

Nervenarzt 2020 · 91:349–352

<https://doi.org/10.1007/s00115-020-00886-0>

Online publiziert: 19. Februar 2020

© Der/die Autor(en) 2020

M. Rabenstein¹ · J. Weis² · A. Abicht³ · G. R. Fink¹ · H. C. Lehmann¹ · G. Wunderlich^{1,4}¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland²Institut für Neuropathologie, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland³MGZ Medizinisch Genetisches Zentrum München, München, Deutschland⁴Zentrum für seltene Erkrankungen, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel/Glutarazidurie Typ II: schwierige Diagnose, einfache Therapie

Reduzierte körperliche Belastbarkeit und Muskelschmerzen

Ein 44-jähriger Patient stellte sich aufgrund seit mehreren Wochen andauernder reduzierter körperlicher Belastbarkeit und Muskelschmerzen notfallmäßig in unserer Poliklinik vor. Zudem schilderte er eine leichte Belastungsdyspnoe. Eine kardiologische Untersuchung inklusive Belastungs-EKG und transthorakaler Echokardiographie hatte keine Auffälligkeiten erbracht.

Der Patient ging einer körperlich gering belastenden Tätigkeit nach. Er trieb keinen Sport. Etwa zweimal im Monat träten ein Schwächegefühl und Muskelschmerzen auf, durch kohlenhydratreiche Ernährung lasse sich jedoch meistens eine Besserung erzielen.

Die bereits auswärts bestimmten Laborwerte wiesen eine auf 15 µmol/(sL) erhöhte CK und erhöhte Transaminasen (GOT 2450 nmol/(sL), GPT 3883 nmol/(sL)) aus.

Im klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund fielen eine geringgradige Hemihypästhesie links und eine proximale Paraparese (Hüftbeugung beidseits Kraftgrad MRC 4, Kniebeugung links grenzwertig) auf. Es bestanden keine Atrophien, auffällig war eine weiche,

etwas pseudohypertroph anmutende Beinmuskulatur.

Ähnliche Beschwerden sind schon in der Vergangenheit aufgetreten

Bereits seit der Kindheit seien häufiger – typischerweise nach körperlicher Belastung – passagere Episoden mit Muskelschmerzen und -schwäche, Erbrechen und Bewusstseinsverlust aufgetreten, weswegen er immer versucht habe, intensive körperliche Belastung zu vermeiden. Eine permanente Muskelschwäche war dem Patienten nicht aufgefallen.

Umfangreiche Voruntersuchungen sind bereits erfolgt

Neun Jahre zuvor wurde der Patient notfallmäßig wegen einer solchen Episode mit Schwächegefühl, Muskelschmerzen und starkem Erbrechen stationär zunächst in einer internistischen Klinik behandelt. Im Verlauf des dortigen Aufenthalts traten zudem einfache fokale Anfälle mit Parästhesien der linken Körperhälfte auf, bevor sich ein sensomotorisches Hemisyndrom links entwickelte. Ursächlich fand sich im

cMRT eine Brückenvenenthrombose rechts frontoparietal (■ **Abb. 1a**), weswegen der Patient in eine neurologische Abteilung verlegt wurde. Auch damals fielen deutlich erhöhte CK- und Leberwerte auf (CK 50 µmol/(sL), GOT 1550 nmol/(sL), GPT 4683 nmol/(sL), GGT 967 nmol/(sL), LDH 9 µmol/(sL)). Der Laktatwert im Serum (Liquor nicht untersucht) betrug 2 mmol/L (0,5–2,2 mmol/L), die Entzündungsparameter waren nicht erhöht. Der Laktat-Ischämie-Test und die Porphyriddiagnostik waren unauffällig. Die hämostaseologische Diagnostik ergab keine Auffälligkeiten (einschließlich APC-Resistenz, Protein C, Protein S, Faktor-V-Gen-Mutation).

Elektromyographisch fanden sich in geringer Ausprägung myopathische Veränderungen.

