

Klinik und Genetik der Gliedergürteldystrophien

Der Begriff der Gliedergürteldystrophien wird meist auf die Arbeit von Walton u. Natrass [13] zurückgeführt. Erstbeschreibungen gehen auf Möbius (1879) und Leyden (1876) zurück. Wesentliche Charakteristika der Erkrankungsgruppe waren proximale Paresen in Beinen und Armen (im „Gliedergürtel“), eine fehlende Beteiligung des Gesichts in Abgrenzung zur fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD), eine autosomal-rezessive Vererbung und schließlich das Fortschreiten der Lähmungen bis zur schweren Behinderung des Betroffenen. Diese Definition ist heute nicht mehr hinreichend, da eine Reihe von Muskelerkrankungen mit ähnlichen Charakteristika gefunden wurde, die klassischerweise nicht zu den Gliedergürteldystrophien gerechnet werden. So ist eine Muskeldystrophie Becker-Kiener allein aufgrund klinischer Kriterien oft nicht von einer Gliedergürteldystrophie zu unterscheiden, es sei denn, es liegt ein X-chromosomaler Erbgang vor. Diese definitorische Unsicherheit hat dazu geführt, dass im Gegensatz zu den häufigen Muskeldystrophien wie der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) und der FSHD bis Anfang der 1990er Jahre der Kenntnisstand sehr unzureichend war. Die Situation änderte sich erst mit der Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik und der Neudefinition der Krankheitsgruppe [2]. Jüngere europäische Leitlinien zu Diagnostik und Management finden sich bei Norwood et al. [9].

Klassifikation

Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp („limb girdle muscle dystrophies“, LG-

MD) werden heute in 2 Gruppen eingeteilt, wobei die dominanten Formen eine (LGMD₁) und die häufigeren rezessiven eine 2. (LGMD₂) Gruppe bilden. Insgesamt sind bislang 22 Genorte und 17 Gene bekannt. Zu den 3 häufigsten dieser Erkrankungen zählen die Calpainopathie (LGMD_{2A}), die LGMD_{2I} mit Mutationen im *FKRP*-Gen (FKRP: „Fukutin related protein“) und die Dysferlinopathie (LGMD_{2B}).

Auch in der jetzigen Klassifikation sind proximale Paresen im Becken- und im Schultergürtel das einigende Kriterium der Erkrankungsgruppe. Dies ist insofern inkonsequent, als sich mittlerweile herausstellte, dass

- Mutationen in *LGMD*-Genen phänotypisch nicht nur zu einem klassischen Gliedergürteltyp führen, sondern gelegentlich auch zu distalen Paresen: allelische Erkrankungen Miyoshi-Myopathie und LGMD_{2B}. Einen distalen Verteilungstyp der Muskelschwäche gibt es auch bei den Titinopathien (LGMD_{2J}) und den Myotilinopathien (LGMD_{1A}).
- andererseits Gendefekte zu einem Gliedergürteltyp führen, ohne dass die Erkrankung den Gliedergürteldystrophien zugerechnet wird, wie die BMD („Becker muscular dystrophy“) oder ein adulter Morbus Pompe (Glykogenspeichererkrankung Typ 2).

Dies sind wichtige Differenzialdiagnosen, die in Erwägung gezogen werden müssen.

Eine rationale Klassifikation wird erst dann zu erwarten sein, wenn die größte Anzahl von Krankheitsgenen bekannt

ist und für jedes Gen einigermaßen gute Genotyp-Phänotyp-Korrelationsstudien vorliegen. Bislang sind aber in größeren Serien nur 25–50% der klinisch als Gliedergürteldystrophiefälle eingestuften Patienten molekulargenetisch diagnostizierbar [4, 12].

Klinische Symptomatik

Sie ist bei den verschiedenen Gliedergürteldystrophien sehr variabel. Unterschiede gibt es dabei nicht nur zwischen den einzelnen Typen, sondern auch innerhalb eines Typs, ja sogar innerhalb einzelner Familien bzw. Betroffenen mit der gleichen Mutation. Dies kann die Diagnostik erschweren, insbesondere wenn es nur einen einzigen Betroffenen in der Familie gibt. Zur Kernsymptomatik zählen:

- Die Paresen sind proximal oder proximal betont. Die Patienten haben große Schwierigkeiten, aus dem Sitzen oder aus dem Liegen aufzustehen (■ **Abb. 1**). Nicht selten lässt sich aber im MRT (Magnetresonanztomographie) bei proximalen Paresen bereits der Befall der Unterschenkelmuskulatur nachweisen.
- Die Symptome beginnen im Alter zwischen 15 und 30 Jahren, bei den Sarkoglykanopathien auch vorher.
- Die Paresen sind oft über 2 Jahrzehnte so stark progredient, dass die Gehfähigkeit verloren geht. Allerdings sind auch blande Verläufe bis hin zur asymptomatischen HyperCK-Ämie (CK: Kreatinkinaseaktivität) bekannt.
- Die CK-Werte im Serum sind in der Regel bei autosomal-dominanten LG-

MD nur gering bis mäßig erhöht, während sie bei der rezessiven LGMD-Gruppe extensiv ansteigen können. Besonders hohe CK-Werte sind bei den Dysferlinopathien bekannt. Im Endstadium der Myopathie können sie wieder fallen und dadurch diagnostisch in die falsche Richtung weisen.

