

Genetik der Fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD)

Jutta Köhler, Manuela C. Koch

Medizinisches Zentrum für
Humangenetik der Philipps-
Universität Marburg

Zusammenfassung

Die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) ist eine autosomal dominant vererbte Muskelerkrankung. Typische Krankheitszeichen sind eine Schwäche der Gesichts- und Schultermuskulatur. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Übergreifen der Symptome auf Becken- und Beinmuskeln. Hochtonschwerhörigkeit und retinale Mikroangiopathie werden als integrale Bestandteile von FSHD angesehen. Es besteht eine Assoziation in familiären und sporadischen FSHD-Fällen (FSHD1A) zu Deletionen von KpnI-Wiederholungseinheiten (D4Z4) auf 4q35, die durch einen EcoRI-RFLP des telomernahen Locus D4F104S1 identifiziert werden. Eine Phänotyp-Genotyp-Korrelation konnte nachgewiesen werden: je größer die Deletion, desto früher das Erstmanifestationsalter und desto schwerer die Muskelsymptomatik. Für sporadische Fälle, insbesondere mit einer Manifestation im Kindesalter, ist von einer Neumutation auszugehen oder von einem elterlichen Mosaikstatus. Da im FSHD1A-Locus bisher kein Gen identifiziert werden konnte, ist die zur Zeit favorisierte Hypothese, daß es sich wegen der Nähe von D4Z4 zum Telomer um eine Positioneffekt-Mutation handelt.

Schlüsselwörter

FSHD1A, FSHD1B, molekulargenetische Diagnostik, parentaler Mosaikstatus, Positioneffekt-Mutation

Summary

Molecular genetics of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD)

Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) is an autosomal dominantly inherited disorder characterised by a progressive weakness of the facial and shoulder-girdle muscles. Foot extensor and pelvic girdle muscles are involved later in life. Part of the disease is a high tone sensorineural deafness and a retinal vasculopathy. A deletion of an integral number of 3.3 KpnI repeat units (D4Z4) within a polymorphic 4q35-EcoRI fragment (D4F104S1) is associated with the disorder in isolated and familial cases (FSHD1A). The intrafamilial size of the deletion is constant, inversely correlated with the severity, and directly correlated with the age of onset of the condition. For isolated cases there is molecular evidence for a new mutation event or parental mosaicism at the FSHD1A locus with a predominance of female mosaicism carriers. Despite extensive efforts no transcribed sequence has been identified within the FSHD1A locus. The most likely underlying mechanism for FSHD1A is a position effect variegation model.

Keywords

FSHD1A, FSHD1B, molecular diagnosis, parental mosaicism, position effect

Die autosomal dominant vererbte Muskelerkrankung fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) wurde 1885 von den Neurologen L. Landouzy und J. Dejerine als eigene Entität beschrieben. Die Prävalenz wird in der europäischen Bevölkerung auf mindestens 1:20.000 geschätzt und damit gehört die Krankheit zu den häufig beobachteten Muskelerkrankungen. Die Pathophysiologie der Muskeldystrophie vom Typ FSHD ist bisher nicht verstanden. Ein Krankheitslocus, FSHD1A (MIM 158900), liegt telomernah auf dem langen Arm von Chromosom 4 (4q35). Ein verantwortliches Gen konnte jedoch noch nicht kloniert werden.

1 Klinisches Bild

1.1 Muskelsymptomatik bei einer Manifestation im jungen Erwachsenenalter

Patienten mit dem klassischen Phänotyp der Erkrankung zeigen eine Erstmanifestation der Symptome im jugendlichen- bzw. im jungen Erwachsenenalter. Es handelt sich überwiegend um familiäre Fälle mit autosomal dominantem Erbgang. Die intra- und interfamiliäre Variabilität der Symptomatik kann beträchtlich sein. Zu den typischen Krankheitszeichen gehört eine Schwäche der Gesichts- und Schultermuskulatur, die häufig asymmetrisch ausgeprägt ist. Ein Beginn der Symptomatik mit einer Schwäche in der Beckengürtelmuskulatur schließt die Diagnose FSHD praktisch aus (Padberg et al. 1991). Da die Krankheit langsam fortschreitet, sind bei den meisten FSHD-Patienten später auch Beckengürtel- und Beinmuskulatur,

