

Weniger alltägliche Bauchschmerzen


Annika Kreiner^a, Hansjakob Aegerter^a, Christoph Neuwirth^b, Stefan Bilz^c

^a Medizinische Abteilung, Spital Wattwil

^b Muskelzentrum/ALS Clinic, Kantonsspital St. Gallen

^c Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie, Kantonsspital, St. Gallen

Fallbeschreibung

Ein 19-jähriger Mann wurde aufgrund von seit einer Woche bestehenden starken Bauchschmerzen und rezidivierendem Erbrechen zur stationären Abklärung zugewiesen. Seit längerem waren intermittierende Bauchschmerzen, eine zunehmende Inappetenz sowie ein nicht quantifizierbarer Gewichtsverlust auffällig. Aufgrund einer generalisierten Muskelschwäche war ca. 6 Monate vor der Spitaleinweisung bei einer neurologischen Beurteilung die Verdachtsdiagnose einer hereditären sensomotorischen Neuropathie gestellt worden. Klinisch auffällig waren eine am ganzen Körper ausgeprägte Hyperpigmentierung mit dunkel gefärbten Handlinien (Abb. 1 ) sowie eine fleckförmige Pigmentierung der Mundschleimhaut, eine ausgeprägte Exsikkose sowie eine spärliche Axillar- und Genitalbehaarung (Tanner-Stadium G4). Der Blutdruck betrug 110/63 mm Hg bei einer Herzfrequenz von 80/min, die kursorische neurologische Untersuchung war unergiebig. Kurz nach Spitaleintritt synkopierte der Patient auf dem Gang zur Toilette. Laborchemisch zeigte sich initial eine schwere Hyponatriämie von 105 mmol/l sowie eine Hyperkaliämie von 5,1 mmol/l. Die Nierenfunktion war nicht eingeschränkt.

Aufgrund dieser Befunde wurde die Verdachtsdiagnose einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz gestellt und durch ein Serumkortisol von 79 nmol/l und eine deutliche Erhöhung des ACTH (>1250 pg/ml) bestätigt. Unter der eingeleiteten Therapie mit Hydrocortison 30 mg/Tag und Fludrocortison 0,05 mg/Tag p.o. und parenteraler Rehydrierung kam es zu einer raschen Beschwerderegress, einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes und Normalisierung der Elektrolyte.

In Anbetracht der Anamnese mit einer vorbestehenden peripheren Neuropathie bei einem jungen Mann wurde das Vorliegen einer X-chromosomal-rezessiv vererbten Adrenoleukodystrophie (X-ALD) in Betracht gezogen. Die hierauf durchgeführte Analyse der überlangkettigen Fettsäuren im Serum zeigte ein für diese Erkrankung pathognomonisches Muster (Verhältnis C24:0/C22:0 1,58 [Normbereich <0,30]; C26:0/C22:0 0,066 [Normbereich <0,002]), so dass die Verdachtsdiagnose bestätigt werden konnte. Bei einer unauffälligen MRI-Untersuchung des Neurocraniums ergab sich kein Hinweis auf eine zentrale Beteiligung. Die Wiederholung der neurophysiologischen Untersuchung bestätigte das Vorliegen einer symmetrischen distal betonten demyelinisierenden sensomotorischen Polyneuropathie sowie einer diskreten Rückenmarksbeteiligung in den soma-

tosensiblen evozierten Potentialen. Die im Verlauf bestimmten Testosteron- und Gonadotropinwerte waren normwertig, wodurch sich trotz der klinischen Hinweise keine Anhaltspunkte für eine testikuläre Beteiligung ergaben. Zusammenfassend konnte somit die Diagnose eines M. Addison im Rahmen einer Adrenomyeloneuropathie gestellt werden. Ergänzende Untersuchungen zeigten keine Hinweise für das Vorliegen einer Autoimmunadrenalitis (normale 21-Hydroxylase-Antikörper) oder eines Prozesses im Bereich der Nebennieren (unauffälliges MRI).

