ von 5]. Die Stimme erschien deutlich artikuliert. Stabiles Sitzen war über mehrere Stunden möglich; bei gestütztem Arm konnten die Hand zum Mund geführt oder eine Tastatur bedient

werden. Stehen war nicht möglich. Auch 6 Monate nach Beginn der IVIG-Therapie war der Patient in fast allen Belangen des täglichen Lebens pflegebedürftig. Das zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Magnetresonanztomogramm (MRT) beider Beine ergab einen nahezu vollständigen fettigen Umbau aller Muskelgruppen (■ **Abb. 4**). Ein erneutes Muskelbiopsat des kontralateralen M. tibialis anterior zeigte einen unveränderten lichtmikroskopischen und elektronenmikroskopischen Befund. Auch der monoklonale λ -Protein-Gradient war unverändert in der Immunfixation im Serum nachweisbar.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass die IVIG-Therapie bei diesem Patienten keinen Einfluss auf die Muskelkraft, das Vorkommen der Nemininkörper im Muskelbiopsat und den M-Protein-Spiegel im Serum hatte. Die registrierte klinische Stabilisierung ist dementsprechend nicht als Folge der IVIG-Behandlung, sondern im Sinne einer regelhaften Restitution nach erfolgreicher Antibiose, durch Beatmung sowie PEG-Ernährung nach Sepsis einzuschätzen.

Vorkommen und Verlauf

Nemalin-Myopathien haben insgesamt eine Prävalenz von 2:100.000. Dabei überwiegen die hereditären Formen, die meist kongenital oder juvenil auftreten und für die neben der häufigsten Mutation im *ACTA1*-Gen noch Mutationen auf den folgenden 5 bekannten Genen verantwortlich sind *CFL2*, *NEB*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1* (■ **Tab. 1**). In einer Untersuchung

von 143 Patienten mit sogenannter primärer Nemanin-Myopathie hatten 6 Betroffene (4,2%) einen adulten Beginn; dieser lag aber immer vor dem 40. Lebensjahr [24, 26]. Die Erkrankung wurde jedoch nur in 18% der Fälle genetisch gesichert.

Die SLOM beginnt in über 90% der Fälle jedoch erst jenseits des 40. Lebensjahrs (Alterspanne des Manifestationsbeginns: 37 bis 79 Jahre). Von 71 zwischen 1966 und 2005 untersuchten Patienten mit SLOM waren bei 17% eine monoklonale Gammopathie und bei 15% eine HIV-Infektion nachweisbar [4, 5, 11, 26]. Andere mögliche assoziierte Erkrankungen sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Eine monoklonale Gammopathie (syn. M-Protein, Paraprotein) tritt infolge eines expandierten B-Zell-Klons auf und kann mit lymphoproliferativen Erkrankungen einhergehen. Die Häufigkeit einer MGUS in der erwachsenen Bevölkerung beträgt 1%, bei den über Siebzigjährigen 3%. Die MGUS wird einerseits als „nichtmaligne“ monoklonale Gammopathie bezeichnet, andererseits auch als mögliche Vorstufe eines multiplen Myeloms angesehen. Sie kann im Verlauf auch in eine Leichtkettenamyloidose (AL-Amyloidose), eine Waldenströms Makroglobulinämie (Plasmozytom), oder ein Lymphom übergehen. Das jährliche Risiko dafür beträgt 1%. Neben der SLOM kann eine MGUS auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sein (**Tab. 3**). Von 7 Patienten mit SLOM und monoklonaler Gammopathie starben 5 innerhalb von 5 Jahren; der Median betrug 2 Jahre [4]. Im Gegensatz dazu waren von 5 Patienten mit SLOM und ohne Gammopathie nur 2 nach 4 bzw. 12 Jahren an anderen Erkrankungen (Karzinom, Herzinfarkt) verstorben; weitere 3 wiesen einen stabilen klinischen Zustand auf [4].

Klinisches Bild

Hauptsymptome der Erkrankung sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Die Augenmuskeln sind in der Regel nicht betroffen; bisher wurde nur ein Fall mit Paresen der externen Augenmuskeln beschrieben [31]. Distale Paresen bei Manifestationsbeginn sind eher selten [19, 23], das „dropped head syndrome“ [4, 19] hingegen häufig.

