

Die Okulopharyngeale Muskeldystrophie

Wolfram Kreß (1,2), H. Porschke (3), Tiemo Grimm (1), Clemens R. Müller (2)

- 1 Abt. für Medizinische Genetik,
Würzburg
- 2 Institut für Humangenetik,
Würzburg
- 3 Neurologische Universitätsklinik,
Kiel

Zusammenfassung

Die okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD) ist eine seltene spätmanifestierende Myopathie, die autosomal dominant vererbt wird. Leitsymptome sind eine bilaterale Ptosis, Schluckstörungen und eine langsam progrediente Schwäche der Gesichts- und Gliedergürtelmuskulatur. Die zugrundeliegende genetische Ursache ist die Expansion eines kurzen GCG-Repeats im ersten Exon des Poly(A)-bindenden-Protein 2-Gens. Es kodiert für ein Polyalanin-Peptid am N-terminalen Ende des Proteins. Bisher gibt es keinen Hinweis auf Heterogenität. Der Nachweis der GCG-Repeatexpansion ist ein einfacher und sehr sicherer Test zur Abgrenzung der OPMD von anderen Muskeldystrophien des Erwachsenenalters.

Schlüsselwörter

Muskeldystrophie, Ptosis, Dysphagie, kleine Repeatexpansion

Summary

Oculopharyngeal muscular dystrophy

The Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) is a rare late onset autosomal dominant myopathy with dysphagia, bilateral ptosis and a slowly progressive weakness of facial and limb girdle muscles. Expansion of a small GCG repeat in the first exon of the polyA-binding protein 2 gene (PABP2), coding for a stretch of alanine residues, is the underlying genetic defect. There is no hint for heterogeneity. Testing this expansion is more reliable than the examination of a muscle biopsy or electrophysiological measurements.

Keywords

Muscular dystrophy, ptosis, dysphagia, small repeat expansion

Klinik und Differentialdiagnose

Die Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD, OMIM #164300) ist bei den spätmanifestierenden Muskeldystrophien des Erwachsenenalters einzuordnen und durch die typischen Manifestationsorte, äußere Augenmuskulatur und Pharynx, relativ einfach abzugrenzen. Die Klassifizierung der sehr heterogenen Gruppe spätbeginnender Myopathien ist im übrigen sehr schwierig bis unmöglich, falls die Beckersche Muskeldystrophie und eine Myotone Muskeldystrophie ausgeschlossen wurde.

Klinisch ist die OPMD durch die folgenden Symptome charakterisiert: durch das Leitsymptom einer bilateralen Ptose der Augenlider, Schluckstörungen (Dysphagie) und die Schwäche und Verschmächtigung der Gesichtsmuskulatur, sowie von Muskeln im Oberschenkel- und Schultergürtelbereich. Der Prozess ist langsam fortschreitend und beginnt meist jenseits des 45. Lebensjahres (1). Wegen der geringen Progredienz liegt die Lebenserwartung im normalen Bereich. Der Herzmuskel ist in der Regel nicht beteiligt. Weder EEG- noch NMR-Untersuchungen zeigen eine Beteiligung des

Anzeige

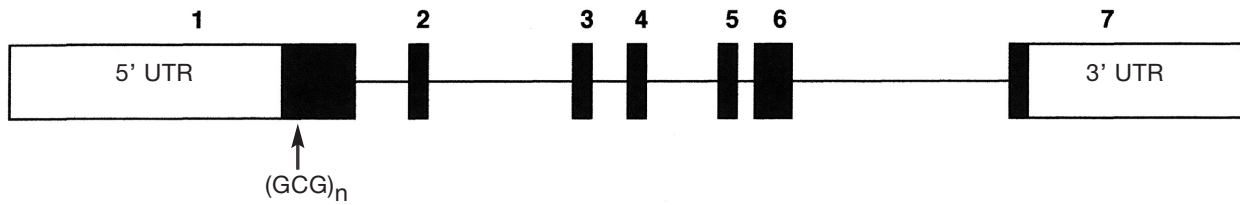


Abb 1
Genomische Struktur des menschlichen PABP2-Gens (6 kb) (nach Brais B et al 1998)

Tab 1
Verteilung der Repeatgröße bei deutschen Patienten

(GCG) _n Repeatzahl	8	9	10	11	12	13
unabhängige Fälle	2	4	15	2	1	3

ZNS. Die CK-Werte im Serum liegen entweder im hohen Normbereich oder sind leicht erhöht (bis ca. 300U/l). Einige Autoren postulieren milde klinische und elektro-physiologische Zeichen einer distalen sym-metrischen Neuropathie (2). Das EMG der befallenen Gliedergürtelmuskulatur zeigt keine Spontanaktivität und nur milde myopathische Veränderungen, und die Routine-Histologie von Muskelbiopsien ist uncharakteristisch. In einem Teil der Zellkerne in den Skelettmuskelfasern sind elektronenmikroskopisch intranukleäre Filamente zu erkennen (10 nm Durchmesser). Diese Filamente sind spezifisch für die OPMD (3). Wie sie gebildet werden und welche Bedeutung sie für den Pathomechanismus haben, ist auch nach der Entdeckung des Gens weiterhin ungeklärt. Falls durch die Familienanamnese nicht ein autosomal dominanter Erbgang bestätigt wird, gibt es zwei wichtige Differentialdiagnosen: die Masthonia gravis und eine mitochondriale Myopathie, z.B. das Kearns-Sayre-Syndrom. Obwohl abnorme Mitochondrien in Muskelbiopsien von OPMD Patienten beobachtet wurden (4), konnten weder biochemische Defekte in der Atmungskette gemessen noch Mutationen in der mtDNA gefunden werden (2).

