

Dropped Head Syndrom als Folge einer behandelbaren metabolischen Myopathie

Dropped Head Syndrome Caused by a Treatable Metabolic Myopathy

WARUM DIESER FALL?

Wir berichten über den ungewöhnlichen Fall einer metabolischen Myopathie, die sich mit einem Dropped Head Syndrom (DHS) mit myographischen und bildgebenden Veränderungen vereinbar mit einer fokalen inflammatorischen Myopathie erstmanifestierte. Der Fall zeigt, dass die gezielte Biopsie auch schwerer zugänglicher Muskeln entscheidend sein kann zur korrekten Diagnose.

Schwäche der Kopfhaltemuskulatur ist die Folge einer Schädigung der zervikothorakalen Paravertebralmuskulatur oder der sie versorgenden Motoneurone. Die häufigsten neuromuskulären Erkrankungen, die ein DHS verursachen, sind die amyotrophe Lateralsklerose, entzündliche Myopathien und die Myasthenie [1]. Zusätzlich gibt es jedoch eine ganze Reihe weiterer neuromuskulärer Erkrankungen, die zu einer isolierten oder schwerpunktmäßig die Kopfhaltemuskulatur betreffenden Schwäche führen können (► **Tab. 1**). In einigen Fällen – v. a. bei älteren Patienten – bleibt die Ursache des DHS ungeklärt und wird auch als isolierte Nackenstreckermyopathie beschrieben [2]. Auch neurodegenerative Erkrankungen wie das idiopathische Parkinson-Syndrom oder die Multisystematrophie können zu einem DHS führen [3, 4]. Im hier beschriebenen Fall ist die Ursache eine Fettsäureoxidationsstörung mit Symptombeginn im Erwachsenenalter, dem multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MADD). Die Diagnosestellung ist v. a. deshalb relevant, weil es sich um eine behandelbare Stoffwechselstörung handelt, die unbehandelt zu schweren Komplikationen wie einer Rhabdomyolyse führen kann.

Anamnese

Die 63-jährige Büroangestellte stellt sich vor wegen einer seit 6 Wochen bestehen-

den Kopfhalteschwäche. Sie kann sich nur noch mit Abstützen der Arme aufrecht halten. Begleitende Muskelschmerzen oder Schwäche der Extremitäten werden verneint, die Schwäche führt aber zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten. Die Patientin hat einen muskelgesunden 31-jährigen Sohn, die Eltern sind muskelgesund und nicht verwandt. Eine vorausgehende Episode erhöhter CK und unklarer Muskelschwäche remittierte unter einer passageren oralen Steroidtherapie.

Untersuchungsbefund

Die Sprache ist klar artikuliert, Okulomotorik und mimische Muskulatur sind unauffällig. Der Kopf fällt beim Aufstehen nach vorne mit ausgeprägter Kyphosierung der oberen Brustwirbelsäule (► **Abb. 1**). Beim Gehen muss sich die Patienten mit den Händen an den Oberschenkeln oder am Rollator abstützen. Die Kraftprüfung ergibt für die Kopfstrecker MRC-Grad 2, für die Beuger und die proximalen Extremitätenmuskeln Grad 4+. Das Atemmuster ist im Liegen normal mit kräftigem Hustenstoß und einer Atemfrequenz von 16/min. Die internistische Untersuchung ergibt keinen pathologischen Befund.

Zusatzuntersuchungen

Die CK ist mit 2480 U/l auf das 15-fache des oberen Normwertes erhöht, die LDH geringer mit 1037 U/l (obere Normgrenze 214). Die GGT ist ebenfalls deutlich induziert mit 180 U/l (Normgrenze 60), ebenso die Transaminasen mit einer GPT von 110 U/l und einer GOT von 125 U/l (Normgrenzen 50). Die Lipase ist grenzwertig mit 88 U/l (Normgrenze 80). Normwertig sind Bilirubin, BSG, CRP, Blutbild. HMG-CoA-Reduktase-Antikörper sind nicht nachweisbar.

