

# Proximale myotone Myopathie (PROMM)

Kenneth Ricker

Neurologische Universitätsklinik  
Würzburg

## Zusammenfassung

Zu der neu sich etablierenden Gruppe der multisystemischen myotonen Krankheiten gehören bis jetzt die myotone Dystrophie (DM1, Mrb. Steinert), die myotone Dystrophie Typ 2 (DM2) und die proximale myotone Myopathie (PROMM). Kürzlich ließ sich zeigen, daß ein Teil der PROMM Familien zu einem Locus auf Chromosom 3q koppelt, welcher zuerst bei der DM2 entdeckt worden war. Daraus ergibt sich, daß das PROMM Syndrom genetisch heterogen ist. Bei DM2 und einem Teil des PROMM Syndroms dürfte es sich um genetisch identische Krankheiten handeln.

## Schlüsselwörter

Myotone Dystrophie, Proximale myotone Myopathie, Myotonie, multisystemische myotone Krankheiten, Repeat-Vergrößerung

## Summary

*Proximal myotonic myopathy*

*Members of the emerging group of multisystem myotonic disorders are so far myotonic dystrophy (DM1, Steinert's disease), myotonic dystrophy type 2 (DM2) and proximal myotonic myopathy (PROMM). Recently, it was shown that in a number of PROMM families the disease mapped to the DM 2 locus on chromosome 3q. Due to the fact that not all families map to 3q it can be concluded that PROMM is genetically heterogeneous. Furthermore, DM2 and part of the PROMM syndrome may be genetically identical disorders.*

## Keywords

*Myotonic dystrophy, proximal myotonic myopathy, myotonia, multisystemic myotonic disorders, repeat enlargement*

## Einleitung

Als „Myotonie“ wird eine Funktionsstörung der Skelettmuskelfasern bezeichnet: Nach einer Muskelkontraktion ist die Erschlaffung verzögert. Daraus kann klinisch eine myotone Muskelsteife resultieren. Im Elektromyogramm finden sich „myotone Serien“. Krankheiten mit Myotonie sind genetisch bedingt. Sie werden in zwei sehr unterschiedliche Gruppen geteilt:

I. Ionenkanalmyotonien (muskulärer Chloridkanal: Myotonia congenita; Natriumkanal: Paramyotonie u.a.). Die entsprechenden Gene werden ausschließlich im Skelettmuskel exprimiert. Es handelt sich um Punktmutationen und Deletionen.

II. Dominante multisystemische myotone Krankheiten. Dazu gehören bis jetzt die myotone Dystrophie (DM1, Mrb. Steinert), die myotone Dystrophie Typ 2 (DM2) und die proximale myotone Myopathie (PROMM). Diese Krankheiten zeigen sich vordergründig als Muskelkrankheiten mit distal oder/und proximal lokalisierter Schwäche. Es können aber verschiedenste Organe und Systeme betroffen sein. Die Pathomechanismen sind äußerst komplex und werden bisher nur teilweise verstanden.

## Klinik

Die myotone Dystrophie ist seit dem Beginn unseres Jahrhunderts bekannt. Die Zahl der Veröffentlichungen zu dieser Krankheit ist fast unübersehbar. Ein Meilenstein war 1992 die Entdeckung der pathologischen Vermehrung der CTG Repeats auf Chromo-

**Tab 1**  
Befunde bei 206 Patienten von 70 PROMM Familien

Schwäche	66%
Distale Schwäche	5%
Ptosis	6%
Temporale Atrophie	7%
Klinische Myotonie	56%
EMG Myotonie	89%
Cataract	50%
Cataract < 50 Jahre	28%
Schmerzen	42%
Aktionstremor	32%
Faszikulationen	17%
Kardiale Störungen	12%
Hypogonadismus	5%
Cerebrale MRI abnorme weiße Substanz	5% ?
CK Erhöhung	67%
g-GT Erhöhung	55%

Abkürzungen  
MRT: Magnetresonanztomographie  
CK: Kreatin Kinase

**Tab 2**  
Multisystemische myotone Krankheiten

Phänotyp	Chromosom	Repeat
DM1 Myotone Dystrophie Steinert	19q	CTG
DM2 Proximale Myotone Myopathie	3q	?
DM3 ?	?	?