Genetik

Die Vererbung ist klar autosomal dominant mit vollständiger Penetranz in späten Lebensjahren. Die Hauptzahl der Fälle und Familien wurden aus dem französischen Teil Kanadas berichtet, ihre Abstammung ist auf wenige französische Einwanderer zurückzuführen

gen (5). Davon unabhängige Berichte über die OPMD gibt es aus mehr als zwanzig Ländern (6), einschließlich deutscher Patienten (7,8). Der Genlocus für die OPMD wurde auf Chromosom 14q11.2-q13 in der Genregion des α - und β -Myosins, schwere Kette (MYH7) durch Kopplungsanalysen in den frankokanadischen Familien gefunden (5). In zwei großen Familien aus Norddeutschland und Bayern konnten wir dieses Ergebnis bestätigen und eine Heterogenität der OPMD in anderen Populationen als der frankokanadischen ist unwahrscheinlich (9). Die Genregion für die OPMD wurde durch flankierende polymorphe Marker schließlich auf eine Größe von 350 kb (0,26M) eingengt. 25 kodierende Genbereiche lagen nach einer cDNA-Selektion in dieser Kandidatenregion, u.a. auch das Poly(A)-bindende-Protein2-Gen (PABP2) (10). Es erwies sich als das bevorzugte Kandidaten-Gen, da die chromosomale Position stimmte, die mRNA in der Skelettmuskulatur hoch exprimiert wird und das Protein exklusiv im Zellkern lokalisiert ist, wo es als ein Faktor der mRNA-Polyadenylierung wirkt. Das PABP2-Gen besteht aus 7 Exons, wobei sowohl Exon 1 als auch das terminale Exon 7 einen großen nicht-translatierten Abschnitt besitzt (Abb 1). Exon 1 ist außerdem sehr GC-reich, es enthält N-terminal eine (GCG)₆-Triplet-Repeatsequenz, die für die ersten 6 Alaninreste eines (Ala)₁₀-Homopolypeptids kodieren. Dieses kurze Triplet-Repeat zeigt bei OPMD-Patienten eine Expansion auf 8-14 GCGs. Das (GCG)₇-Allel, das in der franko-kanadischen Bevölkerung heterozygot von 2% der Bevölkerung

getragen wird und im homozygoten Zustand die „autosomal rezessive“ OPMD hervorruft, konnten wir in der deutschen Bevölkerung nicht entdecken und scheint, falls überhaupt vorhanden, sehr selten zu sein; dazu wurden mehr als 200 Chromosomen von Kontrollpersonen untersucht.

Diagnostik

Durch den Nachweis der Expansion des GCG-Minirepeats im 1. Exon des PABP2-Gens bei OPMD-Patienten steht ein einfacher sehr spezifischer Test zur Verfügung, der die relativ unsicheren elektrophysiologischen Messungen und eine Muskelbiopsie ersetzt. In beiden von uns durch Kopplungsanalyse untersuchten großen Familien zeigen die Patienten neben dem normalen (GCG)₆-Allel ein expandiertes (GCG)₁₀-Allel. Es scheint keine gemeinsamen Vorfahren zu geben, denn die familiären Haplotypen der eng gekoppelte STR-Marker sind verschieden. Die Expansion wird von Generation zu Generation stabil weitervererbt. In der relativ kurzen Zeit von eineinhalb Jahren wurden von uns mehr als 20 unabhängige neue Patienten diagnostiziert. Alle Patienten hatten die Familiengeschichte einer erblichen Myopathie meist über mehrere Generationen. Die Vergrößerung des expandierten Allels zeigte eine Häufung bei zehn und elf GCGs (Tab 1), (GCG)₁₃ war das größte Allel.

Abbildung 2 zeigt die gelelektrophoretische Auftrennung unterschiedlich großer Allele. Eine Korrelation zwischen der Repeatgröße und der Schwere bzw. dem Beginn der Krank-

