

Beitrag zur Kortikoidmyopathie im Kindesalter

von

E. SIEGERT, H.-J. HÄNTZSCHEL, K. DIETEL, W. VOIGT

Kinderklinik und Nervenklinik des Bezirkskrankenhauses
Karl-Marx-Stadt

Eingegangen 6. Dezember 1980

Anhand von 6 klinischen Beobachtungen werden die Probleme der Pathogenese, von Diagnostik, Verlauf und der Vermeidbarkeit der Kortikoidmyopathie diskutiert. Klinik und EMG stellen wichtige diagnostische Kriterien; muskelspezifische Enzymveränderungen wurden nicht registriert. Einschränkung des Einsatzes von Dexamethason und Triamcinolon und die Therapie mit Depot-ACTH sind Möglichkeiten der Weiterführung einer notwendigen Kortikoidtherapie.

Als Folge von Medikamenten wurden in den letzten Jahren verschiedene Störungen der Muskeln beobachtet. Für diese symptomatischen Myopathien ist die Muskelschwäche ein Leitsymptom, weniger häufig treten krampfartige Erscheinungen auf. Die Anwendung von Glukokortikoiden dürfte im Kindesalter augenblicklich die häufigste Ursache derartiger Veränderungen sein, da sie für viele Krankheiten im Sinne einer entzündungshemmenden Basistherapie Anwendung finden.

Bereits 1932 hat Cushing in der Erstbeschreibung des nach ihm benannten Krankheitsbildes darauf hingewiesen, daß in der Hälfte der Fälle eine Muskelschwäche durch den Überschuß an Glukokortikoiden besteht. Die ersten Beschreibungen iatrogener Myopathien im Verlaufe einer Behandlung mit Glukokortikoiden stammen aus den 60'er Jahren [2]. Eine Häufung der Beschreibung von Korti-

koidmyopathien trat nach Einführung von in 9- α -Stellung fluorierten Steroiden in die Behandlung auf, so bei Verwendung des Triamcinolons, Dexamethasons und Betamethasons. Besonders unter Triamcinolon zeigten sich vermehrt Myopathien. Williams [10] prägte 1959 den Begriff der Triamcinolon-Myopathie. Unter einer Kortikoidmyopathie versteht man eine symmetrische Schwäche der körpernahen Extremitätenmuskeln sowie des Schulter- und Beckengürtels, die mit umschriebenen makro- und mikroskopischen Atrophien einhergeht.

Wir beobachteten 6 Kinder mit einer Kortikoidmyopathie im Alter zwischen 8—14 Jahren. Die eine Steroidbehandlung bedingenden Krankheiten gliedern sich wie folgt auf:

- 1 Mädchen mit juveniler Rheumatooidarthritis
- 1 Junge mit Lupus erythematodes visceralis,

- 2 Patienten (Junge und Mädchen) mit chronischer Glomerulonephritis und kortikoidresistentem nephrotischen Syndrom,
 1 Mädchen mit chronischer Glomerulonephritis und primär kortikoidsensiblen, sekundär kortikoidresistentem nephrotischem Syndrom,
 1 Junge mit kortikoidabhängigem nephrotischen Syndrom.

H. S., 7⁷/₁₂ jähriges Mädchen. Familienanamnese: Keine Nierenerkrankung nachweisbar. Eigenanamnese: Im August 1975 Beobachtung von Ödemen der Augenlider und des Gesichts. Stationäre Aufnahme in die Kinderklinik wegen eines nephrotischen Syndroms mit Gesichts- und prätibialen Ödemen und großer Proteinurie von 20–35 g Eiweiß pro die, im Urinsediment granulierte und hyaline Zylinder, deutliche Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie.

Beginn einer Kortikosteroidtherapie mit Prednisolon 60 mg/m². Es bildete sich eine typische Kortikoidabhängigkeit heraus, die im späteren Verlauf in eine Kortikoidresistenz überging. Wegen der Kortikoidabhängigkeit Gabe von Prednisolon in wechselnder Dosierung über die Dauer von 5 Monaten. Übergang auf Dexamethason bis maximal 8 mg/m². Nach 2 Monaten Dexamethasontherapie mit erfolgreichem Einfluß auf die Proteinurie klagte das Mädchen über zunehmende Schmerzen und sich verstärkende Kraftlosigkeit der Finger bzw. Arme. Neurologisch normaler

Befund. EMG-Befund auf dem klinischen Höhepunkt der Muskelschwäche: generalisierte myopathische Störung. Serumenzymbefund: SGOT, SGPT, CPK, Aldolase, LDH einschließlich Isoenzymmuster im Normbereich. Nach Erkennen der Kortikoidmyopathie, Übergang auf eine Depot-ACTH-Therapie bei anfänglich notwendiger Kombination mit geringer Restdosis Dexamethason. Innerhalb von 14 Tagen nach Therapieumstellung kam es zur raschen klinischen Besserung der Myopathie. Kontrolle des EMG nach 5 Monaten: deutliche Veränderungen im Sinne einer generalisierten myogenen Störung.

