

S. Lutz<sup>1</sup> · B. Stiegler<sup>1</sup> · W. Kress<sup>2</sup> · M. von der Hagen<sup>3</sup> · U. Schara<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Zentrum für Kinderheilkunde, Universität Essen

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

<sup>3</sup> Abteilung Neuropädiatrie, Technische Universität Dresden

# Kongenitale Strukturmyopathien

## Eine Übersicht

### Definition der kongenitalen Strukturmyopathien

Kongenitale Strukturmyopathien zeigen ein variables Spektrum von Symptomen, das für den einzelnen Subtyp nicht spezifisch ist. Sie sind gekennzeichnet durch und werden eingeteilt nach den morphologischen Strukturauffälligkeiten (teilweise nur in der Elektronenmikroskopie sichtbar) in der Muskelzelle bzw. -faser: nemaline Stäbchen, Cores, „bodies“ und zentralständige Kerne [8]. Klinisch sind sie langsam oder gar nicht progredient, nur selten zeigt sich ein stürmischer klinischer Verlauf. Hinweise auf eine kongenitale Strukturmyopathie sind: verminderte Kindsbewegungen in utero, eine generalisierte postnatale Muskelparalyse und muskuläre Schwäche bis hin zum „floppy infant“-Syndrom, häufig verbunden mit einer respiratorischen Insuffizienz, Saugschwäche, Schluckstörungen und kongenitalen Kontrakturen. Der Kreatinkinasewert (CK-Wert) im Serum ist häufig normal oder nur leicht erhöht.

Es handelt sich um sehr seltene Erkrankungen; für die kongenitalen Strukturmyopathien wird eine Inzidenz von 0,06:1000 Lebendgeborene angenommen, respektive 1/10 aller neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter [5].

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ergibt sich aus den beteiligten Genen und deren Funktion. Die nemalinen Myopa-

thien werden durch Störungen von Proteinen des kontraktilen Apparates verursacht. Die zentronukleären Myopathien beinhalten Reifungsstörungen der Muskelfasern, die Gene kodieren für Signaltransduktionsproteine. Den Core-Myopathien liegen Mutationen im Ryanodinrezeptor oder im Selenoprotein N1 zugrunde. Schwierigkeiten ergeben sich dadurch, dass verschiedene Gene gleiche morphologische Bilder hervorrufen können („genetic splitting“), z. B. wird der zelluläre Phänotyp der nemalinen Stäbchen durch Mutationen in mindestens 6 Genen verursacht.

### Diagnostisches Vorgehen

Bei Verdacht auf Vorliegen einer kongenitalen Strukturmyopathie hat sich folgendes Schema bewährt:

1. Anamnese inklusive Schwangerschafts- und Familienanamnese
2. Ausführlicher klinischer Befund
3. Ausschluss von Infektionen, zerebralen Blutungen und Fehlbildungen, Intoxikationen, Medikamenteneinfluss, metabolischen Störungen, syndromalen Erkrankungen (u. a. Prader-Willi-Syndrom) und Störungen der neuromuskulären Transmission (kongenitale myasthene Syndrome)
4. Elektrophysiologische Abklärung (Differenzialdiagnose spinale Muskelatrophien)

5. Kardiologische Untersuchungen [EKG (Elektrokardiogramm), Echokardiographie] [4]
6. Augenärztlicher Befund mit der Frage nach einer Katarakt (Differenzialdiagnose kongenitale myotone Dystrophie)
7. Bestimmung von CK (Kreatinkinase), GOT (Glutamat-Oxalazetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), LDH (Laktatdehydrogenase)
8. Myosonographie und evtl. muskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) [9]
9. MRT/Sonographie des Gehirns zum Ausschluss struktureller Auffälligkeiten (dadurch möglicherweise Abgrenzung zu bestimmten Formen der kongenitalen Muskeldystrophien mit Hirnfehlbildungen, z. B. beim Walker-Warburg-Syndrom)
10. Bei begründetem klinischem Verdacht Muskelbiopsie und histologische sowie elektronenmikroskopische Aufarbeitung
11. Veranlassung möglichst gezielter genetischer Analysen

Im Folgenden werden die häufigsten kongenitalen Strukturmyopathien erläutert.

## Nemaline Myopathie

Die Erkrankung ist benannt nach den nemalinen Stäbchen („nemaline rods“), Ablagerungen von Proteinen des Sarkomers.

### Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild ist charakterisiert durch generalisierte Muskelschwäche mit Einbeziehung der faszialen Muskulatur und Ptosis, unter Bevorzugung der proximalen Extremitäten- sowie der Atemmuskulatur (■ **Abb. 1a**). Die kongenitalen Formen zeigen oft Symptome der Arthrogryposis multiplex congenita und eine Skoliose oder Versteifung der Wirbelsäule. Nur selten sind eine Kardiomyopathie und Lähmung der äußeren Augenmuskeln vorhanden.

Die Erkrankung verläuft bei juvenilem Beginn oft statisch, allerdings bestimmt sehr häufig die Ateminsuffizienz den weiteren Verlauf. Laborchemisch findet sich keine oder nur eine milde CK-Erhöhung; wie bei anderen Strukturmyopathien ist das EMG (Elektromyogramm) myopathisch.

In der Muskelbiopsie zeigen sich bei schweren Fällen bereits in den histologischen Routinefärbungen lichtmikroskopisch die typischen und namensgebenden nemalinen Stäbchen. Die Schwere der Erkrankung korreliert nicht mit der Anzahl und Größe der Ablagerungen.

Elektronenmikroskopisch scheinen die „rods“ (häufiger Bestandteil  $\alpha$ -Aktinin) von der Z-Linie der Muskelfaser auszugehen (■ **Abb. 1b**). Bei den schweren neonatalen Formen sind sie manchmal innerhalb des Zellkerns zu finden.

### Genetik

Die nemaline Myopathie hat eine geschätzte Inzidenz von 0,2:1000 und folgt einem autosomal-dominanten oder autosomal-rezessiven Erbgang.

Bisher kennt man 6 die Krankheit verursachende Gendefekte und einen Genort auf Chromosom 15q (NEM 1–7) [12] (■ **Tab. 1**). Die Proteine sind alle Bestandteile der dünnen Filamente des kontraktilen Apparates der Muskelzelle.

medgen 2009 · 21:316–321 DOI 10.1007/s11825-009-0181-8  
© Springer Verlag 2009

S. Lutz · B. Stiegler · W. Kress · M. von der Hagen · U. Schara  
**Kongenitale Strukturmyopathien. Eine Übersicht**

### Zusammenfassung

Bei den kongenitalen Strukturmyopathien handelt es sich um eine heterogene Gruppe seltener erblicher Myopathien, die durch charakteristische licht- oder elektronenmikroskopisch sichtbare morphologische Einschlüsse oder Umlagerungen von Zellorganellen in der Muskelfaser der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet sind. Die ersten Symptome werden in der Regel bereits bei der Geburt und/oder im Kindesalter, seltener mit einer milderer Symptomatik im Erwachsenenalter manifest. Der Verlauf ist in der Regel nur langsam progredient, sehr selten rasch fortschreitend. Die kongenitalen Strukturmyopathien werden derzeit nach histologischen, immunhistologischen, ultrastrukturellen und auch molekulargenetischen

Gesichtspunkten eingeteilt. Eine wachsende Zahl von Gendefekten wird für die Muskelveränderungen verantwortlich gemacht, wobei sowohl die phänotypische Variabilität bei Mutationen im gleichen Gen als auch die genetische Heterogenität bei ähnlichem Phänotyp zu berücksichtigen sind. Zu den häufigsten Formen gehören die nemaline Myopathie, die Core-Myopathien, die zentronukleären Myopathien sowie die kongenitale Fasertypendisproportion.

### Schlüsselwörter

Kongenitale Strukturmyopathie · Nemaline Myopathie · Central-Core-Myopathie · Myotubuläre Myopathie · Kongenitale Fasertypendisproportion

