

Klinische Differentialdiagnostik hereditärer Muskeldystrophien

Dirk Fischer

Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel, und Abteilung für Neuropädiatrie, Universitätskinderklinik beider Basel

Quintessenz

- Bei der Mehrzahl der Erkrankungen der Skelettmuskulatur handelt es sich um primäre Myopathien, d.h. genetisch bedingte Erkrankungen.
- Wichtigste Kennzeichen der genetisch sehr heterogenen Muskeldystrophien sind eine fortschreitende Muskelschwäche, eine dauerhafte Erhöhung der Muskelenzyme (CK) und histopathologisch dystrophe Veränderungen mit degenerierenden und regenerierenden Muskelfasern in der betroffenen Muskulatur.
- Die wichtigste «Zusatzuntersuchung» bei Muskeldystrophien für das weitere diagnostische Vorgehen (Muskelbiopsie, direkte genetische Testung) ist das Bestimmen der klinischen Verteilung der Muskelschwäche.
- Bei der am häufigsten vorliegenden, rein proximalen Muskelschwäche (Gliedergürtelschwäche) oder der isolierten distalen Schwäche (am seltensten) sind in der Regel eine Muskelbiopsie und eine Analyse in einem dafür spezialisierten Labor (mit Möglichkeit der Immunhistochemie der wichtigsten muskulären Proteine und der Elektronenmikroskopie) indiziert.
- Bei ausgeprägter Gesichtsbeteiligung sollte unbedingt an die im Erwachsenenalter sehr häufigen Erkrankungen der Myotonen Dystrophie (Curschmann-Steinert) und der Fazio-skapulo-humeralen Muskeldystrophie gedacht werden, die nur durch eine direkte genetische Untersuchung sicher diagnostiziert werden können.


Einleitung

Myopathien sind Erkrankungen der Skelettmuskulatur, die verschiedene Ursachen haben können. Meistens handelt es sich um genetisch bedingte Erkrankungen, die oft familiär gehäuft, aber auch sporadisch auftreten können. Man spricht hier auch von primären Myopathien. Erworbene, sekundäre Myopathien, entstehen als Folge inflammatorischer (z.B. bei idiopathischer Polymyositis), endokrinologischer (z.B. Hypothyreose, Steroid-Therapie), toxischer (z.B. Statin-induzierte Myopathie) oder degenerativer Prozesse. Die sekundären Myopathien sind nicht Thema dieser Arbeit, sie beschränkt sich im Folgenden auf die genetischen Myopathien.

Gemeinsames klinisches Kennzeichen der genetisch sehr heterogenen Gruppe der Muskeldystrophien ist eine fortschreitende Muskelschwäche und -atrophie. Die Muskelenzyme (CK) im Blut sind oft dauerhaft deutlich erhöht. Histopathologisch sind Muskeldystrophien durch myopathisch-dystrophe Veränderungen (degenerierende und regenerierende Muskelfasern, sekundärer bindegewebiger und fettiger Umbau) in den betroffenen Muskeln gekennzeichnet. Die herkömmlichen Einteilungen

der genetischen Myopathien wurden in den letzten Jahren durch die Fortschritte in der genetischen Diagnostik revolutioniert. Aktuell erfolgt sinnvollerweise eine Einordnung der primären Myopathien entsprechend der zugrunde liegenden Gendefekte bzw. den entsprechenden Genlokalisierungen. Erst eine exakte genetische Diagnose schafft die Voraussetzung für eine eventuelle kausale Therapie in der Zukunft. Auch für eine genetische Beratung bei Kinderwunsch ist die exakte genetische Diagnosestellung unerlässlich, weshalb immer eine genetische Diagnosestellung angestrebt werden sollte. Aufgrund der bereits heute mehr als 40 bekannten Muskeldystrophie-verursachenden Gene und der arbeits- und kostenintensiven genetischen Untersuchungen sollte diese nur gezielt anhand sinnvoller Verdachtsmomente erfolgen.

