

Kongenitale Myopathien

Karin Jurkat-Rott, Herbert Schreiber, Hans H. Goebel, Frank Lehmann-Horn, 2005

Historie

Seit der Einführung der Elektronenmikroskopie und Enzymhistochemie in die Diagnostik neuromuskulärer Krankheiten ist eine eigene Gruppe neuromuskulärer Entitäten beschrieben worden, die durch ultrastrukturelle Besonderheiten auffällt: die kongenitalen Myopathien. Sie sind weitestgehend nach morphologischen Kriterien definiert. Sie werden als sporadische oder familiäre Erkrankungen durch eine Muskelbiopsie beim Index-Patienten diagnostisch erfasst. Bisher erfolgt eine Klassifikation der kongenitalen Myopathien daher nach morphologischen Merkmalen, die sich in der Nomenklatur meist nach den Erstbeschreibungen richtet. Geordnet werden können einzelne kongenitale Myopathien nach Art der Läsionen im Muskelparenchym oder in der einzelnen Muskelfaser. Je nach ihrer nosologischen Signifikanz kann man die kongenitalen Myopathien auch als „klassische“, etwa central core disease, Nemalin-Myopathie, myotubuläre Myopathie, als „akzeptierte“, zwar selten aber allgemein anerkannte, und als „fragliche“ Formen einteilen. Die Spezifität morphologischer Phänomene und damit nosologischer Kriterien ist nicht immer einheitlich.

Kongenitale Myopathien sind kaum progrediente meist im Kindesalter auftretende neuromuskuläre Krankheiten mit proximaler oder generalisierter Muskelschwäche, gekennzeichnet durch charakteristische morphologische Befunde in der Muskulatur, die nur durch eine Muskelbiopsie erfasst werden können.

Genetik

Durch Kopplungsanalysen einerseits oder Analyse von Strukturkomponenten bestimmter Läsionen wie Stäbchen/Nemalinkörperchen, Desmin- oder Aktin-Aggregaten und Prüfung entsprechender Genorte der Strukturproteine sind inzwischen bei einigen kongenitalen Myopathien Genorte und Genprodukte sowie Mutationen identifiziert worden, die nicht nur zu

einer inzipienten genetischen Klassifikation der kongenitalen Myopathien, sondern auch zu einer nosologischen Umorientierung bestimmter kongenitaler Myopathien, etwa der Nemalin-Myopathien geführt haben (Goebel 2003). Weitere genetische Analyse werden in Zukunft eine genetisch ausgerichtete Klassifikation der kongenitalen Myopathien vervollständigen.

Epidemiologie

Im Gesamtspektrum neuromuskulärer Krankheiten sind die kongenitalen Myopathien insgesamt mit weniger als 10% angesiedelt, wobei klassische kongenitale Myopathien häufiger, „fragliche“ kongenitale Myopathien extrem selten sind. Da kongenitale Myopathien per definitionem zwar im Kindesalter prädominieren, jedoch auch nicht selten erst im Erwachsenenalter als eine klinische Variante vorliegen, ist bei der administrativen Trennung von Erwachsenenneurologie und Kinderneurologie die Häufigkeit der kongenitalen Myopathien im Gesamtkrankengut oder im Spektrum der neuromuskulären Krankheiten von der Herkunft der epidemiologischen Erhebung abhängig.

Klinik

Generell sind kongenitale Myopathien im frühen Kindesalter bereits manifeste sich langsam entwickelnde und oft wenig progrediente Krankheiten. Hierzu gibt es immer wieder Ausnahmen, etwa rapider, nicht selten sogar tödlicher Verlauf, wie auch ein später Beginn, gelegentlich sogar im Erwachsenenalter.

Die **Muskelschwäche als Kardinalsymptom** findet sich häufig proximal oder generalisiert, weniger distal beginnend. Gelegentlich besteht eine mimische Schwäche, etwa bei der Nemalin-Myopathie, oder eine Ptosis der Augenlider, etwa bei der zentronukleären Myopathie. Frühzeitig auftretende Muskelschwäche kann mit schwerer respiratorischer Insuffizienz einhergehen, etwa bei der myotubulären Myopathie. Während nicht selten bei nosologisch definierten kongenitalen Myopathien leichte, aber auch schwere Formen individuell beobachtet werden, gibt es bei einigen inzwischen distinkt festgelegte klinische

Subtypen etwa bei der **Nemalin-Myopathie** (Wallgren-Pettersson 2002) oder bei der multi-minicore disease (Ferreiro et al. 2000). Extramuskuläre Symptome beziehen sich weitestgehend auf das Skelett, etwa ein hoher Gaumen bei der Nemalin-Myopathie, Hüftluxation oder Skoliose bei **central core disease**. Eine Kardiomyopathie findet sich bei zahlreichen kongenitalen Myopathien überhaupt nicht, in anderen Fällen vereinzelt, jedoch etwa bei den **Desmin-assoziierten Myopathien** häufig.