Nachuntersuchung 1979: normaler Befund des EMG, klinisch Muskelfunktion ohne Störungen, normales Enzymmuster.

In der Folgezeit bildete sich eine kortikoidresistente chronische Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom heraus, die therapeutisch auch durch Zytostatika, Thiosemikarbazon und Indomethazin nicht beeinflussbar ist.

Bei 4 Patienten entstand die Myopathie unter Dexamethason mit durchschnittlich 10 mg/m² KO, bei dem 1. und 6. Patienten unter Prednisolon bis maximal 60 mg/m² KO. Bis auf ein Kind hatten alle dexamethasonbehandelten Patienten eine Vortherapie mit Prednisolon bis maximal 60–80 mg/m² KO erhalten. Die Behandlungsdauer betrug für die gesamte Kortikosteroidtherapie in unterschiedlicher Dosis und Therapieform (kontinuierlich, zirkadian, inter-

mittierend, bevorzugt alternierend) zwischen 7 Wochen und 11 Monaten (Ausnahme Lupus erythematodes), im Durchschnitt 3 Monate.

Die Diagnose stellten wir — aufmerksam gemacht durch Literaturmitteilungen — vorwiegend anhand des klinischen Bildes und des EMG-Befundes. Hauptsymptom war eine Kraftlosigkeit an den oberen Extremitäten, einem Patienten fielen wiederholt Gegenstände aus der Hand, ein anderer klagte über Schmerzen in den Fingern, einer über feinschlägigen Tremor an den Händen und bei einem Kind (Glomerulonephritis mit kortikoidresistentem nephrotischem Syndrom) wurde eine Muskelatrophie im Bereich der unteren Extremitäten beobachtet. Die Patientin mit juveniler Rheumatoidarthritis entwickelte einen Watschelgang und konnte keine Treppen mehr steigen. Die biochemischen Untersuchungen (SGOT, SGPT, Aldolase, CPK, LDH mit Isoenzymen) erbrachten Normalbefunde.

Die EMG-Ableitung erfolgte mit konzentrischen Nadelektroden aus mehreren Muskeln des klinisch am deutlichsten betroffenen Bereiches: Schwerpunkt meist an den unteren Extremitäten und rumpfnah.

Im akuten Stadium fanden sich vermehrte Polyphasie, Spannungserniedrigung und Verkürzung der Willkürpotentiale. Spontan- bzw. vermehrte Insertionsaktivität war nur in einem Falle nachweisbar. Es zeigten sich, abgesehen von einem neuromyogenen Mischbild, typische Muster einer generalisierten primär myopathischen Störung.

Eine Muskelbiopsie wurde bei keinem Patienten durchgeführt. Nach der Diagnosestellung der Kortikoidmyopathie beschrieben wir erfolgreich als Ausweg in allen dexamethasonbehandelten Fällen das Absetzen des Dexamethasons, in 2 Fällen den Übergang auf eine Depot-ACTH-Therapie, in 2 Fällen den Übergang auf eine zytostatische Therapie und in einem Fall reduzierten wir drastisch die Kortikosteroiddosis. 1979 wurden 4 Patienten — ein Patient starb inzwischen unter der chronischen Hämodialyse an einer Herzdekompensation — nachuntersucht. Klinisch zeigten alle normale Muskelstäten und regelrechte biochemische Befunde. Im EMG fanden sich in 3 Fällen noch mäßig starke myogene Störungen, nur bei einem Patienten wurde ein normaler EMG-Befund registriert.

DISKUSSION

Der Entstehungsmechanismus der Kortikoidmyopathie ist nicht geklärt [4, 8]. Eine Rolle spielt sicher die katabole Wirkung der Kortikosteroide, wobei es bei den 9- α -fluorierten Präparaten zu einer besonders ausgeprägten Störung der Stickstoffbilanz kommt [1]. Eine toxische Wirkung des Fluors ist wegen der geringen Mengen auszuschließen, ebenso ein Defizit an Kalium, da K-Substitutionsversuche keinen Erfolg zeigten. Die lichtmikroskopischen Befunde sind häufig gering und degenerativer Natur [3], histochemische Untersuchungen erbrachten intrazelluläre

Verminderungen von Kalium, Kreatinin, Phosphokreatin und ATP [9]. Elektronenmikroskopisch wurden Veränderungen besonders in den Mitochondrien nachgewiesen [5].