Diagnose Myopathie

Kernsymptom aller Muskelerkrankungen ist meist die Muskelschwäche, die bei Muskeldystrophien permanent vorhanden ist und in der Regel langsam progredient verläuft. Metabolische Myopathien und muskuläre Kanalkrankheiten präsentieren sich dagegen oft nur mit unter oder nach körperlicher Belastung auftretenden Symptomen wie Muskelschmerzen (Myalgien), Muskelkrämpfen (Krampi), Muskelschwäche, intermittierender CK-Wert-Erhöhung oder seltenen Rhabdomyolysen (Muskelzerfall). Bei den Muskeldystrophien entscheidet dann der klinische Phänotyp, welche weiteren diagnostischen Schritte notwendig sind. Die Verteilung und der Schweregrad der Muskelschwäche (Abb. 1 ) kann bei Muskeldystrophien wesentliche Informationen zur klinischen Differentialdiagnose liefern [1, 2]. Im folgenden werden die häufigsten klinischen Phänotypen sowie die entsprechend sinnvollen diagnostischen Schritte vorgestellt.

Klinische Erscheinungsformen von Muskeldystrophien

Muskeldystrophien mit distaler Muskelschwäche und Gesichtsbeteiligung

Dieser Phänotyp tritt charakteristischerweise bei der myotonen Dystrophie (Dystrophia myotonica [DM1], Curschmann-Steinert-Erkrankung) auf, die eine autosomal-dominant erbliche Systemerkrankung ist. Die DM1 ist mit einer Prävalenz von etwa 1:10000 die häufigste Muskeldystrophie bei Erwachsenen und zugleich die



Dirk Fischer

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

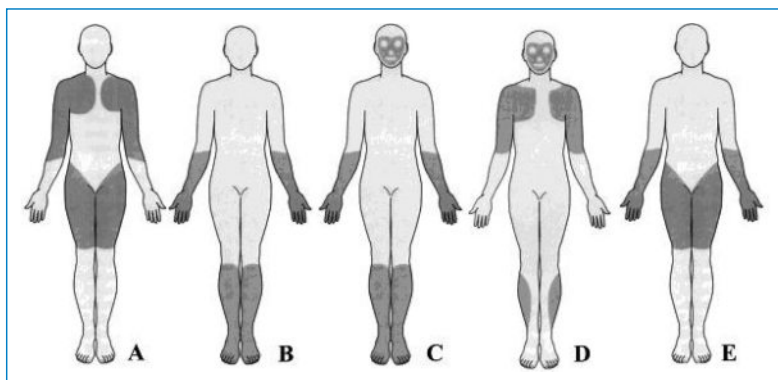


Abbildung 1

Die häufigsten klinischen Verteilungsmuster muskulärer Schwäche und muskulärer Atrophien bei Muskelerkrankungen. Proximale betonte Schwäche (A), die vor allem bei Gliedergürteldystrophien (LGMD) oder entzündlichen Erkrankungen wie Polymyositis und Dermatomyositis auftritt. Distale Myopathie (B) und distal betonte Schwäche mit Gesichtsbeteiligung (C) bei myotoner Dystrophie vom Typ Curschmann-Steinert. Fazio-skapulo-humero-peroneale Schwäche (D) bei der FSHD. (Häufig asymmetrische) Schwäche der distalen Armmuskulatur und des Quadrizeps (E) bei der sporadischen Einschlusskörperchenmyositis. Aus: Fischer D. Klinische und bildgebende Differenzialdiagnose von Gliedergürteldystrophie. Klin Neurophys. 2006;37:180–8 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags, Stuttgart).



