

Für seltene Erkrankungen fehlen oft einprägende Engramme, mit negativen Folgen für Betroffene

Häufige Stürze mit sehr seltener Ursache

Aferdita Reci^{a,b}, Thomas Demirdag^b

^a Sanacare Praxis Paulusplatz, Luzern; ^b Allgemeine Innere Medizin Luzerner Kantonsspital, Luzern

Vorgeschichte und erste Notfallkonsultation

Wir sahen auf unserer Notfallstation eine 56-jährige Patientin bosnischer Herkunft mit anhaltender Kraftlosigkeit, vermehrter Immobilität und intermittierender Vigilanzstörung.

Wenige Tage zuvor war die Patientin nächtlich unbeobachtet gestürzt. Innerhalb der letzten zwei Jahre hatte sie 10 kg an Gewicht verloren. Des Weiteren empfand sie bereits seit 5–6 Jahren Taubheitsgefühle und Schmerzen an den Füßen und Unterschenkeln sowie einen progredienten Kraftverlust in beiden Beinen. Der Gang war zunehmend unsicher geworden, sodass sie ihre Tätigkeit als Reinigungskraft nicht mehr ausüben konnte. Eine PAVK war bereits ausgeschlossen und die Beschwerden als diabetische Polyneuropathie interpretiert worden.

Als Vordiagnosen wurden eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ 2, ein Myokardinfarkt und eine Depression angegeben. Ihr älterer Bruder hatte ebenfalls an einer Muskelschwäche der Beine gelitten und war nach einer Krankheitsdauer von vier Jahren verstorben. Die behandelnden Ärzte hatten ein Charcot-Marie-Tooth-Syndrom (CMTS) angenommen.

Klinisch präsentierte sich uns eine kachektische Patientin, allseits orientiert, aber psychomotorisch deutlich verlangsamt und nur sporadisch sowie wortkarg antwortend, zeitweise apathisch mit reduzierter Compliance, GCS 13–15. Kein Meningismus. Pupillen rund, mittelweit, isokor und beidseits prompt lichtreagibel, Blickfolgebewegungen/Gesichtsfeld nicht konsequent prüfbar. Muskelatrophie der Beine mit distaler Betonung an den Unterschenkeln. Keine Fussdeformitäten. Grobe Muskelkraft obere Extremitäten M4 beidseits und untere Extremitäten M3 beidseits. ASR und PSR beidseits nicht auslösbar. Pyramidenbahnzeichen zu allen Extremitäten negativ. Allodynie an beiden Unterschenkeln

und Füßen. Stand- und Gangbild nicht prüfbar. Weiterer Status unauffällig.

Im Labor zeigte sich ein unauffälliger Befund. In der cCT konnte eine Ventrikeleinblutung beidseits mit Hydrozephalus internus und teils verstrichenen Gyri nachgewiesen werden. In der Lumbalpunktion war der Eröffnungsdruck im oberen Grenzbereich (17 cmH₂O). Im Liquor waren eine Xantochromie und ein erhöhtes Protein (Gesamt 0,94 mg/l, Albumin 656 mg/l, Zellzahl 0) nachweisbar. Die weiteren Befunde inklusive Zytologie waren nicht richtungsweisend.

Kommentar

Die Blutung wurde als Folge des Sturzes interpretiert, der Hydrozephalus als vorbestehend, da eine akute Veränderung in diesem Ausmass mit der Klinik nicht vereinbar gewesen wäre. Das cMRI konnte eine Aquäduktstenose bei starkem Flusssignal ausschliessen.

Weitere Abklärungen und Differenzialdiagnostik

Bei unklarer Gangstörung, Schmerzen und fehlender Besserung nach Liquorablassversuch veranlassten wir eine ENMG-Untersuchung, die eine sensomotorische, gemischt axonal-demyelinisierende Polyneuropathie sowie Hinweise für eine zusätzliche lumbosakrale Polyradikulopathie nachweisen konnte. Die ergänzende spinale MRI zeigte multiple noduläre Kontrastmittelanreicherungen an der gesamten Myelonoberfläche sowie dural (Abb. 1). Somit ergab sich der Verdacht einer Meningeosis carcinomatosa.

