

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie – Klinische und molekulargenetische Aspekte

M. C. Koch · H. Schreiber

Einleitung

Die Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:20.000 in der europäischen Bevölkerung [18]. Damit gehört die FSHD zu den häufigen Muskelerkrankungen. Die Pathogenese der FSHD (z.B. charakteristische Lokalisation der Muskelsymptome, fehlende Herzmuskelpeteiligung, Innenohrschwerhörigkeit bei der kindlichen Form) ist bisher nicht verstanden. Der Krankheitslocus für die häufigste Form der FSHD, die autosomal-dominante FSHD1A, liegt im telomeren Bereich vom langen Arm des Chromosoms 4 (4q35). Ein Gen oder ein Genprodukt, das zu der Erkrankung assoziiert ist, konnte bisher in der chromosomalen Region 4q35 nicht identifiziert werden.

Krankheitsbild

Wie auch für andere Krankheiten mit variablem Phänotyp hat es sich für die molekulargenetische Erforschung der FSHD als sinnvoll erwiesen, eine exakte Definition der Krankheitsentität zu haben. Deshalb hat das internationale FSHD-Konsortium, das sich aus klinisch tätigen Ärzten, Humangenetikern und Naturwissenschaftlern zusammensetzt, diagnostische Kriterien für die Erkran-

kung definiert [18]. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Einschluß- und Ausschlußkriterien sowie die konventionellen Laborparameter zur FSHD zusammengefaßt.

Patienten mit dem typischen Phänotyp zeigen erstmals Symptome in der Adoleszenz bzw. im jungen Erwachsenenalter. Überwiegend handelt es sich um familiäre Fälle mit autosomal-dominantem Erbgang (70–90% aller Patienten). Die intra- und interfamiliäre Variabilität der Symptome kann aber beträchtlich sein. In den meisten Fällen beginnt die Erkrankung mit einer schleichend sich entwickelnden Schwäche der Gesichtsmuskulatur, wobei vor allem der Augenschluß (*M. orbicularis oculi*) und die periorale Muskulatur (*M. orbicularis oris*) betroffen sind. Aus diesem Grunde haben viele Patienten nie gelernt mit einem Strohhalm zu trinken oder zu pfeifen, beziehungsweise, falls sie diese Fähigkeiten besaßen, sie frühzeitig verloren. Entsprechend ist ein weiteres sehr frühes Krankheitszeichen ein unvollständiger Lid-schluß (*signe des cils*, Abb. 1). Allerdings kann die Gesichtsmuskelschwäche so diskret sein, dass sie nur als Asymmetrie mimischer Bewegungen zum Ausdruck kommt. Zu den typischen frühen Krankheitszeichen gehören auch eine Schwäche der Schultermuskulatur,

Tabelle 1

Diagnostische Ein- und Ausschlußkriterien der FSHD

1. Erkrankungsbeginn und Vererbung

Pro:

- Erstmanifestation im frühen Erwachsenenalter mit positiver Familienanamnese (autosomal-dominante Vererbung);
- selten Manifestation in der Kindheit, negative Familienanamnese (sporadisches Auftreten), schwerer Verlauf mit Befall der Gesichtsmuskulatur, rascher Progredienz und Generalisierung der Muskelsymptome sowie Schwerhörigkeit.

Kontra:

- Hinweise für X-chromosomale oder autosomal-rezessive Vererbung.

2. Muskelsymptomatik

Pro:

- Beginn in der Gesichts- und/oder Schultergürtelmuskulatur mit Schwäche und/oder Atrophie, sekundär Befall der Fußheber und des Beckengürtels;
- im Gesicht prominenter Befall des M. orbicularis oculi und M. orbicularis oris, evtl. sehr diskrete Symptomatik mit asymmetrischer Mimik;
- im Schulterbereich früher Befall der Scapulafixation (Scapulae alatae) und des M. pectoralis major, M. deltoideus spät befallen und nur partiell atrophisch, asymmetrischer Befall der Schultergürtelmuskeln ist die Regel.

Kontra:

- Primärer Befall des Beckengürtels;
- Besserung der Symptomatik;
- Befall der äußeren Augenmuskeln sowie der Kau-, Schlund- und Zungenmuskeln;
- streng symmetrischer Muskelbefall;
- ausgeprägte und diffuse Kontrakturen;
- Kardiomyopathie.

3. Zusatzdiagnostik

Pro:

- normal bis mäßig erhöhte Serumkreatinasewerte;
- myopathische Veränderungen im EMG, gelegentlich begleitend neurogene Schädigungszeichen; normale Nervenleitgeschwindigkeiten;
- Muskelbiopsie mit myopathischem Gewebssyndrom, gelegentlich eingelagerte zelluläre Infiltrate.