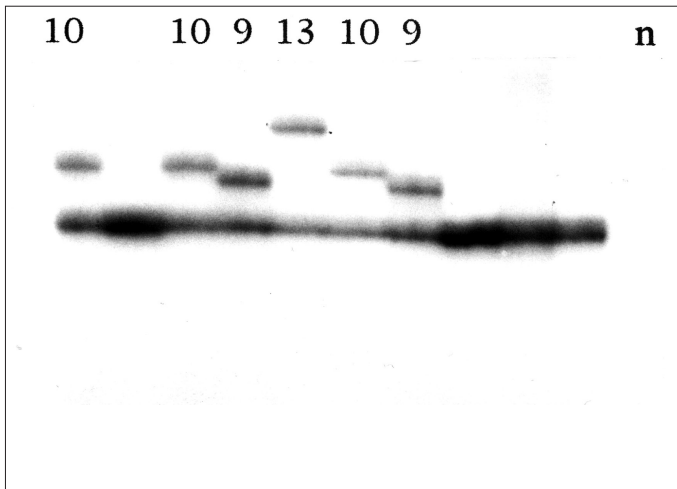


Abb 2
Verschiedene (GCG)_n-Expansionen neben dem Normalallel (GCG)₆ nach der Auftrennung im Sequenzgel

heit, wie bei vielen anderen Tripletrepeat-Erkrankungen beobachtet, ist zumindest bei der Zahl der von uns untersuchten Patienten nicht erkennbar. Schon in den beiden großen deutschen Familien ist die intrafamiliäre Varianz größer als die Varianz zwischen zwei nicht verwandten Patienten mit unterschiedlichen GCG-Repeats. Immerhin gibt es bei zwei Patienten mit einem (GCG)₁₃- Allel Hinweise auf neurogene Läsionen (S. Kellermann, Leipzig, private Mitteilung), so daß wir es bei der OPMD in ihrer ausgeprägtesten Form möglicherweise mit einer oligosystemischen Erkrankung zu tun haben.

Fazit

Die OPMD ist die erste erbliche Erkrankung, die durch die Expansion eines Minirepeats (GCG) verursacht wird, das meiotisch stabil ist. Die Funktion der Alanin-Homopolypeptid-Domäne im PABP2-Gen ist noch nicht verstanden. Ob es sich bei den intranukleären Filamenten in den Zellkernen von Muskelfasern um Aggregationen des mutierten PABP2-Proteins handelt, muß noch gezeigt werden. Der diagnostische Nachweis der GCG-Repeat-Expansion ersetzt die Muskel-

biopsie und elektrophysiologische Messungen. Auch prädiktive Tests werden ermöglicht. Die Häufigkeit der OPMD erscheint weitaus höher, als aufgrund der spärlichen Berichte bisher angenommen wurde. Eine größere Anzahl von Patienten wird es uns erlauben, Inzidenz bzw. Prävalenz der OPMD in der deutschen Bevölkerung zu schätzen. Da bisher keine Neumutationen gefunden wurden, prüfen wir gerade die mögliche Existenz mehrerer Founder. Schluckstörungen, eine leichte Ptose und Muskelschwäche der Extremitäten sind auch Symptome des Alterns, vielleicht ein Hinweis dafür, daß der Regelkreislauf, in den das PABP2-Gen eingebunden ist, durch den Alterungsprozeß gestört wird.

Literatur

1. Victor M, Hayes R, Adams RD (1962) Oculopharyngeal muscular dystrophy. A familial disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. *N Eng J Med* 267:1267-1272.
2. Porschke H, Kress W, Reichmann H, Goebel HH, Grimm T (1997) Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) and carnitine deficiency in a northern German family. *Neurom Disorders* 7(suppl 1):57-62.
3. Tomé FMS, Fardeau M (1980) Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neurol* 49:85-87.

4. Pratt MF, Meyers PK (1986) Oculopharyngeal muscular dystrophy: Recent ultrastructural evidence for mitochondrial abnormalities. *Laryngoscope* 96:368-373.

5. Brais B, Xie X-G, Sanson M, Morgan K, Weissenbach J, Korczyn AD, Blumen SC, Fardeau M, Tomé FMS, Bouchard J-P, Rouleau GA (1995) The oculopharyngeal muscular dystrophy locus maps on the region of the cardiac alpha and beta myosin heavy chain genes on chromosome 14q11.2-q13. *Hum Mol Genet* 4:429-434.

6. Tomé FMS, Fardeau M. Oculopharyngeal muscular dystrophy (1994) In: Engel GA, Franzini-Armstrong C (eds) *Myology*, 2nd ed 1233-1241, Mc Graw-Hill Inc, New York.

7. Klostermann W, Wessel K, Reusche E, Kessel C, Kömpf D (1990) Okulopharyngeale Muskeldystrophie. *Nervenarzt* 61:351-355.

8. Engelhardt A, Böhm B, Claus D, Rott HD, Neundörfer B (1989) Bericht über eine Großfamilie mit okulopharyngealer Muskeldystrophie. In: Fischer PA, Bagns H, Enzensberger W (eds) *Verh Dtsch Ges Neurol* 5:888, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.

9. Kress W et al (1998) No evidence for heterogeneity in oculopharyngeal muscular dystrophy. *J of Med Gen* 35:613-614.

10. Brais B et al (1998) Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Gen* 18:164-167.

Korrespondenzadresse

Dr. Wolfgang Kress, Institut für Humangenetik, Biozentrum, Am Hubland, D-97074 Würzburg
Tel +49 (0) 931 888 4064, Fax +49 (0) 931 888 4069, wkress@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Anzeige