## Congenital myopathies. An overview

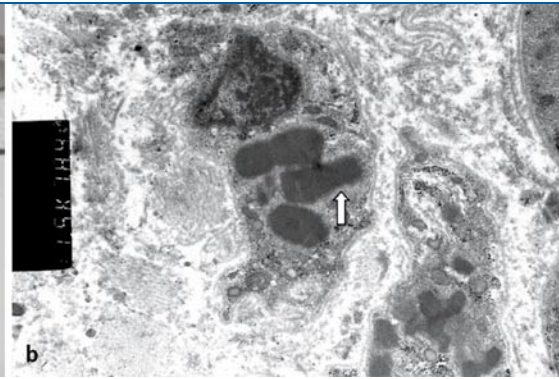
### Abstract

Congenital myopathies are a heterogeneous group of rare neuromuscular disorders, sometimes presenting as floppy infant syndrome but generally progressing slowly. They usually begin at birth or in childhood, rarely in adulthood. Congenital myopathies are classified according to their histological, immunohistological, and ultrastructural pattern and the underlying genetic defect. A growing number of causative genes have been identified in the last years. Several

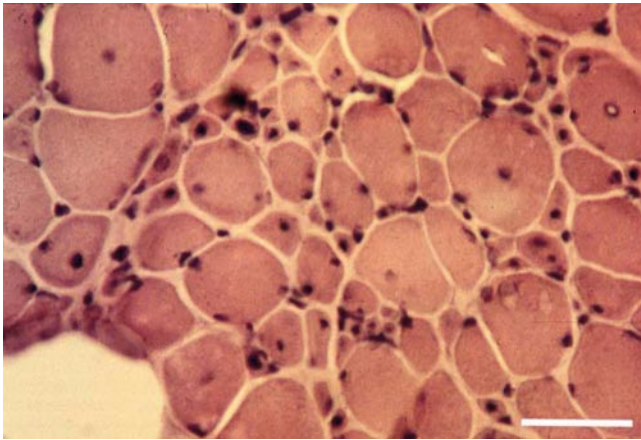
congenital myopathies reveal a remarkable phenotypic overlap. The most common congenital myopathies are the nemaline myopathies, core myopathies, centronuclear myopathies, and congenital fibre-type disproportion.

### Keywords

Congenital myopathies · Nemaline myopathy · Central core disease · Myotubular myopathy · Congenital fibre-type disproportion



**Abb. 1** ◀ 2 1/2 Jahre altes Mädchen mit nemaliner Myopathie, **a** auffallend schmale hypomimische Fazies mit zeltförmiger Oberlippe, Tracheostoma, **b** Muskelbiopsie; elektronenmikroskopisch deutlich nachweisbare „rods“ (Pfeil)



**Abb. 2** ◀ Muskelbiopsie eines Patienten mit myotubulärer Myopathie, abgerundete Muskelfasern mit Faserkaliberschwankungen und zentral liegenden Kernen, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 200:1

## Diagnostik

Die klinischen Symptome variieren zwischen einer milden Muskelschwäche und -hypotonie insbesondere der axialen Muskulatur, verzögerter motorischer Entwicklung ohne deutliche Progredienz und teilweise sogar erfreulicher Verbesserung während der Kindheit bis hin zu schweren Verläufen mit intrauteriner Akinesie. In der Regel zeigen sich typische Zeichen der Erkrankung bereits in der Neonatalzeit. Die proximale Muskulatur ist vorwiegend betroffen. Eine milde faciale Muskelschwäche kann vorhanden sein, eine Ptosis findet sich meist nicht. Selten finden sich eine Beteiligung der äußeren Augenmuskeln, Schluckstörungen und eine respiratorische Insuffizienz [3]. Die Muskeleigenreflexe sind oft auch im Krankheitsverlauf noch gut auslösbar. Eine sekundäre Beteiligung des Knochen- und Bandapparates folgt fast unausweichlich und führt zu einer frühen Skoliose, Brustwanddeformitäten, Fußdeformitäten, Hüftluxationen und Kontrakturen. Bei gelegentlichen asymptomatischen Formen der CCD klagen die erwachsenen Patienten oft nur über Muskelschmerzen.

Laborchemisch zeigen sich häufig normale CK-Werte, allerdings ist auch eine Erhöhung bis auf das 5-Fache der Norm möglich [3]. Magnetresonanztomographisch stellen sich Muskeln selektiv betroffen dar und erlauben oft schon auf diesem Wege eine Differenzialdiagnose. Im EMG können sich ein unauffälliger Befund ebenso wie ein myopathisches Bild mit niedrigen Amplituden und polyphasischen Entladungen zeigen.

