

## ***Referenzzentrum für neuromuskuläre Krankheiten bei der DGNN***

### **Kurzer Leitfaden zur neuropathologischen Diagnostik von Muskelerkrankungen**

Nachschlagewerke:

Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology.

3rd vol. McGraw-Hill, New York 2004

Karpati G et al.. Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases.

ISN Neuropath Press, Basel 2002

Spuler S, v. Moers A. Muskelkrankheiten. Grundlagen, Diagnostik und Therapie.

Schattauer, Stuttgart 2004

Zierz S, Jerusalem F. Muskelerkrankungen.

3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme, Stuttgart 2003

<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/>

#### ***Gliederung:***

Myositiden (Idiopathische inflammatorische Myopathien)

Muskeldystrophien

Neurogene Atrophie

Kongenitale Myopathien/Strukturmyopathien

Mitochondriale Myopathien

Metabolische Myopathien

Toxische Myopathien

## Myositiden (Idiopathische inflammatorische Myopathien)

### *Polymyositis:*

Definitiv: (T-)Lymphozyten umgeben und invadieren nicht-nekrotische Muskelfasern.

Wahrscheinlich: (CD8+) T-Lymphozyten umgeben Muskelfasern, ohne Invasion *oder* ubiquitäre Expression von MHC-I.

Myopathisches Grundmuster

### *Dermatomyositis:*

Definitiv: Perifaszikuläre Muskelfaserschädigung oder -atrophie

Wahrscheinlich: Ablagerung von Membranattackenkomplex (C5b9) an kleinen Gefäßen *oder* verminderte Kapillardichte *oder* tubuloretikuläre Einschlüsse in Endothelzellen *oder* Expression von MHC-I an perifaszikulären Muskelfasern.

### *Unspezifische Myositis:*

Einzelne endomysiale CD8+ T-Zellen oder perivaskuläre, perimysiale Infiltrate

### *Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie:*

Nekrotische Muskelfasern vorherrschend. Spärliches entzündliches Infiltrat perivaskulär. Ablagerung von C5b9 an kleinen Gefäßen möglich.

### *Einschlusskörper-Myositis:*

Definitiv: Invasion nicht-nekrotischer Muskelfasern durch Lymphozyten, autophagische Vakuolen und elektronenmikroskopischer Nachweis 15-18 nm dicker tubulofilamentöser zytoplasmatischer Einschlüsse

Möglich: Invasion nicht-nekrotischer Muskelfasern durch Lymphozyten (bei passenden klinischen Befunden)

Myopathisches Grundmuster. Zusätzlich angulär-atrophe Muskelfasern

## Muskeldystrophien

Muskeldystrophien umfassen ein weites Spektrum morphologischer Veränderungen. Diese reichen vom „myopathischen“ Bild bis zu unspezifischen chronischen Veränderungen. Die morphologischen Veränderungen können sehr gering sein (z. B. bei Calpainopathie). Bei zahlreichen Muskeldystrophien gibt es die Möglichkeit, den Gendefekt zu ermitteln und/oder das Fehlen des Proteins mittels Immunhistochemie bzw. Western blot nachzuweisen.

### *Dystrophinopathien:*

Immunhistochemie: Dystrophin (DYS1-3).

Western blot ist obligatorisch zum Nachweis einer Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener.

Carrier-Status: Mosaikmuster Dystrophin-positiver und –negativer Fasern.  
Normales Expressionsmuster von Dystrophin reicht zum Ausschluss eines Carrier-Status jedoch nicht aus.

### *Gliedergürteldystrophien:*

Immunhistochemie: Sarkoglykane, Caveolin-3, Dysferlin, Emerin, alpha-Dystroglykan.

Eine verminderte sarkolemmale  $\alpha$ -Sarkoglykan- (Adhalin-) oder  $\gamma$ -Sarkoglykan-Immunreaktivität kann sekundär durch Dystrophinopathie oder durch Defekt in den Genen der anderen Sarkoglykane bedingt sein. Der Antikörper gegen Calpain ist nur für den Western blot geeignet: Calpain-Reduktion kommt sekundär bei einer Reihe von Erkrankungen vor. Für Dysferlinopathie sind entzündliche Infiltrate typisch.

### *Kongenitale Muskeldystrophien:*

Immunhistochemie:  $\alpha$ -Dystroglykan, Merosin

Fehlender Nachweis von  $\alpha$ -Dystroglykan bedeutet fehlende Glykosylierung dieses Proteins. Der Gendefekt befindet sich in einem glykosylierenden Molekül, nicht in  $\alpha$ -Dystroglykan selbst.

## **Neurogene Atrophie**

Disseminierte oder in Gruppen angeordnete atrophie, abgeflachte oder angulär konfigurierte Muskelfasern.

Enzymhistochemie: Targetoide Fasern: Wie Cores in Central core disease (s.u.).

Target fibers: Cores umgeben von konzentrischem Ring aus Mitochondrien.

Reinnervation: Jeweils Gruppen von mindestens 10 Muskelfasern beider histochemischen Hauptfasertypen.

### *Infantile spinale Muskelatrophie:*

Hypertrophe runde Typ I-Fasern und hypotrophe (nicht innervierte) Typ I und II-Fasern.

Genetik: Deletion von Exon 7 (+8) auf Chrom. 5 (SMN-Gen).

Differentialdiagnose: SMARD1 (SMA plus respiratory distress)

Genetik: Chrom. 11 (immunoglobulin micro-binding protein 2: IGHMBP2)

## **Kongenitale Myopathien/Strukturmyopathien**

Die kongenitalen Myopathien/Strukturmyopathien sind durch charakteristische morphologische Veränderungen gekennzeichnet. Fasertypendisproportion und/oder Typ I-Faserprädominanz ist bei einigen dieser Myopathien ein charakteristisches, aber nicht obligates Zeichen.

