

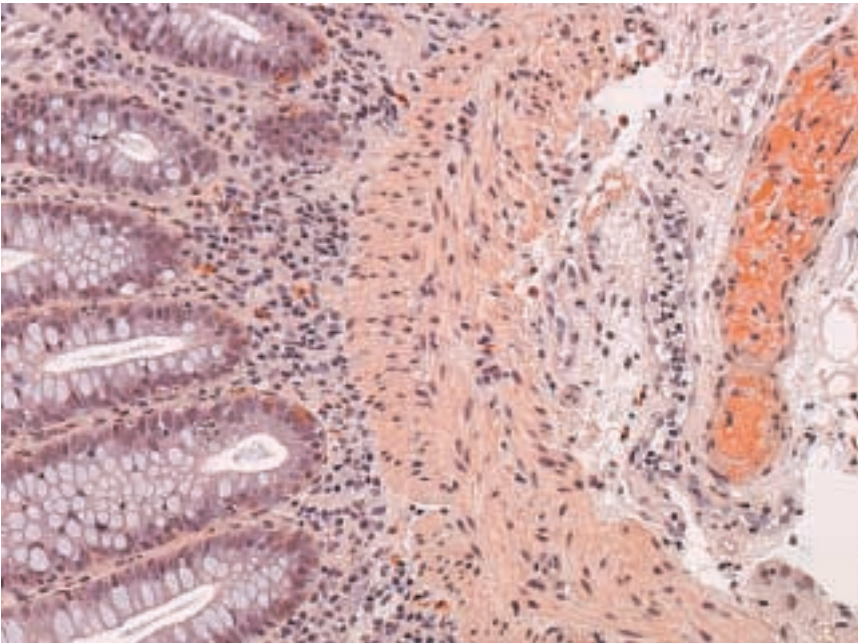
Polyneuropathie und Gewichtsverlust: Assoziation?

Stefano Rimoldi^a, Andreas Oestmann^a, Peter Schlup^a, Mary-Claude Balmer^b

^a Medizinische Abteilung, Spital Grenchen, ^b Institut für Pathologie, Inselspital Bern

Fallbeschreibung

Ein 55jähriger, aus dem Kosovo stammender Patient wurde uns zur Abklärung einer seit rund drei Jahren progredienten, distal betonten Muskelschwäche und Sensibilitätsstörung zugewiesen. Die persönliche Anamnese war bis auf eine Hospitalisation 1994 wegen eines Lagerungsschwindels und nicht behandlungsbedürftiger Herzrhythmusstörungen bland. Ein Jahr vor dem Eintritt auf unserer Abteilung war der Patient auf einer neurologischen Klinik abgeklärt worden. Die klinische Untersuchung ergab damals Hinweise für eine Polyneuropathie mit fehlenden Patellar- sowie Achillessehnenreflexen beidseits, vermindertem Berührungs- und Vibrationsempfinden der unteren Extremität, einer erniedrigten Schwelle der Kälteempfindung sowie einer deutlich erhöhten Schwelle für Wärmeempfindung (keine Empfindung bis 50 °C). In der Folge wurde eine elektrophysiologische Abklärung durchgeführt, welche eine axonale, sensomotorische Polyneuropathie mit chronisch neurogenem Muskelumbau, Beteiligung der «small fibers» und der autonomen Fasern ergab. Als mögliche Ursache fand sich als einziger Befund ein grenzwertig erniedrigter