Den Hydrozephalus internus sahen wir daher auf der obliterierenden Arachnoidopathie begründet.

Ein Primärtumor war unter Beizug verschiedener Spezialisten und Untersuchungen inklusive FDG-PET-CT nicht nachweisbar. Im interdisziplinären Tumorboard wurde zur Diagnosesicherung eine Probeexzision beschlossen. Die zur OP-Vorbereitung kurzfristig wiederholte spinale MRI-Untersuchung zeigte eine deutliche Progredienz des leptomeningealen Enhancements. Die histologische Untersuchung der entnommenen Gewebeprobe konnte die Verdachtsdiagnose eines Tumorleidens



Abbildung 1: MRI der Wirbelsäule mit Kontrastmittel (Ausschnitt): multiple noduläre Kontrastmittelanreicherungen an der gesamten Myelon-Oberfläche und dural. Die grössten Noduli im Bereich untere BWS (roter Pfeil).

Case report

nicht bestätigen und erbrachte überraschenderweise Transthyretin-Amyloid-Ablagerungen (TTR-Amyloid). Laborchemisch zeigten sich keine Hinweise für eine Polyneuropathie anderer Ätiologie. Ein chronischer Alkoholkonsum wurde von der Patientin und den Angehörigen verneint. Der Nachweis einer TTR-Amyloid-Genmutation sicherte die seltene Diagnose einer TTR-assoziierten familiären Amyloid-Polyneuropathie (TTR-FAP), an der vermutlich auch der verstorbene Bruder gelitten hatte.

Kommentar

Es sind über 30 verschiedene Proteine beschrieben, die durch Fehlfaltung und Akkumulation eine Amyloidose verursachen können. In der Tabelle 1 sind die verschiedenen Amyloidoseformen mit ihren entsprechenden Vorläuferproteinen aufgelistet [30].

Goldstandard für den Nachweis von Amyloid ist die Kongorot-Färbung der Gewebeprobe [31]. Im Polarisationsmikroskop erscheint das Amyloid dann mit der typischen leuchtenden gelbgrünlichen Doppelbrechung. Ungefärbtes Amyloid wäre sonst kontrastarm und lichtmikroskopisch nicht zu differenzieren, weshalb bei Verdacht auf eine Amyloidose zwingend die Kongorot-Färbung verlangt werden muss. Andernfalls wird die Diagnose verpasst. Das Amyloid wird anschliessend durch Spezialverfahren in seine Vorläuferproteine differenziert und die zugrundeliegende Erkrankung definiert.

Die Leichtketten-Amyloidose (AL) ist der häufigste Amyloidose Typ, gefolgt von der Transthyretin-Amyloidose (ATTR). Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, beruht die AL-Amyloidose auf Ablagerungen monoklonaler Immunglobulin-Leichtketten und ist damit Folge einer Plasmazell-Dyskrasie. Es handelt sich um eine erworbene Form der Amyloidose, die systemisch und lokal zu Amyloidablagerungen führen kann. Im Unterschied zur AL-Amyloidose wird die ATTR-Amyloidose durch Ablagerung von abnormalem oder fehlgefaltetem Transthyretin verursacht und präsentiert sich systemisch. Die Behandlungen und Prognosen der beiden Amyloidostypen sind aufgrund ihrer verschiedenen Genesen ganz unterschiedlich [1,32].

Bei der ATTR-Amyloidose sind zwei Formen zu unterscheiden:

- hereditäre ATTR-Amyloidose (ATTRv, TTR Variante bei Mutation des TTR Gens);

– erworbene ATTR-Amyloidose (ATTRwt, Akkumulation von Wildtyp TTR). Die Hauptunterschiede zwischen ATTRv und ATTRwt sind in Tabelle 2 aufgeführt [1].

