

FAZIOSKAPULOHUMERALE MUSKELDYSTROPHIE (FSHD)

Häufigkeit

Die FSHD ist – nach den myotonen Dystrophien – die häufigste Muskeldystrophie des Erwachsenenalters. Die Inzidenz liegt bei 0,4-1:10.000.

Leitsymptom

Langsam progrediente oft asymmetrische Paresen bei normaler bis mäßig erhöhter CK. Initial oft Fußheberschwäche, weiterhin selektive Atrophie der mimischen Muskulatur, der Schultergürtel-, Oberarm-, sowie der abdominellen Muskulatur.

Verlauf

Sehr variabler und oft schubförmiger Verlauf. Schwere frühkindliche bis sehr milde Formen, mit wenig Symptomen bis ins hohe Lebensalter. Auch intrafamiliäre Variabilität möglich. Erstmanifestation von früher Kindheit bis ins hohe Lebensalter, häufig Krankheitsbeginn im jungen Erwachsenenalter (vor dem 20. Lebensjahr). Höhere Penetranz im männlichen Geschlecht. 1 von 5 Patienten ist im Alter von 50 Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Lebenserwartung ist in der Regel nicht verkürzt.

Genetische Ursachen

Hypomethylierung des D4Z4-Makrosatellitenrepeats auf Chromosom 4q35 verursacht durch eine Kontraktion des D4Z4-Repeats auf unter 11 Repeateinheiten oder durch eine pathogene Variante im SMCHD1-Gen (seltener im DNMT3B-Gen), bei gleichzeitigem Vorliegen eines sog. permissiven Allels.

Erbgang

Autosomal dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz. Ca. 70-90 % aller FSHD1-Betroffenen haben die D4Z4-Repeat Kontraktion von einem Elternteil geerbt, bei ca. 10-30 % liegt eine Neumutation vor.

Bei der FSHD2 liegt bei den meisten Patienten eine heterozygote Mutation des SMCHD1-Gens vor, seltener des DNMT3B-Gens. Da zwei unabhängig segregierende genetische Merkmale (sowohl der permissive Haplotyp als auch eine heterozygote SMCHD1-Mutation bzw. DNMT3B-Mutation) vorliegen müssen, damit es zu einer klinischen Symptomatik kommt, liegt für eine FSHD2 eine digene Vererbung vor.

INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter www.mgz-muenchen.de



Prof. Dr. med.
Elke Holinski-Feder
PD Dr. med.
Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik

Dr. med. Stefanie Balg^{1,2}
Dr. med. Teresa Neuhann^{1,2}
Brigitte Schönfeld^{1,2}
Dr. med. Kerstin Becker^{1,2}
Daniela González-Fassraier^{1,2}
Dr. med. Verena Steinke-Lange^{1,2}
Dr. med. Yvonne Müller-Koch^{1,2}
Dr. med. Anne Behnecke^{1,2}
Dr. med. Silja Robling^{1,2,3}
PD Dr. med. Isabel Diebold^{1,2,4}
Pia Hauffa^{2,5}

¹ Fachärztin für Humangenetik
² in Anstellung
³ Fachärztin für Innere Medizin, am MGZ nicht praktizierend
⁴ Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, am MGZ nicht praktizierend
⁵ in Weiterbildung zur Fachärztin für Humangenetik

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
PD Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de

SELBSTHILFEGRUPPEN/NÜTZLICHE ADRESSEN

- ▶ Orphanet. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs: www.orpha.net
- ▶ DGM, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.: www.dgm.org
- ▶ FSHD-Selbsthilfe Berlin: www.fshd-selbsthilfe.de
- ▶ Treat-NMD Neuromuscular Network; FSHD-Patientenregister: www.fshd-registry.org/de/index.de.html

LEITSYMPTOME

Die Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) betrifft die Muskulatur des Gesichts (Fazio-) und des Schultergürtels (scapulo-) bzw. der Oberarme (humeral). Mitbetroffen sind aber auch Rumpf- und der Extremitätenmuskulatur:

Gesicht

- ▶ Langsam progrediente **Schwäche der Gesichtsmuskulatur** – oft asymmetrisch – ist typisches Erstsymptom. Wird vom Patienten oft subjektiv nicht wahrgenommen und muss aktiv abgefragt bzw. überprüft werden.
- ▶ Wenig Mimik. Typischerweise Pfeifen nicht möglich. Beim Lidschluss »signe de cils« (Wimpern bleiben beim festen Zukneifen der Augen sichtbar). Schwerer betroffene Patienten schlafen mit halb geöffneten Augen, was zu morgendlicher Bindehautreizung führt. Extraokuläre Muskulatur nicht beteiligt, daher regelrechte Okulomotorik.
- ▶ Bei 25 % der Patienten ist die faziale Schwäche nur sehr diskret ausgeprägt und zeigt sich nur in einer Asymmetrie beim Schürzen der Lippen.

Schultergürtel

- ▶ Scapula alata – oft asymmetrisch.
- ▶ Schwierigkeit bei Überkopparbeiten wie Haare waschen oder Kämmen
- ▶ Durch selektive Atrophie einzelner Muskeln Erscheinungsbild der »Popeye-Arme« oder des »Poly-Hill-Phänomens«: Resultat aus dem Kontrast zwischen einer relativen Atrophie der perihumeralen Muskulatur, insb. des Musculus biceps brachii, bei gleichzeitig relativer Aussparung der Unterarmmuskulatur und des distalen Anteils des Musculus deltoideus.

Rumpf

- ▶ Schwäche der **abdominellen Muskulatur** ist typisches und frühes Zeichen.
- ▶ Bei Kopfbeugung in Rückenlage kommt es zu Aufwärtsbewegung des Bauchnabels (»Beevors sign«).
- ▶ In Rückenlage Schwierigkeiten beim Aufrichten ins Sitzen, später beim Seitwärtsdrehen.
- ▶ Charakteristische lumbale **Hyperlordose** als Ausdruck der Bauchmuskelschwäche.
- ▶ Schwäche des Musculus erector spinae kann zu »Bent-spine-Syndrom« (Camptocormie) führen.
- ▶ Atemmuskulatur ist primär nicht betroffen, nur selten Atemunterstützung benötigt.

Untere Extremität

- ▶ Häufig Fußheberschwäche aufgrund Atrophie des Musculus tibialis anterior als Erstsymptom der Erkrankung.

Schmerzen und Fatigue

Chronische Schmerzen, moderat bis schwer ausgeprägt, bei 75 % der Patienten. Häufig Schulter-, Nacken-, Lumbosakralregion und die Beine betreffend. Viele Patienten beklagen auch eine Fatigue-Symptomatik.

Systemische Beteiligung

In aller Regel keine Kardiomyopathie. Gehäuft inkompletter Rechtschenkelblock (jedoch ohne klinisch relevante kardiale Arrhythmien). Im Bereich des Augenhintergrundes oft – meist subklinische – retinale Vaskulopathie. Nur bei sehr schweren Verlaufsformen u.U. auch behandlungsbedürftig. Vermehrt Hochtonschwerhörigkeit. Hörstörung aber hauptsächlich bei den kindlichen Verlaufsformen klinisch relevant.