Das EMG der zervikalen Paravertebralmuskulatur zeigt eine pathologisch verlängerte Insertionsaktivität, Fibrillationen und positive scharfe Wellen an mehreren Insertionsstellen. Motorische Einheiten sind ver-

mehrt niedrigamplitudig und polyphasisch (► **Abb. 1b**). Im Gluteus medius sind myogene Veränderungen geringer ausgeprägt.

Das Magnetresonanztomogramm (MRT) der Nackenregion zeigt etwas schwächere zervikothorakale Paravertebralmuskeln mit prominenten Bindegewebssepten. In den fettsupprimierten STIR-Sequenzen fallen strähnige Flüssigkeitseinlagerungen in der Paravertebralmuskulatur auf, die Schultermuskulatur stellt sich signalunauffällig dar (► **Abb. 2a, b**). Das MRT der Oberschenkel ergibt ebenfalls einen Normalbefund.

Da der klinische Schwerpunkt der Paresen und die bildgebenden Auffälligkeiten auf die Paravertebralmuskulatur beschränkt sind, wird eine Biopsie des Erector spinae im oberen Thorakalbereich im Rahmen einer Propofol-Kurzarkose durchgeführt.

Verlauf

Bei der Verdachtsdiagnose einer autoimmunvermittelten paravertebralen Myositis wird unmittelbar im Anschluss an die Biopsie in Kurzarkose eine 5-tägige Steroidpuls-therapie mit 750 mg alpha-Methylprednison Tagesdosis durchgeführt. Es kommt darunter zunächst zu einer erheblichen Zunahme der Muskelschwäche jetzt auch der proximalen Extremitäten, sodass die Patientin nicht mehr ohne Hilfe das Bett verlassen kann und beim begleiteten Gehen mit Rollator ein ausgeprägtes Trendelenburg-Zeichen zeigt. Die Kopfhalteschwäche persistiert. Die CK steigt an auf 11700 U/l (70 x obere Normgrenze, Norm < 167) an, die LDH auf 3571 U/l (Norm < 214). Es kommt auch zu einer gering erhöhten Myoglobinausscheidung im Urin (38 ng/ml, Norm < 20) im Rahmen der Rhabdomyolyse. Nach 3 Wochen ist die CK nur noch gering erhöht mit 345 U/l, die LDH noch deutlicher mit 731 U/l. Der weitere klinische Verlauf ist dann gekennzeichnet durch eine allmähliche Besserung der Kraft. Während einer anschließenden stationären Rehabilitationsbehandlung kompliziert eine Pankreatitis die Rekonvaleszenz. Unter Supplementation mit Riboflavin

► **Tab. 1** Differenzialdiagnose des Dropped Head Syndroms.

Erkrankung	Diagnose	
Systemerkrankungen	Idiopathisches Parkinson-Syndrom	
	Multisystematrophie	
	Amyotrophe Lateralsklerose	
Neuropathien	CIDP	
Endplattenerkrankungen	Myasthenia gravis	
	Kongenitale Myasthenien	
	Myasthenes Syndrom (LEMS)	
Myopathien	a) entzündlich	Steroidresponsive fokale Myositis
		Myositis-Scleroderma-Overlap
		Brachiozervikale inflamm.Myop.
		Dermatomyositis
		Vaskulitis (nichtsystemisch)
		Einschlusskörpermyositis
	b) nicht entzündlich	Idiopathisch
		FSHD
		Myotone Dystrophie
		Proximale myotone Myopathie
		Okulopharyngeale Muskeldystrophie
		Adulte Nemalin-Myopathie
		1 ° Amyloidose (MGUS-assoziiert)
Kongenitale Myopathien (<i>LMNA</i> , <i>SEPN1</i> , <i>MYH7</i>)		
VCP-Mutation		
c) Metabolisch	Mitochondriale Myopathie	
	MADD	
	Carnitin-Mangel	
	Hypothyreote Myopathie	
	Hypokaliämische Myopathie	
	Hyperparathyreoidismus	
d) Toxisch/iatrogen	Radiatio des oberen Mantelfeldes	
	MEK-Inhibitor (Selumetinib)	
	Dorsale Laminektomie der HWS	
Fehlbildung	Syringomyelie	
Mechanisch	Hyperflexions-Trauma	

250 mg, Coenzym Q10 120 mg und L-Carnitin 3 × 1 g tgl. kommt es allmählich zu einer kompletten Remission der schweren Paresen innerhalb von 3 Monaten.