Die TTR-FAP ist eine autosomal-dominant vererbte Amyloidose, die sich als progressive neurodegenerative Multisystemerkrankung präsentiert und unbehandelt circa 7–10 Jahre nach Symptombeginn zum Tode führt [2, 9, 11]. Ursache ist eine Mutation des TTR-Gens (Chromosom 18q) [11]. Für die zu den Orphan-Diseases zählende Erkrankung wird eine weltweite Prävalenz von circa 10 200 geschätzt [12]. Dabei gelten einzelne Regionen Portugals, Schwedens und Japans als endemische Gebiete. Gemäss dem aktuellen Literaturstand vergehen in nichtendemischen Regionen 2–5 Jahre zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung [2, 8].

TTR ist ein tetrameres Transportprotein für Thyroxin und Retinol. Die Synthese erfolgt zu 95% in der Leber, in geringen Mengen aber auch im Plexus choroideus und in der Retina. Die Mutation begünstigt eine vermehrte Dissozia-

tion und Fehlfaltung von Monomeren. Diese bilden toxische Oligomere oder Amyloidfibrillen, die im peripheren und autonomen Nervensystem sowie in verschiedenen Organen akkumulieren und zu Funktionsstörungen führen. Aktuell sind über 150 Mutationen bekannt [7], wobei die 1984 in Portugal erstmals nachgewiesene Mutation Val30Met die am häufigsten, vor allem in Endemiegebieten auftretende Form ist (47%) [9]. Die Mutation Ile127Met unserer Patientin wurde in der Literatur bisher nur einmal beschrieben [23]. Carrier erkranken nicht zwangsläufig. Nicht nur die Penetranz, sondern auch der Phänotyp variieren: Für Val30Met wird in Portugal ein *early onset* ab dem 30. Lebensjahr mit vorwiegend neurologischer, in Schweden dagegen ein *late onset* ab dem 50. Lebensjahr mit eher kardialer Manifestation beobachtet. Die Ursachen hierfür sind nicht bekannt. Es werden genetische, epigenetische und verschiedene Umweltfaktoren angenommen [8].

Wie in der Anamnese erwähnt, beginnt die Erkrankung meist mit sensomotorischen Störungen der Füsse und Unterschenkel (Verlust

Tabelle 1: Auszug bekannter Amyloidosen und ihrer Vorläuferproteine. Die Nomenklatur folgt den Empfehlungen des International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee [31].

Amyloidose-Typ	Vorläuferprotein/Genmutation	S, L	E, H	Amyloidose/Grunderkrankung
AL	Immunglobulin Leichtkette	S, L	E, H	Multipl. Myelom, Primäre AL Amyloidose
AH	Immunglobulin Schwereketten	S, L	E	Multipl. Myelom, Primäre AL Amyloidose
ATTRv	Mutiertes Transthyretin	S	H	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP) Familiäre Kardiomyopathie Lepotomeningale Form
ATTRwt	Transthyretin, Wildtyp	S	E	Senile kardiovaskuläre Amyloidose Periphere Polyneuropathie Ligamente
Ab2M	β 2-Mikroglobulin	S	E	Chronische Hämodialyse, Gelenke
AA	Serum-Amyloid-A	S	E	Sekundär, reaktiv
AApoAI	Apolipoprotein AI	S, L	H	Hereditäre systemische Amyloidose Arteriosklerose
AApoAII	Apolipoprotein AII	S	H	Hereditäre renale Amyloidose
ALys	Lysozym	S	H	Familiäre viszerale Amyloidose
AFib	Fibrinogen α -Kette	S	H	Hereditäre systemische Amyloidose
ACys	Cystatin C	S	H	Familiäre Amyloidose (Island-Typ)
APrP	Prionprotein	L	H	Spongiforme Enzephalopathie
ACal	(Pro)Calcitonin	L	H	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
AMed	Lactadherin	L	E	Amyloid der Aortenmedia

S = Systemisch, L = Lokal, E = Erworben, H = Hereditär

Tabelle 2: Die Hauptunterschiede zwischen ATTRv- und ATTRwt-Amyloidose.

