



MUSKEL- DYSTROPHIE DUCHENNE (DMD)

Symptome und Diagnose

DUCHENNE **ERKENNEN**

Weil jeder Tag zählt

FRÜHZEITIGERE DIAGNOSE VERBESSERT DAS BEHANDLUNGSERGEBNIS BEI DMD

Die rasche Diagnose ist ein wesentliches Ziel bei Patienten mit DMD, da es sich um eine progrediente Erkrankung handelt und ein frühzeitiger Therapiebeginn vor einem relevanten Muskelverlust das Outcome optimieren kann.^{1,2} So wurde zum Beispiel nachgewiesen, dass ein frühzeitiger Beginn der Kortikosteroid-Therapie (bei geeigneten Patienten) effektiv die Gehfähigkeit verlängern kann, ebenso wie die respiratorische und kardiale Funktion, aber die verlorengegangene Funktion nicht wiederherstellen kann.³

Allgemein- und Kinderärzte können eine zentrale Rolle einnehmen, wenn es darum geht, DMD frühzeitig zu diagnostizieren, indem sie die typischen Frühzeichen der Muskelschwäche und Entwicklungsverzögerung erkennen.¹ Zudem stützt die Messung der Kreatinkinase (CK)-Konzentrationen die Diagnose. Im Rahmen der Primärversorgung durchgeführt, kann die Messung den Zeitverlust bis zur Diagnosestellung verkürzen.⁴ Für eine eindeutige Diagnosestellung ist jedoch die Überweisung an einen Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen mit Zugang zu geeigneten Untersuchungsverfahren und genetischer Abklärung unumgänglich.¹

VORTEILE DER FRÜHEN DIAGNOSE

Sowohl für Kinder als auch für Eltern ist die Frühdiagnose vorteilhaft:

- Eltern können eine **fundierte Entscheidung** im Hinblick auf ihre zukünftige Familienplanung treffen⁴
- Das Kind kann frühzeitig von den **Vorteilen gegenwärtiger Therapiestandards** profitieren, z. B. von einer Kortikosteroid- oder Physiotherapie⁴
- **Innovative und progressionshemmende therapeutische Optionen** stehen für definierte Mutationen zur Verfügung. Der frühzeitige Therapiebeginn verspricht einen **größeren Behandlungsvorteil**, da sich die Muskelfunktion erst in einem geringeren Ausmaß verschlechtert hat⁴
- Möglicherweise kann das Kind in Forschungsregister und **klinische Studien** zu neuen Therapien eingeschlossen werden⁴

DIAGNOSTISCHE HERAUSFORDERUNGEN BEI DMD

Eine genaue und rasche Diagnose der DMD ist wichtig, weil sie den frühzeitigen Beginn einer angemessenen Therapie erlaubt.¹ Dies stellt jedoch aus einer Reihe von Gründen in der klinischen Praxis eine Herausforderung dar:

- Eltern erkennen möglicherweise die frühe Entwicklungsverzögerung nicht⁴
- Die klinischen Zeichen werden in der allgemeinärztlichen Versorgung vielleicht übersehen; eine Studie zeigte, dass die ersten Verdachtsmomente von den Eltern oder von medizinischen Laien, wie z. B. Lehrern, geäußert wurden⁴
- Da DMD eine seltene Erkrankung ist,^{1,5} sehen Ärzte im Verlauf ihres Berufslebens wahrscheinlich nur wenige Fälle
- Bei bis zu einem Drittel der Fälle gibt es keine positive Familienanamnese⁶
- Nichtmotorische Manifestationen, insbesondere die Sprachverzögerung, können übersehen bzw. nicht der DMD zugeordnet werden^{7,8}

Diese Faktoren können die Zeit zwischen den ersten Verdachtsmomenten von Eltern und der Diagnosestellung um bis zu 30 Monate verzögern, mit einem Durchschnittsalter der bestätigten Diagnose von rund 4,5 Jahren.⁴



WANN BESTEHT VERDACHT AUF DMD?