Kontra:

- exzessiv erhöhte Serumkreatinasewerte;
- ausgeprägte pathologische Spontanaktivität und neurogene Schädigungszeichen im EMG.

die häufig asymmetrisch ausgeprägt ist. Dadurch kommt es zu einem charakteristischen Erscheinungsbild mit horizontal stehenden Klavikeln, nach vorne hängenden Schultern, Trapeziushypertrophie sowie vorstehenden

Schulterblättern (Scapulae alatae, Abb. 2 und 3). Es ist meist diese funktionelle Einschränkung im Schulterbereich (Schwierigkeiten beim Ausziehen eines Pullovers oder beim Vorhänge aufhängen), die die Patienten

Abbildung 1

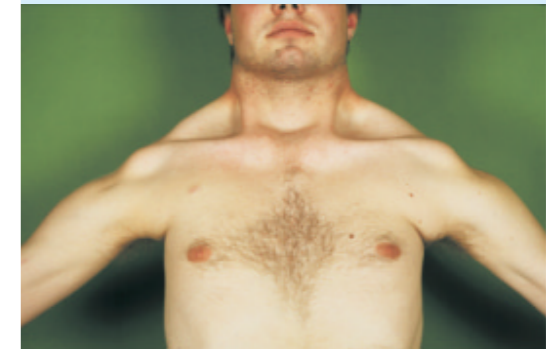
Signe des cils



30 Jahre alter Patient (Erstmanifestation 26. Lbj.) mit vermindertem Lidschluß (signe des cils) infolge Schwäche der M. orbicularis oculi.

Abbildung 2

Scapulae alatae



26 Jahre alter Patient (Erstmanifestation 16. Lbj.) mit Schwäche der Schultergürtelmuskulatur. Auffällig sind horizontal verlaufende Schulterblätter, Trapeziushypertrophie und Pectoralisatrophie.

zum Arzt führt. Da die Krankheit langsam fortschreitet, sind bei den meisten FSHD-Patienten später auch Beckengürtel- und Beinmuskulatur betroffen, wobei insbesondere eine Schwäche der Fußheber (erschwerter Hackengang) hervorzuheben ist. Ein Beginn der Symptomatik mit einer Schwäche in der Beckengürtelmuskulatur schließt die Diagnose einer FSHD praktisch aus. Kontrakturen und Pseudohypertrophie der Muskulatur sind selten, können aber vorkommen. Trotz geringer Progredienz der Symptome benötigen etwa 20% der Erkrankten später einen Rollstuhl [15]. Die Lebenserwartung ist nicht eingeschränkt.

Bei 10–30% aller Patienten mit einer FSHD beginnt die Muskelsymptomatik bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter und die Progredienz ist sehr viel ausgeprägter. Meist handelt es sich bei der kindlichen Manifestationsform um ein erstmaliges Auftreten der Erkrankung in einer Familie. Typisch für die kindliche Form der FSHD ist eine ausgeprägte faziale Muskelschwäche vor dem 5. Lebensjahr. Es kommt zu einem rasch progredienten Verlauf des muskeldystrophischen Prozesses schon vor dem 10. Lebensjahr mit Übergang auf Schulter und Becken sowie Beine mit Bevorzugung der Fußextensoren. Etwa 40% der Patienten mit der kindlichen

Abbildung 3

Scapulae alatae



Patient wie Abb.1, typische Scapulae alatae.

Manifestationsform benötigen ab der 2. Lebensdekade einen Rollstuhl [8] Bei einer FSHD-Manifestation im Kindesalter sollte auch immer eine Hörstörung ausgeschlossen werden.

Hochtonschwerhörigkeit, retinale Mikroangiopathie und sonstige Symptome

Patienten mit einer FSHD können zusätzlich zur Muskelsymptomatik auch Hörstörungen aufweisen. Es handelt sich um eine bilaterale Hochtonschwerhörigkeit, die sich vor allem

Tabelle 2
Differentialdiagnosen zur FSHD

Strukturmyopathien

- Nemaline Myopathie
- Central-Core-Myopathie
- Myotubuläre Myopathie
- Centronukleäre Myopathie

Muskeldystrophien

- Gliedergürtel Muskeldystrophie
- Scapulo-humerale Muskeldystrophie
- Scapulo-peroneale Muskeldystrophie
- Becker-Kiener-Muskeldystrophie
- Okulopharyngeale Muskeldystrophie

Sonstige Erkrankungen und Syndrome

- Myotone Dystrophie
- Polymyositis
- Spinale Muskelatrophie
- Motoneuronerkrankungen
- Bulbärparalyse
- mitochondriale Erkrankungen
- Möbiussyndrom
- Sprengeldeformität
- Familiäre Pectoralisaplasie

in den Frequenzbereichen von 4000–6000 Hz bemerkbar macht. Der Hörverlust kann progressiv sein und später auch die niederen Frequenzbereiche betreffen [29]. Eine solche Hochtonschwerhörigkeit wird bei weniger als 10% der Fälle mit einer familiären, autosomal dominanten Form, aber in 20–30% der Fälle mit einer kindlichen Form beobachtet.

Bei der Untersuchung von einigen FSHD-Familien zeigte sich auch, dass zusätzlich zur Muskelsymptomatik Veränderungen der Retinengefäße wie Teleangiectasien, Mikroaneurysmen, Gefäßverschlüsse und retinale Exsudate auftreten können [5]. Da sich diese Veränderungen nicht in der konventionellen Fundusskopie zeigen, muß für den Nach-

weis eine aufwendige Fluoreszenzangiographie durchgeführt werden. Erfahrungsgemäß bleiben diese Augenhintergrundsveränderungen asymptomatisch und führen nicht zum Sehverlust. Da bisher nur bei sehr wenigen Familien Retinaveränderungen nachgewiesen wurden, ist fraglich ob eine Mikroangiopathie der Retina tatsächlich wie die Hörstörung als integraler Bestandteil der Erkrankung FSHD anzusehen ist [19/20].