Weiterführende Untersuchungen

Die Muskelbiopsie der Paravertebralmuskulatur (► **Abb. 3**) zeigt vereinzelte Einzelfasernekrosen, vereinbar mit einer nekroti-

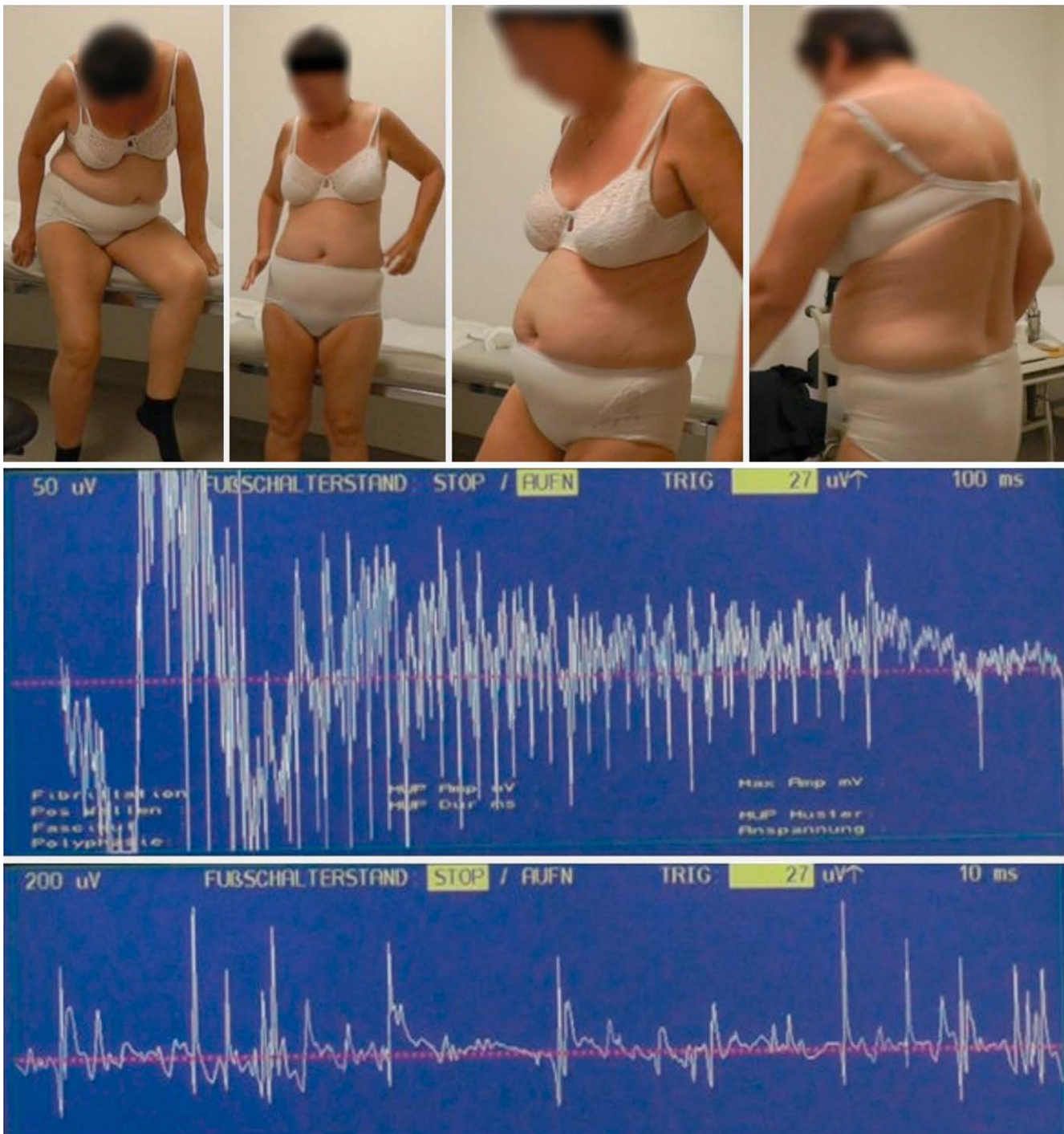
sierenden Myopathie ohne weitere Entzündungszeichen. Es werden keine Ragged Red Fasern und keine COX-negativen Fasern nachgewiesen. Dagegen zeigen einige Fasern eine vermehrte fein- bis grobtropfige Lipideinlagerung (► **Abb. 3b**) und intermyofibrillär kleinere autophagische Vakuolen vereinbar mit einer Lipidspeichermyopathie. Immunhistochemisch zeigen einzelne, aber nicht alle Fasern eine mäßige, subsarkolemmal betonte oder diffuse MHC1 Überexpression.