Tab 1
Differentialdiagnose der fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD)

Myopathien	Muskeldystrophien
Nemaline Myopathie Central-Core-Myopathie Myotubuläre Myopathie Mitochondriale Myopathien Metabolische Myopathien Polymyositis	Gliedergürtel-Muskeldystrophie Becker-Kiener Muskeldystrophie Emery-Dreifuß-Muskeldystrophie Okulopharyngeale Muskeldystrophie
Sonstige Erkrankungen	Syndrome
Kongenitale myotone Dystrophie Spinale Muskelatrophie	Möbius Syndrom Einseitige Fazialisparese Sprengel Deformität Familiäre Pectoralisaplasie

insbesondere die Fußextensoren, betroffen. Trotz geringer Progredienz der Symptome benötigen etwa 20% der Erkrankten später einen Rollstuhl (Lunt and Harper 1991).

1.2 Muskelsymptomatik bei einer Manifestation im Kindesalter

Bei 10-30% aller Patienten mit einer FSHD beginnt die Muskelsymptomatik bereits im Säuglingsalter oder frühen Kindesalter. Der Verlauf ist weit schwerer als beim klassischen Phänotyp. 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 mit Übergang auf Schulter- und Beckengürtel sowie die Beinmuskulatur mit Bevorzugung der Fußextensoren schon vor dem 10. Lebensjahr. Etwa 40% der Patienten mit der kindlichen Manifestationsform benötigen ab der 2. Lebensdekade einen Rollstuhl (Jardine et al. 1994).

1.3 Hochtonschwerhörigkeit, retinale Mikroangiopathie

Neben einer fortschreitenden Muskelsymptomatik können Patienten mit einer FSHD auch eine bilaterale Hochtonschwerhörigkeit in den Frequenzbereichen von 4000-6000 Hz aufweisen. Dies trifft insbesondere für die kindliche Verlaufsform zu. Der Hörverlust kann progredient sein und später auch die niederen Frequenzbereiche betreffen (Voit et al. 1986). Eine Hoch-

tonschwerhörigkeit wird etwa in 10% der familiären, autosomal dominanten Form, und in 20-30% der kindlichen Form beobachtet. Diese Zahlenangaben treffen in etwa auch für die deutsche FSHD-Population zu (Koch und Köhler, unveröffentlicht).

Auf eine retinale Mikroangiopathie wurden bisher weltweit weniger als 50 FSHD-Familien untersucht. Etwa 50% der Familienmitglieder zeigten zusätzlich zu einer Muskelsymptomatik Veränderungen der Retinengefäße wie Teleangiektasien, Mikroaneurysmen, Gefäßverschlüsse und retinale Exsudate. Da sich diese Veränderungen nicht in der konventionellen Funduskopie zeigen, muß für den Nachweis eine aufwendige Fluoreszenzangiographie durchgeführt werden. Erfahrungsgemäß führen diese Augenhintergrundsveränderungen nicht zum Sehverlust. Sowohl Hochtonschwerhörigkeit als auch Mikroangiopathie der Retina werden als integrale Bestandteile der Erkrankung FSHD angesehen (Padberg et al 1995a, 1995b).

Eine Korrelation zwischen Schwere der Muskelsymptomatik und Ausmaß der Hochtonschwerhörigkeit oder Retinopathie besteht nicht. Die Befunde der Audiometrie und erweiterten Funduskopie geben keine differentialdiagnostische Hilfe zur Abgrenzung der FSHD von anderen Muskeldystrophien. Auch kann mit diesen Zusatzuntersuchungen die Frage einer Genträgerschaft bei asymptomatischen Individuen aus FSHD-Familien nicht geklärt werden.

1.4 Sonstige Symptome

Über eine kardiale Symptomatik bei FSHD wurde wiederholt berichtet (Faustmann et al. 1996, Laforet et al. 1998). Ventrikuläre Überleitungsstörungen und supraventrikuläre Arrhythmien wurden bei 5% der Patienten beschrieben. Es wird bisher davon ausgegangen, daß kardiale Symptome nicht mit zum FSHD-Phänotyp gehören.

Eine mentale Retardierung, insbesondere bei der kindlichen Form, wurde weder in der internationalen Literatur noch in unserem Krankenkollektiv überzufällig häufig gefunden (Padberg et al 1995b).