In der Muskelbiopsie sind mikroskopisch eine Prädominanz der Typ-1-Fasern

Heterozygote Mutationen im *NEB*-Gen (etwa 50%) und *ACTA1*-Gen (etwa 20%) stellen die häufigsten Ursachen dar. Die mehr als 90 beschriebenen Mutationen im *ACTA1*-Gen sind gleichmäßig über das ganze Gen verteilt und stellen fast ausnahmslos individuelle Missense-Mutationen dar, die sich autosomal-dominant vererben. Vor allem bei schweren Verläufen handelt es sich vorwiegend um autosomal-dominante Neumutationen.

Seltene Varianten der klassischen nemalinen Myopathie sind die Aktinmyopathie und die kongenitale Fasertypen-disproportion.

Das F-Aktin bindende und stabilisierende riesige Nebulin existiert in vielen Spleißvarianten, die gewebe- und entwicklungspezifisch auftreten. Es ist aus wiederkehrenden Aminosäuremodulen aufgebaut. Ausreichend definiert ist nur die kurze Spleißvariante mit 148 Exons. Wegen der Größe des Gens (180–200 Exons) sind bisher nur etwa 60 Mutationen bekannt, die für einen milden autosomal-rezessiven Phänotyp der nemalinen Myopathie stehen.

*TPM2*-, *TPM3*- und *TNNT1*-Gen-Mutationen sind insgesamt sehr selten und nur für 5–10% der Fälle verantwortlich. *TNNT1*-Mutationen rufen eine autosomal-rezessive, letal verlaufende nemaline Myopathie in der Amish-Population hervor, *CFL2*-Mutationen wurden bisher nur im Vorderen Orient beschrieben (Überblicken bei [2, 3, 6, 8, 12]).

## Core-Myopathien

Die Central-Core-Myopathie (CCD, „central core disease“) ist durch große, zentral oder exzentrisch gelegene, umschriebene Sarkomerläsionen gekennzeichnet, die sich infolge fehlender Mitochondrien in oxidativen Enzymfärbungen der Muskelbiopsie durch substratdefekte Cores bemerkbar machen. Die Verteilung und Ausdehnung/Größe der Cores ist sehr variabel (Entwicklung erst im Verlauf der Erkrankung möglich), und die phänotypisch-klinische Überlappung zu Myopathien mit multiplen Cores (Multiminicore-Myopathie) ist breit.

mit zentralständigen Cores zu sehen, elektronenmikroskopisch teilweise eine Verdichtung von Myofibrillen und eine lokale Verminderung oder Fehlen von Mitochondrien. In den oxidativen Färbereaktionen [NADH (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hydrogen), SDH (Sukzinatdehydrogenase), COX (Cytochrom-c-Oxidase)] zeigen sich zentrale oder multiple Regionen (Cores) unterschiedlicher Ausdehnung mit deutlich reduzierten Enzymaktivitäten.

## Genetik

Die CCD wird autosomal-dominant vererbt und mehrheitlich durch eine heterozygote Mutation im Ryanodinrezeptorgen (*RYR1*-Gen) verursacht. Bis zu 10% Neumutationen werden berichtet. Das sehr große *RYR1*-Gen besteht genomisch aus 106 Exons und kodiert für ein Protein mit 5038 Aminosäuren, das als Tetramer vorliegt. Es gibt einen Mutations-Hot-Spot für die autosomal-dominante CCD am 3'-Ende des Gens (Exons 95, 100, 101, 104). Bei den allermeisten Mutationen handelt es sich um Missense-Mutationen, die spezifische Domänen des Rezeptors lahmlegen. Stoppmutationen kommen nicht vor. Funktionell ist *RYR1* der Kalziumkanal des sarkoplasmatischen Retikulums, der den getriggerten Ausstrom von Kalzium in die Muskelzelle regelt. Für einige der CCD-Mutationen gibt es funktionelle Hinweise, dass der Kanal undicht wird und ein stetiger geringer Kalziumausstrom stattfindet. CCD wird als allelische Erkrankung für die Disposition zur malignen Hyperthermie (MH) verstanden. Die Aufklärung über die Vermeidung von Triggerstoffen im Rahmen von Narkosen (Inhalationsanästhetika, Muskelrelaxanzien) ist deshalb sehr wichtig, Patienten mit einer CCD sollten einen Narkosepass mit sich führen.