Die Untersuchung der Plasma-Acylcarnitine zeigt deutlich erhöhte Konzentrationen fast aller kurz-, mittel- und langkettigen Acylcarnitine, die Analyse des Urins auf organische Säuren ergibt mäßig erhöhte, in dieser Konstellation aber eindeutig pathologische Ausscheidungen von Ethylmalonsäure, Glutarsäure, 2-OH-Glutarsäure, sowie der Dicarbonsäuren Adipin-, Suberin- und Sebacinensäure und der Acylglycine Hexanoyl- und Suberylglycin. Gesamt- und freies Carnitin im Serum sind unauffällig. Die Konstellation ist dringend verdächtig auf einen multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, der verursacht werden kann durch Mutationen im *ETFDH*, *ETFA*- oder *ETFB*-Gen. Die molekulargenetische Paneldiagnostik ergibt 2 pathogene Varianten im *ETFDH*-Gen: c.241C>T; p.Leu81Phe und c.1571C>T; p.Leu524Pro, die die biochemische Verdachtsdiagnose unterstützen, compound Heterozygotie vorausgesetzt.

Diskussion

Das subakute Auftreten einer ausgeprägten Kopfhaltenschwäche und die Anamnese einer steroidresponsiven Schwächeepisode legten differenzialdiagnostisch eine entzündliche Myopathie nahe, wie sie z. B. im Rahmen von Overlap-Syndromen nahezu isoliert mit einer Schwäche der Paravertebralmuskulatur auftreten kann [5, 6] oder auch ohne Begleiterkrankung als fokale steroidresponsive Myositis [7]. EMG und Muskel-MRT wurden zunächst als vereinbar mit dieser Diagnose gesehen. Erst die Muskelbiopsie der betroffenen Paravertebralmuskulatur ergab mit dem Nachweis von Lipidvakuolen den Hinweis auf eine mögliche metabolische Myopathie.