Eine Korrelation zwischen der Schwere der Muskelsymptomatik und dem Ausmaß der Hochtonschwerhörigkeit besteht nicht. Die Befunde der Audiometrie und erweiterten Fundusskopie geben auch keine differentialdiagnostische Hilfe zur Abgrenzung der FSHD gegenüber anderen Muskeldystrophien. Ebenso kann mit diesen Zusatzuntersuchungen die Frage einer Genträgerschaft bei asymptomatischen Individuen aus FSHD-Familien nicht geklärt werden. Bei einem kleinen Teil der FSHD-Patienten wurde über eine kardiale Beteiligung berichtet [4/12]. So finden sich ventrikuläre Überleitungsstörungen und supraventrikuläre Arrhythmien bei 5% der Patienten. Es wird bisher davon ausgegangen, daß kardiale Symptome nicht genuin zum FSHD-Phänotyp gehören.

Über eine mentale Retardierung, insbesondere bei der kindlichen Form, wurde bisher nur selten berichtet [1/6]. Es besteht bisher kein Anhalt dafür, dass eine geistige Retardierung überzufällig häufig bei Kindern mit FSHD und Hörstörungen zu beobachten ist [20].

Konventionelle Diagnostik

Aufgabe der klinisch-neurologischen Untersuchung, der konventionellen Muskel- und Labordiagnostik ist es, bei einem Verdacht auf eine FSHD, den Krankheitsprozess als Muskeldystrophie zu definieren und eine weiterführende molekulargenetische Diagnostik zu veranlassen. FSHD-Patienten fallen meist durch eine Erhöhung der Serumkreatinkinase und der Serumaldolase auf, die jedoch häufig nur leicht bis mäßig ausgeprägt sind. Im EMG zeigen sich in der Regel Hin-

weise auf myopathische Veränderungen. Die Muskelhistologie zeigt in der Regel variabel ausgeprägte und unspezifische Zeichen einer Myopathie und weist bei einem Teil der Patienten entzündliche Infiltrate oder auch Hinweise auf neurogene Veränderungen auf [17]. Die Pathogenese der entzündlichen und neurogenen Veränderungen ist nicht geklärt. Asymptomatische Genträger sind mit den konventionellen Laboruntersuchungen nicht zu erkennen.

Differentialdiagnosen

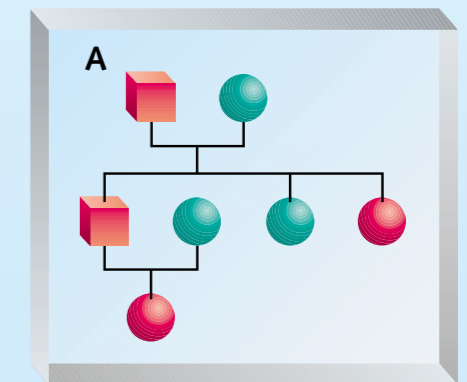
Es gibt verschiedene Erkrankungen die wegen ähnlicher Prädisposition der Muskelschwäche mit einer FSHD verwechselt werden können. Bei einem Krankheitsbeginn in der Kindheit sind differentialdiagnostisch vor allem kongenitale Strukturmyopathien (Nemaline-, Central Core- und myotubuläre Myopathie) sowie spinale Muskelatrophien mit scapulo-humeraler Prädisposition zu erwägen (Tabelle 2).

Bezüglich der kindlichen Form sei insbesondere auch auf die Fehldiagnosen Möbius-Syndrom, einseitige Fazialisparese oder Sprengel Deformität hingewiesen. In späteren Stadien kann eine FSHD auch einmal mit einer Gliedergürteldystrophie oder einer anderen Myopathie mit scapulo-peronealer Verteilung verwechselt werden. Dies trifft besonders für die Fälle zu, bei denen die Beteiligung der Gesichtsmuskulatur diskret ist. In seltenen Fällen ist wegen der Gesichts-beteiligung auch eine Verwechslung mit einer seltenen okulopharyngealen Muskeldystrophie möglich.

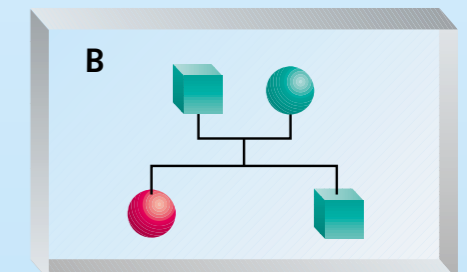
Vererbung, Expressivität, Penetranz und Antizipation

Bei einer Manifestation im jungen Erwachsenenalter (70–90% aller Fälle) finden sich meist weitere Betroffene in der Familie, dies spricht für einen autosomal-dominanten Erbgang. Für eine autosomal-rezessive oder X-chromosomale Vererbung gibt es nach heutiger Kenntnis keinen Anhalt.

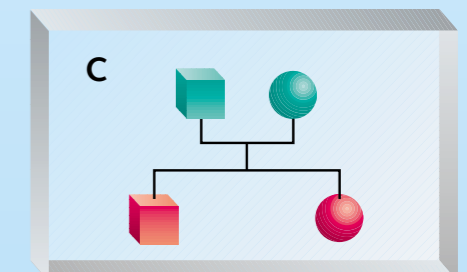
Abbildung 4
Stammbäume für die verschiedenen Formen der FSHD (prozentuale Häufigkeiten)



autosomal dominant (70 – 90%)



sporadisch (10 – 30%)
(Neumutation? Elternteil Mosaikträger?)