Nervenarzt 2013 · 84:955–961 DOI 10.1007/s00115-013-3825-5
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

F. Hanisch · I. Schneider · T. Müller · B.F. Romeike · G. Stoltenburg · H.J. Holzhausen · S. Zierz
Behandelbarkeit der „sporadic late onset nemaline myopathy“

Zusammenfassung

Die „sporadic late onset nemaline myopathy“ (SLOM) ist eine extrem seltene Erkrankung, die mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) assoziiert sein kann. Klinisch manifestiert sie sich meist nach der 4. Lebensdekade mit rasch progredienter Tetraparese und respiratorischer Insuffizienz. Kopfhalteschwäche, faciale und bulbäre Beteiligung sind häufig. Die Diagnosesicherung erfolgt durch Nachweis von Nemaninkörpern und häufig auch lobulierten Fasern in der Muskelbiopsie. Therapien mit immunsuppressiven und immunmodulierenden Substanzen haben keinen Erfolg. Die Kombination aus autologer Stammzelltransplantation und Chemotherapie mit Mel-

phalan führte jedoch zum Verschwinden der Gammopathie und sogar der Nemaninkörper. Es wird der Fallbericht eines 53-jährigen Mannes mit dem 4-jährigen Verlauf einer SLOM, einschließlich MGUS, vorgestellt, bei dem ein Behandlungsversuch mit i.v.-Immunglobulin (IVIG)-Gabe ohne Effekt auf die Muskelkraft, die MGUS oder die histopathologischen Veränderungen blieb.

Schlüsselwörter

Kongenitale Myopathien · Spätmanifestationsstörungen · Monoklonale Gammopathie · Immunglobuline, intravenöse · Review

Treatability of sporadic late onset nemaline myopathy

Summary

Sporadic late onset nemaline myopathy (SLOM) is an extremely rare disorder which can be associated with monoclonal gammopathy of unclear significance (MGUS). Clinically SLOM appears mostly after the fourth decade of life as rapidly progressing tetraparesis, respiratory insufficiency and features, such as dropped head syndrome, facial and bulbar involvement. Diagnosis is confirmed by muscle biopsy with detection of nemaline bodies and also frequently lobulated fibres. Immunosuppressant and immunomodulating therapies have been shown to be ineffective but clinical improvement accompanied by disappearance of monoclonal gammopa-

thy and even nemaline bodies was reported following autologous stem cell transplantation and chemotherapy with melphalan. This article presents the case of a 53-year-old man with a 4-year history of SLOM with MGUS in which administration of intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) was not successful in reversing gammopathy, histopathological changes or clinical symptoms.

Keywords

Congenital myopathies · Late onset disorders · Monoclonal gammopathy · Immunoglobulins, intravenous · Review

Eine dilatative Kardiomyopathie ist nicht typisch für die SLOM und weist eher auf eine kongenitale Nemanin-Myopathie hin; hier kann sie häufig und sogar das einzige und vorherrschende Symptom bei jungen Erwachsenen sein [20, 22]. Charakteristika der sporadischen im Vergleich zur hereditären Verlaufsform sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Die SLOM kann leicht aufgrund des Verteilungsmusters, des raschen Verlaufs und der Hinweise auf neurogene Veränderungen in EMG und Muskelbiopsat mit einer Motoneuronenerkrankung verwechselt werden („ALS mimic“, [3, 31]). Faszikulationen (klinisch und elektrophysiologisch) oder ein gesteigertes Reflexniveau

finden sich jedoch nicht. Myalgien können vorkommen [4].

Diagnose

Im histologischen Präparat lassen sich Nemaninkörper („nemaline rods“) mithilfe der Trichrom-Gomori-Färbung oft fuchsinophil (**Abb. 3d**, auch violett oder auberginenfarbig) im Sarkoplasma und bevorzugt in atrophischen Muskelfasern darstellen. Immunhistochemisch gelingt der Nachweis mit Antikörpern gegen α -Aktinin (aus denen die Nemaninkörperchen überwiegend bestehen; **Abb. 3f**) sowie in der Elektronenmikroskopie (**Abb. 3g,h**). Die 1–7 μ m langen Ne-