GENETISCHER HINTERGRUND

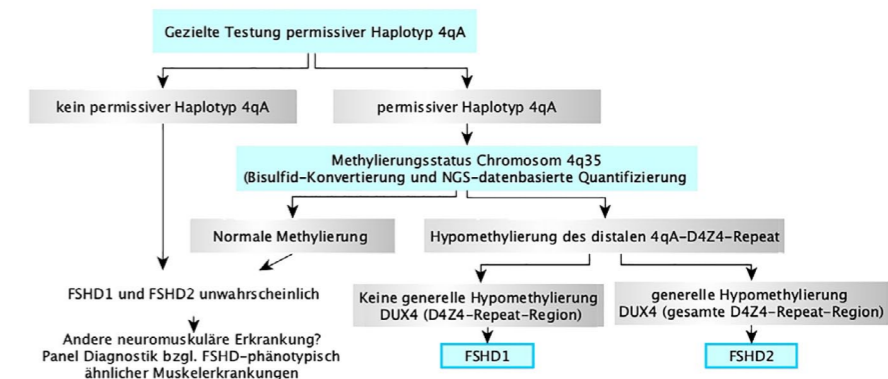
Die FSHD ist mit der **Hypomethylierung eines Chromosomenabschnitts (D4Z4-Makrosatellitenrepeat) auf Chromosom 4 (4q35) assoziiert**. Dadurch ist die Genexpression in diesem Chromosomenabschnitt nicht abgeschaltet – wie dies bei normaler Methylierung eigentlich vorgesehen wäre. Es kommt zur **aberranten Transkription und Expression eines Proteins (DUX4)**, das in der Skelettmuskulatur toxisch wirkt und als pathophysiologisch ursächlich für den neuromuskulären Phänotyp angesehen wird.

Die Mechanismen, die zu einer Hypomethylierung des Chromosomenabschnitts und aberranten Genexpression auf Chromosom 4 führen, sind komplex. Die häufigste Ursache ist die **Verkürzung des D4Z4-Repeats (Repeatkontraktion) auf weniger als 11 Einheiten (FSHD1)**. Seltener beruht die Hypomethylierung primär auf Mutationen in Genen (insb. SMCHD1), die für chromatinregulierende Proteine kodieren (FSHD2).

Voraussetzung für eine FSHD ist, dass beim Patienten ein sogenannter **permissiver Haplotyp vorliegt, d.h. eine spezifische genomische Konstellation, bei der ein Poly-A Signal vorhanden ist**. Dieses ermöglicht eine Stabilisierung der DUX4-mRNA und damit letztlich eine Proteinexpression. Falls kein permissiver Haplotyp nachweisbar ist, macht dies eine FSHD1 oder FSHD2 unwahrscheinlich.

DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

Diagnostischer Algorithmus



Die hier dargestellte Diagnostik basiert auf Nachweis eines FSHD-permissiven Haplotyps und eines aberranten Methylierungsstatus des FSHD-Lokus auf Chromosom 4q35. Prädiktive/pränatale Analysen erfordern zusätzlich den direkten Nachweis der D4Z4-Repeat-Kontraktion mittels Southern-Blot. Dafür sind 8 ml frisches EDTA-Blut erforderlich.

Mutationsdetektionsrate

Das Nicht-Vorliegen eines permissiven Haplotyps oder ein unauffälliges Methylierungsmuster auf Chromosom 4q35 schließen eine FSHD1 oder FSHD2 weitestgehend aus. Bei dennoch suggestivem klinischen Bild sollten differentialdiagnostisch neuromuskuläre Erkrankungen (z.B. Scapulo-peroneales Syndrom) in Betracht gezogen werden, die durch eine NGS-Panel-Diagnostik erfasst werden können.

Clinical Utility / Klinischer Wert der humangenetischen Diagnostik

- ▶ Genetische Zuordnung erlaubt Abgrenzung zu erworbenen Krankheitsbildern.
- ▶ Je nach genetisch definierter Form (FSHD1 bzw. FSHD2) unterscheiden sich das Wiederholungsrisiko für Familienangehörige und Nachkommen, ebenfalls die Möglichkeiten einer Pränatal- oder Präimplantationsdiagnostik.
- ▶ Auch wenn derzeit noch keine Therapie verfügbar ist, die der (genetischen) Ursache entgegenwirkt, ermöglicht die genetische Zuordnung der Erkrankung eine Anpassung von Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen an die bekannten assoziierten Krankheitsrisiken.
- ▶ Die genetische Diagnostik ermöglicht die Aufnahme in Patientenregister und ggf. die Teilnahme an Therapiestudien.

REFERENZEN

Mul K, et al. Pract Neurol 2016;16:201–207.
GeneReviews® [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1443].