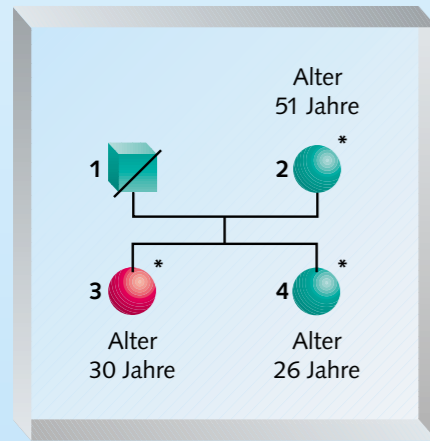


Elternteil Mosaikträger (< 3%)

- A Familie mit mehreren Betroffenen und autosomal-dominanter Vererbung.
- B sporadischer Fall, der auf einer Neumutation oder auf einem elterlichen Mosaik beruht.
- C Geschwister mit FSHD und symptomfreien Eltern, bei einem Elternteil muß ein germinales Mosaik vorliegen.

Abbildung 5

Reduzierte Penetranz bei weiblichen Familienangehörigen



* 6 Kpn1-Elemente / 4q35

Stammbaum einer Familie mit FSHD1A und reduzierter Penetranz bei Mutter (Person 2) und Schwester (Person 4). Die Patientin (Person 3) hat eine klassische FSHD mit einer Erstmanifestation vor dem 18. Lebensjahr. Sowohl die symptomfreien weiblichen Verwandten wie auch die Patientin weisen eine reduzierte Anzahl ($n=6$) von Kpn1-Elementen in der 4q35-Region auf.

Der Schweregrad (Expressivität) der Erkrankung ist interfamiliär und auch intrafamiliär sehr variabel. So kann z.B. die Gesichtsbeteiligung bei den betroffenen Familienmitgliedern sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Auch das Manifestationsalter (Penetranz) ist in den Familien Schwankungen unterworfen. So wurde in einer britischen Studie auf Grund von klinischen Daten eine Penetranz von 95% bis zum 20. Lebensjahr ermittelt [14]. Unter Einbeziehung molekulargenetischer Befunde lag die Penetranz in einer brasilianischen Studie bei 83% bis zum 30. Lebensjahr, wobei Männer (95%) eine weit höhere Penetranz als Frauen (69%) aufwiesen [31]. Ein Beispiel für eine FSHD-Familie

mit reduzierter Penetranz bei weiblichen Familienangehörigen zeigt die Abbildung 5.

In manchen Familien wird eine Antizipation (Abb. 6), d.h. eine Verringerung des Manifestationsalters und eine Zunahme der Schwere der Symptomatik in den nachfolgenden Generationen, beobachtet [16/23]. Im Gegensatz zu einigen neurodegenerativen Erkrankungen mit Antizipation, denen auf DNA-Ebene eine Verlängerung von Trinukleotidsequenzen zugrunde liegt, konnte die molekulargenetische Grundlage für die Antizipation bei der FSHD bisher nicht geklärt werden. Die Zahl der 4q35 spezifischen Kpn1-Elemente (siehe Abschnitt Molekulargenetik) ist interfamiliär unterschiedlich, aber intrafamiliär konstant, auch in Familien mit Antizipation.

Ebenso gibt es bisher keine Erklärung für die dominante Vererbung des Phänotyps. Eine Haploinsuffizienz scheint als Erklärung ausgeschlossen zu sein, da eine Monosomie für den 4q35-Locus nicht zu einem FSHD-Phänotyp führt [24].

Seltener kann die Erkrankung auch erstmals (sporadischer Fall) in einer Familie auftreten, dies trifft vor allem für die kindliche Form der FSHD zu. Meist ist in diesen Fällen von einer Neumutation auszugehen. In einigen Fällen kann jedoch auch ein germinaler/somatischer Mosaikstatus für die Genveränderung bei einem Elternteil vorliegen, so dass sich die Erkrankung zwar in der Eltern-generation nicht manifestiert, jedoch weitervererbt wird. Hierbei konnte gezeigt werden, daß die Zahl der mütterlichen Mosaikträger 2.5-fach höher liegt als die der väterlichen [10/26].

Unabhängig davon, ob bei einem Erkrankten eine familiäre Form oder eine sporadische Manifestation im Rahmen einer Neumutation oder eines elterlichen Mosaikstatus vorliegt, wird die Erkrankung autosomal-dominant weitervererbt [10/11]. Typische Stammbäume für die unterschiedlichen Formen der FSHD sind in der Abbildung 4 dargestellt.

Molekulargenetik der FSHD

Genetische Heterogenität

Kopplungsanalysen in klassischen FSHD-Familien haben den Krankheitslocus (FSHD 1A, OMIM 158900) auf den telomeren Abschnitt des langen Arms von Chromosom 4 lokalisiert. In nur weniger als 2% der FSHD-Familien scheint es keinen Zusammenhang mit dem 4q35-Locus zu geben, so dass genetische Heterogenität angenommen werden muß. Ein zweiter Krankheitslocus (FSHD 1B, OMIM 158901) ist aber bisher nicht bekannt [22].