	ATTRv-Amyloidose	ATTRwt-Amyloidose
Prävalenz	<1:100 000	Unbekannt, aber häufiger als ATTRv Amyloidose
Hereditär/Erworben	Hereditär, autosomal dominant	Erworben
Ursache	Mutationen im TTR-Gen, abnormales mutiertes Transthyretin	Unbekannt. Keine Genmutationen. Fehlerhafte Faltung des normalen Transthyretins.
Alter bei Erstsymptom	Variabel je nach Genmutation	>60 Jahre
Organbeteiligung	Peripheres und autonomes Nervensystem Herz Augen Leptomeninx	Hauptsächlich Herz Lungen Ligamente Tenosynovial
Klinische Manifestationen	Polyneuropathie Autonome Polyneuropathie Glaskörpertrübung Leptomeningeale Form Hereditäre Kardiomyopathie	Kardiomyopathie Spinalkanalstenosen atraumatische Bizepssehnenruptur

Tabelle 3: Häufigste Ursachen der Polyneuropathie.

Endokrinologisch oder metabolisch	Diabetes mellitus Chronischer Alkoholismus Hypovitaminosen B12, B1, B6 Niereninsuffizienz Leberinsuffizienz Hypothyreose
Entzündlich oder immunologisch	Primär Akute oder chronische Polyradikuloneuritis bei: – Guillain-Barré-Syndrom oder Miller-Fisher-Syndrom – Vaskulitis – Kollagenosen Sekundäre Neuropathie bei: – Gammopathien Monoklonaler Lymphozytärer Proliferation
Toxisch-medikamentös	Alkohol Zytostatika, Virostatika, Isoniazid
Infektiös	Bakteriell: Borreliose, Diphtherie, Lepra, u.a. Virale: HIV, CMV, VZV, Influenza, u.a.
Paraneoplastisch	kleinzelliges Bronchialkarzinom
Sonstige Ursachen	Critical-Illness-Neuropathie Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Amyloidose
Idiopathisch	Ca. 20–50% der Polyneuropathien bleiben ätiologisch unklar.

der Temperaturwahrnehmung, Taubheitsgefühle, Parästhesien, Schmerzen), die im Verlauf auch die Hände betreffen. Ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom kann vorangehen und als Frühsymptom gewertet werden. Zusammen mit einer progredienten Muskelschwäche und Atrophie resultiert eine Gangunsicherheit mit Sturzneigung. Polyneuropathien (PN) anderer Genese, Spinalkanalstenosen oder das CMTS sind nicht selten gestellte Fehldiagnosen [8,10].

Die häufigsten Ursachen der Polyneuropathie sind in Tabelle 3 beschrieben [33].

Die Beteiligung des autonomen Nervensystems führt unter anderem zu einer orthostatischen Dysregulation, Blasenentleerungsstörung, erektilen Dysfunktion und zu gastrointestinalen Problemen (Diarrhoe, Obstipation, Appetitverlust, Kachexie). Bei der häufig vorliegenden kardialen Beteiligung sind Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen die Folge.

Zur nicht-invasiven Diagnostik einer kardialen ATTR-Amyloidose kann mit hoher Sensitivität und Spezifität die Knochenszintigraphie durchgeführt werden, sofern eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen wurde und bereits typische Zeichen einer Amyloidose in der Echokardiographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie gesehen werden. Auf eine Endomyokardbiopsie kann dann verzichtet werden. Der Patient erhält ein ^{99m}Tc-DPD- oder ^{99m}Tc-HMDP-haltiges Kontrastmittel, daraufhin wird die kardiale sowie skeletale Tracer-Anreicherung bestimmt und miteinander verglichen. Der Perugini-Score wird eingesetzt, um die kardiale Tracer-Anreicherung bei einer Knochenszintigraphie zu beurteilen. Die Bestimmung des Perugini-Scores und dessen Interpretation ist in Tabelle S4 (s. Online-Appendix) dargestellt [1, 34].

Ein Perugini-Score Grad ≥ 2 weist auf eine kardiale ATTR-Amyloidose hin.