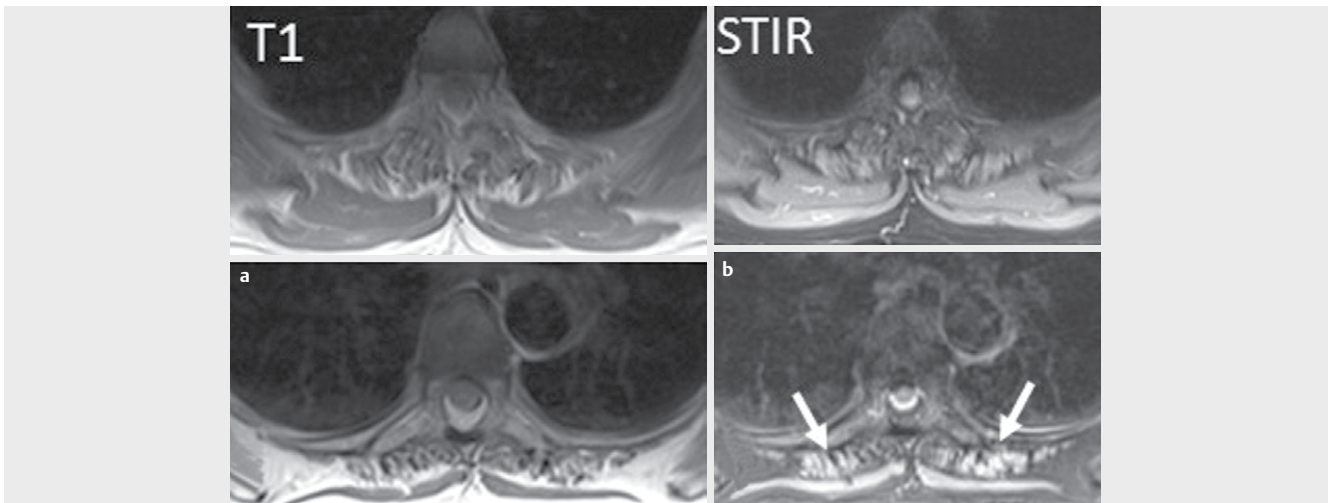
Der Fall illustriert, dass die muskelbiopsische Diagnostik beim Verdacht auf entzündliche Myopathien weiterhin indiziert bleibt, da in diesem Fall die erst in der Biopsie nachweisbare abnorme Lipidspeicherung den ersten Hinweis auf eine mögliche metabolische Muskelerkrankung ergab. Zwar erfordert die Biopsie der Paravertebralmuskulatur eine Kurznarkose wegen der notwendigen tiefen Präparation, eine Biopsie eines klinisch nicht betroffenen Muskels wäre aber bei der Verdachtsdiagnose einer fokalen entzündlichen Myopathie mit einem hohen Risiko eines falsch negativen Befundes verbunden und es bleibt auch fraglich, ob die pathologische Lipidspeicherung in



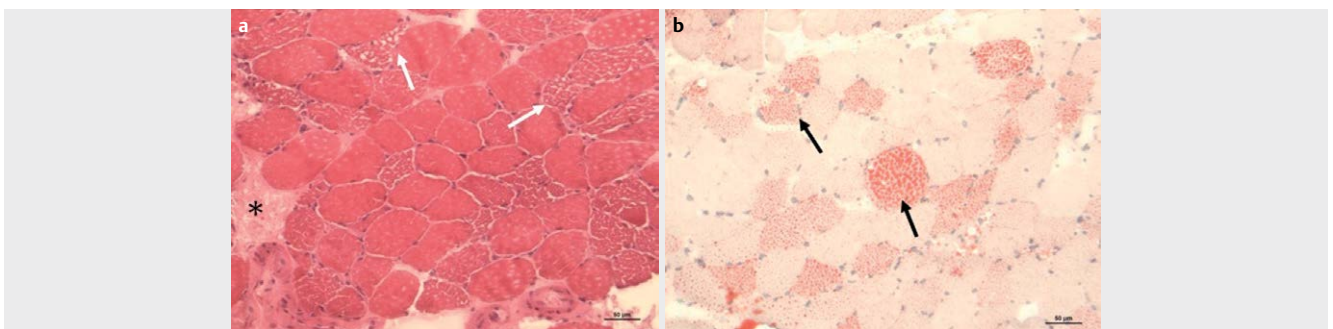
► **Abb. 1** Beim Aufstehen und Gehen bleibt der Kopf gebeugt, der Rumpf leicht rekliniert mit Verstärkung der thorakalen Kyphose. Die Kopfaufrichtung gelingt nur kurzzeitig und ist nicht vollständig (oberer Abbildungsteil; 2. Bild von links). Das EMG (unterer Abbildungsteil) der zervikalen Paravertebralmuskulatur zeigt eine verlängerte Insertionsaktivität (oben) und kurze niedrigamplitudige motorische Einheiten bei Willkürinnervation (unten).

einem klinisch nicht betroffenen Muskel ebenfalls hätte identifiziert werden können. Bei einer anderen metabolischen Myopathie, dem sauren alpha-Glucosidase-Mangel (M.Pompe) kann die Biopsie nicht betroffener Muskeln Normalbefunde ergeben, obwohl es sich dabei ebenfalls um einen in allen Muskelzellen vorhandenen Defekt handelt [8].