Die in differenzialdiagnostischer Erwägung eines MELAS („mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes“) entnommene Muskelbiopsie (M. deltoideus und M. tibialis anterior links) zeigte eine Myopathie mit etlichen teiltrophischen und atrophischen Muskelfasern und vermehrten nichttrandständigen Kernen. Vereinzelt kamen COX-/SDH⁺-Muskelfasern vor (■ **Abb. 2a**). Dazu passend zeigten einzelne Fasern in der Trichrom-

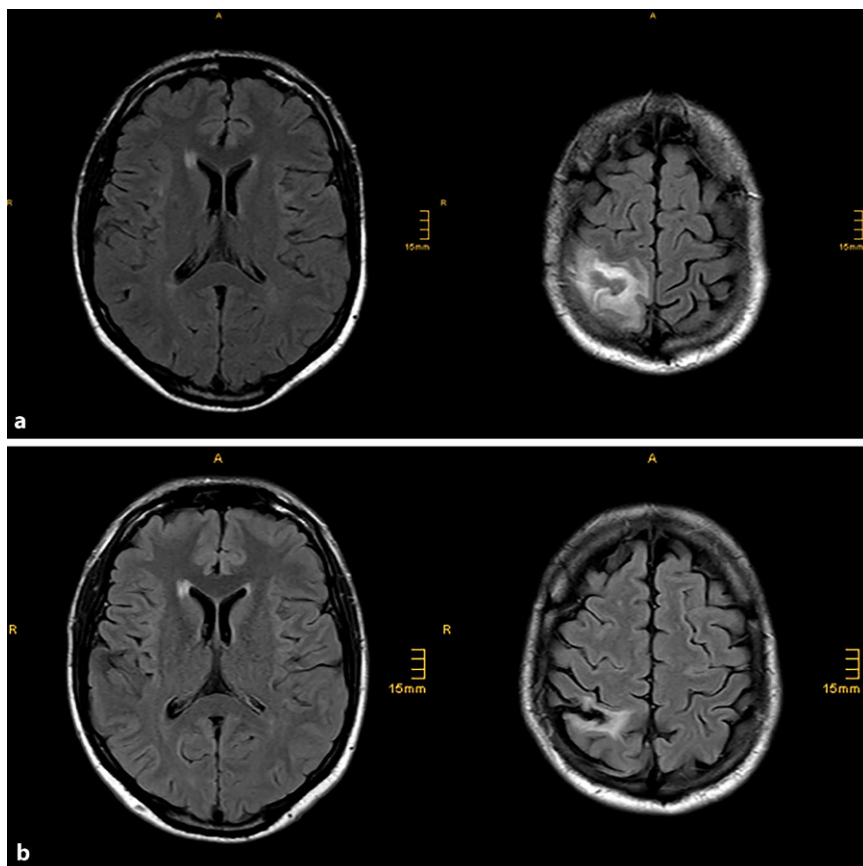


Abb. 1 ▲ Brückenvenenthrombose rechts frontoparietal. **a** Transversale FLAIR-gewichtete cMRT-Schnittbilder aus dem Jahr 2009 (Zeitpunkt der Brückenvenenthrombose) und **b** aktuell. FLAIR „fluid attenuated inversion recovery“, MADD multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

färbung mäßig vermehrte fuchsinophile Ablagerungen, die als angedeutetes „Ragged-red“-Phänomen gedeutet wurden. In den Semidünnschnitten fanden sich mäßig vermehrte osmiophile Ablagerungen in etlichen Muskelfasern (▣ **Abb. 2b**). Elektronenmikroskopisch ließen sich diese Ablagerungen als vermehrte und moderat vergrößerte Lipidtropfen und Mitochondrien identifizieren; letztere zeigten nicht selten einzelne oder multiple, abnorme parakristalline oder globoide Einschlüsse (▣ **Abb. 2c**). Die muskelbiptischen Veränderungen wurden (bei klinischem Verdacht auf MELAS) als Zeichen einer mitochondrialen Myopathie interpretiert.

In der Abdomensonographie zeigte sich eine diskrete Steatosis hepatis.

Als Diagnose wurde eine metabolische Dekompensation (am ehesten als Ausdruck eines MELAS) nach körperlicher Belastung mit konsekutiver Brückenvenenthrombose angenommen.

Der Patient wurde für 6 Monate mit Marcumar behandelt und auf das Antikonvulsivum Lamotrigin eingestellt. Weitere Anfallsereignisse seien nicht mehr aufgetreten. Ein kürzlich angefertigtes cMRT zeigte bis auf das Defektareal nach der Brückenvenenthrombose keine weiteren Auffälligkeiten (▣ **Abb. 1b**).

Differenzialdiagnosen: metabolische Myopathie? MELAS?

Zusammenfassend traten seit der Kindheit – meist nach körperlicher Anstrengung – passagere Episoden mit Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Erbrechen und Bewusstseinsverlust, mehrmals dokumentierter CK-Erhöhung und (Teil)kompensationsmöglichkeit durch kohlenhydratreiche Ernährung auf. Letzteres erhärtete den Verdacht auf eine Lipidstoffwechselymyopathie, hinweisend

hierfür war zudem die in der Muskelbiopsie nachgewiesene Lipidspeicherung.