Abbildung 2

Patient mit genetisch gesicherter myotoner Dystrophie vom Typ Curschmann-Steinert mit distalen Atrophien und Paresen im Unterarm- und Unterschenkelbereich.

häufigste myotone Muskelerkrankung. Der Phänotyp mit Fazies myopathica (bilateraler Ptosis, Atrophie der temporalen Kau- und der Halsbeugemuskeln und oft Stirnplatte) und primärer Schwäche der distalen Hand- und Fussextensoren ist so typisch (Abb. 1C [6], Abb. 2 [6]), dass oft – insbesondere, wenn zusätzlich klinisch oder elektrophysiologisch eine Myotonie (*verzögerte Muskeler-schlaffung*) vorliegt – eine Blickdiagnose möglich ist. Im weiteren Verlauf ist auch eine weniger stark ausgeprägte proximale Beteiligung möglich. Die DM1 ist als Multi-systemerkrankung zu betrachten, da neben der Skelettmuskulatur auch das zentrale Nervensystem (geistige Retardierung bei schwerer neonataler Form), das Auge (Katarakte), das Ohr (Hypakusis), das Herz (mit Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz), das endokrine System (Diabetes mellitus) und die Gonaden (Hodenatrophie und Ovarialinsuffizienz) betroffen sein können.

Ursächlich liegt der DM1 eine pathologische Triplet-Repeat-Verlängerung einer variablen repetitiven CTG-Sequenz im nichttranslatierten 3'-Ende des Dystrophia-myotonica-Proteinkinase-Gens (DMPK) auf Chromosom 19q13 zugrunde. Gesunde tragen weniger als 50 CTG-Trinukleotide, während bei DM1-Patienten die Zahl der Trinukleotide mit dem Schweregrad der Erkrankung und invers mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn korreliert. 50–100 Repeats finden sich bei oligosymptomatischen spät manifestierenden Verläufen, während beim schweren kongenitalen Befall mehr als 1000 Repeats gefunden werden können. Durch genetische Instabilität in den Keimzellen kommt es zum Phänomen der Antizipation, wodurch der Erkrankungsschweregrad in den folgenden Generationen oft zunimmt. Eine eindeutige Diagnosestellung kann nicht durch eine Muskelbiopsie erfolgen, die direkte genetische Untersuchung auf das Vorliegen einer Repeat-Verlängerung im DMPK-Gen ist bei Vorliegen des charakteristischen klinischen Phänotyps die wegweisende Untersuchung [3].

Fazio-skapulo-humeral-betonte Muskelschwäche

Eine Muskelschwäche mit hauptsächlichlicher Verteilung im Gesicht, im Schultergürtel, an den Oberarmen und den Unterschenkeln findet sich typischerweise bei der autosomal-dominanten fazio-skapulo-humeralen Muskeldystrophie (FSHD) (Abb. 1D [6], Abb. 3 [6]). Die FSHD ist mit einer Prävalenz von etwa 1:20 000 die zweithäufigste Muskeldystrophie beim Erwachsenen. Ausprägung und Erkrankungsbeginn sind bei der FSHD sehr variabel. Sie beginnt aber typischerweise im jugendlichen Alter oder im jungen Erwachsenenalter. In der Regel zeigt sich zunächst eine Schwäche der Gesichtsmuskeln um Augen und Mund, was in einem unvollständigen Augenschluss und einer Unfähigkeit, zu pfeifen oder einen Ballon aufzublasen, deutlich wird. Typischerweise folgt eine Schwäche des Schultergürtels mit Problemen bei Überkopfarbeiten, später eine Schwäche der Rückenmuskulatur (Skoliose) und der Fusshebermuskulatur mit häufigem Stolpern. Der Genort für die FSHD liegt auf dem langen Arm von Chromosom 4 (4q35), wo bei FSHD-Patienten ein verkürztes Fragment am äussersten Ende des langen Arms von Chromosom 4 nachweisbar ist. Das verantwortliche Gen ist noch nicht bekannt. Gesunde haben eine Länge von 50–300 Kilobasenpaaren (kbp) in den