2 Konventionelle Diagnostik

Einen konventionellen, diagnostisch zuverlässigen Labortest, der zu einer eindeutigen Diagnose dieser Muskeldystrophie führt, gibt es nicht. Im EMG zeigen sich in der Regel Hinweise auf myopathische Veränderungen. Die Serumkreatinkinase ist normal bis leicht erhöht. Die Muskelhistologie kann unspezifische Zeichen einer Myopathie mit entzündlichen Infiltraten zeigen oder Hinweise für neurogene Veränderungen des Muskels geben. Asymptomatische Genträger sind mit diesen Laboruntersuchungen nicht zu erkennen.

3 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnosen zur Muskelerkrankung FSHD sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Bezüglich der kindlichen Form sei insbesondere auf die Fehldiagnosen Möbius-Syndrom, einseitige Fazialisparese oder Sprengel Deformität hingewiesen.

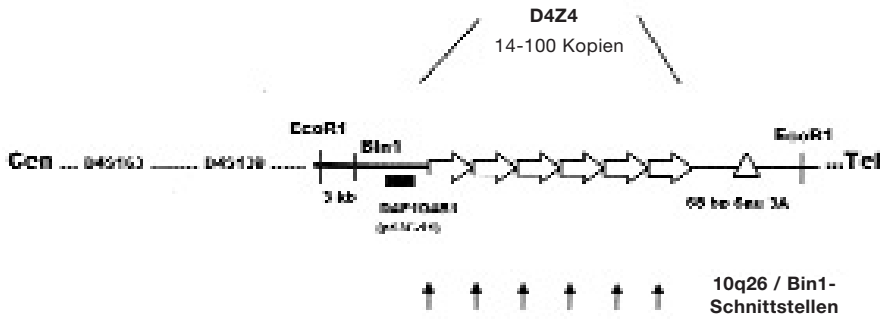


Abb 1
Ausschnitt aus der Restriktionskarte der chromosomalen Region 4q35 (nicht maßstabsgerecht)

Die wahrscheinlichste Position für den FSHD1A-Locus liegt proximal der D4Z4-Wiederholungssequenz und distal von D4S139.

Die Pfeile stellen KpnI-Wiederholungseinheiten dar.

4 Formale Genetik

4.1 Vererbung, Expressivität, Penetranz, Antizipation

Der Phänotyp der Erkrankung wird autosomal dominant vererbt. Für eine autosomal rezessive oder eine X-chromosomale Vererbung gibt es nach dem heutigen Wissensstand keinen Anhalt. Bei einer Manifestation der Erkrankung im jungen Erwachsenenalter finden sich in der Familie meist weitere Betroffene. Die intrafamiliäre und interfamiliäre Ausprägung der Muskelsymptome ist sehr unterschiedlich (variable Expressivität). So können Familienmitglieder eine geringe oder keine Muskelschwäche im Gesicht zeigen. Auch das Manifestationsalter ist in Familien uneinheitlich (variable Penetranz). Nach einer britischen Studie beträgt die Penetranz 95% ab dem Alter von 20 Jahren (Lunt et al. 1989). Unter Einbeziehung von molekulargenetischen Daten zeigte sich in einer

brasilianischen Studie eine Penetranz von 83% bis zum Alter von 30 Jahren unabhängig vom Geschlecht. Differenziert nach Geschlecht liegt die Penetranz für Männer bei 95% und für Frauen bei 69% (Zatz et al. 1998). Wegen dieser variablen Expressivität und Penetranz kann es bei Einzelpatienten ohne lebende Familienangehörige schwer sein zu entscheiden, ob es sich um eine Vererbung über ein asymptomatisches Elternteil oder um eine Neumutation handelt. In einigen Familien ist ein früheres Manifestationsalter bei einer Zunahme der Schwere der Muskelsymptomatik in nachfolgenden Generationen (Antizipation) beschrieben (Lunt et al. 1995, Tawil et al. 1996). Ein molekulares Korrelat konnte für diese klinische Beobachtung bisher nicht gefunden werden. Eine Erklärung für die Dominanz des Phänotyps gibt es bisher nicht. Da eine Monosomie für den 4q35-Locus nicht zum FSHD-Phänotyp führt,

ist eine Haploinsuffizienz als Erklärung ausgeschlossen (Tupler et al. 1996).