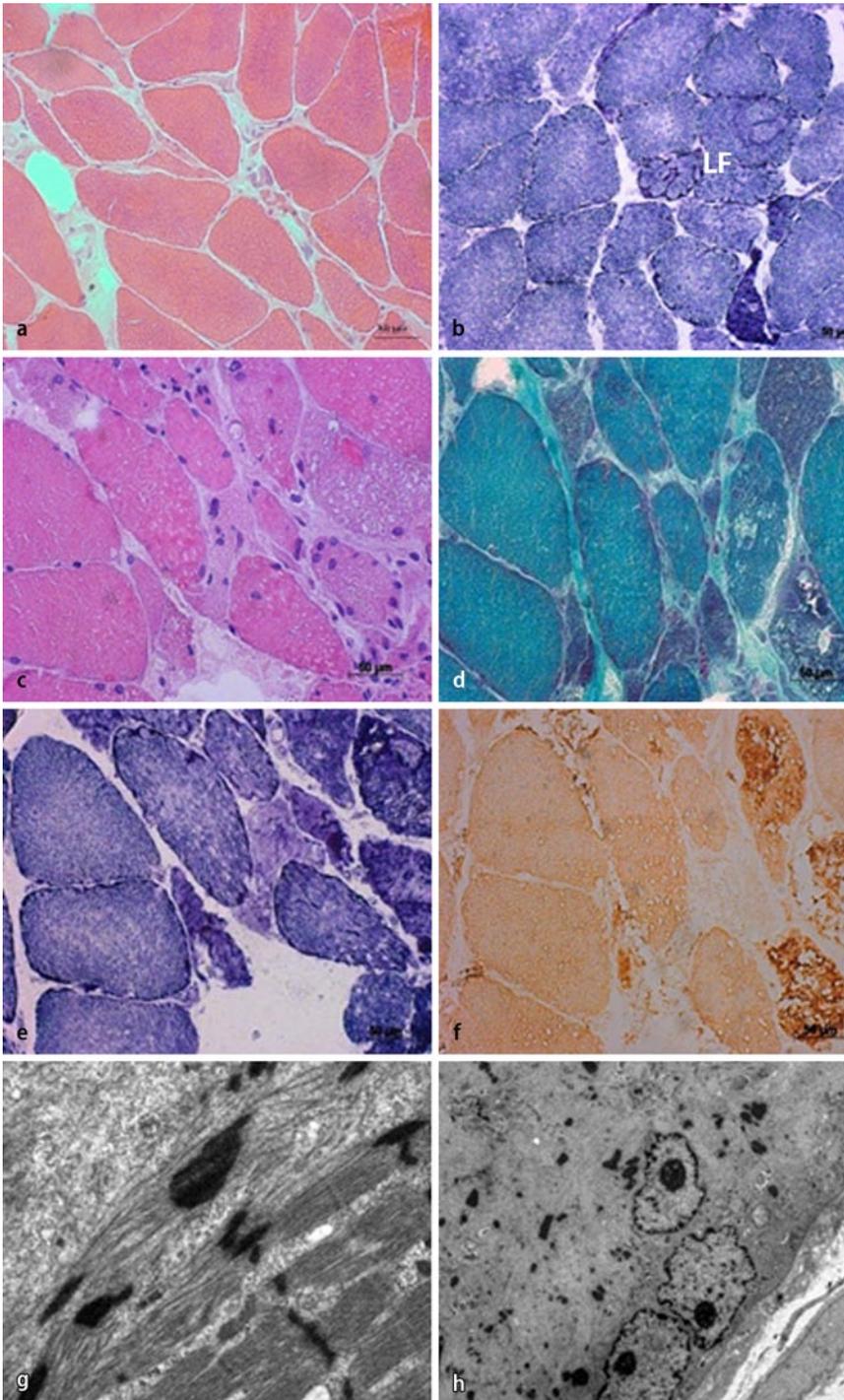


Abb. 3 ▲ Histologische Ergebnisse der Muskelbiopsate. **a** M. deltoideus mit gruppiert liegenden atrophischen Muskelfasern und Kernsäcken (11. Krankheitsmonat; HE-Färbung, Vergr. 20:1). **b–f** Serienschritte des linksseitigen M. tibialis anterior nach 44-monatigem Krankheitsverlauf und vor i.v.-Immunglobulin-Therapie: **b** lobulierte Fasern (LF; NADH-Färbung; Vergr. 20:1). Typisch sind die fast den gesamten Muskelfaserquerschnitt ausfüllenden Aggregate in überwiegend atrophischen, oft angulär konfigurierten Typ-I-Muskelfasern. **c** HE-Färbung, Vergr. 20:1, **d** Trichrom-Gomori-Färbung, Vergr. 20:1, **e** NADH-Färbung, Vergr. 20:1, **f** α-Aktinin-Färbung, Vergr. 20:1. **g,h** Elektronenmikroskopische Darstellung (Biopsat des linksseitigen M. tibialis anterior) von dichten Nemalinkörpern, die ihren Ursprung in den Z-Streifen haben und von denen in Längsrichtung parallel angeordnete Aktinfilamente abgehen (**g**). Ausgedehnte subsarkolemmale und perinukleäre Areale sind vollständig von Nemalinkörpern und amorphem Material ausgefüllt (**h**)

malinkörperchen haben ihren Ursprung im Z-Streifen. Parallel angeordnete dünne Filamente aus α-Aktinin gehen von den Körperchen aus [27]. Die Texturstörung des Sarkoplasmas kann in der HE-Färbung übersehen werden (■ **Abb. 3a,c**). Intranukleäre Nemalinkörperchen kommen bei hereditären Nemalin-Myopathien, nicht jedoch bei der SLONM vor. Nemalinkörperchen treten mit variabler Häufigkeit