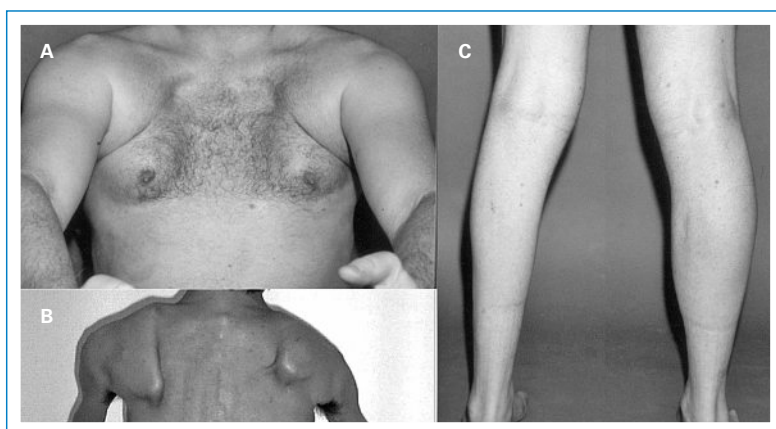


Abbildung 3

Patienten mit genetisch bestätigter Diagnose einer (oft sehr asymmetrischen) FSHD. Ausgeprägte Schultergürtelschwäche mit Atrophie des M. pectoralis und charakteristischer doppelter Axillarfalte (A) sowie linksbetonter Skapula alata (B) und linksseitiger Wadenatrophie (C).

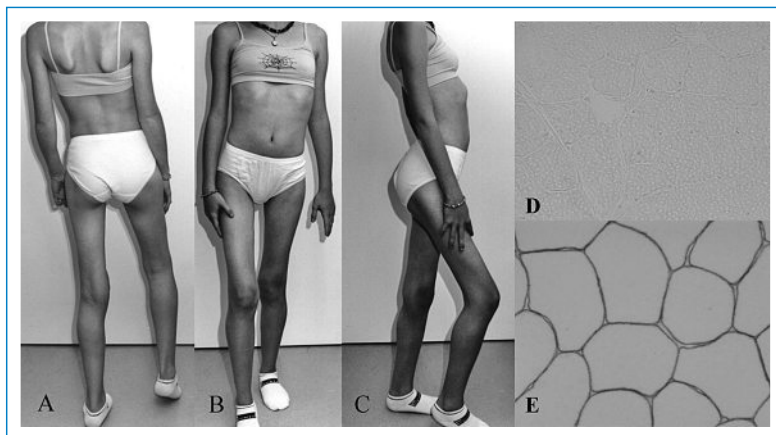


Abbildung 4

Patientin mit Gliedergürteldystrophie Typ LGMD2D mit nachgewiesener Mutation im α -Sarkoglykan. Allgemein atropher Phänotyp mit Skapula alata (A), atropher Oberschenkelmuskulatur (A, B) und Hohlkreuz zur Stabilisierung des Gleichgewichts im Becken (C). Muskelbiopsisch Fehlen der Sarkoplasmatischen Reaktion von α -Sarkoglykan (D) im Vergleich zur Normalkontrolle (E). Modifiziert aus: Fischer D, Aurino S, et al. On symptomatic heterozygous alpha-sarcoglycan gene mutation carriers. *Am Neurol.* 2003;54(5):674–8 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Wiley and Sons).

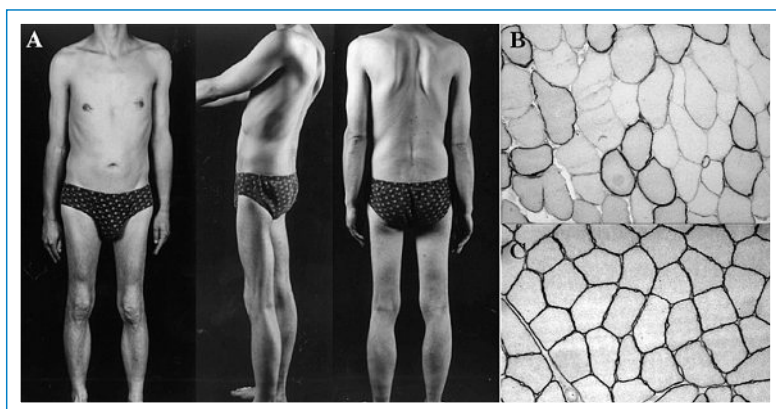


Abbildung 5

Patient mit Gliedergürteldystrophie Typ LGMD2I mit nachgewiesener Mutation im FKRP-Gen. Deutlich proximal betonte Paresen und Atrophien im Schultergürtel mit Skapula alata und Atrophie der (posterioren) Oberschenkelmuskulatur (A). Muskelbiopsisch mosaikförmig pathologisch reduzierte Reaktion von α -Dystroglykan, das auf den primären Defekt einer Glykosyltransferase (wie FKRP) hinweist (B). α -Dystroglykan bei Normalkontrolle (C). Modifiziert aus: Fischer D, Walter MC, et al. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol.* 2005;252(5):538–47 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media).


entsprechenden DNA-Abschnitten auf beiden Chromosomen 4. Bei FSHD-Erkrankten ist dieser Abschnitt auf 10–35 kBp verkürzt. Eine Diagnosestellung kann nicht durch eine Muskelbiopsie erfolgen, nur die direkte genetische Untersuchung mit Nachweis eines verkürzten DNA-Abschnitts auf 4q35 ist für die Diagnosestellung der FSHD sinnvoll [4].

Muskeldystrophien mit proximal betonter Muskelschwäche

Muskeldystrophien mit proximal betonter Muskelschwäche sind insgesamt am häufigsten, weshalb dieser Phänotyp (Abb. 1A, 4 und 5) recht typisch für Muskeldystrophien ist. Allerdings ist dieser Phänotyp auch am unspezifischsten, da sich hiermit zahlreiche genetisch verschiedene Formen präsentieren können. Mit proximaler Schwäche präsentiert sich beispielsweise die insgesamt häufigste Muskeldystrophie, die X-chromosomal vererbte Dystrophinopathie (Typ Duchenne bzw. Typ Becker). Mit einer proximalen Schwäche gehen ausserdem die autosomal-dominant oder -rezessiv vererbten Gliedergürteldystrophien (*limb girdle muscular dystrophies* [LGMD]) einher, eine genetisch sehr heterogene Gruppe von Myopathien, die oft mit sehr hohen CK-Werten einhergehen. Der klinische Verlauf ist bei den einzelnen Erkrankungen sehr unterschiedlich. Es existieren sehr schwere Formen mit Beginn der Erkrankung in den ersten Lebensjahren, schwerer Behinderung und verminderter Lebenserwartung. Ebenso sind milde Verlaufsformen ohne Behinderung im Alltagsleben mit normaler Lebenserwartung bekannt. Bislang wurden mehr als zwanzig verschiedene genetische Loci identifiziert, davon 7 autosomal-dominante und 13 rezessiv vererbte Formen. Weitere veröffentlichte Kopplungsanalysen und zahlreiche Familien und Patienten mit LGMD ohne Kopplung zu den bekannten Genen weisen auf eine zusätzliche genetische Heterogenität hin. Dominante Formen (LGMD1) sind in der Regel milder und mit insgesamt weniger als 10% aller LGMD seltener, während die rezessiven Formen (LGMD2) mit einer Prävalenz von etwa 1:15 000 wesentlich häufiger sind.

Bei Muskeldystrophien mit proximaler bzw. proximal betonter Schwäche ist bislang eine weitere invasive Diagnostik mit Durchführung einer Muskelbiopsie zur weiteren Zuordnung unerlässlich. Oft lassen sich aber die betroffenen genetisch verursachten Proteindefekte bei Gliedergürteldystrophien immunhistochemisch oder in einer Western-Blot-Untersuchung nachweisen (Abb. 4 und 5). Die Biopsien sollten unbedingt in einem Labor mit spezieller Erfahrung in der Beurteilung von Muskelbiopsien beurteilt werden, wo ggf. notwendige weitere Spezialanalyseverfahren (Immunhistochemie, Western-Blot, biochemische Analyse muskulärer Stoffwechselwege, Elektronenmikroskopie) durchgeführt werden können. Zeigt sich bei einem Patienten mit Muskeldystrophie in der Immunhistochemie beispielsweise das Fehlen eines muskulären Struktureiweisses (z.B. Dystrophin, Dysferlin, Calpain-3, Caveolin-3 oder eines Sarkoglykans) kann anschliessend eine weitere gezielte genetische Analyse des kodierenden Gens erfolgen [7].

Muskeldystrophien mit distal betonter Muskelschwäche

Die «klassischen» distalen Myopathien (Abb. 1B ) sind ebenfalls genetisch sehr heterogen. Die in der 2. bzw. 3. Lebensdekade beginnende Nonaka- (Beginn in der Fusshebemuskulatur) und Miyoshi-Myopathie


(Beginn in der Wadenmuskulatur) werden autosomal-rezessiv vererbt. Die Nonaka-Myopathie wird durch Mutationen im GNE-Gen hervorgerufen. Die Miyoshi-Myopathie geht mit stark erhöhten CK-Werten einher und bietet histologisch typische Zeichen einer Muskeldystrophie (Abb. 6 ). Ursächlich sind Mutationen im



Abbildung 6

Patientin mit im frühen Erwachsenenalter im hinteren Unterschenkelkompartiment beginnender distaler Myopathie (Typ Miyoshi), 10-fach erhöhten CK-Werten und nachgewiesener Dysferlin-Mutation. Asymmetrische Wadenatrophie (A) und Unfähigkeit des Zehenstands (B). Muskelbiopsisch Fehlen der sarkoplasmatischen Reaktion von Dysferlin (C) im Vergleich zur Normalkontrolle (D).

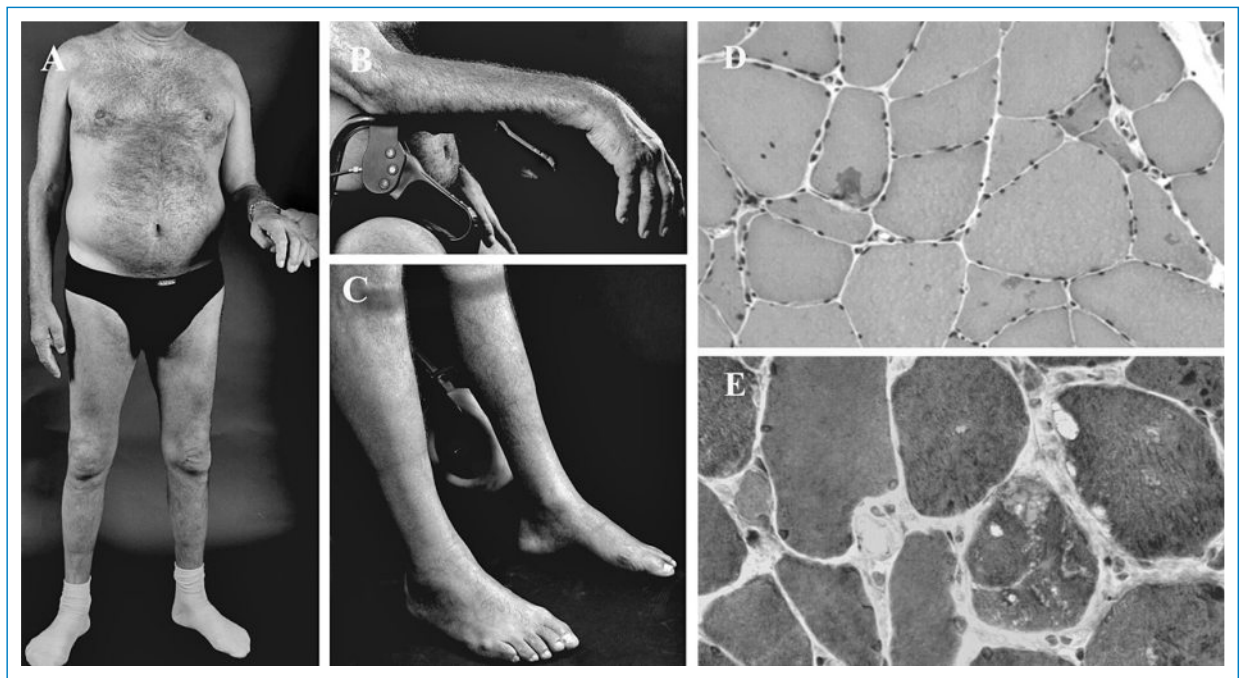



Abbildung 7

Patient mit im späten Erwachsenenalter distal im vorderen Unterschenkelkompartiment beginnender Fussheberparese, 2-fach erhöhten CK-Werten und nachgewiesener Myotilin-Mutation. Unfähigkeit der Hand- und Fingerextension (B) sowie der Fusshebung gegen die Schwerkraft (C). Muskelbiopsisch zyttoplasmatische Proteinaggregate (Pfeil in D) und «rimmed vacuoles» (Pfeil in E). Aus: Fischer D, Clemer CS, et al. Different early pathogenesis in myotilinopathy compared to primary desminopathy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(6):361–7 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

Dysferlin-Gen. Die im späten Erwachsenenalter (4. bis 6. Lebensdekade) sich manifestierende autosomal-dominante Welander-Myopathie (Gen bislang unbekannt) beginnt in den Handextensoren und kommt praktisch nur in der schwedischen Bevölkerung vor. Die im gleichen Alter sich manifestierende Markesbery-Griggs-Udd-Myopathie (ursächlich sind Mutationen im Titin- bzw. ZASP-Gen) beginnt dagegen in der Fusshebemuskelatur (Abb. 7 ). Diese spät beginnenden distalen Myopathien haben oft normale oder nur leicht erhöhte Serum-CK-Spiegel. Das gemeinsame histopathologische Substrat sind die sogenannten umrandeten («rimmed») Vakuolen, daher werden diese Myopathien auch in der pathologischen Klassifizierung unter den hereditären Einschlusskörpermyopathien eingeordnet [8]. Oft finden sich aber histopathologisch zusätzlich charakteristische, immunhistochemisch nachweisbare intrazelluläre Proteinaggregate wie bei den (ebenfalls meist distal beginnenden) myofibrillären Myopathien (MFM), die durch Desmin-, ZASP- und Myotilin-Mutationen hervorgerufen werden (Abb. 7). Die MFM weisen klinisch und pathologisch erhebliche Überlappungen mit den «klassischen» distalen Myopathien auf [9]. Diagnostisch wegweisend bei den distalen Myopathien ist in der Regel die Muskelbiopsie mit Nachweis eines fehlenden Dysferlins, von umrandeten («rimmed») Vakuolen bzw. Desmin positiven Proteinaggregaten, welche dann in Zusammenschau mit dem klinischen Phänotyp auf die entsprechend sinnvoll zu analysierenden Gene hinweisen können.

Vorgehen zur genetischen Abklärung einer Muskeldystrophie

Um bei Patienten mit Muskeldystrophie möglichst effektiv eine sinnvolle genetische Diagnostik einleiten zu können, ist in erster Linie eine sorgfältige klinische Untersuchung und eine Einordnung entsprechend des klinischen Phänotyps unabdinglich. Insbesondere sollten – vor Durchführung der zwar meist notwendigen Muskelbiopsie – die Phänotypen identifiziert werden, bei denen eine genetische Diagnose nur durch einen direkten genetischen Test und nicht indirekt über eine Muskelbiopsie gestellt werden können. Die Diagnose der myotonen Dystrophie Typ Curschmann-Steinert, der häufigsten Muskeldystrophie beim Erwachsenen, sollte bei Vorliegen einer Fazies myopathica, distaler Extremitätenschwäche und klinischer oder elektrophysiologischer Myotonie relativ einfach sein (Abb. 1C und 2).

Die Identifikation von Patienten mit einer fazio-skapulo-humeralen Muskeldystrophie (FSHD), der zweihäufigsten Muskeldystrophie beim Erwachsenen, bereitet in der Praxis häufiger Probleme, da diese Patienten häufiger als Gliedergürteldystrophien verkannt werden. Eine ausgeprägte Fazies myopathica und prädominante Muskelschwäche im Schultergürtel, an den Oberarmen und den Fusshebern sollte aber an die FSHD denken lassen (Abb. 1D und 3). Bei Patienten mit eindeutig proximaler Schwäche und LGMD-Phänotyp ist in der Regel eine Muskelbiopsie unumgänglich. Die Muskelbiopsien sollten unbedingt in einem Labor mit spezieller Erfahrung in der Beurteilung von Muskelbiopsien beurteilt werden, wo ggf. notwendige weitere Spezialanalyseverfahren (Immunhistochemie, Western-Blot-Technik) durchführbar sind. Zeigt sich hierbei bei einem Patienten mit Muskeldystrophie in der Immunhistochemie das Fehlen eines muskulären Struktureiweisses (z.B. Dystrophin oder eines Sarcoglycans) kann anschließend eine gezielte genetische Analyse des kodierenden Gens erfolgen. Auch bei Patienten mit einer primär distalen Schwäche ist eine Muskelbiopsie in der Regel der entscheidende Zwischenschritt. Hierdurch können – in Zusammenhang mit dem Erkrankungsalter und den klinisch hauptsächlich betroffenen Muskelgruppen – bei Fehlen von Dysferlin oder der Anwesenheit von «rimmed» Vakuolen bzw. Desmin positiven Proteinaggregaten Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Gendefekt gezogen werden.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Dirk Fischer
Neurologische Klinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
und
Abteilung für Neuropädiatrie
Universitätskinderklinik beider Basel
CH-4005 Basel
fischerdi@uhbs.ch

Empfohlene Literatur

- Fischer D. Klinische und bildgebende Differenzialdiagnose von Gliedergürteldystrophien. *Klin Neurophys.* 2006;37:180–8.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *BMJ.* 1998;317(7164):991–5.
- Thornton C. The myotonic dystrophies. *Semin Neurol.* 1999;19(1):25–33.
- Tawil R, van der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2006;34(1):1–15.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Klinische Differentialdiagnostik hereditärer Muskeldystrophien / Diagnostics différentiels cliniques des dystrophies musculaires congénitales

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Fischer D. Klinische und bildgebende Differenzialdiagnose von Gliedergürteldystrophien. *Klin Neurophys.* 2006;37:180–8.
- 2 Emery AE. The muscular dystrophies. *BMJ.* 1998;317(7164):991–5.
- 3 Thornton C. The myotonic dystrophies. *Semin Neurol.* 1999;19(1):25–33.
- 4 Tawil R, van der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2006;34(1):1–15.
- 5 Fischer D, Aurino S et al. On symptomatic heterozygous alpha-sarcoglycan gene mutation carriers. *Ann Neurol.* 2003;54(5):674–8.
- 6 Fischer D, Walter MC, et al. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol.* 2005;252(5):538–47.
- 7 Guglieri M, Magri F, et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat.* 2008;29(2):258–66.
- 8 Malicdan MC, Nonaka I. Distal myopathies a review: Highlights on distal myopathies with rimmed vacuoles. *Neurol India.* 2008;56(3):314–24.
- 9 Fischer D, Clemen CS, et al. Different early pathogenesis in myotilinopathy compared to primary desminopathy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(6):361–7.