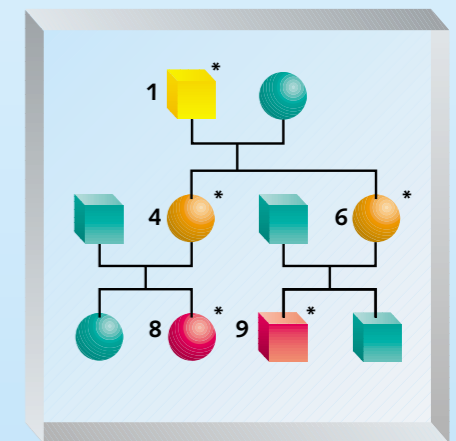
D4Z4-Locus in der Telomerregion 4q35

Die klassischen FSHD-Fälle sind assoziiert mit Deletionen einer unterschiedlichen Zahl von 3.3kb großen Kpn1-Wiederholungselementen (D4Z4 Locus), die sich im subtelomeren Bereich von 4q35 finden (Abb. 7). Während bei Gesunden die Kpn1-Kopienzahl zwischen 11–150 (EcoR1-Fragmentgrößen $>38\text{kb}$) liegt, ist sie durch Deletionen bei FSHD-Patienten auf 10 und weniger Kopien (EcoR1-Fragmentgrößen $<38\text{kb}$) reduziert [7/27]. Die Größe der Deletion variiert interfamiliär, ist aber intrafamiliär bei der Vererbung konstant.

Der Nachweis der Kpn1-Deletion erfolgt bei Patienten durch eine genomische Southernblotanalyse (EcoR1-Restriktionsverdau, DNA Sonde p13E11, [30]). Anhand der Größe des EcoR1-DNA-Fragmentes kann auf die Zahl der Kpn1-Elemente rückgeschlossen werden. Ab 30 kb (8 Kpn1-Elemente) ist die Größenbestimmung der EcoR1-Fragmente durch die herkömmlich benutzten 0.5% Agarosegele unzuverlässig. Daher ist für die großen Fragmente mit einer Ungenauigkeit von mindestens ± 3 kb (1 Kpn1-Element) zu rechnen. Außerdem liegen bisher nicht genügend Daten vor, die den Übergangsbereich zwischen der Kpn1-Kopienzahl der Normal- und der FSHD-Population definieren. Dies führt bei Patienten mit 4q35-Fragmenten von $\geq 38\text{kb}$ (> 11 Elemente) zu Interpretationsschwierigkeiten des molekulargenetischen Testergebnisses [25/2].

Abbildung 6

Verstärkung der Symptomatik über die Generationen

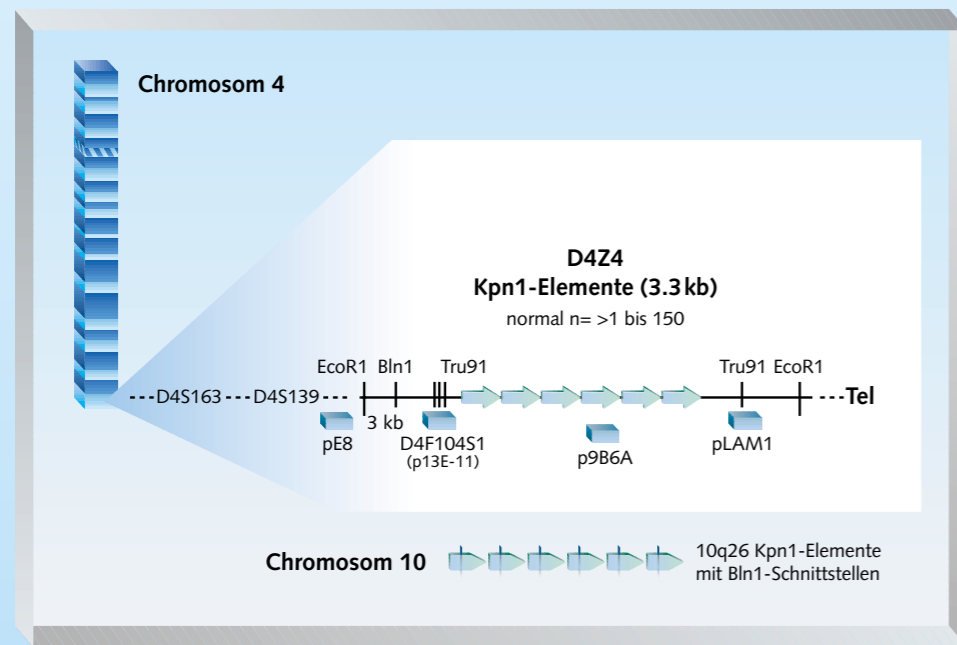


* 8 Kpn1-Elemente / 4q35

Stammbaum einer Familie mit autosomal-dominant vererbter FSHD1A und Antizipation. Der mild betroffene Großvater (Person 1) zeigte erste Symptome in der 5. Lebensdekade, die klassisch betroffenen Schwestern (Personen 4 und 6) in der 3. Lebensdekade und deren Kinder bereits im jugendlichen Alter. Die Zahl der Kpn1-Elemente ($n=8$) in der 4q35-Region ist bei allen betroffenen Familienangehörigen identisch.

Auf Chromosom 10q26 findet sich eine stark homologe Sequenz zu dem D4Z4-Locus, die ebenfalls Kpn1-Elemente enthält und somit auch von der Sonde p13E-11 erkannt wird [3]. Durch diese Homologie kommt es zu einer Kreuzhybridisierung und auf dem Southern-Blot kann daher nicht zwischen FSHD spezifischen 4q35- und unspezifischen 10q26-EcoR1-Fragmenten differenziert werden. Da aber nur die Kpn1-Elemente auf 10q26 Bln1-Restriktionsstellen aufweisen, können durch einen doppelten Restriktionsverdau (EcoR1/Bln1) 4q35- von 10q26-EcoR1-Fragmenten unterschieden werden. Eine EcoR1/Bln1-Restriktionsanalyse ist daher im Rahmen eines molekulargenetischen Tests für die FSHD-Diagnostik unabdingbar.