Aufgrund des bekannten Vererbungsmusters der Erkrankung wurde im nächsten Schritt das Fettsäuremuster im Serum der beiden anamnestisch gesunden Geschwister untersucht. Während sich beim 15-jährigen Bruder keine Auffälligkeiten fanden, zeigte die Analyse bei der 16-jährigen Schwester ein pathologisches Muster, vereinbar mit einem heterozygoten Trägerstatus. Der hierauf beim Patienten veranlasste Mutationsnachweis im *ABCD1*-Gen zeigte die bisher nicht beschriebene Mutation c.621dupT im Exon 1, die zu einer Verschiebung des Leserahmens und zur Entstehung eines vorzeitigen Stopp-Codons (p.V208CfsX93) führt (www.x-ald.nl). Die Durchführung der Mutationsanalyse bei der jüngeren Schwester, deren Nachkommen im Falle einer Bestätigung des Trägerstatus mit 50% Wahrscheinlichkeit erkranken (Knaben) oder ebenso Überträgerinnen sein werden, ist geplant. Die Mutter des Patienten, die obligate Überträgerin ist, wurde bisher noch nicht untersucht. Bezüglich der weiteren Angehörigen der aus dem Kosovo stammenden Familie liegen keine Angaben vor.

Kommentar

Bei der X-ALD handelt es sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung infolge einer Mutation im *ABCD1*-Gen, welches für ein peroxisomales Transportprotein, das der Gruppe der sogenannten «ATP binding cassette transporters» angehört, kodiert. Es sind mehr als 200 verschiedene Mutationen beschrieben. Die Inzidenz bei Neugeborenen wird unabhängig von der ethnischen Herkunft mit 1:17000 bis 1:20000 beziffert. Durch die Dysfunktion des Transportproteins ist die Aufnahme und anschliessende peroxisomale Oxidation der überlangkettigen Fettsäuren wie der Hexacosansäure (C26:0) und der Tetracosansäure (C24:0) gestört, und diese lagern sich vor allem in der weissen Substanz des Rückenmarks und des Gehirns sowie der Nebenniere ab. In den betroffenen Arealen des ZNS

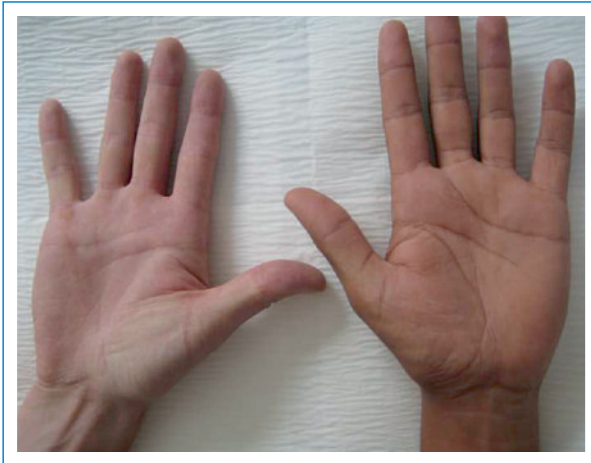


Abbildung 1

Deutliche Hyperpigmentierung der Handlinien des Patienten (rechts) im Vergleich mit der Hand einer Kontrollperson (links).

kann es in der Folge zu einer entzündlichen Demyelinisierung kommen, die die klinische Ausprägung und den Verlauf der Erkrankung bestimmt. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Geno- und Phänotyp, und auch innerhalb einer Familie können unterschiedliche Verlaufsformen existieren [1, 2].

Das klinische Spektrum der X-ALD wird nach verschiedenen Kriterien, wie Alter bei Erkrankungsbeginn, Schweregrad der Ausprägung und Progression der neurologischen Symptome, in mehrere phänotypische Erscheinungsbilder unterteilt [1]. Ein Drittel der Betroffenen erkrankt an der frühkindlichen Form mit Beginn zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr und einer raschen Progression der klinischen Symptomatik. Innerhalb weniger Jahre kommt es zur Demenz, fortschreitenden Behinderung und zum Tod. Nur 4–7% erkranken am «adolescent»-Typ mit einem im Vergleich zur frühkindlichen Variante späteren Beginn zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr und nachfolgend protrahiertem Verlauf. Etwa 45% erkranken, wie unser Patient, in der 2. und 3. Lebensdekade an einer langsam progredienten Adrenomyeloneuropathie (AMN). Die neuronale Mitbeteiligung ist hier auf das Rückenmark und die peripheren Nerven beschränkt, mit einer initial oft mild ausgeprägten distalen Neuropathie und Blasenstörungen als Ausdruck der Myelopathie. Die «reine» AMN ist über Jahre langsam progredient, führt dann aber oft zur Rollstuhlabhängigkeit. Bei bis zu 40% der Patienten mit AMN tritt jedoch im Verlauf eine zerebrale Mitbeteiligung auf, deren Verlauf dann der frühkindlichen Form gleicht. Selten (<5%) werden die primär zerebrale Form des Erwachsenenalters ohne vorangegangene Symptomatik einer AMN sowie die vorwiegend olivo-ponto-zerebelläre Form, die entweder in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter in Erscheinung treten kann, beobachtet.