Eine pathologische Muskelfunktion ist das häufigste Zeichen einer DMD.¹ Dabei kann sich Muskelschwäche unterschiedlich manifestieren (siehe Seite gegenüber).⁹ Verzögerungen beim Erreichen von Meilensteinen der Entwicklung wie z. B. Gehfähigkeit und Sprache sollten ebenfalls den Verdacht auf DMD lenken.¹ Wesentliche initiale Merkmale umfassen häufiges Fallen sowie Schwierigkeiten beim Rennen und Treppensteigen.¹ Insbesondere sollte das Gowers-Zeichen an eine DMD denken lassen, vor allem, wenn das Kind einen watschelnden Gang aufweist.¹

Darüber hinaus können sich unklare Anstiege der Kreatinkinase (CK) und/oder der Transaminasen als potenzielle Zufallsbefunde herausstellen.¹

- Die Bestimmung der CK ist eine zentrale Untersuchung in der primärärztlichen Versorgung im Hinblick auf DMD, die die Diagnosestellung beschleunigen kann.⁴ CK spiegelt die Schädigung des Muskels wider.⁴ Eine deutlich erhöhte CK-Konzentration – insbesondere bei positiver Familienanamnese – stützt die Diagnose einer DMD und sollte zur Überweisung führen.¹
- Aspartat- und Alaninaminotransferase können sowohl vom Muskel als auch von der Leber gebildet werden. Erhöhte Werte bei einem Kind sollten den Verdacht auf das Vorliegen einer DMD lenken, bevor eine Lebererkrankung in Betracht gezogen wird.¹

DER WEG ZUR ÜBERWEISUNG

Allgemeinarzt,
Kinderarzt

Neuropädiater

Keine Familienanamnese:

- Keine Gehfähigkeit im Alter von 16–18 Monaten
- Gowers-Zeichen

Positive Familienanamnese:
• Jeglicher Verdacht auf eine pathologische Muskelfunktion

Zufallsbefund:

- Patienten mit unklarem Transaminasen-Anstieg

DMD-Screening:

- CK-Konzentrationen häufig erhöht

Überweisung:

- Zur Bestätigung der DMD-Diagnose und multidisziplinären Therapie

Modifiziert nach: Bushby K, et al.¹

KLINISCHE ZEICHEN UND MERKMALE DER DMD

BEOBACHTUNGEN, DIE AUF EINE MUSKELSCHWÄCHE HINWEISEN



Unvollständiger Lidschluss
(obere Gesichtsmuskeln)

Runzeln beeinträchtigt
(untere Gesichtsmuskeln)

Schwierigkeiten beim Heben des Kopfes aus der Bauchlage/dem Stand (Streck- und Beugemuskeln)

Steht vom Stuhl mit Hilfe der Arme auf (Hüftmuskeln)

Watschelnder Gang (Hüftmuskeln)

Knie werden beim Gehen überstreckt (Streckmuskeln des Knies)

Kann den Fuß beim Gehen nicht heben (vordere Muskellage des Beins)

Zehenspitzen Gang (Verkürzung der Achilles-Sehne)

Modifiziert nach: Amato AA und Brown RH.⁹

GOWERS-ZEICHEN

Kinder mit DMD zeigen häufig ein positives Gowers-Zeichen. Hierbei können Betroffene nur durch Abstützen der Hände an Boden bzw. Oberschenkeln in den Stand gelangen.¹⁰



BESTÄTIGUNG DER DIAGNOSE

Die Diagnose der DMD wird nach der Überweisung durch einen Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen gestellt, der das Kind klinisch beurteilen und die Ergebnisse der genetischen Untersuchung interpretieren kann.¹

MULTIPLEX-LIGATIONSABHÄNGIGE SONDENAMPLIFIZIERUNG (MLPA)

MLPA kann Deletionen und Duplikationen (große Mutationen) erkennen, die für ca. 75 % aller Mutationen verantwortlich sind.^{1,11} Sie ist jedoch nicht in der Lage, kleine Mutationen wie z. B. Nonsense-Mutationen zu erfassen. Das Fehlen einer Deletion oder Duplikation in der MLPA kann die Diagnose einer DMD weder bestätigen noch ausschließen.^{2,12}