im Krankheitsverlauf auf (2–63%), wobei eine Korrelation zum klinischen Schweregrad nicht zu bestehen scheint [4]. Lobulierte Fasern sind häufig bei SLONM mit und ohne Gammopathie zu finden [4, 15, 29]. Zirkulierende Antikörper gegen α-Aktinin oder andere Z-Streifenproteine sind nicht nachweisbar.

In der Proteinelektrophorese können bei SLONM monoklonale Ig-Gradienten vom Typ Kappa oder Lambda nachweisbar sein [2, 4, 6, 11, 15, 17, 21, 24, 25, 31]. Meistens handelt es sich um IgG-Gradienten, in Ausnahmefällen um IgM-Gradienten [4, 15]. In der Regel liegt eine MGUS vor, d. h., in der weiterführenden Diagnostik lassen sich keine Hinweise für ein multiples Myelom oder eine systemische Amyloidose finden (Amyloidnachweis, Tumorscreening, Knochenmarkbiopsie, Bence-Jones-Protein-Bestimmung im Urin; [4]). Eine MGUS ist durch niedrigere Serumspiegel des M-Protein-Gradienten, <10% Plasmazellen oder Fehlen lymphoider Aggregate im Knochenmarkbiopsat und fehlendem Nachweis von systemischen Zeichen (Niereninsuffizienz, Anämie, lytische Knochenläsionen) charakterisiert.

Differenzialdiagnosen

Wichtige Differenzialdiagnosen fasst ■ **Tab. 3** zusammen.

Pathogenese

Die Entstehung von Nemalinkörperchen ist unbekannt, aber es wird vermutet, dass ein gestörtes Verhältnis von funktionellem Aktin und seinen Bindungsproteinen bzw. deren veränderte Interaktion verantwortlich sind. Wie die dreidimensionale Rekonstruktion von Nemaline rods zeigte, werden benachbarte Aktinfilamen-