Abbildung 7

D4Z4-Locus in der Telomerregion 4q35

Detaillierte Darstellung der 4q35 subtelomeren Region mit Angabe der Restriktionsenzyme, DNA-Sonden und Kpn1-Elementen. In der 10q26-Region weisen die Kpn1-Elemente zusätzlich Bln1-Schnittstellen auf, so dass sie durch einen Bln1-Verdau fragmentiert werden.

Ebenso kann es zu Unsicherheiten bei der Auswertung des molekularen Tests kommen, wenn 4q35/10q26-Hybridfragmente vorliegen, die durch einen Austausch von Chromosom 4 und Chromosom 10 Sequenzen bedingt sind. Solche Hybridfragmente werden sowohl bei Normalpersonen als auch bei FSHD-Individuen beobachtet [27/13/28].

Phänotyp-Genotyp-Korrelation

Die funktionelle Bedeutung der Kpn1-Deletionen für die FSHD1A konnte bisher nicht geklärt werden. Nach dem bisherigen Wissensstand enthält der 4q35-Locus nicht das FSHD-Gen und kodiert auch nicht für ein funktionelles Protein. Dennoch zeigt sich eine Phänotyp-Genotyp-Korrelation zwischen der Deletion und der Ausprägung des Krankheitsbildes. So korrelieren kleinere Deletio-

nen, 5–10 verbliebene Kpn1-Elemente, mit einem späteren Manifestationsalter und leichterem Verlauf, während größere Deletionen (<5 verbliebene Elemente) auf einen früheren Beginn und schwereren Verlauf hinweisen. Ebenso haben Patienten mit einer Kpn1-Kopienzahl im zahlenmäßigen Übergangsbereich zur Normalpopulation (>11–20 Kopien) mildere und atypische Verläufe [25/2].

Positionseffekt-Mutation und Deletionen im D4Z4-Locus

Die zur Zeit favorisierte Hypothese zur Bedeutung der Deletion im 4q35-Locus für die FSHD liegt in der Annahme eines Positionseffektes [9]. Nach dieser Theorie verlagern sich FSHD assoziierte Gene durch die Kpn1-Deletion zu sehr in Richtung Telomer, so dass sie unter den Einfluß des telomeri-

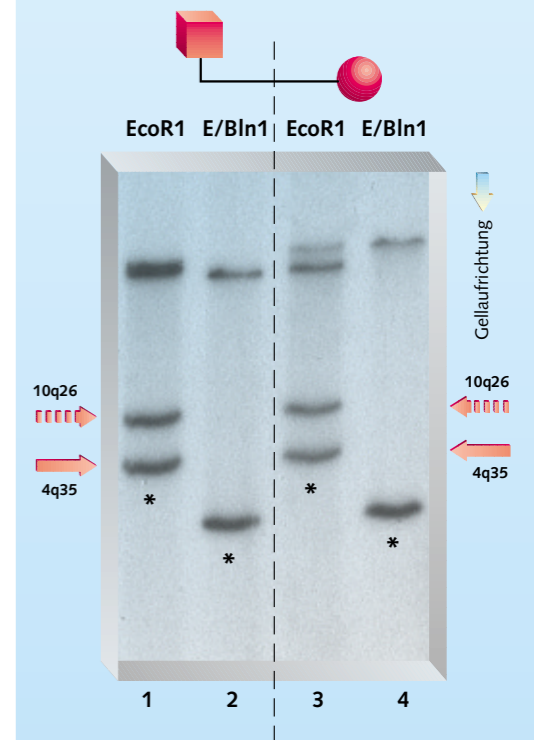
schen Heterochromatins kommen. Diese Positionsänderung in Richtung Telomer könnte die Regulation und Expression der proximal zum D4Z4-Locus gelegenen Gene beeinflussen. Bis heute gibt es keine genauen Kenntnisse darüber, wie nahe Gene telomerspezifischen Sequenzen sein dürfen um noch ausreichend transkribiert zu werden. Die FSHD stellt die einzige menschliche Erkrankung dar, bei der ein solcher telomerer Positionseffekt diskutiert wird.

Molekulargenetische Diagnostik zur Diagnosesicherung

Da eine Assoziation der Erkrankung zu den Kpn1-Deletionen im D4Z4-Locus besteht, kann auch bei Einzelpatienten eine molekulargenetische Diagnostik (Abb. 8) durchgeführt werden. Weist der Patient einen typischen Phänotyp und eine EcoR1-Fragmentgröße von < 38 kb (<11 Elemente) auf, wird nach dem heutigen Wissensstand davon ausgegangen, daß eine FSHD vom Typ 1A (MIM 158900) vorliegt. Es erübrigen sich in diesem Fall weitere invasive und kostenaufwendige Maßnahmen zur Diagnosesicherung (z.B. Muskelbiopsie). Die Spezifität des molekulargenetischen Tests liegt bei etwa 95%. Mit einer molekulargenetischen Fehldiagnose infolge von 4q/10q-Hybridfragmenten muß nur in < 5% der FSHD-Fälle gerechnet werden. Unsicherheiten bestehen bei der Beurteilung des molekulargenetischen Tests, wenn EcoR1-Fragmente in einer Größe von ≥ 38 kb (>11 Elemente) vorliegen, da eine Überschneidung mit der Kpn1-Kopienzahl aus der Normalpopulation besteht.