Bei einer Glykogenose wäre keine Besserung auf kohlenhydratreiche Ernährung zu erwarten, zudem wären hier entsprechende Auffälligkeiten im Laktat-Ischämie-Test und in der Muskelbiopsie wahrscheinlich, welche sich bei unserem Patienten nicht fanden.

Gegen ein MELAS sprach, trotz einmaligem Nachweis eines Laktatwertes im hochnormalen Bereich, das bis auf die Brückenvenenthrombose wiederholt unauffällige kraniale MRT. Bei einem MELAS wären fluktuierende FLAIR-Hyperintensitäten zu erwarten, die nicht auf vaskuläre Territorien beschränkt sind [1]. Zudem ist der isolierte Nachweis mäßiggradiger mitochondrialer Veränderungen in der Muskelbiopsie nicht notwendigerweise hinweisend auf ein MELAS. Die epileptischen Anfälle des Patienten waren symptomatischer Genese bedingt durch die Brückenvenenthrombose.

Nächster Schritt: Untersuchung von Carnitin und des Acylcarnitinspektrums

Wir untersuchten daraufhin Carnitin und das Acylcarnitinspektrum im Serum. Hier fand sich ein auffälliges Acylcarnitinspektrum sowohl im mittel- als auch im langkettigen Bereich, was differenzialdiagnostisch an einen „multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel“ bzw. einen „sehr langkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel“ (VLCAD) denken ließ.

Genetische Diagnostik

Nunmehr erfolgte eine molekulargenetische Diagnostik (EDTA-Blut), in der sich zwei Varianten im Elektron-Transfer-Flavoprotein-Dehydrogenase (*ETFDH*)-Gen fanden: c.536T>C (p.Leu179Ser) und c.1366C>T (p.Pro456Ser) jeweils in heterozygotem Zustand. Die Variante c.536T>C (p.Leu179Ser) ist aufgrund der aktuell verfügbaren Daten formal als Variante unklarer Signifikanz (ACMG-Klasse 3) einzuordnen. Die Variante c.1366C>T (p.Pro456Ser) ist als pathogen für einen multiplen Acyl-CoA-