Schwere Formen (bis zum „floppy infant“-Syndrom) einer kongenitalen Myopathie mit Cores (u. a. Multiminicore-Myopathie) werden autosomal-rezessiv vererbt und zeigen 2 Mutationen im *RYR1*-Gen, die häufig nicht in den Mutations-Hot-Spots liegen. Neuerdings konnte auch gezeigt werden, dass eine rezessive Keimbahnmutation genügt, wenn

**Tab. 1 Bekannte Gene, die eine nemaline Myopathie hervorrufen**

Gen	OMIM#	Genort	Funktionalität	Exons <sup>a</sup>	Analytik	Erbgang
<i>ACTA1</i>	102610	1q42.1	Dünnes Filament	6	Sequenzierung	Autosomal-dominant, autosomal-rezessiv
<i>NEB</i>	161650	2q22	Sarkomer	148	Sequenzierung	Autosomal-rezessiv
<i>TPM2</i>	190990	9p13.2	Dünnes Filament	9	Sequenzierung	Autosomal-dominant
<i>TPM3</i>	191030	1q22	Dünnes Filament	10	Sequenzierung	Autosomal-dominant, autosomal-rezessiv
<i>TNNT1</i>	191041	19q13.4	Dünnes Filament	13	Sequenzierung	Autosomal-rezessiv (Amish)
<i>CFL2</i>	601443	14q12	Aktin modulierend	4	Sequenzierung	Autosomal-rezessiv
?	609273	15q	?	?		Autosomal-dominant

<sup>a</sup>Kodierende Exons *ACTA1* α-Aktin der Skelettmuskulatur, *CFL2* Cofilin 2, *NEB* Nebulin, *TNNT1* Muskeltroponin, *TPM2* β-Tropomyosin, *TPM3* α-Tropomyosin

**Tab. 2 Bekannte Gene, die eine zentronukleäre Myopathie verursachen**

Gen	OMIM#	Genort	Funktionalität	Exons <sup>a</sup>	Analytik	Erbgang
<i>MTM1</i>	300415	Xq28	Phosphatase	14	Sequenzierung, MLPA	X-chromosomal-rezessiv
<i>DNM2</i>	602378	19p13.2	GTPase	22	Sequenzierung, Hot Spot	Autosomal-dominant
<i>BIN1</i>	601248	2q14	Signaltransduktion	20?	Sequenzierung	Autosomal-rezessiv

<sup>a</sup>Kodierende Exons *BIN1*-Gen Amphiphysin-2-Gen, *DNM2*-Gen Dynamin-2-Gen, *MLPA* „multiplex ligation-dependent probe amplification“, *MTM1*-Gen Myotubularingen

das materne *RYR1*-Allel im Muskelgewebe durch epigenetische Mechanismen abgeschaltet ist [13].

Das Selenoprotein N<sub>1</sub> (*SEPN1*-Gen) ist für eine Gruppe autosomal-rezessiver Myopathien verantwortlich, die die Multiminicore-Erkrankung, eine Rigid-Spine-Muskeldystrophie und eine Form der Fasertypendisproportion einschließen. Das klinische Bild ist homogener als bei Patienten mit *RYR1*-Mutationen und grenzt sich durch die Symptome fehlende kindliche Kopfkontrolle, eine frühe Versteifung der Wirbelsäule („rigid spine“), Schwäche der Atemmuskulatur sowie Gedeihstörungen ab [11]. Das *SEPN1*-Gen besteht aus 13 kodierenden Exons mit einem zusätzlichen steuernden Element am 3'-Ende (SECIS-Element), das den Einbau von Selenocystein an der richtigen Position regelt. Die individuellen Mutationen sind über das ganze Gen verstreut, ohne klaren Hinweis auf eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Über die Funktion des Proteins im Muskel ist wenig bekannt; Myoblastenzellkul-