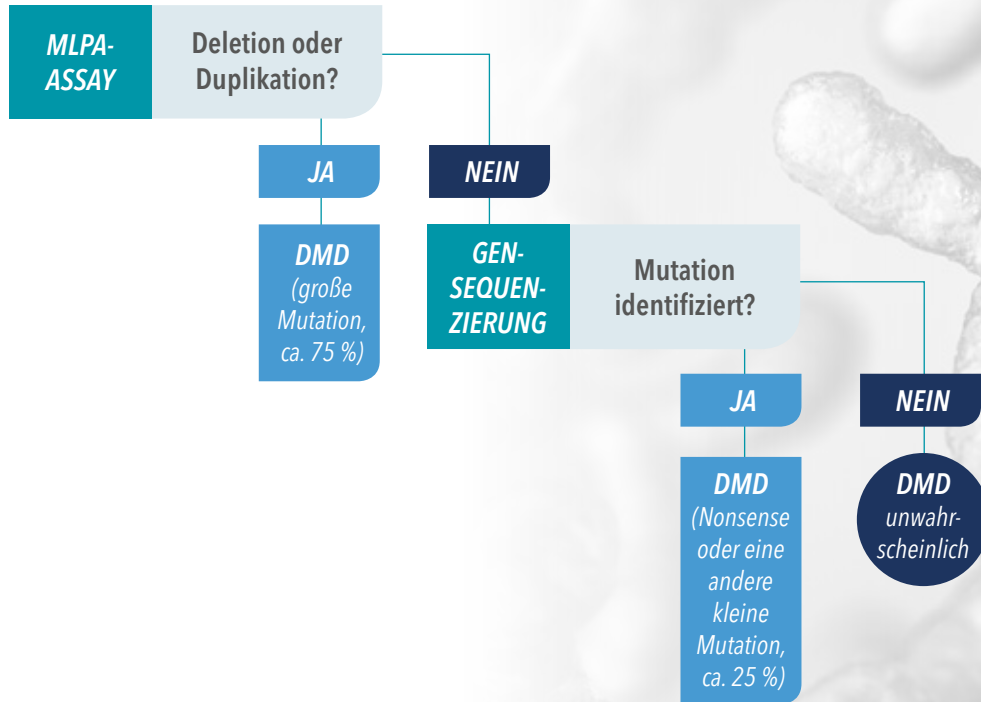
GENSEQUENZIERUNG

Die Sequenzierung des Dystrophin-Gens ist für die Detektion von kleinen Mutationen, also z. B. von Nonsense-Mutationen, erforderlich.^{1,2,11-13}

MUSKELBIOPSIE

Zum Nachweis des Vorhandenseins oder Fehlens von Dystrophin-Protein kann eine Muskelbiopsie durchgeführt werden. Die Muskelbiopsie macht jedoch die genetische Untersuchung nicht überflüssig. Sie ist nicht notwendig, wenn die Diagnose bereits durch eine genetische Untersuchung gesichert ist.¹

GEN-DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS



Modifiziert nach: Bushby K, et al.¹

DENKE AN MUSKEL, DENKE AN DMD

- M** MOTORISCHE MEILENSTEINE VERZÖGERT
- U** UNGEWÖHNLICHER GANG
- S** SPRACHVERZÖGERUNG
- K** KREATINKINASE-MESSUNG SO FRÜH WIE MÖGLICH
- E** EXPERTEN (NEUROPÄDIATER) AUFsuchen
- L** LEGE-ARTIS: FRÜHZEITIGE DIAGNOSE

Modifiziert nach: van Ruiten HJ, *et al.*⁴

Referenzen: 1. Bushby K, *et al.* Lancet Neurol. 2010;9:77-93. 2. Laing NG, *et al.* Clin Biochem Rev. 2011;32:129-134. 3. Merlini L, *et al.* Muscle Nerve. 2012;45:796-802. 4. Van Ruiten HJ, *et al.* Arch Dis Child. 2014;99:1074-1077. 5. Goemans N, *et al.* Eur Neurol Rev. 2014;9:78-82. 6. Garcia S, *et al.* Int J Med Sci. 2014;11:988-993. 7. Mohamed K, *et al.* Eur J Paediatr Neurol. 2000;4:219-223. 8. Essex C, Roper H. BMJ. 2000;323:37-38. 9. Amato AA and Brown RH Jr. Muscular Dystrophies

and other muscle diseases. In: Longo DL, Fauci AS, Kaspar DL, *et al.*, eds., Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Ed. Access Medicine McGraw-Hill. <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookId=331>. 10. Annexstad EJ, *et al.* Tidsskr Nor Laegeforen. 2014;134:1361-1364. 11. Kalman L, *et al.* J Mol Diagn. 2011;13:167-174. 12. Abbs S, *et al.* Neuromuscul Disord. 2010;20:422-427. 13. Dent KM, *et al.* Am J Med Genet. A 2005;134:295-298.

Dieses Dokument wurde von PTC Therapeutics als medizinischer Service erstellt.