mosom 19q (Übersicht Groenen et al. 1998). Damit stand dem Kliniker ein relativ sicherer molekulargenetischer Ja/Nein-Test zum Nachweis zur Verfügung. Einzelnen Klinikern waren aber schon früher Patienten mit „atypischer myotoner Dystrophie“ aufgefallen. Nun zeigte sich, daß diese Patienten normale CTG Repeats am Genort der DM1 hatten. Eine Kopplung der Krankheit in diesen Familien zum Genort der DM1 ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Damit entfiel die anfängliche Vorstellung, daß in diesen Fällen die myotone Dystrophie statt durch CTG Repeatvermehrung durch Punktmutationen verursacht sein könnte. Klinisch finden sich gleichartige Hauptsymptome bei PROMM wie bei der myotonen Dystrophie: Myotonie, Muskelschwäche und Cataract. Trotzdem ist das klinische Bild teilweise so abweichend, daß bei einigen Patienten überhaupt nicht an DM1 gedacht wird. Dazu tragen besonders die ganz überwiegend proximale beinbetonte Lokalisation der Schwäche, die klinisch oft fehlende Myotonie (nur im EMG vorhanden), die episodischen Muskelschmerzen und der unauffällige mentale Status bei. Die eigenständige Krankheitsbezeichnung PROMM sollte deshalb für Ärzte und Patienten hilfreich sein (Ricker et al. 1994, 1995; Meola et al. 1996; Udd et al. 1997; Moxley 1998; Philipps et al 1998).

**Epidemiologie**

Nach meinem persönlichen Eindruck könnte die Häufigkeit von PROMM in Deutschland möglicherweise der Häufigkeit der myotonen Dystrophie (Inzidenz 1:8000) entsprechen. Auch sind

aus vielen europäischen Ländern und Nordamerika Familien mit PROMM beschrieben worden (bisher nicht aus Südamerika, Afrika, Asien, Japan).

**Genetik, Heterogenität**

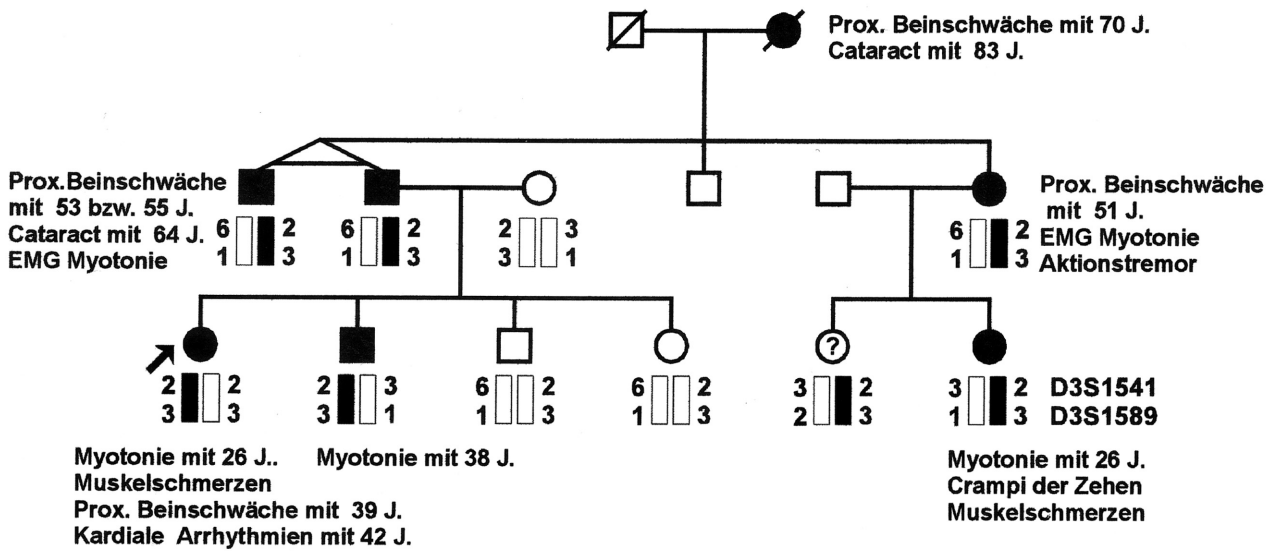
Die Krankheit wird autosomal dominant vererbt. Bis jetzt (Februar 1999) waren 18 unserer über 70 deutschen PROMM Familien für eine Kopplungsanalyse geeignet. Bei 14 Familien koppelte die Krankheit zu dem kürzlich von Ranum et al. entdeckten Genort auf Chromosom 3q (Ranum et al. 1998; Ricker et al. 1999). Bei vier weiteren Familien ließ sich diese Kopplung nicht wahrscheinlich machen. Die Familien haben einen identischen klinischen Phänotyp. Man kann also davon ausgehen, daß es für PROMM noch mindestens einen weiteren, bis jetzt unbekanntem Genort gibt (Meola et al. 1999). Die beschriebene große Minnesota Familie, DM2, soll deutlicher ausgeprägte distale Schwäche haben (Day et al. 1999). An dieser Familie wurde der 3q Genlocus entdeckt. Wahrscheinlich handelt es sich bei DM2 und einem Teil der Familien mit PROMM Syndrom um allelische Heterogenität.

