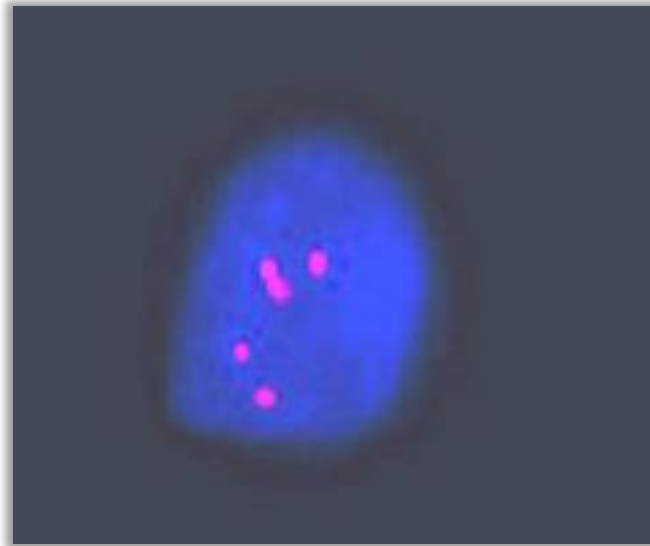


Die myotonische Dystrophie 1 (DM1) im Neugeborenen-, Kindes- und Jugendalter Klinik - Diagnostik - Therapie



Ulrike Schara

Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Essen

DGM-Tagung, Patiententag, München, 18.2.2017

Es besteht kein Interessenkonflikt

Gliederung

- Definition
- Genetik und Pathophysiologie
- Einteilung der Phänotypen und klinische Symptomatik
- Multidisziplinäres Betreuungskonzept
- Ausblick
- Zusammenfassung

Definition DM1

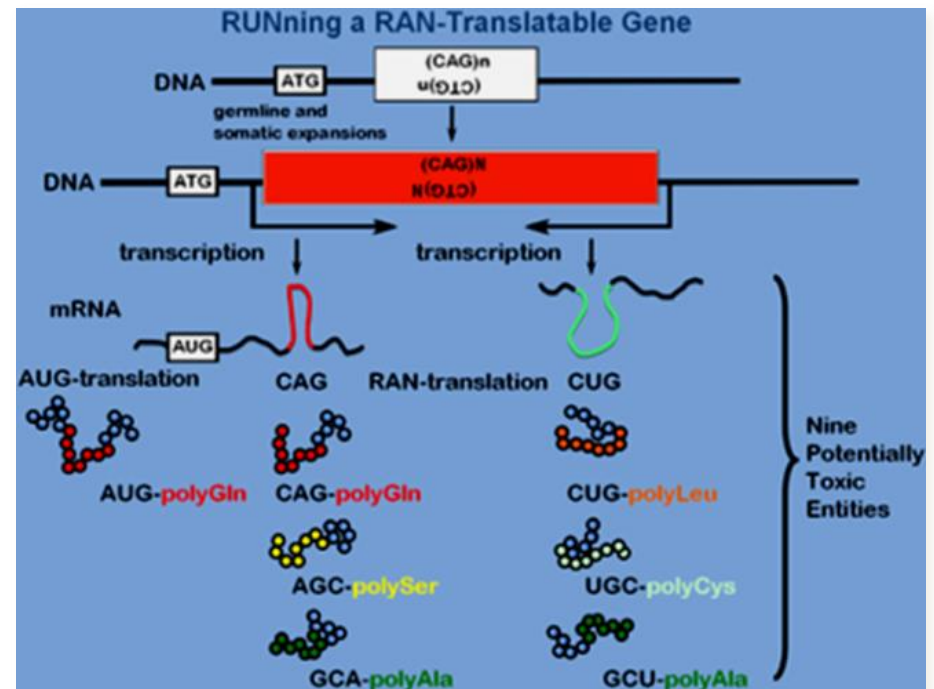
- Die myotonische Dystrophie Typ 1 (DM1) ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung, die bei dem klassischen Typ durch die Kernsymptome Myotonie, Muskeldystrophie, Katarakte, kardiale Reizleitungsstörungen und endokrine Erkrankungen gekennzeichnet ist
- **1909** Erstbeschreibung durch **Steinert**
- **1912** zusätzlich Katarakte beschrieben von **Curschmann**
- **1918** Beschreibung der Antizipation
- **1936** Bezeichnung als multisystemische Erkrankung
- **1992** Beschreibung des Gendefektes

