

DER WEG ZUR DIAGNOSESTELLUNG EINER SLC16A2-MUTATION

Erleichterung und Sorge, Hoffnung und Angst

Alexander Lämmle, André Schaller, Nicola Rusca, Sandra Kurth, Claudia Salvisberg, Katharina Fuhrer Kradolfer, Corinne Wyder



Alexander Lämmle

«Wir sind froh, ist er ein so zufriedener, aufgestellter und hübscher Strahlemann. Uns freut sein Interesse an seiner Mitwelt und seine Willenskraft. Es gibt viele kleine Momente des Glücks im Alltag: Wenn er uns anlacht oder uns seine Freude zeigt, wenn ihn die Geschwister zum Lachen und Lautieren bringen, wenn er ganz vergnügt auf der Schaukel ist oder seinen Autos nachrobbt, wenn wir Spaziergänge als Familie draussen unternehmen, Kitzel- und Kuschemomente,...»

Einleitung

An unserer Klinik im Kinderspital wurde innerhalb eines Jahres bei drei männlichen Patienten dieselbe, äusserst seltene genetische Krankheit diagnostiziert. Zufall? Oder ist diese erst seit 2003 molekulargenetisch charakterisierte Krankheit eventuell gar nicht so selten wie allgemein angenommen¹⁻³? Seltene Krankheiten werden oft lange nicht erkannt, d.h. sie sind generell unterdiagnostiziert und die Inzidenz wird tendenziell unterschätzt. Die Leidtragenden sind in erster Linie die betroffenen Patientinnen und Patienten und deren Angehörige. In diesem Artikel ist es uns in erster Linie ein Anliegen aufzuzeigen, mit welchen Herausforderungen Menschen mit seltenen Krankheiten konfrontiert sind, welche Erfahrungen ihren Alltag prägen und wie wir, das Helfersystem, die bestmögliche Unterstützung sein können. Wir wollen den direkt Betroffenen auch das Wort geben. Mit den Eltern der erkrankten Kinder wurden Interviews mit mehrheitlich sehr persönlichen Fragen geführt. *Im Text fliessen die Antworten dieser Interviews in verschiedener Form immer wieder ein.*

Ein herzliches Dankeschön gilt den Eltern, die uns Einblicke in ihren Alltag gewähren und uns so offen und bereitwillig an ihren Erfahrungen teilhaben lassen. Die hier vorgestellte genetische Krankheit wirkt sich – wie jede schwere Erkrankung – auf das ganze Familiensystem aus und strukturiert den Alltag massgeblich. Es gilt, nebst der medizinischen Abklärung und Versorgung auch weitere unterstützende Angebote und eine umfassende, multidisziplinäre Begleitung zu gewährleisten.

Anamnese und Klinik

«Er war schon nach der Geburt ein sehr ruhiges und zufriedenes Baby. Da wir aber zuvor Zwillinge hatten, genossen wir dies eigentlich. Erst als er auch nach fünf Monaten kaum Bewegungsfreude zeigte, oft nur lag und schläfrig wirkte, kamen Zweifel. Er kam motorisch nicht in die Gänge und wollte sich bis neun Monate nicht drehen.»

Die Anamnese – auch wenn bei allen drei hier erwähnten männlichen Patienten verschieden und einzigartig – zeigte doch eindrucksvolle Parallelen. Es fie-

len von den ersten Lebenswochen spärliche Bewegungen der Extremitäten auf. Zudem hatten alle Patienten eine stark verminderte Kopfkontrolle, welche persistierte. Es zeigte sich eine im Verlauf immer deutlicher werdende generalisierte Entwicklungsverzögerung. Es kam eine Gedeihstörung hinzu mit fehlender Gewichtszunahme und vermehrtem Schwitzen. Schwer ertragbar für die Patienten und deren Eltern waren häufige nächtelange Schreiphasen mit opisthotoner Körperhaltung.