Klinische Symptome sind bei individuellen kongenitalen Myopathien relativ unspezifisch, selbst wenn bestimmte Symptome der einzelnen Formen häufiger auftreten als bei anderen. Muskelschwäche ist weitestgehend auf die Glieder- und Rumpfmuskulatur beschränkt, schließt Atemmuskulatur und bei einzelnen Formen auch die Gesichtsmuskulatur ein, während das Herz selten und Augenmuskeln kaum betroffen sind.

Morphologie

Für die Klassifikation und die individuelle Diagnostik einer kongenitalen Myopathie sind morphologische Merkmale ausschlaggebend. Kongenitale Myopathien sind individuell durch **krankheitsspezifische morphologische Phänomene** wie Einschlusskörperchen, core-Läsionen oder Kernanomalien gekennzeichnet. Nicht selten besteht enzymhistochemisch eine Prädominanz von Typ I-Fasern sowie separat oder in Kombination damit eine Typ I-Faserhypotrophie/-atrophie, was defekte Differenzierung, Reifung und Wachstum anzudeuten scheint.

Strukturläsionen finden sich zum einen in Form von verschiedenartigen Einschlüssen oder Einschlusskörperchen in den Muskelfasern, zum anderen in Form von Core-artigen Läsionen, letztere vom central core Typ oder vom multiminicore-Typ. Durch die Einführung der **Immunhistochemie** in die myopathologische Diagnostik hat sich bei vielen kongenitalen Myopathien gezeigt, dass Proteine in Muskelfasern aggregieren – daher Protein-Aggregat-

Myopathien - teils als Einschlusskörperchen, etwa Aktin- oder Desmin-Aggregate, oder in core-Läsionen.

Neben dem generellen Muster einer Typ I-Faserprädominanz und/oder Hypo- oder Atrophie von Typ I-Fasern finden sich krankheitsspezifische Einschlüsse oder core-artige Läsionen bei individuellen kongenitalen Myopathien, erfassbar durch enzymhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am biopsierten Muskel.

Diagnostik

Da die klinische Konstellation individueller kongenitaler Myopathien kaum jemals pathognomonisch ist, kann eine exakte individuelle Diagnose einer kongenitalen Myopathie nur zuverlässig durch die **Muskelbiopsie** gestellt werden. Hierzu sind bei der Muskelbiopsie besondere Richtlinien zu beachten, um eine optimale, d. h. histologische, enzymhistochemische, immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchung zu gewährleisten.

Die **Kreatinkinase** ist im allgemeinen normal oder nur wenig erhöht. Elektrophysiologische Untersuchungen erbringen meistens ein unspezifisch „myopathisches“ Muster im Elektromyogramm. Zwar erlauben einzelne bisher identifizierte Genorte bei kongenitalen Myopathien bei Verdacht einzelner kongenitaler Myopathien, vor allem vom Nemalin-Typ, eine molekulare Analyse, die gelegentlich auch die Muskelbiopsie und die morphologische Untersuchung ersetzen mag, jedoch lassen sich bei der Mehrzahl der individuellen kongenitalen Myopathien lediglich die Erbmuster autosomal dominant und autosomal rezessiv dokumentieren, während eine X-chromosomale kongenitale Myopathie in der molekularanalytisch erfassbaren myotubulären Myopathie vorliegt. Jedoch ist bei den beiden häufigsten kongenitalen Myopathieformen, der central core disease und der Nemalin-Myopathie, eine eindeutige Molekularanalyse oft nicht möglich.

Therapie

Eine Kausaltherapie bei kongenitalen Myopathien gibt es bisher nicht. Lediglich supportive oder palliative Befundung ist möglich, besonders bei respiratorischer Insuffizienz. Die central core disease scheint als eine der wenigen Muskelkrankheiten günstig auf moderates Krafttraining anzusprechen.

Kongenitale Myopathien sind sporadische oder hereditäre kaum progrediente neuromuskuläre Krankheiten des Kindes-, seltener des Erwachsenenalters, gekennzeichnet durch krankheits-charakteristische morphologische Befunde in der Muskulatur, die einer Muskelbiopsie zur Krankheitsdiagnose bedürfen und mit enzymhistochemischen und elektronenmikroskopischen Techniken diagnostisch erfasst und wissenschaftlich bearbeitet werden können. Bei den häufigsten kongenitalen Myopathien, Nemalin-Myopathie, central core disease, myotubuläre Myopathie, lassen sich inzwischen Mutationen auf entsprechenden unterschiedlichen Genen belegen und nicht selten auch individuell diagnostisch dokumentieren. Eine Therapie ist bisher nur supportiv oder palliativ, nicht kausal, möglich.