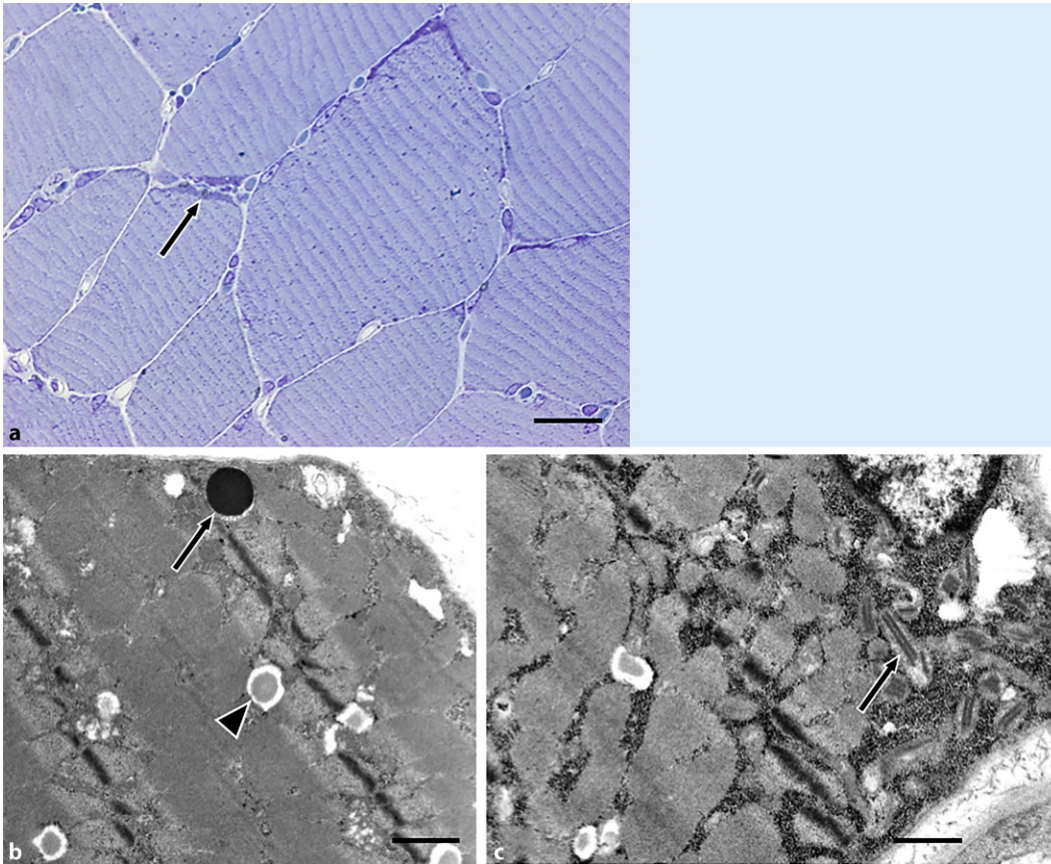


Abb. 2 ◀ Biopsiebefunde (M. tibialis anterior links). **a** Vermehrte osmiophile Ablagerungen subsarkolemmal (*Pfeil*); Kunstharzsemidünnschnitt, Toluidinblau; Maßstab = 40 μ m. **b** Prominente Lipidtropfen (*Pfeilkopf*), großer globoider osmiophiler Einschluss in einem Mitochondrion. Elektronenmikroskopie; Maßstab = 800 nm. **c** Subsarkolemmale Ansammlung von Mitochondrien mit parakristallinen Einschlüssen. Elektronenmikroskopie; Maßstab = 600 nm

Dehydrogenase-Mangel beschrieben [6]. Ein MELAS konnte nicht nachgewiesen werden (keine pathogene Variante im *MT-TL1*-Gen).

Unter Annahme einer „compound“-heterozygoten Konstellation (Untersuchungsproben der Eltern für eine Segregationsanalyse standen nicht zu Verfügung) und eines pathogenen Effektes der Variante *c.536T>C* (p.Leu179Ser) im *ETFDH*-Gen konnte somit in Zusammenschau mit den klinischen und biochemischen Ergebnissen die Diagnose eines multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangels (MADD) bzw. einer Glutarazidurie Typ II molekular-genetisch mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt werden.

Pathophysiologie

Der Glutarazidurie Typ II liegt ein genetischer Defekt der Elektron-Transfer-Flavoprotein-Untereinheit A, B oder der Elektron-Transfer-Flavoprotein-Dehydrogenase (ETFDH) zugrunde [2, 4, 7]. Die Erkrankung folgt einem auto-

somal-rezessiven Erbgang. Biochemisch kommt es dadurch zu einem multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel und einer erhöhten Menge an Acylcarnitinen unterschiedlicher Länge. Dadurch ist sowohl die Fettsäureoxidation als auch der Abbau verschiedener Aminosäuren betroffen. Darüber hinaus tritt eine Lipidanreicherung in verschiedenen Organen mit bioptisch nachweisbaren vermehrten Lipidtropfen in Muskelfasern auf. In der ohnehin spärlichen Literatur zu den ultrastrukturellen Veränderungen der Muskelfasern sind vereinzelt auch mitochondriale Strukturveränderungen beschrieben [8]. Diese sind zwar nicht spezifisch, passen aber zu den klinisch nachweisbaren belastungsabhängigen Muskelbeschwerden und könnten pathophysiologisch relevant sein.

Heterogenes Beschwerdebild

Schwere Formen manifestieren sich bereits verbunden mit kongenitalen Veränderungen (Nierendysplasie) im Neugeborenenalter und führen zu einer

stark eingeschränkten Lebenserwartung. Zudem treten schwere Formen ohne kongenitale Veränderungen in der frühen Kindheit auf, hier finden sich zusätzlich zur Muskelschwäche Enzephalopathien, Hypoglykämien und Kardiomyopathien. Bei mildereren Formen, wie bei unserem Patienten, kommt es erst im späteren Kindesalter oder in der Jugend zu Beschwerden. Hier können sowohl chronische Myalgien und Muskelschwäche bestehen, darüber hinaus kann es zu metabolischen Dekompensationen mit Laktatazidose, Rhabdomyolyse und einer fluktuierenden Myopathie, wie bei unserem Patienten, kommen. In einzelnen Fällen wird die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt [3, 4].

Metabolische Dekompensationen werden durch katabole Zustände wie beispielsweise Fasten, Infekte oder eine Schwangerschaft getriggert. Ebenfalls als Auslösefaktoren kommen bestimmte Medikamente wie beispielsweise Valproinsäure infrage [3].