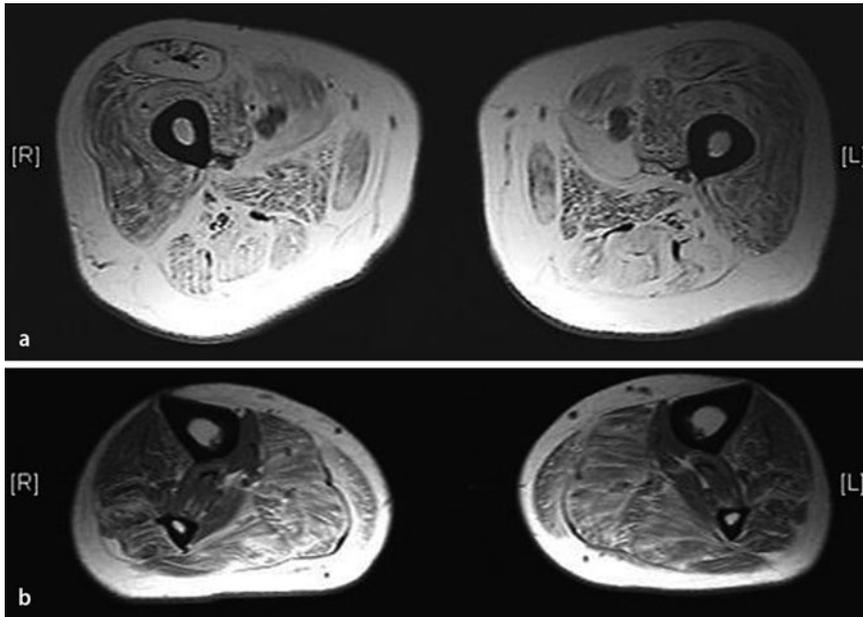


Abb. 4 ▲ Magnetresonanztomographiebilder (Durchführung ohne Kontrastmittel) in T₁-Wichtung nach 57 Krankheitsmonaten: nahezu kompletter fettiger Umbau der Oberschenkelmuskulatur (a), an den Unterschenkeln fettige Atrophie, die proximal und im posterioren Kompartiment betont ist (b)

Tab. 1 Unterschiede der Nemalin-Myopathie-Formen		
	Sporadische Form	Hereditäre Form
Ätiologie	Assoziation mit – MGUS (17%) – HIV-Infektion (15%) Einzelfälle Fokal nach Strahlentherapie Neurosarkoidose Dermatomyositis Sjögren-Syndrom Chloroquintherapie Pharynxkarzinom	Mutationen in Genen – <i>ACTA1</i> – <i>CFL2</i> – <i>NEB</i> – <i>TNNT1</i> – <i>TPM2</i> – <i>TPM3</i>
Manifestationsalter/Verlauf	>40. Lebensjahr (90%) – HIV-Infektion: >10 Jahre – Gammopathie: <5 Jahre	1.) Typische neonatale Form (46%), milder Verlauf, gute Langzeitprognose 2.) Neonatal schwer verlaufend (16%), schlechte Prognose 3.) Sonderform der Amish-Nemalin-Myopathie (neonatal) 4.) Intermediär-kongenital (20%) 5.) „Childhood-onset“ (13%) 6.) „Adult-onset“ (<30. Lebensjahr; 4%)
Pulmonale Beteiligung	Pulmonale Beteiligung prognosebestimmend – Gammopathie: häufig – HIV: selten	Insbesondere bei kongenitalen und infantilen Fällen, auch als einzige Manifestation, häufig Beatmungspflicht, prognosebestimmend
Kardiale Beteiligung	Nicht beschrieben	Dilatative Kardiomyopathie

HIV humanes Immundefizienzvirus, *MGUS* monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.

te entgegengesetzter Polarität durch α -Aktinindimere vernetzt. Dies könnte somit dazu führen, dass die Endigungen der dünnen Filamente an dem Z-Streifen nicht gekappt werden. Neben α -Aktinin

sind in den Nemalinkörpern noch andere Z-Streifen-Proteine enthalten: Telethonin, Filamin, Myotilin, Myozenin, Myopallidin sowie Proteine der dünnen Filamente wie Tropomyosin und Nebulin. Dement-

sprechend ist anzunehmen, dass bei der hereditären Nemalin-Myopathie Genmutationen der dünnen sarkomerischen Filamente α -Topomyosin (*TPM3*), α -Aktinin (*ACTA1*), Nebulin (*NEB*), β -Tropomyosin (*TPM2*) und Troponin T1 (*TNNT1*) ursächlich für die pathologische Interaktion sind. Dagegen ist die Entstehung der histopathologischen Veränderungen bei der SLOM bislang nicht geklärt. Das gemeinsame Auftreten mit HIV-Infektion und MGUS sowie auch der Nachweis von identischen Immunglobulintypen im Serum und auf der Oberfläche von Muskelfasern bei 2 Fällen von SLOM mit MGUS [6, 11] sprechen für eine autoimmune Genese. Ein direkter Zusammenhang zwischen MGUS und der Bildung von Nemalinkörperchen wurde aber bis dato experimentell nicht nachgestellt.

Novy et al. postulieren jedoch die abnorme Interaktion von zirkulierendem Immunglobulin mit den sarkomerischen Proteinen der Muskelfasern als möglichen Pathomechanismus [25]. Der Nachweis von sarkomergebundenem Immunglobulin war aber bislang mithilfe von immunhistochemischen und Immunfluoreszenzmethoden nicht möglich [12, 17].