Sollte sich bei einem Patienten mit einer klinisch diagnostizierten FSHD kein verkürztes 4q35-EcoR1-Fragment zeigen, müssen andere Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden (Tabelle 2). Alternativ könnte auch eine FSHD1B oder aber ein anderer molekularer Mechanismus in der 4q35-Region vorliegen. Im Zweifel muß zusätzlich eine Haplotypanalyse für Chromosom 4q35-Marker durchgeführt werden.

Abbildung 8

Molekulargenetische Diagnostik

Southernblotanalyse (4q35-Sonde p13E11) für Vater und Tochter mit einer klassischen FSHD1A. Restriktionsverdau der genomischen DNA mit dem Enzym EcoR1 (Spuren 1 und 3) und den Enzymen EcoR1/Bln1 (Spuren 2 und 4). Das 4q35 spezifische Fragment (*) hat eine Größe von 22 kb und entspricht 5 Kpn1-Elementen. Das unspezifische 10q26-Fragment (25kb, 6 Kpn1-Elemente) wird im EcoR1/Bln1-Doppelverdau nicht mehr erfaßt und das spezifische 4q35-Fragment ist um 3kb kürzer.

Eine molekulargenetische Diagnostik im Sinne einer prädiktiven oder einer pränatalen Diagnostik sollte nur nach ausführlicher genetischer Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik durchgeführt werden. In jedem Fall ist es ratsam im Rahmen einer prädiktiven Diagnostik zunächst ein sicher erkranktes Familienmitglied zu testen, um so die 4q35-Deletion in der Familie nachzuweisen. Häufig interessiert im Rahmen der Bera-

Tabelle 3

Internetadressen mit Informationen zur FSHD

- Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Freiburg
www.dgm.org
- The FSH-MD Support Group, UK
www.fsh-group.org
- Facioscapulohumeral FSH Society, USA
www.fshsociety.org
- Muscular dystrophy association, USA
www.mdusa.org
- The Muscular dystrophy campaign, UK
www.muscular-dystrophy.org
- Neuromuscular Disease Center, USA
www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/
- GeneClinics, USA
www.geneclinics.org
- Online Mendelian Inheritance in Man Catalogue, OMIM, USA
www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/
- National Library of Medicine, PubMed, USA
www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/

tung von an FSHD erkrankten Schwangeren, ob sich die Muskelsymptomatik während der Schwangerschaft verschlimmert. In einem kleinen Kollektiv von FSHD-Frauen wurde keine Aggravation der Muskelsymptomatik während der Schwangerschaft beobachtet [21]. Abschließend sind in Tabelle 3 einige Internetadressen angegeben, die sowohl für den interessierten Laien als auch für den klinisch tätigen Arzt ständig aktualisierte Informationen zu klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen der FSHD geben.

Zusammenfassung

Die autosomal dominant vererbte fazioscapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) gehört mit einer Prävalenz von 1:20.000 in der europäischen Bevölkerung zu den häufigen Muskelkrankheiten. Typische Symptome sind eine Schwäche der Gesichts- und Schultermuskulatur. Da die Krankheit langsam fortschreitet, sind später auch Beckengürtel- und Beinmuskeln betroffen. Zusätzlich zu den Muskelsymptomen wird insbesondere bei der kindlichen Form der FSHD eine Hochtenschwerhörigkeit beobachtet. Ob eine retinale Mikroangiopathie und kardiale Symptome genuin zum FSHD-Phänotyp gehören scheint fraglich.

Bei klassischen Fällen von FSHD findet sich auf dem langen Arm von Chromosom 4 in der subtelomerischen Region (4q35) eine unterschiedlich große Deletion der dort lokalisierten 3.3 kb Wiederholungseinheiten (D4Z4). In der Normalpopulation finden sich >11-150 Kopien, während FSHD Patienten in der Regel 10 und weniger Kopien aufweisen. Eine Phänotyp-Genotyp-Korrelation konnte nachgewiesen werden: je mehr 3.3 kb Einheiten deletiert sind, desto früher das Manifestationsalter und desto schwerer die Muskelsymptomatik. Da in diesem FSHD1A-Locus auf Chromosom 4 bisher kein Gen identifiziert werden konnte, ist die zur Zeit favorisierte Hypothese, daß es sich wegen der Nähe von D4Z4 zum Telomer um eine Positionseffekt-Mutation handelt.