Im Falle der sehr seltenen leptomeningealen Amyloidose, können intrakranielle Blutungen, ein Hydrozephalus, Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Ataxien und Paresen auftreten. Okuläre Manifestationen sind unter anderem ein Glaukom oder eine Papillenatrophie. Zum Tod führen letztlich neben kardialen- und infektiösen Komplikationen auch die Folgen von Sturzereignissen. Bei bisher fehlender Heilungsmöglichkeit bieten frühe Symptom- und Amyloid-gerichtete Therapien eine Verbesserung der Lebensqualität. In unserem Fall erfolgte die Diagnosesstellung circa 5 Jahre nach Symptombeginn. Die TTR-FAP kann grob in drei Stadien eingeteilt werden, die sich an der Mobilität der Patienten orientieren (Tab. S5, s. Online-Appendix) [2]:

Kurzzeitiger Verlauf und Therapie

Die Patientin zeigte im weiteren Verlauf vermehrt Hirndruckzeichen mit starken Kopfschmerzen, intermittierendem Erbrechen, Agitation und epileptischen Anfällen. Nach Einlage eines ventrikuloperitonealen Shunts wirkte die Patientin deutlich wacher und kooperativer. Kopfschmerzen und Erbrechen sistierten fast vollständig. Unter Levetiracetam traten keine weiteren epileptischen Anfälle mehr auf. Die polyneuropathischen Schmerzen wurden mit Pregabalin und Oxycontin behandelt, sowie die Ernährungs- und Physiotherapie etabliert.

Unser Fall datiert aus dem Jahr 2016. Gemäss damaliger Empfehlung des Amyloidose-Zentrums der Universität Heidelberg wurde die Off-Label-Therapie mit Diflunisal eingeleitet und die noch bettlägerige Patientin zur Neurorehabilitation verlegt. Nach vier Wochen intensiver Therapie war sie mithilfe eines Rollators wieder selbstständig mobil. Den Kindern der Patientin wurde eine genetische Beratung empfohlen.

Kommentar

Die Lebertransplantation (LT) war ab 1990 die erste verfügbare Therapie zur Reduktion des mutierten TTR. Das wtTTR des Transplantats lagert sich jedoch weiterhin an vorbestehendem, vor allem kardialen Amyloid an und lässt die Erkrankung fortschreiten [21]. Daher können nur selektierte Patienten (<50 Jahre, bestimmte Mutationen) von einer LT profitieren (medianes Überleben: 20 Jahre) [18]. Kein Effekt zeigt sich hingegen bei leptomeningealer/okulärer Amyloidose, wie in unserem Fall vorliegend, da die TTR-Synthese dort lokal erfolgt [3, 10]. Kombinierte Transplantationen (Leber mit Herz/Niere) kommen in Betracht, wenn bereits schwere Insuffizienzen der anderen Organe vorliegen. Da die entfernte Leber des Amyloidose-Patienten metabolisch funktionstüchtig ist, kann sie anderen Nicht-Amyloidose-Patienten mit Leberversagen transplantiert werden (sogenannte Dominotransplantation). Die TTR-Genmutation im Transplantat kann beim Empfänger nach Jahren ebenfalls eine Amyloidose hervorrufen [35].

Nach aktuellem Stand gilt in der Schweiz die Lebertransplantation nur als Second-Line-Therapie, falls ein medikamentöses Gene-Silencing mit Patisiran, einer small interfering mRNA (RNAi), keinen Erfolg zeigt oder nicht toleriert wird und dabei eine Early-onset-TTR-FAP mit primär neurologischem Phänotyp vorliegt [1]. Medikamentöse Therapieoptionen stehen weiterhin nur begrenzt zur Verfügung. Durch Gene Silencing kann die Translation der TTR-mRNA effektiv reduziert werden. Seit 2018 finden Inotersen (Antisense-Oligonukleotid) und Patisiran (RNAi) im Ausland Anwendung zur Therapie der TTR-FAP in den Stadien 1 und 2 [14, 15]. In der Schweiz ist nur Patisiran zugelassen. Für die Kostenübernahme durch die Krankenkasse muss die Indikation, das Kostengutsprachege such und das Follow-up durch eines der beiden dafür autorisierten Amyloidosezentren erfolgen (CHUV Lausanne, USZ) [1]. TTR-Stabilisatoren verhindern die Dissoziation und damit den entscheidenden Schritt der Amyloidbildung. Tafamidis bindet hochselektiv an TTR und ist erst seit März 2020 in der Schweiz bei Patienten mit TTR-assoziierter Amyloid-Kardiomyopathie zugelassen, aber nicht vergütet, sodass auch hier vor Therapiebeginn die Kostengutsprache eingeholt werden muss. Für eine isolierte TTR-asso-