4.2 Neumutationen, elterlicher Mosaikstatus

Bei der kindlichen Form, die zwischen 10-30% aller FSHD-Fälle ausmacht, handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um ein erstmaliges Auftreten der Erkrankung in einer Familie. Meist ist von einer Neumutation auszugehen. In etwa 20% dieser Einzelfälle besteht bei einem Elternteil ein germinales/somatisches Mosaik. Die Zahl der mütterlichen Mosaikträger ist nach den bisher veröffentlichten molekulargenetischen Daten 2,5fach höher als die der väterlichen (Köhler et al. 1996, Zatz et al. 1998). In unserem Patientenkollektiv fanden sich vier Mütter und ein Vater mit einem molekulargenetisch nachgewiesenen Mosaikstatus und zwei und mehr betroffenen Kindern. Unabhängig davon, ob bei dem Merkmalsträger eine familiäre Form,

Anzeige

eine erstmalige Manifestation im Rahmen einer Neumutation oder eines parentalen Mosaikstatus vorliegt, wird der Phänotyp autosomal dominant weitervererbt (Köhler et al. 1996).

5 Molekulargenetik

5.1 Kopplungsanalysen

Kopplungsanalysen in FSHD-Familien haben den Krankheitslocus auf den telomeren Abschnitt des langen Arms von Chromosom 4 (4q35) lokalisiert. Der Krankheitslocus wird als FSHD1A (MIM 158900) bezeichnet. Proximal des Genortes liegen in einem Abstand von 2-4 cM die polymorphen Marker D4S163 und D4S139 (Abb 1). Ein distal flankierender polymorpher Marker zum Krankheitslocus ist nicht bekannt.

6.2 D4F104S1 und FSHD1A

Distal von D4S139 liegt die DNA-Sonde p13E-11 (D4F104S1), die in der normalen Population einen EcoRI-Restriktionslängenpolymorphismus mit Fragmenten zwischen 40-300 kb identifiziert (Wijmenga et al. 1992). Die Größe der EcoRI-Fragmente ist bedingt durch eine variable Zahl ($n = 14-100$) von 3.3 kb KpnI-Wiederholungssequenzen (D4Z4). Bei Patienten mit FSHD findet sich auf einem Allel eine Verkürzung des EcoRI-Fragmentes auf < 35 kb, die durch eine Deletion einer variablen Anzahl von vollständigen KpnI-Wiederholungssequenzen bedingt ist. Die Größe der EcoRI-Fragmente bzw. der D4Z4-Deletion variiert interfamilär, ist aber intrafamiliär und bei der Weitergabe an betroffene Nachkommen in der Größe konstant. Auf Chromosom 10q26 findet sich eine stark homologe Sequenz zu dem D4Z4-Locus, die auch von der Sonde p13E-11 erkannt wird (Deidda et al. 1996, Cacurri et al. 1998). Durch diese Homologie kommt es zu einer Kreuzhybridisierung und damit kann auf dem Southern-Blot nicht zwischen FSHD spezifischen 4q35- und unspezifischen 10q26-EcoRI-Fragmenten differenziert werden. Da sich aber nur auf 10q26 ungefähr 100 bp stromaufwärts der KpnI-Schnittstellen BlnI-Restriktionsstellen finden, können durch einen doppelten Restriktionsverdau (EcoRI/BlnI) 4q35- von 10q26-EcoRI-Fragmenten unterschieden werden. Bei einem solchen Doppelverdau wer-

den die 4q35-EcoRI-Fragmente wegen einer zusätzlichen BlnI-Schnittstelle auf dem proximalen Abschnitt des Fragmentes um 3 kb reduziert (Abb 1). 10q26-EcoRI-Fragmente werden hingegen so stark fragmentiert, daß sie als kleine Fragmente aus dem Agarosegel herauslaufen und auf dem Southern-Blot nicht mehr sichtbar sind. In der Normalpopulation finden sich 10q26-EcoRI-Fragmente zwischen 24-33 kb in einer Häufigkeit von 14%. Eine ähnliche Größenverteilung (17-33 kb) und Häufigkeit (13%) für 10q26-Fragmente zeigt sich bei auch bei FSHD-Probanden (Köhler et al. 1999). Daher ist eine differentielle Restriktionsanalyse im Rahmen eines molekulargenetischen Tests für den FSHD-Phänotyp unabdingbar.