Literatur

- [1] Brouwer OF, Padberg GW, Bakker E et al. (1995) Early onset facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle & Nerve Supplement* 2:S67-72
- [2] Busse K, Köhler J, Koch MC et al. (2000) An inherited 4q35-EcoRI-DNA-fragment of 35 kb in a family with a sporadic case of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscular Disorders* 10:178-181
- [3] Cacurri S, Piazzo N, Deidda G et al. (1998) Sequence homology between 4qter and 10qter loci facili-tates the instability of subtelomeric Kpn1 repeat units implicated in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 63: 181-190
- [4] Faustmann PM, Farahati J, Rupilius B et al. (1996) Cardiac involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol Sciences* 144:59-63
- [5] Fitzsimons RB, Gurwin EB, Sehmi KS, et al. (1987) Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy. A general association with genetic and therapeutic implications. *Brain* 110:631-648.
- [6] Funakoshi M, Goto K, Arahata K (1998) Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 50:1791-1794.
- [7] Hewitt JE, Lyle R, Clark LN et al. (1994) Analysis of the tandem repeat locus D4Z4 associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 3:1287-1295
- [8] Jardine PE, Koch MC, Lunt PW et al. (1994) De novo facioscapulohumeral muscular dystrophy defined by DNA probe p13E-11 (D4F104S1). *Arch Dis Child* 71:221-227
- [9] Kleinjan DJ, van Heyningen V (1998) Position effect in human genetic disease. *Hum Mol Genet* 7:1611-1618
- [10] Köhler J, Rupilius B, Otto M, Bathke K, Koch MC (1996) Germline mosaicism in 4q35 FSHD1A occurring predominantly in oogenesis. *Hum Genet* 98: 485-490
- [11] Köhler J, Röhrig D, Bathke KD, Koch MC (1999) Evaluation of the facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) phenotype in correlation to the concurrence of 4q35- and 10q26-fragments. *Clin Genet* 55: 88-94
- [12] Laforet P, de Toma C, Eymard B et al. (1998) Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 51:1454-1456
- [13] Lemmers RJFL, van der Maarel SM, van Deutekom JTC et al. (1998) Inter- and intrachromosomal sub-telomeric rearrangements on 4q35: implications for facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) aetiology and diagnosis. *Hum Mol Genet* 7:1207-1214
- [14] Lunt PW, Compston DAS, Harper PS (1989) Estimation of age penetrance in facioscapulohumeral muscular dystrophy by minimising ascertainment bias. *J Med Genet* 26:755-760
- [15] Lunt PW, Harper PS (1991) Genetic counselling in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet* 28:655-664
- [16] Lunt PW, Jardine PE, Koch MC et al. (1995) Correlation between fragment size at D4F104S1 and age at onset or at wheelchair use, with a possible generational effect, accounts for much phenotypic variation in 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Hum Mol Genet* 4:951-958
- [17] Munsat TL, Piper D, Cancilla P et al. (1972) Inflammatory myopathy with facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology* 22:335-347.
- [18] Padberg GW, Lunt PW, Koch MC et al. (1991) Diagnostic criteria for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1:231-234
- [19] Padberg GW, Brouwer OF, de Keizer RJW et al. (1995a) On the significance of retinal vascular disease and hearing loss in FSHD. *Muscle & Nerve Suppl.*2:73-80
- [20] Padberg GW, Frants RR, Brouwer OF et al. (1995b) Facioscapulohumeral muscular dystrophy in the Dutch population. *Muscle & Nerve Suppl.*2:81-84
- [21] Rudnik-Schöneborn S, Glauner B, Röhrig D et al. (1997) Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol* 54:888-894
- [22] Speer MC, Pericak-Vance MA, Stajich JM et al. (1997) Further exclusion of FSHD1B from telomeric region of 10q. *Neurogenetics* 1:151-152
- [23] Tawil R, Forrester J, Griggs RC et al. (1996) Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol* 39: 744-748
- [24] Tupler R, Berardinelli A, Barbierato L et al. (1996) Monosomy of distal 4q does not cause facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet* 33:366-370
- [25] Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT et al. (1997) Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet* 34:476-479

- [26] van der Maarel SM, Deidda G, Lemmers RJL et al. (2000) De novo facioscapulohumeral muscular dystrophy: frequent somatic mosaicism, sex-dependent phenotype, and the role of mitotic transchromosomal repeat interaction between chromosomes 4 and 10. *Am J Hum Genet* 66: 26–35
- [27] van Deutekom JCT, Bakker E, Lemmers RJ et al. (1996) Evidence for subtelomeric exchange of 3.3 kb tandemly repeated units between chromosomes 4q35 and 10q26: implications for genetic counselling and etiology of FSHD1. *Hum Mol Genet* 12:1997–2003
- [28] van Overveld PGM, Lemmers RJFL, Deidda G et al. (2000) Interchromosomal repeat array interactions between chromosomes 4 and 10: a model for subtelomeric plasticity. *Hum Molec Genet* 9:2879–2884
- [29] Voit T, Lamprecht A, Lenard HG, Goebel HH (1986) Hearing loss in facioscapulo-humeral dystrophy. *Eur J Pediatr* 145:280–285
- [30] Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuijl LA et al. (1992) Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facio-scapulohumeral muscular dystrophy. *Nature Genet* 2:26–30
- [31] Zatz M, Suely KM, Cerqueira A et al. (1998) The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet* 77:155–161



**Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.**

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Im Moos 4 · 79112 Freiburg

Telefon: 07665/94470

Anschrift der Verfasser:

Professor Dr. Manuela C. Koch

Institut für Humangenetik,

Philipps-Universität Marburg,

Bahnhofstraße 7

35033 Marburg

PD Dr. Herbert Schreiber

Neurologische Universitätsklinik Ulm

Rehabilitationskrankenhaus

Oberer Eselsberg 45

89081 ULM

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover

Prof. Dr. med. D. Pongratz · München



Aventis Pharma Deutschland GmbH

Geschäftseinheit:

Praxis Innovation

Königsteiner Straße 10

65812 Bad Soden am Taunus

Telefon 069 · 305 220 44

Management of Neuromuscular Diseases

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie –

Klinische und molekulargenetische Aspekte

Konzeption und Gestaltung

DECON Design Contor GmbH

Frankfurt am Main

© ARCIS Verlag GmbH · München

ISSN 0949–1503

6. Jahrgang