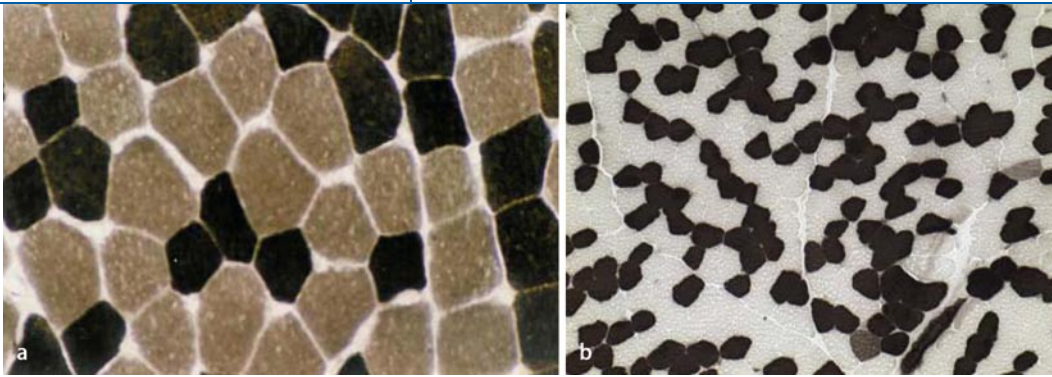
turen ohne *SEPN1*-Expression sind sehr anfällig für oxidativen Stress ([8], Übersichten bei [1, 3, 6, 8, 12]).

## Zentronukleäre Myopathie

Namengebend für diese Untergruppe der Myopathien ist die überwiegend zentrale Lage der Zellkerne in der Muskelfaser. Bei der X-chromosomal-rezessiven myotubulären Myopathie (*MTM1*) handelt es sich um eine Reifestörung der Muskelfasern, die bei der Geburt noch Myotuben ähneln.

## Diagnostik

Die klinischen Symptome der zentronukleären Myopathien sind sehr variabel. Sie betreffen bevorzugt die Gliedergürtel sowie die paravertebralen Muskeln. Eine ein- oder beidseitige Ptose kommt ebenso vor wie eine Lähmung der äußeren Augenmuskeln; es besteht eine Areflexie. Die X-chromosomale Form der myotubulären Myopathie *MTM1* (geschätzte Inzi-



**Abb. 3** ◀ ATPase/pH4,3-Färbung bei einem 5-jährigen Kind (Vergr.: 400:1) mit kongenitaler Fasertypendisproportion (**a**) und altersentsprechende Normalkontrolle (Vergr.: 200:1) (**b**). **a** durchschnittlicher Durchmesser der Typ-1-Fasern 23,9 µm, der Typ-2-Fasern 30,7 µm, Typ-1-Fasern 22% kleiner als Typ-2-Fasern

denz 0,02:1000 männliche Lebendgeborene) ist bei Knaben überwiegend durch einen schweren Verlauf gekennzeichnet mit kongenitaler muskulärer Schwäche und Hypotonie, externer Ophthalmoplegie und Ateminsuffizienz, die zu einer dauerhaften Abhängigkeit vom Respirator und zum Tod im ersten Lebensjahr führen kann. Gute intensivmedizinische Pflege unter Vermeidung von Atemwegsinfekten hat zu Langzeitüberlebenden geführt (meist mit Tracheostoma).

Verminderte fetale Bewegungen und ein Polyhydramnion im 3. Schwangerschaftstrimenon sind frühe Zeichen einer intrauterinen Bewegungsarmut; peripartal droht eine Asphyxie. Fehlgeburten oder Totgeburten kommen in den betroffenen Familien häufiger vor. Die Neugeborenen zeigen nicht selten eine Makrosomie mit einer Körpergröße über der 90. Perzentile sowie einen Hodenhochstand [5]. Liegt bei Konduktorinnen eine einseitige X-Inaktivierung vor, können auch Mädchen milde klinische Symptome zeigen [10].

Laborchemisch liegt ein normaler oder leicht erhöhter CK-Wert vor. Elektrophysiologisch finden sich in der Regel normale Nervenleitgeschwindigkeiten; im EMG zeigen sich ein unauffälliger Befund oder ein myopathisches Bild mit niedrigen Amplituden und polyphasischen Entladungen.

Muskelbioptisch lassen sich ein bis mehrere zentral lokalisierte Kerne in allen Muskelzellen darstellen; in direkter Umgebung der Zellkerne fehlen die Myofibrillen; eine Typ-1-Faser-Prädominanz sowie eine Typ-1-Faser-Atrophie zusätzlich sind evtl. pathognomonisch (■ **Abb. 2**). Das histologische Bild der *MTM1* kann einer kongenitalen myotonen Dystrophie sehr ähneln.