Genetik der DM1

Instabile CTG-Repeat Expansion in 3' UTR des Dystrophia-Myotonica-Proteinkinase-Gens (*DMPK*) auf Chromosom 19q13.3

- Instabilität der Repeat-Expansion in Mitose/Meiose
- Repeat-Anzahl bestimmt Erkrankungsalter, -schwere
- Antizipation (~ 2.9 Dekaden)
- Kongenitale Form (maternal)

- Prävalenz des adulten Typs in Europa: 5-15 / 100 000
- Keine Daten zu anderen Subtypen



Molekulare Pathogenese der DM1

- Pathologie auf RNA-Ebene:
toxische Wirkung der falschen RNA-Transkripte
durch nukleäre (und zytoplasmatische) Akkumulation
- Bindung und Funktionsstörung von RNA-Bindeproteinen
- „Spleißopathie“
- Störung der zellulären Proteinsynthese

Phänotypen der DM1

- Die **Schwere der Erkrankung** ist zum Teil bestimmt durch das Ausmaß der **CTG-Wiederholungen (50 – 2000 Wdh)**
- Manifestation prä-/postnatal **kongenitale DM1 (CDM1)**
- Manifestation 1-10 Jahre **infantile DM1 (ChDM1)**
- Manifestation nach dem 10. LJ **juvenile DM1 (JDM)**
- **Trotz Einteilung Kontinuum der Symptome beachten!**

Kongenitale DM1

1. Symptome prä- / postnatal

- reduzierte fetale Bewegungen
- Hydrops fetalis
- Hydramnion
- Hypotonie und Muskelschwäche, faziale Schwäche
- Schwierigkeiten beim Saugen und Schlucken
- Gedeihstörung
- respiratorische Probleme, oft Ateminsuffizienz und Beatmung
- Klumpfüße
- andere Kontrakturen

Kongenitale DM1

2. Symptome im Verlauf

- typische faziale Auffälligkeiten
- verzögerte motorische Entwicklung
- verzögerte Sprachentwicklung
- kognitive Störungen
- ADHS, ADS
- kardiovaskuläre Probleme möglich
- andere psychologische Aspekte
- klinische Myotonie, myotone Entladungen im EMG
- **eingeschränkte Lebenserwartung!**

Infantile DM1

1. Symptome

- **häufig nicht primär die Muskelschwäche!**
- distale Betonung, wenn vorhanden
- leichte motorische Entwicklungsverzögerung möglich
- faziale Schwäche, aber nicht typisch wie bei CDM1
- kardiale Probleme, **Herzrhythmusstörungen!!**
- **mentales Handicap im Vordergrund**
- Sprachschwierigkeiten
- Lernschwäche
- Verhaltensauffälligkeiten (Autismus, ADHS, ADS)