Der weitere klinische Verlauf, insbesondere die Rhabdomyolyse nach der Kurznarkose und die Entwicklung einer generalisierten schweren proximalen Muskelschwäche ist dagegen eher mit einer metabolischen Störung v. a. vom Typ der Fettsäureoxidationsstörungen vereinbar als mit einer entzündlichen Myopathie. Die häufigste Lipidstoffwechselstörung mit myopathischem Muster ist



► **Abb. 2** Kernspintomogramm des zervikothorakalen Übergangs: Linke Spalte oben und unten **a** axial T1. STIR fett-supprimiert. Die STIR-Sequenzen zeigen eine strähnige Signalanhebung in der Paravertebralmuskulatur (Pfeile) vereinbar mit vermehrter Flüssigkeitseinlagerung. Auch die axial mit dargestellten Trapeziusanteile sind signalangehoben.



► **Abb. 3** Muskelbiopsie der thorakalen Paravertebralmuskulatur. **a** HE-Färbung: Mehrere Fasern mit klein- bis mittelgroßen vakuolären Einschlüssen (Pfeil) und einzelne nekrotische Fasern. **b** Ölrot-O-Färbung Fasern mit unterschiedlich großen Lipidtropfen.

dabei der Carnitin-Palmityl-Transferase-II-Mangel, der zu Rhabdomyolysen typischerweise nach Ausdauerbelastungen, aber auch bei prolongiertem Fasten und nach Infekten führen kann [9]. Der bei dieser Patientin diagnostizierte multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MADD, syn. Glutarazidurie Typ IIC) wird verursacht durch compound heterozygote oder homozygote Mutationen der mitochondrialen Elektronentransfer-Flavoprotein Dehydrogenase *ETFDH*, wobei das *ETFDH*-Gen nukleär lokalisiert ist auf Chromosom 4q32 (OMIM * 231675). Vergleichbare klinische Phänotypen können auch bei Mutationen der beiden anderen beteiligten Komponenten des Flavoprotein-Elektronentransports auftreten (*ETFA* und *ETFB*). Mutationen in diesen Genen können zu schweren hepatischen Enzephalopathien im Kleinkindesalter führen mit fazialer Dysmorphie, fataler neonataler Azidose und Hypoglykämien, die milderer kindlichen Verläufe führen zu episodischem Erbrechen mit Hypoglykämien und Rhabdomyolysen. Die spät beginnende myopathische Form des MADD führt dagegen zu Belastungsintoleranz und fluktuierenden Schwächeepisoden mit erhöhter CK und auch zu Rhabdomyolysen, z. T. getriggert durch Infekte, Fasten, operative Eingriffe, wie z. B. die Muskelbiopsie mit Propofol-Kurz-

narkose in diesem Fall. Dabei stehen proximale und axiale Paresen im Vordergrund, insbesondere auch eine Kopfhalteschwäche bzw. ein DHS [10–12].

Zusammenfassung

Die Diagnosestellung der multiplen Acyl-CoA Dehydrogenase-Mangels (MADD, syn. Glutarazidurie Typ IIC) ist relevant wegen der therapeutischen Konsequenzen: Die Erkrankung bzw. die Muskelschwäche lässt sich bessern durch eine Riboflavin- bzw. Coenzym Q10-Behandlung. Sie ist somit eine der wenigen metabolischen Myopathien für die eine Supplementationstherapie indiziert ist und die zu einer Wiederherstellung der Muskelkraft führen kann [13]. Alternativ wird auch der Einsatz von Riboflavin und L-Carnitin empfohlen [10]. Unter einer Behandlung mit 250 mg Riboflavin, 120 mg Coenzym Q und L-Carnitin 3 × 1 g Tagesdosis bildete sich die hochgradige Tetraparese im vorliegenden Fall innerhalb von 3 Monaten komplett zurück. Die Diagnose kann über eine Bestimmung der Acylcarnitine im Trockenblut oder im Plasma und die Bestimmung der organischen Säuren im Urin oder über eine Muskelbiopsie aufgrund der Lipidspeicherung im Muskel vermutet werden, die Dia-

gnosebestätigung erfolgt molekulargenetisch. Bei Fällen unklarer Rhabdomyolysen sollten daher das Acylcarnitinprofil im Trockenblut und Plasma und organische Säuren im Urin bestimmt werden, ebenso bei einem Dropped Head Syndrom, wenn dessen Ursache nicht von vorneherein einer anderen Erkrankung zugeordnet werden muss.