«Erstmals richtige Sorgen haben wir uns gemacht als unser Sohn drei Monate alt war und er hospitalisiert wurde für weitere Abklärungen. Er hat nicht mehr zugenommen und er hatte immer noch keine Kopfkontrolle. Bereits im Alter von einem Monat ist die eingeschränkte Kopfkontrolle in der Kinderarztpraxis aufgefallen. Im Spital wurde dann von einer allgemeinen muskulären Schwäche gesprochen und dass möglicherweise eine Krankheit vorliegen könnte. Das hat uns sehr beschäftigt und Angst gemacht.»

Laboruntersuchungen

Infektparameter inklusive Differentialblutbild waren unauffällig. Auch die «Screeninguntersuchungen» verschiedener Organsysteme (u.a. Leber, Herz und Niere) zeigten keine Auffälligkeiten. Die Schilddrüsenwerte lagen *nicht* im Referenzbereich: so zeigten sich erhöhte Werte für das freie T3 (Triiodthyronin) und erniedrigte Werte für das freie T4 (Thyroxin bzw. Tetraiodthyronin) sowie (hoch)normale Werte für das TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon). Zusammenfassend war diese «Schilddrüsenhormon-Konstellation» zwar auffällig, aber initial wurde diese scheinbar als nicht konklusiv betrachtet. Auffallend war ein wiederholt und stark erhöhtes Laktat bis zu 10 mmol/L (Ref. <1.5). Die Creatinkinase war jeweils normwertig. Die wiederholten Blutgasanalysen, die Elektrolyte und die Anionenlücke waren jeweils unauffällig. Auch weiterführende metabolische «Screening-Untersuchungen» wie das Aminosäurenprofil im Plasma oder die organischen Säuren im Urin (siehe diesbezüglich auch den Artikel von Johannes Häberle et al. in dieser Ausgabe der Paediatrica) zeigten keine wegweisenden Auffälligkeiten.

Differentialdiagnostische Überlegungen

«Erste Anlaufstelle und Einschätzung, ob weitere Abklärungen angezeigt sind oder ob sich die Entwicklung noch in der Norm befindet, war die Kinderarztpraxis. Besonders praktisch fanden wir, dass Kombitermine mit dem Kinderarzt und der Neuropädiaterin in der Praxis stattfinden konnten. Des Weiteren haben sie auch aufgezeigt, was es für mögliche Therapien- und Unterstützungsangebote gibt (z.B. Physiotherapie und Frühherziehung). Als erste Massnahme nebst den weiter-

Korrespondenz:
alexander.laemmle
@insel.ch

Fortbildung

laufenden Abklärungen, haben wir mit der Physiotherapie begonnen. Bei diesen wöchentlichen Terminen erhielten wir praktische Tipps, aufschlussreiche Infos zu (muskulärer) Hypotonie und die Behandlungen waren ermutigend. Ebenso erging es uns mit der Früherziehung. Wir erhielten wertvolle Inputs, Ideen für den Alltag und konnten auch von den Erfahrungen der Therapeutinnen z.B. auch bezüglich Invalideversicherung, Koordination unter Ärztinnen etc. profitieren».

Bei generalisiertem Entwicklungsrückstand, auffälliger Neurologie mit muskulärer Hypotonie, persistierend fehlender Kopfkontrolle, opisthotonen Krisen und intermittierend dystonem Bewegungsmuster, dachten wir differentialdiagnostisch in erster Linie an eine neurometabolische Krankheit, z.B. eine Mitochondriopathie, einen Pyruvatdehydrogenase-Komplex-Defekt, einen Neurotransmitterdefekt, ein unklares bzw. unbekanntes genetisches Syndrom. Deshalb erfolgten weiterführende diagnostische Untersuchungen -wie abschliessend aufgeführt und erläutert.

Weiterführende Untersuchungen

Es erfolgte (bei allen drei Patienten) eine Bildgebung mittels Schädel MRI inklusive Spektroskopie. Diese ergab strukturell-anatomisch keine markanten Auffälligkeiten. Alle Patienten wiesen aber eine deutliche Myelinisierungsstörung auf.