Die Exaktheit der Größenbestimmung von EcoRI-Fragmenten über 30 kb ist durch die herkömmlich benutzten 0.5% Agarosegele begrenzt und kann nur mit einer Genauigkeit von ± 3 kb angegeben werden. Auch liegen aus der Normalpopulation nicht genügend Daten vor, die den Grenzbereich für die Fragmentgrößen von 35-50 kb und dem FSHD-Phänotyp definieren. Dies führt insbesondere zu Interpretationsschwierigkeiten des molekulargenetischen Testergebnisses bei Patienten mit 4q35-Fragmenten von ≥ 35 kb (Upadhyaya et al. 1997, Busse et al. 1999).

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 (van Deutekom et al. 1996, Lemmers et al. 1998). Verdächtig sind in diesem Zusammenhang insbesondere molekulargenetische Befunde von Patienten mit einem unzweifelhaften FSHD-Phänotyp, die nach dem Doppelverdau trisom oder monosom für 4q35-EcoRI-Fragmente sind.

5.2.1 Phänotyp-Genotypkorrelationen

Nur bei FSHD-Patienten finden sich Deletionen von vollständigen KpnI-Wiederholungseinheiten im D4Z4-Locus,

die zu einer Verkürzung des 4q35-EcoRI-Fragmentes von < 35 kb führen. Es hat sich gezeigt, daß eine Phänotyp-Genotypkorrelation zwischen FSHD und dem verkürzten 4q35-Fragment besteht, obwohl der D4Z4-Locus nicht das FSHD-Gen beinhaltet und auch kein funktionelles Protein kodiert.

Patienten mit einem Manifestationsalter unter 10 Jahren und einem schweren Verlauf (kindlichen FSHD) weisen besonders kurze Fragmente im Bereich von 10-15 kb auf. Längere Fragmente (15 kb-35 kb) korrelieren im allgemeinen mit einem Manifestationsalter um 20 Jahre und einem leichteren Krankheitsverlauf. Das in unserer FSHD-Population kürzeste Fragment liegt bei 12 kb und geht mit einem Manifestationsalter von < 2 Jahren einher (Köhler et al. 1996). Es gibt nach unseren klinisch-molekulargenetischen Daten keinen Hinweis für einen modifizierenden Effekt eines kurzen 10q26-Fragmentes (17-33 kb) auf den Phänotyp FSHD (Köhler et al. 1999).

5.3 Locus D4Z4 und Positionseffekt

Der Locus D4Z4 besteht aus einer variablen Zahl ($n = 14-100$) von 3.3 kb KpnI-Wiederholungssequenzen. Jede KpnI-Sequenz besteht aus zwei Homeobox-Sequenzen sowie zwei verschiedenen GC-reichen Sequenzen (hhspm3, LSau). Aus der Struktur von D4Z4 ergeben sich keine Hinweise für ein funktionelles Protein (Hewitt et al. 1994). Ähnliche Wiederholungssequenzen finden sich auf verschiedenen anderen Chromosomen mit heterochromatischen Regionen (z.B. 1q12, 10qter und Heterochromatin der akrozentrischen Chromosomen).

Bei FSHD-Patienten ist nur die Länge der KpnI-Wiederholungssequenz im subtelomeren Bereich auf 4q35 entscheidend, nicht aber ob sich die Sequenz aus 4q35- oder 10q26-Einheiten (Hybridfragmente) zusammensetzt. Daher erhebt sich die Frage nach der funktionellen Bedeutung dieser Sequenz für die Ausprägung des Phänotyps. Die zur Zeit favorisierte Hypothese ist, daß es sich wegen der Nähe von D4Z4 zum Telomer um eine Positionseffekt-Mutation handelt (Mi-