Interessanterweise sind Nemalinkörper in geringerer Anzahl auch als Epiphenomene in Muskelbiopsaten bei einer Reihe anderer neuromuskulärer Erkrankungen gefunden worden und zeigen sich selten selbst im gesunden Muskel [24], sodass die Nemalinkörperformation letztlich unspezifisch ist.

Therapie

Die Beurteilung einer wirksamen Therapie wird durch die Seltenheit der Erkrankung und fehlende geeignete Surrogatmarker zur Verlaufskontrolle erschwert. Die HIV-Infektion-assoziierte SLOM scheint erfolgreich auf eine immunsuppressive und immunmodulierende Therapie mit Plasmapherese, IVIG oder Prednisolon anzusprechen [7, 28].

Die Therapie der SLOM mit monoklonaler Gammopathie mit immunsupprimierenden und modulierenden Medikamenten ist oft frustrierend (Prednisolon, Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin, Plasmapherese), wenngleich Berichte über ein partielles Ansprechen vor-

Tab. 2 Diagnostische Kennzeichen	
Klinische Präsentation	
Hauptsymptome	Progredientes, symmetrisches Gliedergürtelsyndrom mit Paresen und Atrophien
	Kopfhalteschwäche
	Facies myopathica
	Bulbärsyndrom (Dysphagie)
	Beteiligung der Atemmuskulatur mit respiratorischer Insuffizienz
Zusatzdiagnostik	
Kreatinkinase (CK)	80–90% der Fälle normal
Elektromyogramm	Pathologische Spontanaktivität mit Fibrillationen
	Mischbild aus neurogenen und myopathischen Potenzialen
Histologisch	Nemalinkörper (Trichrom-Gomori-, α -Aktininfärbung)
	Lobulierte Fasern (NADH-Färbung)
Elektronenmikroskopie	Nemalinkörper

Tab. 3 Differenzialdiagnosen	
Klinisch	
Motoneuronerkrankung (amyotrophe Lateralsklerose)	
Sporadische Einschlusskörperchenmyositis	
Gliedergürtelsyndrom („limb-girdle muscular dystrophy“)	
Histologisch	
„Reducing body myopathy“ (<i>FHL1</i>)	
„Cap myopathy“ (<i>TPM2</i>)	
„Core-rod myopathy“ (<i>RYR1</i>)	
Vorkommen von Nemalinkörpern bei anderen Erkrankungen (sekundäre Nemalin-Myopathie, [24])	
– Mitochondriopathie	
– Dermatomyositis	
– Myotone Dystrophie Typ 1	
– M. Hodgkin	
Histologische Epiphänomene	
Kongenitale Fasertypendisproportion (<i>ACTA1</i> , <i>TPM3</i> , <i>ACTA1</i>) bzw. unspezifisch bei Nemalin-Myopathie, zentronukleärer Myopathie oder kongenitaler myotoner Dystrophie	
Myopathie mit lobulierten Fasern (unspezifisch)	
Paraklinische Phänomene – monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	
„Sporadic late onset nemaline myopathy“	
Humane-Immundefizienzvirus-Infektion	
Motoneuronerkrankung: amyotrophe Lateralsklerose, progressive Muskelatrophie	
Neuropathie	
Sonderform: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, „skin syndroms“ (Hautveränderungen; POEMS)	
Einzelfälle	
Sporadische Einschlusskörpermyositis	

liegen [6, 11]. Von 4 Patienten mit SLOMN und MGUS, die mit Prednisolon behandelt wurden, sprachen 3 nicht auf eine Monotherapie an, einer zeigte jedoch über mehrere Jahre und unter „Add-on“-Therapie mit IVIG einen stabilen Zustand. Zwei weitere Patienten mit SLOMN und MGUS wiesen eine partielle Remission sowie Verbesserungen ihres Muskel-Summscores und ihrer funktionellen Para-

meter unter einer Therapie mit Immunglobulinen auf (0,4 mg/kgKG über 4 bis 5 Tage alle 4 bis 8 Wochen, [21]).

Auf dieser Grundlage sowie unter Berücksichtigung der unkomplizierten Verfügbarkeit und des geringen Nebenwirkungsrisikos ist ein Behandlungsversuch mit IVIG durchaus gerechtfertigt. Allerdings wurde in den aufgeführten Studien nicht zum Verhalten des M-Protein-Ge-

halts im Serum und zu Veränderungen im Muskelbiopsat unter der IVIG-Behandlung Stellung genommen. Ebenfalls ergab sich in dem hier vorgestellten Fall kein relevanter Nutzen von IVIG.