Neugeborenencreening seit 2002

Seit 2002 ist die Untersuchung von Carnitin und des Acylcarnitinspektrums im Neugeborenencreening enthalten, hier werden leichte Auffälligkeiten aber oft nicht erkannt.

Fallstricke bei der Diagnosestellung

Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung können dadurch entstehen, dass sich milde Formen z. T. erst im höheren Erwachsenenalter manifestieren können [3, 5].

Bei milden Formen kann das Acylcarnitinspektrum im symptomfreien Intervall normal bzw. grenzwertig und nur während einer metabolischen Dekompensation auffällig sein, sodass in solchen Fällen im Zweifelsfall auch bei unauffälligem Acylcarnitinspektrum eine genetische Diagnostik in Erwägung gezogen werden sollte [3].

Therapie

Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich. Therapeutisch wichtig sind neben der Vermeidung kataboler Zustände (insbesondere kein Fasten) eine fettarme Diät sowie die Einnahme von Riboflavin. Dessen Metabolite sind wichtige Kofaktoren der Elektron-Transfer-Flavoprotein-Dehydrogenase (ETF/DH), durch die Supplementation mit Riboflavin kann in vielen Fällen der bestehende ETF/DH-Defekt abgemildert werden [3, 6, 9]. Zudem kann ergänzend die Substitution von Koenzym Q bzw. Carnitin erfolgen.

Im Falle unseres Patienten kam es unter regelmäßiger Einnahme von Riboflavin (400 mg/Tag) und entsprechender Ernährungsumstellung zu einer deutlichen Besserung, was bei den meisten Patienten mit milder Form einer Glutarazidurie Typ II der Fall ist.

Fazit für die Praxis

- Chronische oder episodische Muskelschmerzen und -schwäche oder metabolische Dekompensationen sollten immer auch an eine Lipidstoff-

wechselpathie denken lassen. Anamnestisch hierfür ist besonders das Ansprechen der Beschwerden auf kohlenhydratreiche Ernährung wegweisend.

- Die Untersuchung von Carnitin und des Acylcarnitinspektrums im Serum ist wegweisend, wohingegen die Muskelbiopsie in der Regel keine spezifischen, allerdings – wie im vorliegenden Fall – erhebliche, pathophysiologisch interessante mitochondriale Veränderungen zeigen kann. Die Diagnose wird molekulargenetisch gesichert.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Rabenstein

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln Köln, Deutschland
monika.rabenstein@uk-koeln.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt. M. Rabenstein, J. Weis, A. Abicht, G.R. Fink, H.C. Lehmann und G. Wunderlich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Doppler CEJ, Kabbasch C, Fink GR et al (2019) Rapid alterations in MR imaging in MELAS syndrome. *Pract Neurol*. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002266>
2. Goodman SI, Binard RJ, Woontner MR, Frerman FE (2002) Glutaric acidemia type II: Gene structure

and mutations of the electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) gene. *Mol Genet Metab* 77:86–90. [https://doi.org/10.1016/S1096-7192\(02\)00138-5](https://doi.org/10.1016/S1096-7192(02)00138-5)

3. Grünert SC (2014) Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 9:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0117-5>
4. Olsen RKJ, Andresen BS, Christensen E et al (2003) Clear relationship between ETF/ETF/DH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat* 22:12–23. <https://doi.org/10.1002/humu.10226>
5. Olsen RKJ, Koňářiková E, Giancaspero TA et al (2016) Riboflavin-responsive and -non-responsive mutations in FAD Synthase cause multiple acyl-coA dehydrogenase and combined respiratory-chain deficiency. *Am J Hum Genet* 98:1130–1145. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.04.006>
6. Olsen RKJ, Olpin SE, Andresen BS et al (2007) ETF/DH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 130:2045–2054. <https://doi.org/10.1093/brain/awm135>
7. Schiff M, Froissart R, Olsen RKJ et al (2006) Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab* 88:153–158. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.01.009>
8. Vieira P, Myllynen P, Perhomaa M et al (2017) Riboflavin-responsive multiple acyl-coA dehydrogenase deficiency associated with hepatoencephalomyopathy and white matter signal abnormalities on brain MRI. *Neuropediatrics*. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601447>
9. Xu J, Li D, Lv J et al (2018) ETF/DH mutations and flavin adenine dinucleotide homeostasis disturbance are essential for developing riboflavin-responsive multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation deficiency. *Ann Neurol* 84:659–673. <https://doi.org/10.1002/ana.25338>