## Genetik

Die X-gebundene Form verläuft im männlichen Geschlecht meist schwer und beruht auf Mutationen im Myotubularingen (*MTM1*). Funktionell handelt es sich bei Myotubularin um eine Phosphatase im Phosphatidylinositol-signaltransduktionsweg, der für Zellwachstum und -differenzierung verantwortlich ist. Es findet sich eine lose Genotyp-Phänotyp-Korrelation. So ist bei Nonsense- und Frameshift-Mutationen mit schwereren Verläufen, Ateminsuffizienz und frühem Tod zu rechnen, wohingegen bei Spleiß- und Missense-Mutationen v. a. außerhalb der katalytischen Phosphatasedomäne mildere Verläufe möglich sind. Das Mutationsspektrum umfasst alle Arten von Mutationen etwa gleich häufig. Die Neumutationsrate liegt bei etwa 15%.

Die autosomalen Formen der zentronukleären Myopathie sind selten und differenzialdiagnostisch von anderen Myopathien abzugrenzen, bei denen sich ebenfalls gehäuft zentrale Kerne darstellen lassen (z. B. myotone Dystrophie). Für eine autosomal-dominante Form mit Beginn im Erwachsenenalter (gilt nicht ausschließlich!), milder Muskelschwäche und geringer Progredienz konnten Mutationen im Dynamin-2-Gen (*DNM2*-Gen) nachgewiesen werden. Dynamin 2 hat GTPase-Funktionen und spielt bei der Zusammenlagerung des Aktinzytoskeletts eine Rolle. Die bisher bekannten Mutationen für die dominante zentronukleäre Myopathie befinden sich im Mittelteil des Proteins, während Mutationen für eine dominante Form der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung in einer anderen Domäne liegen.

Eine autosomal-rezessive Form mit Beginn in der (frühen) Kindheit geht auf Mutationen im Amphiphysin-2-Gen (*BIN1*-Gen) zurück [7]. *BIN1* ist ein Bindungspartner von Dynamin 2 und existiert in mindestens 10 Isoformen in verschiedenen Geweben. Defekte in diesem Gen dürften nur für einen kleinen Teil der autosomal-rezessiven zentronukleären Myopathien verantwortlich sein (Übersicht bei [5], ■ **Tab. 2**).

## Kongenitale Fasertypendisproportion

Diese Untergruppe der Myopathien ist klinisch und genetisch uneinheitlich und histologisch durch einen erhöhten Anteil von Typ-1-Muskelfasern mit kleinem Durchmesser im Vergleich zum Durchmesser der Typ -2-Fasern gekennzeichnet ohne sonstige zusätzliche morphologische Auffälligkeiten.

## Diagnostik

Die klinischen Symptome sowie Verlauf und Komplikationen sind im Wesentlichen vom zugrunde liegenden genetischen Defekt abhängig und ähneln dann den durch das Gen verursachten allelischen Erkrankungen, z. B. Formen mit Mutationen in *SEPN1*-Gen (Überlappungsbereich Rigid-Spine-Syndrom) vs. Formen mit Mutationen im *ACTA1*- oder *TMP3*-Gen (Überlappungsbereich nemaline Myopathien).

Muskelbioptisch sieht man das typische Bild der Fasertypendisproportion mit einem erhöhten Typ-1-Faser-Anteil (>55% der Fasern, normal 30–55%) mit kleinem Durchmesser (im Durchschnitt >12% geringer als der Durchschnitt bei Typ-2-Fasern, ■ **Abb. 3**) Allerdings ist

die Fasertypendisproportion ein häufiges sekundäres Phänomen bei vielen neuromuskulären Erkrankungen.

## Genetik

Die primäre kongenitale Fasertypendisproportion ist genetisch sehr heterogen [8]. Sie wird autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt. Die autosomal-dominante Form ist mit Mutationen im *ACTA1*-Gen oder  $\alpha$ -Tropomyosin-Gen (*TMP3*) assoziiert (häufig Spontanmutationen), eine autosomal-rezessive Form findet sich bei Mutationen im *SEPN1*-Gen. Eine X-chromosomale Form ist in einer Familie über 4 Generationen beschrieben; die meisten Betroffenen starben in den ersten Lebensmonaten in Folge einer respiratorischen Insuffizienz (Überstehen bei [1, 3, 6, 8, 12]).