Beim ersten Patienten wurde bei Verdacht auf eine Mitochondriopathie (primärer oder sekundärer Genese) eine Haut- und Muskelbiopsie durchgeführt zur Analyse der Atemkettenenzyme und zur Bestimmung der Zellatmung⁴⁾. Diese Analysen sind zeitaufwändig und relativ anfällig auf prä-analytische Einflüsse. Faktoren also, welche die eigentliche Durchführung und/oder Interpretation der Analysen erschweren und/oder verunmöglichen können. Bei unserem Patienten konnte mittels Untersuchung der Muskelbiopsie hinsichtlich einer möglichen Mitochondriopathie ein primärer mitochondrialer Defekt als eher unwahrscheinlich klassifiziert werden⁴⁾. Anhand der biochemischen Untersuchung der Atemkettenenzyme in Haut- oder Muskelzellen kann aber kaum oder selten eine sichere Diagnose oder ein Ausschluss einer Mitochondriopathie gemacht werden. Deshalb haben wir parallel zu diesen Analysen ausführliche genetische Untersuchungen gemacht⁴⁾. Es erfolgte eine Untersuchung des Karyotyps (unauffällig, 46 Chromosomen, XY) und Chromosomenanlagestörungen und grössere Deletionen wurden mittels CGH-Array ausgeschlossen. Eine Trio-Exom-Untersuchung der Index-Patienten und jeweils beider Eltern ergab schliesslich eine Mutation im *SLC16A2*-Gen, welches auf dem X-Chromosom liegt und für den Monocarboxylattransporter 8 (MCT 8) kodiert^{1,3,5)}.

Diagnose

«Da die Abklärungen mehr als 16 Monate dauerten, war es einerseits zuerst eine Erleichterung endlich eine Diagnose zu haben. Wir hatten nun eine Erklärung, ein Krankheitsbild und Gott sei Dank auch eine Therapiemöglichkeit. Umgekehrt kamen aufgrund des Krankheitsbildes auch gewisse Hoffnungen ins Wanken und es machten sich mehr Sorgen über seine längerfristige Entwicklung breit».

Mutationen im *SLC16A2*-Gen haben einen Defekt

im MCT 8 zur Folge, welcher eine essentielle Rolle spielt für den Transport von Schilddrüsenhormonen über die Bluthirnschranke und für die Aufnahme dieser Hormone in bestimmte Neuronen⁵⁾. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine zentrale Hypothyreose und eine periphere Thyreotoxikose. Da die Rückkoppelungsmechanismen aufgrund des MCT 8-Defektes nicht mehr funktionieren, wird trotz peripher erhöhtem T3, das TSH nicht genügend supprimiert und folglich inadäquat viele Schilddrüsenhormone von der Schilddrüse in die Zirkulation abgegeben. Das peripher stark erhöhte T3 gelangt unabhängig von MCT 8 in die Zellen der peripheren Gewebe wie Leber, Herz, Muskeln, Niere etc. In den peripheren Geweben findet auch eine verstärkte Umwandlung von T4 in T3 durch eine kompensatorisch gesteigerte Aktivität der Deiodinidase statt.

«Die Diagnose wurde gestellt als unser Sohn 10 Monate alt war. Viele verschiedene Gefühle kamen da bei uns auf. Einerseits Erleichterung, dass man den Defekt gefunden hat verbunden mit der Hoffnung, dass man etwas tun kann. Angst gemacht hat, dass es ein seltener Defekt ist bei dem man noch nicht viel Erfahrung hat. Hoffnung wiederum haben wir gehabt, als wir über die Therapiemöglichkeit mit Triac informiert wurden⁶⁾. Es hat uns Sicherheit gegeben, dass es internationale MCT 8-Defekt-Experten in Rotterdam gibt und eine klinische Studie kürzlich veröffentlicht wurde^{5,6)}. Wichtig ist, dass alles genau dokumentiert wird. Wir hoffen auch, dass die Erkenntnisse dieser Studie auch anderweitig und für andere Kinder von Nutzen sein werden».