Infantile DM1

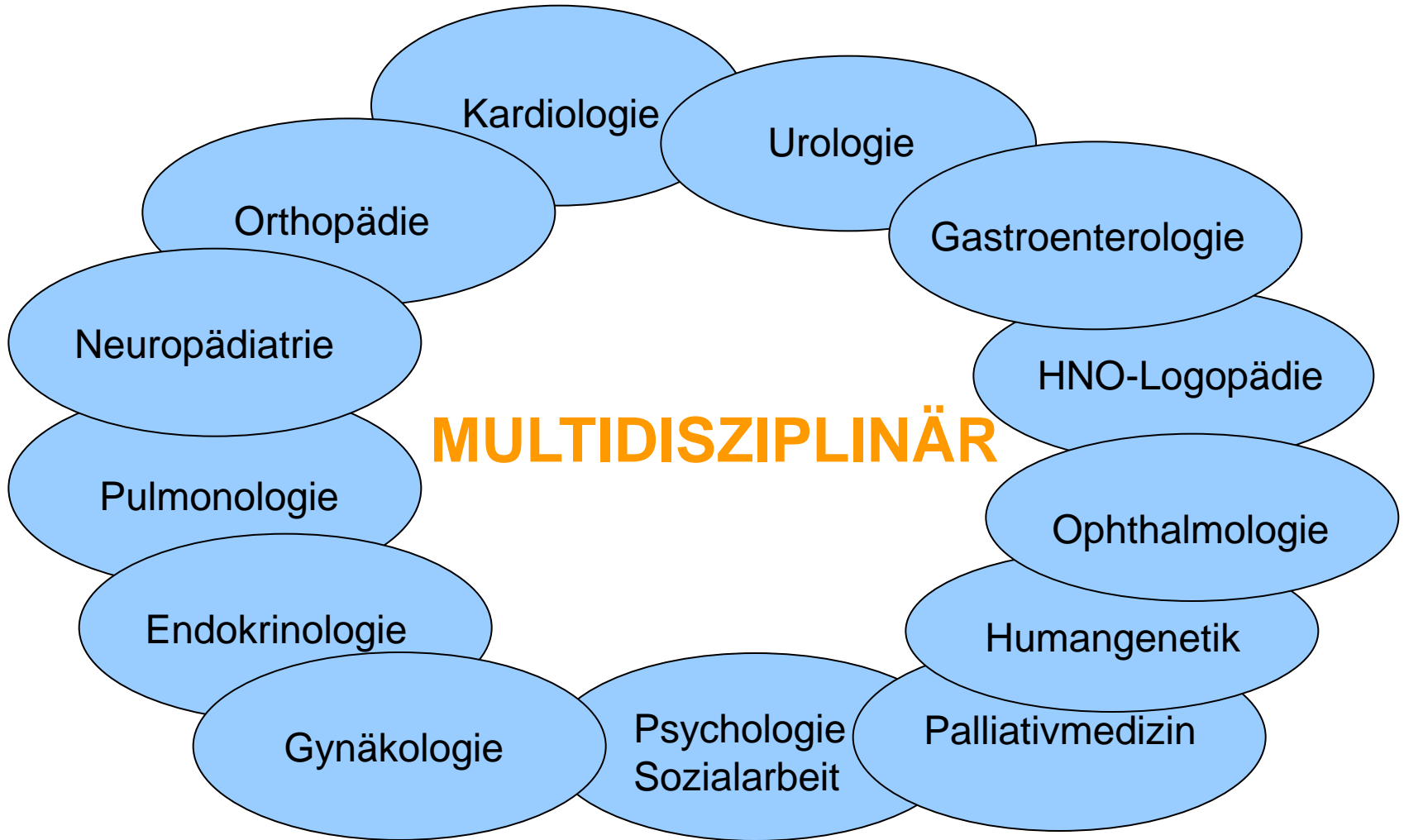
2. Klinischer Verlauf

- Probleme in der Schule, Lernstörungen
- fehlender Schulabschluss
- Schwierigkeiten auf dem Arbeitsmarkt
- Erziehungsschwierigkeiten
- Verhaltensauffälligkeiten, Kommunikationsstörungen
- soziale Probleme, oft kein selbständiges Leben möglich
- **plötzlicher Herztod** durch malige Herzrhythmusstörungen!!!
- vermehrt psychiatrische Erkrankungen
- Lebenserwartung grundsätzlich nicht eingeschränkt

Juvenile DM1

Symptome wie bei der adulten Form Multisystemerkrankung!

- Muskelschwäche und -atrophie
- Myotonie
- Katarakte
- endokrine Erkrankungen
- Tagesmüdigkeit
- maligne Herzrhythmusstörungen
- gastrointestinale Probleme
- respiratorische Probleme
- psychiatrische Komorbiditäten



Diagnose und Genetik

Klinik

Erklärung der Symptome und der Verdachtsdiagnose

Genetik

DMPK Mutation
Autosomal-dominanter Erbgang
Mütterliche Vererbung bei CDM1
Wiederholungsrisiko
Antizipation
Somatisches Mosaik
Prenatale Diagnostik





Betreuungskonzept

Idealerweise

in einem neuromuskulären Zentrum mit Erfahrung

Neuromuskuläre Probleme

Muskelschwäche, Myotonie, Myalgien, Kontrakturen,
Skoliose

Physiotherapie

“Aufwärm-Übungen“ bei Myotonie

Hilfsmittel

frühzeitige Kooperation mit Orthopäden, operative
Maßnahmen?