ziierte Polyneuropathie besteht allerdings keine Zulassung [1]. Diflunisal, ein TTR-stabilisierendes NSAR, wurde im Jahr 2016 als Off-Label-Therapie angewandt, falls die Kriterien für Tafamidis oder LT nicht erfüllt waren [2, 3, 19, 20]. Diflunisal ist in der Schweiz nicht erhältlich. Als weitere, aber experimentell geltende medikamentöse Therapien finden sich in der Literatur die Anwendung von Epigallocatechingallat, einem Grüntee-Extrakt mit TTR-stabilisierenden Eigenschaften, und der Therapieansatz der Deaggregation und Clearance von Amyloid durch Doxycyclin und Taurodesoxycholsäure, deren Anwendung im Rahmen von Studien mit kleinen Fallzahlen bereits erfolgt ist [3, 22]. In Zukunft wird sicher die CRISPR-Cas 9 basierte Gentherapie eine wichtige Therapieoption. Erste Studienergebnisse deuten auf eine TTR-Reduktion um bis zu 96% [29].

Langfristiger Verlauf der Patientin

Die Patientin war für regelmässige Kontrollen im neurologischen Ambulatorium. Die autonomen und motorischen Störungen nahmen im Verlauf trotz Diflunisal zu (vermehrt Stürze mit Frakturen, Blasenentleerungsstörung, Stuhlinkontinenz), sodass die Patientin nach einem Jahr rollstuhlpflichtig war. Drei Jahre nach Diagnosestellung stürzte die Patientin aus dem Rollstuhl und zog sich hierbei beidseitige Subduralhämatome zu, welche bereits zur Herniation uncal und transtoriell führten. Bei infauster Prognose wurde eine Komforttherapie eingeleitet. Die Patientin verstarb an den Folgen der traumatisch bedingten intrakraniellen Blutung.

Kommentar

Aufgrund des Alters (über 50 Jahre) und fehlendem Therapieeffekt bei leptomeningealer Amyloidose, war eine Lebertransplantation keine Therapieoption. Da bereits ein FAP Stadium III vorlag und auch echokardiographisch keine Amyloid-Kardiomyopathie nachgewiesen werden konnte, wurde kein Tafamidis verabreicht. Eine Herz-MRT wurde nicht durchgeführt. Bei der Behandlung der Patientin im Jahre 2016 wurde als Off-Label-Therapie Diflunisal eingesetzt.

Take-home message

- TTR-FAP ist eine seltene und nach wenigen Jahren tödlich verlaufende Amyloidose. Bei progredienter sensomotorischer und autonomer PNP in Kombination mit beidseitigem Karpaltunnelsyndrom, vegetativen Dysfunktionen, und positiver Familienanamnese sollte an die TTR-FAP gedacht werden. Eine negative Familienanamnese schliesst die Erkrankung nicht aus.
- Die häufigsten Fehldiagnosen sind idiopathische axonale PNP, chronische inflammatorische demyelinisierende PNP, diabetische PNP, Spinalkanalstenose und CMTS.
- Die Lebertransplantation ist selten sinnvoll. Als medikamentöse Therapien sind TTR-Stabilisatoren und TTR-Translationshemmer effektiv und zugelassen. In Zukunft wird sicher die CRISPR-Cas 9 basierte Gentherapie eine wichtige Therapieoption.
- Bei Verdacht auf Amyloidose sollte der Patient frühzeitig einem Amyloidosezentrum der Schweiz zugewiesen werden, wo die dazugehörige interdisziplinäre Diagnostik durchgeführt und die entsprechende Therapie eingeleitet werden kann.

Korrespondenz

Aferdita Reci
Sanacare AG
Paulusplatz Luzern
Obergrundstrasse 73
CH-6003 Luzern
aferdita.reci[at]hotmail.com

Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. med. Alexander von Hessler, Neuroradiologie Luzerner Kantonsspital, für die MRI Abbildung.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Informed consent

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Angehörigen der Patientin.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch