

Hypotoner Säugling

Für die Diagnose genügt ein Blick auf den Mund des Kindes und das Gesicht der Mutter

Jürg Lütschg

Abteilung für Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel




Eine allgemeine Muskelhypotonie kann im Neugeborenen- und Säuglingsalter entweder ein Hinweis auf eine zerebrale Erkrankung sein oder als erstes Symptom einer neuromuskulären Störung gesehen werden. Säuglinge mit kongenitalen Muskelerkrankungen zeigen abgeschwächte oder fehlende Sehnenreflexe sowie respiratorische und oft auch orthopädische Probleme (z.B. Klumpfüsse).

Eine der häufigsten hereditären Muskelerkrankungen ist die myotone Dystrophie (Prävalenz in Europa 3–15/100 000). Klinisch und genetisch unterscheidet man zwei Formen:

1. Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) mit einer mehr distal betonten Muskelschwäche.
2. Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2) mit einem mehr proximalen Muskelbefall.

Da die DM2 im Kindesalter noch asymptomatisch ist, soll in diesem «Schlaglicht» nur die DM1 diskutiert werden. Abhängig vom Alter beim Auftreten der ersten Symptome, unterscheidet man eine im Neugeborenenalter, eine im Kindesalter und eine im Erwachsenenalter manifest werdende Form.

Patienten mit kongenitaler DM1 zeigen die ersten Symptome oft schon vor der Geburt (Polyhydramnion und verminderte Kindsbewegungen). In der Neugeborenenzeit sind die Hauptsymptome eine schwere generalisierte Muskelschwäche und Hypotonie, sehr oft Klumpfüsse oder eine Arthrogryposis sowie mehrheitlich eine Ateminsuffizienz. Von Geburt an auffallend ist ein dreieckförmiger Mund mit einer schlaffen Mimik und Saugprobleme. Die Diagnose kann schliesslich durch einen Blick auf die Mutter erhärtet werden. Die etwas «traurige» Mimik mit Atrophie der Mm. temporales, eine leichte Ptose und ein verzögertes (myotones) Öffnen der zur Faust geschlossenen Hand sind für eine bis dahin oft nicht diagnostizierte adulte Form der DM1 typisch (Abb. 1 ). Die kongenitale DM1 wird fast ausschliesslich über die Mutter vererbt. Nach der Neugeborenenzeit bessern sich die motorischen Funktionen langsam. Die Kinder zeigen aber neben einer verzögerten motorischen auch eine deutlich verlangsamte geistige Entwicklung. Elektromyographisch findet man myotone Entladungen nur bei der Mutter. Beim Kind können sie frühestens ab dem 5. Altersjahr nachgewiesen werden. Deswegen sollte nur die Mutter und nicht der Säugling elektromyographisch untersucht werden [1].

Auch die DM1 des Kindesalters wird oft längere Zeit nicht erkannt, da die Symptome in der Regel sehr mild sind. Im Gegensatz zur kongenitalen Form wird die kindliche DM1 über Väter oder Mütter etwa gleich häufig vererbt. Die betroffenen Kinder zeigen ebenfalls eine

Schwäche der Gesichtsmuskulatur, aber ohne den dreieckförmigen Mund. Sonst ist die Muskelschwäche gering. Ab dem 10. Lebensjahr findet man kardiale Reizleitungsstörungen. Deswegen sollten diese Kinder einmal jährlich kardiologisch untersucht werden. Zusätzlich fallen die DM1-Kinder durch eine deutlich verminderte Intelligenz und andere psychosoziale Symptome auf.

Bei der klassischen adulten Form steht eine distale Muskelschwäche mit Störungen der Feinmotorik und einem unterschiedlich stark ausgeprägten Steppergang im Vordergrund. Daneben zeigen auch diese Patienten ein typisches Gesicht mit einer leichten Ptose und einer Atrophie der Kaumuskelatur (Abb. 1). Die Muskelschwäche ist nur sehr langsam progredient. Die Myotonie, welche sich am besten durch einen Schlag mit dem Reflexhammer auf den Thenar (Perkussionsmyotonie) auslösen lässt, kann den Patienten in seiner täglichen Aktivität stören. Auch bei der adulten DM1 finden wir neben den Muskelsymptomen einen Befall anderer Organe. Es werden wie bei der kindlichen Form kardiale Reizleitungsstörungen und Tachyarrhythmien gesehen. Histologisch wurden Fibrosen im Reizleitungssystem, Myozyteninfiltrationen und fettige Infiltrationen nachgewiesen. Daneben findet man eine verminderte Peristaltik im oberen Ösophagus und im gesamten Darm, welche zu Schluckstörungen, Obstipationen und einem Reizdarm-Syndrom führen kann. Gehäuft werden auch



Jürg Lütschg

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



Abbildung 1

Typischer Aspekt der myotonen Dystrophie Typ 1. Die Mütter zeigen Symptome der adulten Form wie Kaumuskelatrophie und leichte Ptose und die Kinder Symptome der neonatalen Form mit der Lambda-(A-)Form der Oberlippe. Linke Seite: Das Einverständnis der abgebildeten Mutter zur Publikation liegt vor.

Rechte Seite: Nachdruck aus dem Buch «Neuropädiatrie» (Aksu F, Hsrg., Verlag Uni-Med, Bremen 2004).