**Klinisches Bild**

Einen charakteristischen Stammbaum einer PROMM Familie (zu Chromosom 3q gekoppelt), zeigt die Abb 1. Die Beschwerden in Generation I wurden von Familie und Hausarzt als „altersbedingt“ angesehen. Dabei ist im Einzelfall tatsächlich nicht zu entscheiden, ob eine Cataract im höheren Alter ein Hinweis auf PROMM oder eine „Alterscataract“ ist. Die betroffenen

Geschwister der Generation II hatten eine erhebliche proximale Bein-schwäche. Sie konnten sich nicht allein aus dem Knien in den Stand bringen und mußten sich auf der Treppe am Geländer hochziehen. Dies wurde aber als „Arthrose“ bzw. „Durchblutungsstörungen“ angesehen. Eine familiäre Erkrankung kam erst in die Diskussion, als bei III/1 mit 45 Jahren ein Elektromyogramm durchgeführt wurde, welches myotone Serien zeigte. Beim Betrachten des Stammbaums entsteht der Eindruck, daß eine Antizipation vorliegen könnte. Doch ließ sich Antizipation bei PROMM bisher weder eindeutig nachweisen noch ausschließen.

Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Symptome bei über 200 PROMM Patienten, die ich mit freundlicher Unterstützung vieler Kollegen untersuchen konnte. Oft geschah dies durch Hausbesuche in der Wohnung der Familien. Dabei dokumentierte ich das klinische Bild mit einer Videokamera und benutzte ein tragbares EMG-Gerät. Die Tabelle zeigt deutlich den multisystemischen Charakter von PROMM. Im Gegensatz zu DM1 findet sich kaum eine distale Schwäche (Hände oder Füße). Das Gesicht, welches bei DM1 so charakteristisch verändert sein kann (Ptose, temporale Atrophie, hängender Unterkiefer), ist bei PROMM nicht beeinträchtigt. Es fehlen schwerwiegende mentale Veränderungen, die bei DM1 häufig sind. Bisher haben wir keinen Fall von kongenitaler PROMM finden können. Die Patienten haben zeitweilig unangenehme Schmerzen oder Mißempfin-



**Abb 1**  
Klinische Symptome in einer PROMM Familie, welche zum DM2 Genort auf Chromosom 3q gekoppelt ist. In dieser Familie scheint Antizipation vorzuliegen. Dargestellt sind auch die Haplotypen auf Chromosom 3q (D3S1541, D3S1589).

dungen in den Beinmuskeln, auch eine Druckschmerzhaftigkeit der Muskeln. Die Muskelbiopsie zeigt vermehrt intern gelegene Kerne in den Fasern und einzelne hochgradige Faseratrophien. Das histologische Bild mit myopathischen und neuropathischen Veränderungen ist ein weiterer Hinweis auf die multisystemische Natur von PROMM. Die Muskelbiopsie dient im wesentlichen dem Ausschluß anderer Krankheiten bei diagnostischer Unsicherheit.