### *Central core disease*

Enzymhistochemisch: Scharf begrenzte runde mitochondrienfreie Bezirke

Elektronenmikroskopie: Verkürzte Sarkomerlänge, Sarkomere „out of register“ (strukturierte Cores); myofibrilläre Degeneration und Z-line streaming (unstrukturierte Cores)

Immunhistochemie: Ablagerung zahlreicher Proteine in den Cores (unspezifisch)

Genetik: Häufig Mutationen im RYR1-Gen (allel mit Maligner Hyperthermie, mit der CCD häufig assoziiert ist)

Die Bestimmung des Risikos für Maligne Hyperthermie erfordert eine in vitro-Stimulation des Muskelgewebes mit Coffein und Halothan.

Differentialdiagnose: Targetoide Fasern bei neurogener Atrophie

*Multi-/Minicore disease:*

Enzymhistochemie: Scharf begrenzte runde Defekte unterschiedlicher Grösse in den oxidativen Enzympräparationen

Elektronenmikroskopie: Mitochondrienfreie Regionen, ungeordnete Sarkomere, Z-Band-Strömen

Immunhistochemie: Ablagerung von Filamin C und  $\alpha$ B-Crystallin und vielen anderen Proteinen (nicht spezifisch)

Genmutationen (50%): RYR1 (Ryanodinrezeptor), SEPN1 (Selenoprotein 1)

Die Übergänge von central cores zu minicores sind fließend. Minicores können unspezifisch bei zahlreichen anderen Erkrankungen vorkommen.

*Nemaline-Myopathie (rod disease)*

Histologisch: Purpurfarbene Stäbchen in der Trichrom Gömöri-Färbung. Meist zytoplasmatisch, gelegentlich intranukleär

Elektronenmikroskopie: Z-Band-Material

Immunhistochemie:  $\alpha$ -Aktinin, Aktin

Genetik: Mutationen in den Genen für  $\alpha$ -Tropomyosin (TPM3), Nebulin (NEB),  $\alpha$ -Aktin (ACTA1),  $\beta$ -Tropomyosin (TPM2), Troponin T (TNNT1)

Nemaline bodies können unspezifisch bei zahlreichen Erkrankungen vorkommen.

### *Myotubuläre Myopathie*

Histologie: Zentrale Kerne, myotubenartiger Aspekt der Muskelfasern

Genetik: X-chromosomal rezessiv. Mutationen im Myotubularin (MTM1)-Gen

Differentialdiagnose: Congenitale myotonische Dystrophie (Mutationsanalyse erforderlich)

Prächarakteristische“ Fälle von infantiler spinaler Muskelatrophie

Die Anzahl von Myotuben kann in MTM-Biopsien von Neugeborenen sehr gering sein. Verlauf der myotubulären Myopathie oft tödlich innerhalb des 1. Lebensjahres, aber Überlebenszeiten bis ins höhere Erwachsenenalter möglich.

### *Centronukleäre Myopathie*

Histologie: Radiäre Anordnung der Sarkomere um zentralen Kern.

Genetik: Bisher kein Gendefekt bekannt (s. jedoch Myotubuläre Myopathie)

### *Desminopathie und Desmin-assoziierte Myopathien*

Histologie: Variable Kombination aus Desmin-positiven Ablagerungen (zytoplasmatische Körperchen; runde oder amorphe hyaline Strukturen, rötlich-bläulich in der Trichrom Gömöri-Färbung)

Elektronenmikroskopie: Variable Kombination aus Degeneration von Z-Scheiben und Myofibrillen. Granulofilamentöses Material

Immunhistochemie: Akkumulation Desmin-immunreaktiven Materials; unspezifische Immunreaktion dieser Ablagerungen für zahlreiche Proteine

Genetik: Desmin-Gen (Desminopathie)  
 $\alpha$ B-Crystallin-, Selenoprotein N1-, Myotilin-Gen, unbekannte Gendefekte (Desmin-assoziierte Myopathien).

### *Aktinopathie*

Enzym-, Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie: Ablagerung von Aktinfilamenten im Zytoplasma

Genetik:  $\alpha$ -Aktin (ACTA1)

### *Myosin-Myopathie (Hyaline body myopathy)*

Enzym-, Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie: Ablagerung von granulärem Myosin im Zytoplasma.

Genetik: Mutationen im Myosin heavy chain (MYH7)-Gen

### **Mitochondriale Myopathien:**

Enzymhistochemie: Ragged red fibers, COX-negative Muskelfasern.

Elektronenmikroskopie: Parakristalline Einschlüsse; konzentrische Cristae.

Genetik: Deletionen, Duplikationen und Punktmutationen (oft im Mitochondrialen Genom)

Ragged red fibers oft unspezifisch bei anderen neuromuskulären Erkrankungen. Kein cut-off zu Normalbefund. COX-negative Fasern: 0 in normaler Muskulatur von Kindern; pathologisch: >2% in Erwachsenen. Aber auch hier keine scharfe Grenze zu Normalbefund. Anzahl COX-negativer Fasern nimmt mit Alter zu. Mutationen im nukleären Genom werden indirekt (Biochemie) erfasst.

### **Metabolische Myopathien**

Glykogenosen

Lipidspeichermyopathien

### **Toxische Myopathien**

U. a.: Medikamenteninduziert (z. B. Rhabdomyolyse durch Statine)

Alkohol