Therapie

Es gibt aktuell keine kausale Therapie. Die Therapie richtet sich nach den Behandlungsmöglichkeiten von verschiedenen Symptomen und bedarf eines multidisziplinären Teams (bestehend aus den Gebieten der Allgemein- und Praxispädiatrie, Stoffwechselmedizin, pädiatrische Endokrinologie, Neurologie, Gastroenterologie, Ernährungsberatung, Kardiologie, Pneumologie, Infektiologie, Physiotherapie, Rehabilitationsmedizin, Logopädie, Frühförderung, Sozialberatung, Spitalpharmazie, Rechtsdienst etc). Mit verschiedenen supportiven Massnahmen wird versucht, der generalisierten muskulären Hypotonie, Spastizität und der extrapyramidalen Bewegungsstörung entgegenzuwirken. Bei Gedeihstörung bedarf es einer Ernährungsberatung und oftmals einer Nahrungssondierung über eine Gastrostomie. Mehr als 20% der Betroffenen erleiden im Verlauf epileptische Anfälle, welche eine antiepileptische Therapie notwendig machen⁵⁾. Substitution mit Schilddrüsenhormonen bei MCT 8-Defekt während der Kindheit ist potentiell gefährlich und kontraindiziert aufgrund einer möglichen Zunahme der Dysthyreose.

Im 2019 wurden die Ergebnisse einer vielversprechenden, internationalen und multizentrischen klinischen Studie mit einem T3-Analog Triiodothyroacetic acid (Triac) veröffentlicht⁶⁾. Für weitere Informationen verweisen wir auf die Kurzzusammenfassung weiter unten im Text sowie auf die verschiedenen hier angegebenen Referenzen, insbesondere auf die oben erwähnte, herausragende klinische Studie von Groeneweg et al. am Erasmus Medical Center in Rotterdam.

Die drei Patienten an unserer Universitätsklinik für Kinderchirurgie und Kinderheilkunde am Inselspital in Bern werden mit Triac behandelt. Es handelt sich hierbei um eine experimentelle, in der Schweiz nicht zugelassene Therapie, für welche wir bei den zuständigen Behörden vorgängig eine Bewilligung einholen mussten und welche von der Invalidenversicherung bezahlt wird. Die drei Patienten wurden in ein sogenanntes «named patient program» eingeschlossen und werden analog zum bereits veröffentlichten Studienprotokoll und in enger Kollaboration mit den Experten in Rotterdam behandelt.

«Ich bin mir zu 100% sicher, dass die Therapie mit Triac etwas gebracht hat. Die Krämpfe (opisthotone Krisen mit stundenlangem Überstrecken) und Schmerzen haben aufgehört. Er lacht mehr und ist zufrieden und sein Allgemeinzustand ist besser. Die regelmässigen Blutentnahmen bedeuten einen grossen Aufwand. Mindestens ein oder zwei Erwachsene müssen jeweils in die Sprechstunde mitkommen. Man nimmt es auf sich, weil man das Beste möchte für den Kleinen».

«Bis jetzt sehen wir nur eine positive Entwicklung seit Beginn der Triac-Therapie. Allerdings ist es schwierig zu sagen, was genau auf Triac zurückzuführen ist. Wir sind einfach dankbar, dass er Fortschritte macht! Wir finden, dass seine Kraft und Ausdauer zunehmen, er mehr Geräusche von sich gibt und im Moment auch tolle Fortschritte bei der Vertikalisierung macht. Er ist sehr interessiert und sein Radius erweitert sich laufend. Die Termine am Inselspital Bern sind aufwändig und da die Blutentnahmen anfänglich auch nicht problemlos verliefen, auch recht kräftezehrend. Da die Termine eine gewisse Regelmässigkeit haben, kann immerhin die Betreuung der Geschwister gut organisiert werden».