Vitamin-B₁₂-Spiegel. Auf die Suche nach einer hereditären Form der Polyneuropathie wurde bei fehlender Familienanamnese verzichtet. Auch bei uns erwähnte der Patient nur, dass die Mutter an einer Magenproblematik verstorben sei. Aktuell klagte er bei Eintritt über eine ausgeprägte Schwäche der Hände und der unteren Extremitäten, welche ein Jahr zuvor noch nicht festgestellt werden konnte, sowie über distal betonte Kälteparästhesien und ein Taubheitsgefühl aller vier Extremitäten, begleitet von brennenden und stechenden Schmerzen. Weiter gab der Patient einen Gewichtsverlust von 20 kg innerhalb von 1½ Jahren, Stuhlunregelmässigkeiten und rezidivierende Schwindelepisoden an. Bei der Eintrittsuntersuchung fand sich an den oberen Extremitäten ein verminderter Tonus, eine eingeschränkte rohe Kraft (M4), eine verminderte Sensibilität auf Berührung und Schmerzreiz, ein erniedrigtes Vibrationsempfinden (5/8) sowie eine ausgeprägte Atrophie der Thenar- und Hypothenarmuskulatur sowie der Mm. interossei. Trizeps- und Bizepssehnenreflex waren symmetrisch schwach auslösbar. An den unteren Extremitäten zeigte sich eine ausgeprägte Atrophie vor allem der Unterschenkelmuskulatur, die rohe Kraft war stark vermindert (M2–3), ebenso wie die Sensibilität auf Berührung und Schmerzreiz und der Vibrationssinn (3/8). Die Muskeleigenreflexe waren auch unter Bahnung nicht auslösbar. Der Gang war kleinschrittig und ataktisch, Fussspitzen- und Hackengang nicht möglich. Anamnestisch und laborchemisch konnte eine Stoffwechselstörung (Diabetes mellitus, Urämie, Leberzirrhose, Hypothyreose), eine Perniziosa, eine Sprue, eine Paraproteinämie, eine Kollagenose, eine Infektionskrankheit (insbesondere eine Borreliose) und eine exogen-toxische Ursache als Grund für die Polyneuropathie ausgeschlossen werden. Die Diagnose gelang schliesslich mittels Rektalschleimhautbiopsie, in welcher eine interstitielle Amyloidose in der Submukosa nachgewiesen werden konnte (Abb. 1 ). Immunhistochemisch fanden sich Transthyretin-positive Amyloidablagerungen. Die genetische Abklärung ergab die Mutation Ile107(ATT)>Met (ATG), welche als Ursache für eine Transthyretin-assoziierte Amyloidose in der «Human Gene Mutation Database» qualifiziert. Eine Lebertransplantation als einzige kausale Therapie wurde vom Patienten nach ausführlicher Aufklärung abgelehnt.

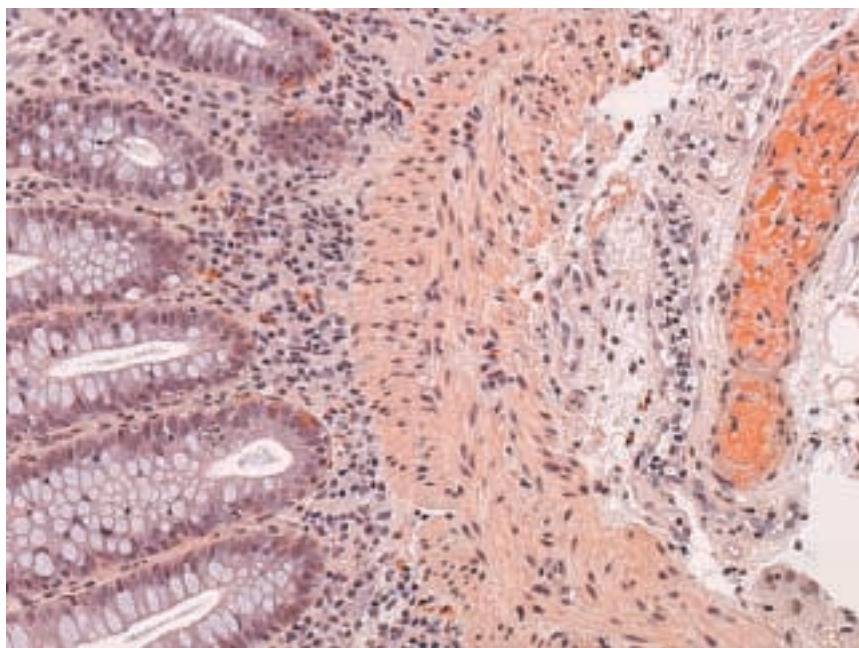


Abbildung 1. Kongorot-Färbung der Rektalschleimhautbiopsie: Nachweis von Amyloid.