**Diagnostik**

Am einzelnen Patienten kann die Diagnose PROMM gelegentlich schwierig sein. Manchmal handelt es sich um eine jüngere Person, bei welcher leichte myotone Steife aufgetreten ist und das EMG myotone Serien gezeigt hat (z.B. Abb 1, Patient III/2). Die Kreatinkinase und die g-GT im Serum können deutlich erhöht sein. Mit dem Nachweis normaler CTG Repeats auf Chromosom 19 läßt sich eine myotone Dystrophie ausschließen. Doch wie geht es dann weiter? Mutationsnachweise für die Ionenkanalmyotonien gibt es routinemäßig nicht und klinische Expertise ist für diese selteneren Krankheiten oft unsicher. Helfen kann z.Zt da nur eine sorgfältige neurologische Untersuchung der Familienangehörigen.

**Pathogenese**

Die Pathomechanismen sind bislang unbekannt. Mit der zu erwartenden Entdeckung des verursachenden Gens wird sich zeigen, ob PROMM zu den Repeat-Krankheiten gehört. Die Pathogenese der DM1 wird bis jetzt noch nicht bzw. nur teilweise verstan-

den. Als Forschungsmodell könnten DM2 und PROMM auch für das Verständnis der myotonen Dystrophie hilfreich sein (Tab 2).

**Therapie und Beratung**

Therapeutische Maßnahmen können sich nur auf Teilbeschwerden richten; z.B. kardiologische Behandlung bei Rhythmusstörungen, notwendige Cataractoperationen, Vermeidung depolarisierender Muskelrelaxantien bei Narkose. Antimyotone Substanzen wie Mexiletin sind unnötig und kardial gefährlich. Die Familienberatung ist schwierig. Einerseits ist die Diagnose PROMM nicht ganz so schwerwiegend wie es leider oft bei der Diagnose myotone Dystrophie der Fall ist. Andererseits wissen wir bisher nicht sicher, ob es nicht doch einmal kongenital geschädigte Kinder bei PROMM geben könnte oder in welchem Ausmaß sich eine auch bei PROMM evtl. mögliche Antizipation auf die Kindergeneration auswirken kann.

**Literatur**

Day JW, Roelofs R, Leroy B, Pech I, Benzow K, Ranum LPW (1999) Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromusc Disord* 9: 19-27

Groenen P, Wieringa B (1998) Expanding complexity in myotonic dystrophy. *BioEssays* 20: 901-912

Meola G, Sansone V, Skradski S, Ptacek L (1996) A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies. *Neuromusc Disord* 6: 143-150

Meola G, Udd B, Sansone V, Ptacek L, Lee D, Krahe R, (1999) Dominant multi-system proximal myotonic myopathic syndromes: clinical and ge-

netic heterogeneity in three families. *Neurology* 52: A95, Suppl 2

Moxley RT III (1998) 54th ENMC International Workshop: PROMM (proximal myotonic myopathies) and other proximal myotonic syndromes. *Neuromusc Disord* 8: 508-518

Philips MF, Rogers MT, Barnetson R, Braun C, Harley HG, Myring J, Stevens D, Wiles CM, Harper PS (1998) PROMM: the expanding phenotype. A family with proximal myopathy, myotonia and deafness. *Neuromusc Disord* 8: 439-446

Ranum LPW, Rasmussen P., Benzow KA, Koop MD, Day J (1998) Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus (DM2). *Nat Genet* 19: 196-198

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT (1994) Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 44: 1448-1452

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Speich N, Reiners K, Schneider C, Moxley RT III, (1995) Proximal myotonic myopathy. Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 52: 25-31

Ricker K, Grimm T, Koch MC, Schneider C, Kress W, Reimers CD, Schulte-Mattler W, Mueller-Myhsok B, Toyka KV, Mueller CR (1999) Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q. *Neurology* 52: 170-171

Udd B, Krahe R, Wallgren-Pettersson C, Falck B, Kalimo H (1997) Proximal myotonic dystrophy - a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? *Neuromusc Disord* 7: 217-228

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Kenneth Ricker  
Universitätsprofessor i.R.  
An der Lehmgrube 9  
D-97234 Reichenberg  
Tel +49 (0)931 69 232  
Fax +49 (0)931 69 267  
kenneth.ricker@t-online.de