Monocarboxylattransporter-8-Defekt

Monocarboxylattransporter 8 (MCT 8) ist ein spezifischer Schilddrüsenhormontransporter, der essentiell ist für den Transport von T3 und T4 in verschiedene Gewebe wie das Gehirn¹⁾. Mutationen im Gen, welches für den MCT 8 kodiert (SLC16A2-Gen auf dem Chromosom Xq13.2), verursachen einen MCT 8-Defekt, auch als Allan Herndon Dudley Syndrom bekannt. Die geschätzte Prävalenz ist etwa 1 in 70'000 männlicher Individuen⁵⁾. Betroffene Kinder weisen typischerweise einen generalisierten Entwicklungsrückstand auf und eine Gedeihstörung ab den ersten Lebenswochen. Der MCT 8-Defekt ist durch schwere neurokognitive und motorische Einschränkungen aufgrund der zentralen Hypothyreose charakterisiert. Die chronische periphere Thyreotoxikose (periphere Überversorgung mit

Schilddrüsenhormonen) hat breit gefächerte und teils schwerwiegende Konsequenzen (u.a. schwere Gedeihstörung, Exikkose, Herzrhythmusstörungen), welche nicht konventionell mit Antithyreotika behandelt werden können. 2019 zeigte eine internationale, multizentrische klinische Studie, dass die Behandlung mit Triiodoacetic acid (Triac) einen positiven Einfluss auf die periphere Thyreotoxikose hat und dass bei frühem Therapiebeginn möglicherweise auch eine Verbesserung der Neurokognition erzielt werden kann⁶⁾.

Take home message für die Allgemeinpädiatrie

Bei männlichen Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern mit generalisiertem Entwicklungsrückstand, muskulärer Hypotonie, fehlender Kopfkontrolle oder dystonem Bewegungsmuster mit eingeschränkter Neurokognition sollte differentialdiagnostisch immer an einen MCT 8-Defekt gedacht werden. Laborchemisch einfach zu bestimmen und nahezu pathognomonisch sind erhöhte T3 und erniedrigte T4-Spiegel bei (hoch)normalem TSH. Bei Schilddrüsenwerten, welche auf einen MCT 8-Defekt hinweisen könnten, sollte eine Überweisung der Patienten in ein (hierfür spezialisiertes) Zentrum erfolgen und eine genetische Bestätigungsdiagnostik erfolgen. Bei betroffenen Patienten sollte im Rahmen von klinischen Studien so früh wie möglich mit einer Substitutionstherapie mit Triac begonnen werden.

References

- 1) Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003;278:40128-40135.
- 2) Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004;364:1435-1437.
- 3) Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004;74:168-175.
- 4) Hertig D, Felser A, Diserens G, Kurth S, Vermathen P, Nuoffer JM. Selective galactose culture condition reveals distinct metabolic signatures in pyruvate dehydrogenase and complex I deficient human skin fibroblasts. *Metabolomics* 2019;15:32.
- 5) Groeneweg S, van Geest FS, Abaci A, Alcántud A, Ambegaonkar GP, Armour CM, et al. Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:594-605.
- 6) Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:695-706.

Autoren

Dr. med. Alexander Lämmle, Interdisziplinäres Stoffwechselteam Universitätsinstitut für Klinische Chemie und Abteilung für pädiatrische Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel, Bern
 PD Dr. med. André Schaller, Universitätsklinik für Humangenetik, Inselspital Bern
 Nicola Rusca, Universitätsklinik für Humangenetik, Inselspital Bern
 Sandra Kurth, Universitäts-Institut für Klinische Chemie Inselspital, Bern
 Claudia Salvisberg, Universitätsklinik für Kinderchirurgie und Kinderheilkunde, Inselspital Bern
 Dr. med. Katharina Fuhrer Kradofer, Neuropädiatrie, Kinderarztpraxis mit Herz, Bern
 Dr. med. Corinne Wyder, KurWerk, Medizinisches Zentrum, Kinder- und Jugendmedizin, Burgdorf

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.