Die Häufigkeit der Kortikoidmyopathie wird in der Literatur zwischen 2 und 20% der Fälle mit Langzeittherapie angegeben, wobei in manchen Statistiken diese Kortikosteroidnebenwirkung gar nicht als Komplikation erwähnt wird [5]. Als Hauptverursacher kommen an erster Stelle das Triamcinolon — das in unserem Bereich nur in den seltensten Fällen zur Langzeittherapie verwendet wurde —, an 2. Stelle das Dexamethason — wie durch die beschriebenen Fälle gezeigt —, aber auch das Prednisolon in Frage. Entscheidend für die Entstehung einer Myopathie ist neben dem Präparat die Behandlungsdauer und die Dosishöhe. Allerdings ist die äquivalente Triamcinolon-Dosis, die eine Myopathie in kürzester Zeit hervorruft, gegenüber dem Dexamethason und Prednisolon deutlich niedriger.

Auswege in der Depot-ACTH-Therapie, der Abkehr von den in 9- α -Stellung fluorierten Präparaten, die Reduzierung der Kortikosteroiddosis und letztlich die Umstellung auf andere Therapieformen — wie zytostatische Therapie — sind bereits an unseren Patienten aufgezeigt.

Das klinische Erscheinungsbild der Kortikoidmyopathie ist reversibel, die Zeitdauer schwankt zwischen durchschnittlich 3 Monaten bei vollständigem Absetzen der Steroidtherapie, 4 Monaten bei Wechsel auf ein

nichtfluorhaltiges Präparat und 7 Monaten bei lediglicher Dosisreduktion der Steroide. Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen die Muskelschwäche bei Fehlen von neurologischen Ausfällen.

Es werden in erster Linie symmetrisch die großen Streckermuskeln befallen; die Muskelschwäche entwickelte sich langsam und schmerzlos. Stürze ohne ersichtlichen Grund, Fallenlassen von Gegenständen, erschwertes Aufrichten aus dem Liegen und Sitzen, Watschelgang, erschwertes Kämmen und Treppensteigen können Alarmsymptome sein.

Schwierig ist die Diagnosestellung bei Kollagenosen, die von vornherein mit einer Myopathie bzw. Polymyositis einhergehen können. Gemäß der allgemeingültigen Erkenntnis, daß aus bioelektrischer Sicht ätiologische Hinweise nicht möglich sind, waren auch in unserem Untersuchungsmaterial bestimmte qualitative Veränderungen, die speziell für eine Kortikoidmyopathie sprechen könnten, nicht herauszufinden. In diesem Falle kann uns der Verlauf zum Ausschluß von myositischen Erkrankungen und diffusen Gefäßprozessen die Muskelbiopsie zur Diagnose bringen.

Die Kortikoidmyopathie ist eine Folgeerscheinung der Therapie mit Kortikosteroiden, die man kennen und beachten muß. Die allgemeine Tendenz der Kortikosteroidtherapie zur verkürzten Anwendungszeit, zur alternierenden Therapie des Prednisolons und zur Einschränkung des Einsatzes von Triamcinolon und Dexamethason zur Langzeittherapie helfen,

die Kortikoidmyopathie zu verhindern. So haben auch wir in den letzten 3 Jahren kein ausgeprägtes Bild der Kortikoidmyopathie mehr gesehen.

LITERATUR

1. BECKMANN, R., OSTEN, V. V.: Therapeutische Möglichkeiten bei progressiver Muskeldystrophie, Dtsch. med. Wschr. **91**, 108 (1966).
2. BRAUN, S., AUREL, M., COSTE, F., DELBARRE, F.: La myopathie des corticoides. Sem. Hôp. Paris **41**, 1717 (1965).
3. HEINTZ, R.: Erkrankungen durch Arzneimittel, 1. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966, S. 340.
4. KAESER, H. E., KOCHER, R.: Iatrogene Muskelsymptome und Myopathien, Ther. Umsch. **3**, 387 (1970).
5. KAISER, H., HOCHHAUSER, W.: Nil nocere! Kortikoid-Myopathie, Münch. med. Wschr. **114**, 269 (1972).
6. LANGOHR, H. D.: Myopathie unter Medikamentenauswirkung. Dtsch. Wed. Wschr. **100**, 372 (1975).
7. MAYER, K.: Zur Differentialdiagnose der Myopathien. Therapiewoche **21**, 3450 (1971).
8. PALITZSCH, P., Systematik der praktischen Pädiatrie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979, S. 527.
9. SATOYOSHI, E., In: Int. Congress of Muscle Diseases 1969, Excerpta med. Amsterdam 1969
10. WILLIAMS, R. S., Triamcinolone myopathy. *Lancet* **1**: 698 (1959).

Dr. E. SIEGERT

Pf. 64.

DDR-9075 Karl-Marx-Stadt