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz wird bei 90% der von der frühkindlichen Form betroffenen und $\frac{2}{3}$ der Patienten mit AMN diagnostiziert. Bei der AMN kann sich die Nebennierenrindeninsuffizienz Jahre vor den neurologischen Komplikationen manifestieren. Daneben existiert auch der «Addison-only»-Phänotyp, bei dem sich auch nach jahrelanger Beobachtung keine neurologischen

Defizite nachweisen lassen. Somit sollte bei allen Männern mit einem M. Addison, der nicht auf eine Autoimmunadrenalitis (positive 21-Hydroxylase-Antikörper) oder eine infiltrative oder destruierende Erkrankung der Nebennieren (z.B. Tbc, Blutung, Metastasen usw.; Nachweis durch CT/MRI) zurückgeführt werden kann, eine X-ALD durch eine Bestimmung der überlangkettigen Fettsäuren im Serum gesucht werden. Als weitere endokrinologische Manifestation kann bei bis zu 81% der Patienten eine testikuläre Dysfunktion (erhöhte Gonadotropine) nachgewiesen werden, und klinische Zeichen eines Hypogonadismus treten bei ca. 50% der Patienten mit AMN auf [3]. Heterozygote Trägerinnen sind vor dem 30. Lebensjahr in der Regel asymptomatisch, können aber im Verlauf eine Nebenniereninsuffizienz und/oder Myelopathie entwickeln [1].

Die therapeutischen Möglichkeiten variieren je nach Subtyp, sind aber insgesamt eingeschränkt. Primär muss bei Vorliegen eines M. Addison eine Glukokortikoid- und in der Regel auch Mineralokortikoids substitution eingeleitet werden. Bei klinisch asymptomatischen Patienten und bildgebendem Nachweis einer zerebralen Demyelinisierung soll frühzeitig eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden, durch die der inflammatorische Prozess gestoppt und eine Langzeitremission erreicht werden kann [4]. Die sehr aufwendige Therapie mit Lorenzos Öl, das aus einer 4:1-Mischung von Glyceroltrioleat und Glyceroltrierurat besteht, führt bei korrekter Dosierung (ca. 20% der Gesamtkalorien) und gleichzeitiger Nahrungsfettrestriktion (10% der Gesamtkalorien) innert weniger Wochen zu einer Normalisierung der überlangkettigen Fettsäuren im Serum. Diese Therapie hat sich bei Patienten mit bereits manifestester zerebraler Beteiligung als wirkungslos erwiesen. Hingegen gibt es Hinweise aus Fallserien, dass die Krankheitsprogression bei Patienten mit AMN und bei Kindern mit einer X-ALD ohne bildgebenden Nachweis einer zerebralen Demyelinisierung verzögert werden kann. Eine randomisierte Studie hat keinen Nutzen einer Behandlung mit Lovastatin, welches die überlangkettigen Fettsäuren ebenfalls senkt, nachweisen können [5].

Korrespondenz:

Dr. Annika Kreiner
 Departement Innere Medizin
 Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacherstrasse 95
 CH-9007 St. Gallen
annika.kreiner@kssg.ch

Literatur

- Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked Adrenoleukodystrophy. In: The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A (eds.). New York: McGraw Hill; 2006.
- Kemp S, Wanders R. Biochemical aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010;20:831–7.
- Brennemann W, Kohler W, Zierz S, Klingmüller D. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol.* 1997;137:34–9.
- Cartier N, Aubourg P. Hematopoietic stem cell transplantation and hematopoietic stem cell gene therapy in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010;20:857–62.
- Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol.* 2010;20:845–56.