Die bislang einzige Therapie, bei der auch ein Effekt auf pathologische Strukturen nachgewiesen werden konnte, war der Einsatz von hochdosiertem Melphalan (70 mg/m² [31], 140 mg/m² [2], 200 mg/m² [25]), gefolgt von einer autologen peripheren Stammzelltransplantation. Alle 3 behandelten Patienten verbesserten sich geradezu dramatisch in ihren funktionellen Scores. Zwei vor Therapiebeginn bereits rollstuhlpflichtige und bettlägerige Patienten erlangten innerhalb eines Jahres die Gehfähigkeit und weitgehende Autonomie in Alltagsaktivitäten wieder. Der monoklonale Gammopathiegradient im Serum war nach 2 bis 6 Monaten in diesen Fällen nicht mehr nachweisbar [2, 25, 31]. In Kontrollbiopsaten waren 3 und 15 Monate nach Therapie weder in der Trichrom-Gomori-Färbung noch elektronenmikroskopisch Nemalin rods nachweisbar [2, 31].

Dem guten Therapieerfolg dieser Kombinationstherapie und der unbehandelt schlechten Prognose der SLOMN muss die Mortalitätsrate unter autologer Stammzelltransplantation von 3–5% bei multiplem Myelom bzw. 13% bei der AL-Amyloidose gegenübergestellt werden. Allerdings ist das Mortalitätsrisiko in der Behandlung dieser Erkrankungen geringer, wenn keine kardiale oder viszerale Begleiterkrankung vorliegt, wie es in der Regel auch bei der SLOMN der Fall ist.

Als Therapiealternative mit einem höheren Sicherheitsprofil und ähnlicher Wirksamkeit könnte sich die Kombination aus Melphalan und hochdosiertem Dexamethason erweisen. Ergebnisse liegen für die AL-Amyloidose aus randomisierten Studien vor [16]; diese Kombination wurde jedoch bei Patienten mit SLOMN noch nicht eingesetzt.

Fazit für die Praxis

Die SLOMN ist eine sehr seltene Erkrankung, die in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden sollte, wenn eine Myopathie mit Gliedergürtelschwäche und raschem Verlauf

nach dem 35. Lebensjahr beginnt. Insbesondere die Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathie oder einer HIV-Infektion geben zusätzliche Verdachtsmomente. Die Abgrenzung gegen eine Motoneuronenerkrankung (ALS mimic) ist durch das Fehlen von Faszikulationen und Pyramidenbahnzeichen möglich. Die Sicherung der Diagnose erfordert eine Muskelbiopsie, in der sich die Nematinkörper nachweisen lassen. Unbehandelt nimmt die Erkrankung einen progredienten Verlauf mit schlechter Prognose. Für die HIV-Infektion-assoziierte SLONM ist eine immunsuppressive und immunmodulierende Therapie mit Plasmapherese, IVIG oder Prednisolon erfolgversprechend. Die Therapie der SLONM mit MGUS gestaltet sich schwieriger: Der Einsatz von IVIG kann auf der Grundlage positiver Einzelfallberichte versucht werden, ist aber häufig frustant. Die Behandlung mit Melphalan und autologer Knochenmarktransplantation scheint die bislang einzige Therapie mit kurativem Effekt auf klinische und myopathologische Veränderungen zu sein; allerdings limitieren die Nebenwirkungen die Einsatzmöglichkeiten. Die SLONM gehört somit zu den wenigen potenziell behandelbaren Myopathien.