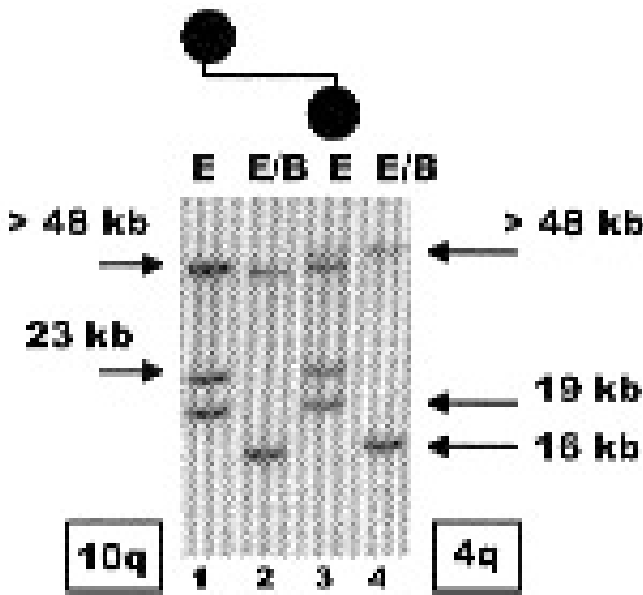


Abb 2
Differentielle Restriktionsanalyse für
Mutter und Tochter mit FSHD
 Southern-Blot, Sonde p13E-11,
 RFLP EcoRI = E, EcoRI/BlnI = E/B

Die Mutter vererbt der Tochter zwei EcoRI-Fragmente von 23kb und 19kb (Spur 1 und 3). Das Fragment von 23 kb lokalisiert auf 10q (10q-Allel 1), da es nach dem DNA-Doppelverdau (E/B) durch Fragmentierung nicht mehr erfaßt wird (Spur 2 und 4). Das 19 kb Fragment ist 4q35 spezifisch (4q-Allel 1). Es wird durch den Doppelverdau um 3kb auf 16 kb verkürzt. Restriktionsfragmente von > 48 kb entsprechen dem Allel 2 von Chromosom 4 bzw. Chromosom 10.

lot et al. 1996). Nach dieser Hypothese führt eine subtelomerische Deletion innerhalb des D4Z4-Locus zu einer lokalen Veränderung der Chromatinstruktur und damit kommen proximal zu D4Z4 gelegene Gene in den Einfluß des telomerischen Heterochromatins. Regulation und Expression der subtelomerisch lokalisierten Gene können auf diese Weise beeinflusst sein.

6 Genetische Heterogenität

Weltweit konnten nur 2% der FSHD-Familien, die den klinischen Kriterien des Phänotyps entsprechen nicht zu dem Genlocus auf Chromosom 4q35 gekoppelt werden. Ein zweiter Krankheitslocus (FSHD1B, MIM 158901) ist bisher nicht bekannt. Insbesondere wurden durch Kopplungsanalysen in betroffenen Familien Genorte auf 1q12, 3p12, 10cen und 10qter ausgeschlossen, da diese Loci ähnliche Sequenzen wie D4Z4 aufweisen (Gilbert et al. 1995, Speer et al. 1997).

7 Molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung

7.1 Molekulargenetische Diagnostik zur Diagnosesicherung

Das FSHD1A-Gen auf Chromosom 4q35 wurde bisher nicht kloniert. Da eine Assoziation des Phänotyps zu einer Deletion des polymorphen Locus D4Z4 besteht, kann auch bei Einzelpatienten eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden. Weist der Patient einen typischen Phänotyp und ein 4q35-EcoRI-Fragmentgröße von < 35 kb 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). Durch die Möglichkeit einer differentiellen Restriktionsanalyse hat sich die Spezifität des molekulargenetischen Tests auf 95% erhöht (Abb 2). Mit ei-

ner 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 EcoRI-Fragmenten in einer Größe von \approx 35kb vorliegen, da eine Überschneidung mit den Fragmentgrößen der Normalpopulation besteht.

Sollte sich bei einem Patienten mit einer klinisch diagnostizierten FSHD kein verkürztes 4q35-EcoRI-Fragment zeigen, müssen andere Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden (Tabelle 1). Alternativ könnte auch eine FSHD1B oder aber auch ein anderer molekularer Mechanismus als eine Positionseffekt-Mutation auf Chromosom 4q35 wie z.B. eine Mutation in dem bisher nicht identifizierten FSHD-Gen vorliegen. Im Zweifel muß zusätzlich eine Haplotypanalyse für Chromosom 4q35-Marker durchgeführt werden.