Knochendichte-Messungen

evtl. Mexiliten bei starker Myotonie, keine Dauertherapie

Schmerztherapie mit Gabapentin

Betreuungskonzept

Pneumologische Probleme

Hypoventilation, Apnoen, Aspiration, resp. Insuffizienz,
exz. Tagesmüdigkeit

frühzeitig Lungenfunktion und / oder Polysomnographie
veranlassen

assistiertes Husten

nicht-invasive Maskenbeatmung

Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken

Ritalin oder Modafinil bei Tagesmüdigkeit

Betreuungskonzept

Kardiologische Probleme

Herzrhythmusstörungen, selten Kardiomyopathie

EKG – Verlaufskontrolle jährlich

24h-EKG jährlich

Echokardiographie

Kardio-MRT (alle 2 - 5 Jahre)

erweitertes Monitoring bei Klinik, aber unauffälligen
Befunden

Schrittmacher

Defibrillator

Betreuungskonzept

Ophthalmologische Probleme

Katarakte, Ptosis

augenärztliche Untersuchung berücksichtigen

Spaltlampenuntersuchung regelmäßig im Verlauf

Katarakt-Op, wenn notwendig, bei Patienten < 18 Jahren

selten

Op bei Ptosis kritisch diskutieren mit den Augenärzten

Betreuungskonzept

Gastrointestinale Probleme

Dysphagie, bulbäre Symptome, Darmmotilitätsstörungen

Überwachung von Gewicht und Länge

Ernährungsberatung

diätetische Veränderungen, wenn nötig

PEG-Anlage frühzeitig diskutieren

prokinetische Medikamente

Laxantien

Betreuungskonzept

Endokrinologische Probleme

Schilddrüse, gestörte Insulinsensibilität, Dyslipidämie, Infertilität, Dysmenorrhoe

Überwachung Schilddrüsenfunktion

Bestimmung der Blutfette

Überwachung des Glucosehaushaltes

ggfls. Medikamente bei erhöhtem Blutzucker und Cholesterin

diätetische Maßnahmen

Bewegung

frühzeitig an Mitbeurteilung aus Gynäkologie und Urologie denken

Betreuungskonzept

Kognitive Störungen und Verhaltensprobleme

kognitive Störungen, Intelligenzminderung, Verhaltensauffälligkeiten,
ADS, ADHS, Autismus

standardisierte altersadaptierte Intelligenztestung

neuropsychologische Testungen

kinder –und jugendpsychiatrische Mitbeurteilung

adäquate Förderung definieren und einleiten

wenn notwendig medikamentöse Therapie, z.B. bei ADHS

psychosoziale Unterstützung von Patienten und Familien

Aktuelle Situation

- bisher keine kausale Therapie, die zur Heilung führt
- **Wesentliche therapeutische Optionen:** Ernährung und orthopädische Betreuung incl. Hilfsmittelversorgung, operative Korrekturen (Kontrakturen, Wirbelsäule), nicht-invasive Beatmung, frühe angemessene kardioprotektive Medikation
- Die **multidisziplinäre Betreuung** führt zu einer längeren Lebenserwartung und besseren Lebensqualität
- Die **kardiale und respiratorische Dysfunktion als lebenslimitierende Faktoren**

Ausblick

- Patientenregister

- Therapie-Konzepte / Studien

Tideglusib: Glykogensynthase-Kinase-3-Beta (Serotonin/Threonin-Kinase, GSK3b)-Inhibitor

korrigiert die Aktivität der RNA-Bindeproteine wie CUGBP1 in DM1-Tiermodellen;
präklinische Wirksamkeit in transgenen Modellen und DM1 *ex vivo* Muskelgewebe

Laufende klinische Studien:

OPTIMISTIC: Kognitive Verhaltenstherapie und körperliches Training, www.optimistic-dm.eu
Rekrutierung abgeschlossen, n = 250

IONIS-DMPK_{Rx}, Biogen/Ionis, generation 2.5 chimeric AON design

“Phase 1/2a blinded, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, and dose-range finding of multiple ascending doses of ISIS 598769 administered s.c. to adult patients with Myotonic Dystrophy Type 1”,
n=48, 12/14-11/16

AMO 2, Tideglusib,, AMO Pharma Limited

“A single-blind, phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of Tideglusib 400mg or 1000mg for the treatment of adolescent and adult congenital and juvenile-onset Myotonic Dystrophy Type 1”, **08/16-10/17**

- Gentherapie-Ziel: Pathogene RNA-Foci zu korrigieren



Zusammenfassung

- Die CDM1 und ChDM1 sind seltene Erkrankungen.
- Manifestation und klinischer Verlauf sind anders als bei der adulten „klassischen“ Form, Stichwort Antizipation!
- Die Symptomatik „ist bunt“, wichtig ist daran zu denken!
- Eine heilende kausale Therapie gibt es derzeit nicht.
- Die multidisziplinäre Betreuung ist wichtig!
- Studien und Therapieansätze in der Mehrzahl für Erwachsene

DANKE!