Kommentar

Die Amyloidose ist eine seltene Erkrankung. Diese wird in die erworbene und angeborene Form unterschieden. Die häufigere Form ist die erworbene AL-Amyloidose (Amyloidablagerungen von Immunglobulin-Leichtketten) [1]. Wesentlich seltener treten die hereditären Formen auf, welche Folge von Mutationen in bisher sieben bekannten Proteinen sind [2]. Allerdings wurde die Inzidenz der hereditären Formen bislang vermutlich unterschätzt, denn Lachmann et al. konnten kürzlich nachweisen, dass immerhin 10% der Patienten, bei welchen die Erst-Diagnose einer AL-Amyloidose gestellt wurde, in Wahrheit eine hereditäre Form hatten [3]. Deshalb sollen alle Patienten unabhängig von der Familienanamnese weiter genetisch abgeklärt werden, wenn kein Amyloid vom A-Typ nachweisbar ist, und eine AL-Amyloidose immunhistochemisch nicht einwandfrei belegt werden kann.

Transthyretin, ehemals Präalbumin, ist der wichtigste Vertreter der bisher sieben Proteine, für welche Mutationen mit konsekutiver Entstehung einer Amyloidose bekannt sind. Mehr als 80 Mutationen des Transthyretins sind bisher beschrieben [4]. Die 1952 als erste beschriebene Val30Met-Mutation ist zugleich auch die häufigste und somit bedeutendste Form; sie hat die höchste Prävalenz in Portugal und Nordschweden [5]. Klinisch findet sich schon früh eine Beeinträchtigung des Temperatursinnes und der Schmerzempfindung der Füsse und eine autonome Dysfunktion, welche zu Parese, Malabsorption, Sphinkterdysfunktion und EKG-Abnormalitäten führt [6]. Die verschiedenen Mutationen führen zu klinisch unterschiedlichen Phänotypen, wobei eine periphere Polyneuropathie und/oder eine Kardiomyopathie im Vordergrund stehen. Weitere Manifestationen in unterschiedlichem Ausmass sind eine autonome Neuro-

pathie, ein Karpaltunnel-Syndrom, Glaskörperablagerungen und leptomeningeales Amyloid [4, 7]. Die Prognose ist ebenfalls abhängig von der Mutation, aber grundsätzlich ohne Therapie als ernst zu bezeichnen mit einem Überleben von ca. 10 bis maximal 15 Jahren [1]. Die Ile107Met-Mutation, welche unser Patient aufweist, wurde erstmals 1999 von Altland beschrieben; die dominierenden klinischen Kennzeichen sind eine Polyneuropathie und Kardiomyopathie [4]. Auch bei unserem Patienten fanden sich die ausgeprägten Zeichen einer peripheren und autonomen Neuropathie. Hinweise für eine Kardiopathie fehlten klinisch, konventionell-radiologisch und elektrokardiographisch. Eine Echokardiographie wurde nicht durchgeführt.

Die Therapie der Wahl stellt die Leber- und unter Umständen Herztransplantation dar [8, 9]. Ein möglichst früher Zeitpunkt dieser Massnahme ist wichtig, weil nur die Progression der Erkrankung gestoppt, bereits vorhandene Ausfälle aber nicht rückgängig gemacht werden können.

Zusammenfassung

Bei einer chronischen, schmerzhaften, distal betonten, symmetrischen, sensomotorischen und autonomen Polyneuropathie muss differentialdiagnostisch unbedingt an eine Amyloidose gedacht werden. Unabhängig von der Familienanamnese sollte, sofern eine AL-Amyloidose immunhistochemisch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden kann, eine hereditäre Form einer Amyloidose gesucht werden. Seit 1952, als die Val30Met-Mutation des Transthyretins erstmals beschrieben wurde, sind mehr als 80 weitere Mutationen alleine des Transthyretins gefunden worden. Im Gegensatz zur AL-Amyloidose, welche mittels Chemotherapie behandelt wird, ist für die Transthyretin-assoziierten Amyloidosen die Lebertransplantation die Therapie der Wahl.

Literatur

- 1 Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898–909.
- 2 Saraiva MJ. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346:1818–9.
- 3 Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;1786–91.
- 4 Saraiva MJ. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat* 2001;17:493–503.
- 5 Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalised amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408–27.

- 6 Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003;27:646–61.
- 7 Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ranlov PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med* 2003;254:225–35.
- 8 Grazi GL, Cescon M, Salvi F, Ercolani G, Ravaoli M, Arpesella G, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: considerations from the hepatic point of view. *Liver Transpl* 2003;9:986–92.
- 9 Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64–71.

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas Oestmann
FMH Innere Medizin
Medizinische Abteilung
Spital
CH-2540 Grenchen