Anzeige

7.2 Prädiktive und pränatale Diagnostik

Eine molekulare 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 zur Diagnosesicherung ein erkranktes Familienmitglied mitzutesten. In einem kleinen Kollektiv von FSHD-Frauen (n = 11) wurde keine Aggravation der Muskelsymptomatik während der Schwangerschaft beobachtet (Rudnik-Schöneborn et al. 1997). Zurückhaltung sollte bei einem prädiktiven Test für Kinder geübt werden.

7.3 Genetische Beratung

Die genetische Beratung der familiären Form der FSHD entspricht den Kriterien eines autosomal dominanten Erbgangs mit variabler Penetranz und Expressivität des Krankheitsgens. Auf eine mögliche Antizipation sollten betroffene Fragesteller hingewiesen werden. Bei sporadischen Fällen, insbesondere mit einer kindlichen Manifestationsform mit 4q35-Fragmenten <20 kb und molekulargenetisch negativ getesteten Eltern handelt es sich meist um Neumutationen. In 20% dieser isolierten Fälle ist von einem elterlichen Mosaikstatus für eine Deletion im D4Z4-Locus auszugehen, der häufiger maternal als paternal bedingt ist. Auch für Fragesteller ohne Familienanamnese aber mit einer nachgewiesenen Deletion im D4Z4-Locus gilt, daß der Phänotyp autosomal dominant vererbt wird.

Danksagung

Wir danken den FSHD-Familien für ihre Kooperation und Frau Gerda Panzner für die Durchführung der Arbeiten im Labor. Die FSHD-Studie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten (DGM), Freiburg sowie der Stiftung P.E. Kempkes, Marburg gefördert.

Literatur

Busse K, Köhler J, Koch MC et al (1999) An inherited 4q35-EcoRI-DNA-fragment of 35 kb in a family with a sporadic case of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscular Disord* (im Druck)

Cacurri S, Piazza N, Deidda G et al (1998) Sequence homology between 4qter and 10qter loci facilitates the instability of subtelomeric KpnI repeat units implicated in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 63: 181-190

Deidda G, Cacurri S, Piazza N et al (1996) Direct detection of 4q35 rearrangements implicated in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *J Med Genet* 33:361-365

Faustmann PM, Farahati J, Rupilius B, Dux R, Koch MC et al (1996) Cardiac involvement in facio-scapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol Sciences* 144:59-63

Gilbert JR, Speer MC, Stajich JM et al (1995) Exclusion mapping of chromosomal regions which cross hybridise to FSHD1A associated markers in FSHD1B. *J Med Genet* 32:770-773

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

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

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

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

Laforet P, de Toma C, Eymard B et al (1998) Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 51:1454-1456

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

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

Lunt PW, Harper PS (1991) Genetic counselling in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet* 28:655-664

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

Milot E, Fraser P, Grosveld F (1996) Position effects and genetic disease. *TIG* 12:123-126

Padberg GW, Lunt PW, Koch MC et al (1991) Diagnostic criteria for facio-scapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1:231-234

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:S73-S80

Padberg GW, Frants RR, Brouwer OF et al (1995b) Facioscapulohumeral muscular dystrophy in the Dutch population. *Muscle & Nerve Suppl.*2:S81-S84

Rudnik-Schöneborn S, Glauner B, Röhrig D, Zeres K (1997) Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-

girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol* 54:888-894

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

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

Speer MC, Pericak-Vance MA, Stajich JM et al (1997) Further exclusion of FSHD1B from telomeric region of 10q. *Neurogenetics* 1:151-152

Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT et al (1997) Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet* 34:476-479

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

Voit T, Lamprecht A, Lenard HG, Goebel HH (1986) Hearing loss in facioscapulo-humeral dystrophy. *Eur J Pediatr* 145:280-285

Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuijl LA et al (1992) Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facio-scapulohumeral muscular dystrophy. *Nature Genet* 2:26-30

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

Korrespondenzadresse

Prof. Dr.med. Manuela C. Koch
Medizinisches Zentrum für Humangenetik
Bahnhofstraße 7
D-35037 Marburg
Tel +49 (0)6421 28 62 69
Fax +49 (0)6421 28 89 20
koch2@mail.uni-marburg.de