Korrespondenzadresse

Dr. I. Schneider

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
llka.schneider@medizin.uni-halle.de

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Hanisch, I. Schneider, T. Müller, B.F. Romeike, G. Stoltenburg, H.J. Holzhausen und S. Zierz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Fall von nichtmündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Das vorliegende Manuskript enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Agrawal PB, Strickland CD, Midgett C et al (2004) Heterogeneity of nemaline myopathy cases with skeletal muscle alpha-actin gene mutations. *Ann Neurol* 56:86–96
2. Benveniste O, Laforet P, Dubourg O et al (2008) Stem cell transplantation in a patient with late-onset nemaline myopathy and gammopathy. *Neurology* 71:531–532
3. Bos MM, Overeem S, Engelen BG van et al (2006) A case of neuromuscular mimicry. *Neuromuscul Disord* 16:510–513
4. Chahin N, Selcen D, Engel AG (2005) Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology* 65: 1158–1164
5. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M (1987) Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 317:1602–1603
6. Deconinck N, Laterre EC, Van den Bergh PY (2000) Adult-onset nemaline myopathy and monoclonal gammopathy: a case report. *Acta Neurol Belg* 100:34–40
7. Sanctis JT de, Cumbo-Nacheli G, Dobbie D, Baumgartner D (2008) HIV-associated nemaline rod myopathy: role of intravenous immunoglobulin therapy in two persons with HIV/AIDS. *AIDS Read* 18:90–94
8. Dwyer BA, Mayer RF, Lee SC (1992) Progressive nemaline (rod) myopathy as a presentation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 49:440
9. Engel AG (1966) Late-onset rod myopathy (a new syndrome?): light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clin Proc* 41:7137–7141
10. Engel WK, Resnick JS (1966) Late onset rod myopathy: a newly recognized, acquired, and progressive disease. *Neurology* 16:308–309
11. Eymard B, Brouet JC, Collin H et al (1993) Late-onset rod myopathy associated with monoclonal gammopathy. *Neuromuscul Disord* 3:557–560
12. Engel WK, Obern MA (1975) Abundant nuclear rods in adult-onset rod disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 34:119–132
13. Ginanneschi F, Mondelli M, Malandrini A et al (2002) Nemaline myopathy: description of an adult onset case. *J Submicrosc Cytol Pathol* 34:105–108
14. Gyure KA, Prayson RA, Estes ML (1997) Adult-onset nemaline myopathy: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 121:1210–1213
15. Irodenko VS, Lee HS, Armond SJ de, Layzer RB (2009) Adult nemaline myopathy with trabecular muscle fibers. *Muscle Nerve* 39:871–875
16. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al; Myérome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myérome (IFM) Intergroup (2007) High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 357:1083–1093
17. Keller CE, Hays AP, Rowland LP et al (2006) Adult-onset nemaline myopathy and monoclonal gammopathy. *Arch Neurol* 63:132–134
18. Kyle RA, Buadi F, Rajkumar SV (2011) Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Oncology* 25:578–586
19. Lomen-Hoerth C, Simmons ML, Dearmond SJ, Layzer RB (1999) Adult-onset nemaline myopathy: another cause of dropped head. *Muscle Nerve* 22:1146–1150
20. Meier C, Voellmy W, Gertsch M et al (1984) Nemaline myopathy appearing in adults as cardiomyopathy. A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 41:443–445
21. Milone M, Katz A, Amato AA et al (2010) Sporadic late onset nemaline myopathy responsive to IVIG and immunotherapy. *Muscle Nerve* 41:272–276
22. Müller-Höcker J, Schäfer S, Mendel B et al (2000) Nemaline cardiomyopathy in a young adult: an ultraimmunohistochemical study and review of the literature. *Ultrastruct Pathol* 24:407–416
23. Niwa F, Shiga K, Kimura M et al (2009) Adult-onset nemaline myopathy with distal muscle atrophy – case report. *Brain Nerve* 61:695–699
24. North K, Ryan MM (2012) Nemaline myopathy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews™* (internet). University of Washington, Seattle
25. Novy J, Rosselet A, Spertini O et al (2010) Chemotherapy is successful in sporadic late onset nemaline myopathy (SLONM) with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 41:286–287
26. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD et al (2001) Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 50:312–320
27. Sanoudou D, Beggs AH (2001) Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy – a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med* 7:362–368
28. Simpson DM, Bender AN (1988) Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 24:79–84
29. Suzuki M, Shimizu Y, Takeuchi M et al (2012) Sporadic late-onset nemaline myopathy in a patient with primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 259:358–360
30. Wengert O, Meisel A, Kress W et al (2011) Progressive external ophthalmoplegia as initial manifestation of sporadic late-onset nemaline myopathy. *J Neurol* 258:915–917
31. Voermans NC, Minnema M, Lammens M et al (2008) Sporadic late-onset nemaline myopathy effectively treated by melphalan and stem cell transplant. *Neurology* 71:532–534



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.