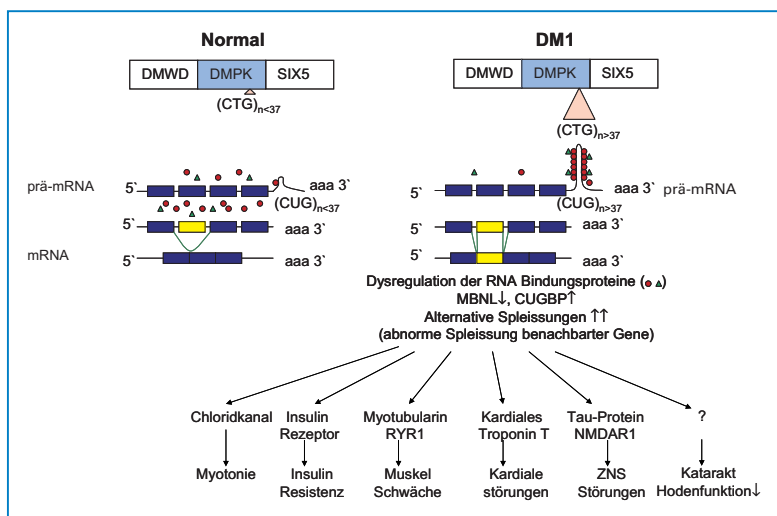


Abbildung 2

Molekulare Pathogenese der Dystrophia myotonica Typ 1 (adaptiert nach Todd und Paulson [4] sowie Turner und Hilton [1]), Details siehe Text.

Augensymptome (Katarakt) und Endokrinopathien (Diabetes wegen einer Funktionsstörung der Insulinrezeptoren, Hodenatrophie und Menstruationsunregelmäßigkeiten) gesehen. Auch zentralnervöse Symptome wie leichte Intelligenzverminderung, ein zwanghaftes oder passiv-aggressives Verhalten und zentrale Atemstörungen treten gehäuft auf.

Wie lassen sich diese sehr unterschiedlichen klinischen Bilder, der variable Schweregrad und der multiple Organbefall durch den bei allen DM1-Patienten gleich lokalisierten Gendefekt erklären?

Dieser genetische Defekt ist auf eine un stabile Expansion des Trinukleotids CTG in der 3' nicht translatierten Region des DMPK-(Dystrophia-myotonica-Protein-Kinase-)Gens auf Chromosom 19.21 zurückzuführen. Dabei sind bis zu 37 CTG-Wiederholungen noch normal, 38–49 Wiederholungen sind noch asymptomatisch und als Prämutation anzusehen. Von 50 bis zu 400 CTG-Wiederholungen korreliert die Zahl dieser Wiederholungen relativ gut mit dem Schweregrad der Krankheit. Bei über 400 Wiederholungen kommt es zu einer mitotischen Unstabilität, welche zu einem Mosaik der CTG-Repetitionsgrößen mit unterschiedlichen Wiederholungen in verschiedenen Geweben führt. Das heisst, dass die CTG-Repetitionsgrösse im Blut nicht derjenigen im Muskel entspricht [2, 3].

Als Folge dieser CTG-Repetitionen kommt es in der prä-mRNA zu entsprechenden CUG-Wiederholungen, welche sich in Haarnadel-artigen Strukturen anordnen. An diesen expandierten Strukturen werden für die prä-mRNA-Spleissung wichtige Proteine (RNA-Spleissungsfaktoren) gebunden. Damit werden alternative mRNA-Spleiss-Isoformen produziert. Es kommt zu einer Dysregulation der mRNA-Bindungsproteine. Durch vermehrtes CUG-BP (CUG-Bindungsprotein) und vermindertes MBNL (Muscleblind Protein) kommt es zu einer veränderten Spleissung benachbarter mRNA (z.B. für Chloridkanäle, Insulinrezeptoren usw.) und damit zu einem Multiorganbefall. Die myotone Dystrophie ist somit als Spleissopathie anzusehen, welche je nach Ausdehnung der primären Trinukleotidexpansion im DMPK-Gen über abnorme Spleissfaktoren auch die mRNA anderer Organe mehr oder weniger schwer befallt [3, 4] (Abb. 2 [6]).

Zuletzt stellt sich die Frage, warum die schwerste neonatale Form nur über die Mutter übertragen wird. Wahrscheinlich sind grosse Expansionen für Spermien toxisch und führen zu einer Selektion. Bei den Eizellen funktioniert diese nicht, und somit können auch Eizellen mit grossen CTG-Wiederholungen befruchtet werden. Zusammenfassend sei festgehalten, dass die sehr unterschiedlichen Symptome der DM1 durch ein gestörtes Anheften der RNA-Bindungsproteine an die durch die Trinukleotidexpansion verlängerten RNA-Haarnadelstrukturen zustande kommen. In experimentellen Therapieversuchen an Mäusen wird versucht, entweder durch antisense Oligonukleotid-Transkripte die RNA-Haarnadelstrukturen zu eliminieren oder durch kleine Moleküle die Bindung der RNA an die Bindungsproteine zu verhindern.

Korrespondenz:

Prof. J. Lütschg
Abteilung für Neuropädiatrie
Universitäts-Kinderspital beider Basel
CH-4058 Basel
juerg.luetschg@unibas.ch

Literatur

- Turner C, Hilton Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:358–67.
- Day JW, Ranum LPW. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:5–16.
- Lee JE, Cooper TA. Pathogenetic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans*. 2009;37:1281–6.
- Todd PK, Paulson HL. RNA mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders. *Ann Neurol*. 2010;67:291–300.