## Molekulargenetische Diagnostik

Die molekulare Analyse erfolgt in der Regel nach der Aufarbeitung der Muskelbiopsie und der Zuordnung zu einer der Untergruppen der Strukturmyopathie. Die Reihenfolge der zu untersuchenden Gene wird durch Mutationshäufigkeit und Größe des Gens beeinflusst. Für die sehr großen Gene (*RYR1*, *NEB*) bleibt die Mutationssuche bei den derzeitigen Sequenzierkosten oft auf Mutations-Hot-Spots beschränkt.

Ausnahmen von der Regel sind Kinder mit einem „floppy infant“-Syndrom, d. h. bei schwer verlaufenden Muskelschwächen, die prä- oder postnatal manifest werden und einen schnellen Handlungsbedarf erfordern. Wegen der beschränkten Aussage einer sehr frühen Muskelbiopsie ist es vertretbar, eine Reihe von häufigen Gendefekten in der Differenzialdiagnose der schweren muskulären Hypotonie auch vor einer weitergehenden neuromuskulären Abklärung zu untersuchen: infantile spinale Muskeldystrophie (*SMN1*-Gen), kongenitale myotone Dystrophie (Trinukleotidrepeatexpansion am *DM1*-Locus), Prader-Willi-Syndrom (Mikrodeletion oder maternale UPD Chromosom 15q), myotubuläre Myopathie (*MTM1*) und evtl. das *ACTA1*-Gen. Führt diese genetische Analytik nicht zur Diagnose, liegt eine seltene My-

opathie/Muskeldystrophie vor, die nach der perinatalen Nachreifung der Muskulatur doch eine Biopsie erfordert.

## Therapeutische Ansätze

Derzeit gibt es keine kurativen Ansätze für die Gruppe der kongenitalen Strukturmyopathien. Die Therapien sind symptomatisch und palliativ und orientieren sich an den jeweiligen Symptomen. Durch ein multidisziplinäres Management konnten Lebensqualität und -dauer verbessert werden. Dazu gehören neben der orthopädischen und rehabilitativen Intervention die Überwachung von Atmung und eine kardiale Verlaufskontrolle, Ernährungsberatung und Überprüfung einer ausreichenden Kalorienzufuhr sowie die Ausstattung mit notwendigen Hilfsmitteln und eine psychosoziale Betreuung der Familie. Nach erfolgreicher genetischer Diagnostik können den Familien eine gezielte genetische Beratung und ggf. eine pränatale Diagnostik angeboten werden.

## Korrespondenzadresse

**Dr. S. Lutz**  
Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie  
und Sozialpädiatrie,  
Zentrum für Kinderheilkunde,  
Universität Essen  
Hufelandstraße 55, 45122 Essen  
soeren.lutz@uk-essen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Cardamone M, Darras BT, Ryan MM (2008) Inherited myopathies and muscular dystrophies. *Semin Neurol* 28:250–259
2. Clarkson E, Costa CF, Machesky LM (2004) Congenital myopathies: diseases of the actin cytoskeleton. *J Pathol* 204:407–417
3. D'Amico A, Bertini E (2008) Congenital myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 8:73–79
4. Finsterer J, Stoellberger C (2008) Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 42:9–24
5. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J (2008) Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 3:26
6. Laing NG (2007) Congenital myopathies. *Curr Opin Neurol* 20:583–589
7. Nicot AS, Toussaint A, Tosch V et al (2007) Mutations in amphiphysin 2 (*BIN1*) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nat Genet* 39:1134–1139
8. North K (2008) What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord* 18:433–442

9. Peters SA, Kohler C, Schara U et al (2008) Muscular magnetic resonance imaging for evaluation of myopathies in children. *Klin Padiatr* 220:37–46
10. Schara U, Kress W, Tücke J, Mortier W (2003) X-linked myotubular myopathy in a female infant caused by a new *MTM1* gene mutation. *Neurology* 60:1363–1365
11. Schara U, Kress W, Bonnemann CG et al (2008) The phenotype and long-term follow-up in 11 patients with juvenile selenoprotein N1-related myopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 12:224–230
12. Sewry C, Jimenez-Mallebrera C, Muntoni F (2008) Congenital myopathies. *Curr Opin Neurol* 21:569–575
13. Zhou H, Brockington M, Jungbluth H, Monk D et al (2006) Epigenetic allele silencing unveils recessive *RYR1* mutations in core myopathies. *Am J Hum Genet* 79:859–868