WAS LERNT MAN DARAUS?

Der multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MADD, Glutarazidurie IIc) kann sich im Erwachsenenalter erstmanifestieren als ein subakutes Dropped Head Syndrom oder auch mit proximaler Muskelschwäche, erhöhter CK bis hin zur Rhabdomyolyse bei zuvor asymptomatischen Patienten. Exazerbationen werden getriggert durch Fasten, Infekte, operative Eingriffe und außergewöhnliche körperliche Belastungen. MADD kann - wie auch andere mit Rhabdomyolysen assoziierte Fettsäureoxidationsstörungen - durch biochemische Untersuchungen (Acylcarnitinprofil und Bestimmung organischer Säuren im Urin) diagnostiziert und bei pathologischem Befund auch molekulargenetisch gesichert werden. Die Diagnose ist relevant, da eine Therapie mit Riboflavin und Coenzym Q10 oder L-Carnitin zu einer kompletten Remission führen kann.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Lange DJ, FM Lovelace RE et al. The floppy head syndrome [Abstract]. *Ann Neurol* 1986; 20: 133
- [2] Katz JS, Wolfe GI, Burns DK et al. Isolated neck extensor myopathy: a common cause of dropped head syndrome. *Neurology* 1996; 46: 917–921
- [3] Askmark H, Eeg-Olofsson K, Johansson A et al. Parkinsonism and neck extensor myopathy: a new syndrome or coincidental findings? *Archives of neurology* 2001; 58: 232–237
- [4] Savica R, Kumar N, Ahlskog JE et al. Parkinsonism and dropped head: dystonia, myopathy or both? *Parkinsonism & related disorders* 2012; 18: 30–34
- [5] Garcin B, Lenglet T, Dubourg O et al. Dropped head syndrome as a presenting sign of scleromyositis. *Journal of the neurological sciences* 2010; 292: 101–103
- [6] Rosato E, Rossi C, Salsano F. Dropped head syndrome and Systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 301–303
- [7] Kastrup A, Gdynia HJ, Nagele T et al. Dropped-head syndrome due to steroid responsive focal myositis: a case report and review of the literature. *Journal of the neurological sciences* 2008; 267: 162–165
- [8] Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscular disorders: NMD* 2007; 17: 698–706
- [9] Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Archives of neurology* 2005; 62: 37–41
- [10] Behin A, Acquaviva-Bourdain C, Souvannanorath S et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease. *Revue neurologique* 2016; 172: 231–241
- [11] Wen B, Dai T, Li W et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy caused by ETFDH gene mutations. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010; 81: 231–236
- [12] Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK et al. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscular disorders: NMD* 2009; 19: 212–216
- [13] Gempel K, Topaloglu H, Talim B et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFHDH) gene. *Brain: a journal of neurology* 2007; 130: 2037–2044

Autoren

Bertold Schrank¹, Harald von Pein², Clemens Sommer², Dorothea Haas³, Konstanze Hörtnagel⁴, Saskia Biskup⁴

Institute

- 1 DKD Helios Klinik Wiesbaden
- 2 Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Mainz
- 3 Zentrum Kinder- und Jugendmedizin, Dietmar-Hopp Stoffwechselforschungszentrum, Universitätsklinikum Heidelberg,
- 4 CeGaT GmbH und Praxis für Humangenetik Tübingen

Korrespondenzadresse

Dr. med. Bertold Schrank
 Fachbereich Neurologie
 DKD Helios Klinik Wiesbaden
 Aukammallee 33
 65191 Wiesbaden
 Bertold.Schrank@helios-kliniken.de

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-107738>
 Klin Neurophysiol 2017; 96: 1–5
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 1434-0275