Einige Besonderheiten der 3 häufigsten Gliedergürtelmuskeldystrophien sollen im Folgenden aufgezeigt werden:

LGMD2A (Calpain-3-Gen). Die Symptome beginnen oft im Jugendlichenalter mit proximalen Beinpareesen. 84% der Betroffenen werden zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr vom Rollstuhl abhängig. Neben der Parese der Hüftbeugung ist die der Kniebeugung wesentlich stärker ausgeprägt als die der Kniestreckung – ein Muster, das allerdings auch bei LGMD2I angetroffen wird. Meist besteht eine symmetrische Scapula alata. Frühe Kontrakturen (Sehnenverkürzungen) sind nicht selten und dann richtungweisend, da sie bei anderen rezessiven Gliedergürteldystrophien kaum vorkommen. Kardiomyopathien oder Reizleitungsstörungen sind bisher nicht beschrieben. Auch wenn im Spätstadium schwere Lähmungen bestehen, ist häufig noch eine nichtassistierte Atmung möglich.

Eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation zwischen individuellem Mutationsstyp und Krankheitsverlauf existiert nicht. Es gibt inzwischen viele verschiedene „private“ Mutationen verteilt über die 24 Exons des Calpain-3-Gens in der Leidener Datenbank (www.dmd.nl), eine davon tritt rekurrent auf: c.450delA.

LGMD2B (Dysferlingen). Die Patienten weisen meist eine starke CK-Erhöhung auf Serumwerte deutlich über 5000 U/l auf. Der Erkrankungsbeginn liegt häufig im Jugendlichenalter. Neben proximalen Beinpareesen kann der Prozess auch zu einer kompletten fettigen Degeneration der Erector-spinae-Muskulatur führen, ohne dass sich dies klinisch als Kamptokornie (abnorme Vorüberbeugung des Rumpfes) äußert [10]. Die Beteiligung der oberen Extremität ist geringer bzw. setzt später ein als bei Calpainopathien. Eine Scapula alata gehört nicht zum typischen Bild

medgen 2009 · 21:332–336 DOI 10.1007/s11825-009-0171-x
© Springer Verlag 2009

A. Ferbert · W. Kress

Klinik und Genetik der Gliedergürteldystrophien

Zusammenfassung

Gliedergürtelmuskeldystrophien („limb girdle muscle dystrophies“, LGMD) sind eine klinisch sowie genetisch heterogene Gruppe von Muskelkrankheiten, von denen bis heute 7 dominante (LGMD1A–G) und 15 rezessive Formen (LGMD2A–O) beschrieben sind. Viele davon beginnen im Jugendlichenalter und führen in der Regel über die folgenden 2–4 Jahrzehnte zur Gehunfähigkeit. Die Symptomatik beginnt häufig im Beckengürtel, die Muskeln des Schultergürtels folgen in unterschiedlichem Abstand. Allele Formen der vorgestellten LGMD können auch einen distalen Prädilektionstyp aufweisen, wie die Miyoshi-Myopathie durch Mutationen im Dysferlingen. Die häufigsten Formen aus der Gruppe der rezessiven LGMD sind Calpainopathien (LGMD2A), Dystrophien durch Mutationen im *FKRP*-Gen (*FKRP*: „Fukutin-related

protein“, LGMD2I) sowie Dysferlinopathien (LGMD2B). Es folgen in der Häufigkeit die Sarkoglykanopathien, die oft bereits im Kindesalter beginnen. Bei vielen Formen führt der Gendefekt zur Störung eines sarkolem-malen Proteins. Wegen der großen Heterogenität folgt die molekulargenetische Analyse in der Regel der Muskelbiopsie mit immun-histologischer Aufarbeitung. Eine spezifische Therapie ist bislang nicht verfügbar. Die Behandlung von Kontrakturen und die Überwachung evtl. begleitender Kardiomyopa-thien stehen neben der humangenetischen Beratung im Vordergrund.

Schlüsselwörter

Gliedergürteldystrophie · Muskeldystrophie · Calpainopathie · Dysferlinopathie · Sarkoglykanopathie

Clinical implications and genetics of limb girdle muscle dystrophies

Abstract

Limb girdle muscular dystrophies (LGMDs) are a clinically and genetically heterogeneous group of muscle disorders. Seven dominant (LGMD1A through G) and 15 recessive forms (LGMD2A through O) have been described. They often start in adolescence, and most patients end up wheelchair-bound 2–4 decades later. The syndrome begins in the pelvic girdle. Muscles of the shoulder girdle follow after a variable time interval. Allelic variants may present with a distal predilection of muscles, such as Miyoshi myopathy, which is caused by mutations in the dysferlin gene. The most frequent types of LGMD are calpainopathies (LGMD1A), mutations in the *FKRP* gene (LGMD2I), and dysferlinopathies (LGMD2B). Sarcoglycanopathies, which often

start in childhood, are the next most frequent forms. In many LGMDs, a sarcolemmal protein is affected. Because of the huge heterogeneity, molecular genetic analysis normally follows a muscle biopsy and includes an extensive immunohistochemical workup. A specific therapy for this group of diseases is not yet available. Human genetic counseling is of primary importance. Treatment of contractures as well as special care for a developing cardiomyopathy are helpful for the patient.

Keywords

Limb girdle muscular dystrophy · Muscular dystrophy · Calpainopathy · Dysferlinopathy · Sarcoglycanopathy



Abb. 1 ◀ Gowers-Zeichen bei 42-jährigem Patienten mit LGMD2I durch homozygote Mutation im *FKRP*-Gen (826C–A), extreme Schwierigkeiten, vom Stuhl aufzustehen, geringe Armparesen beim Abstützen von Vorteil, im aufrechten Stand auch Zehenstand möglich

der LGMD2B, ist aber typisch für LGMD2A. Muskelschmerzen sind häufiger vorhanden als bei anderen Muskeldystrophien. Möglicherweise sind sie eine Folge von leukozytären Infiltraten, die zugleich auch in der Muskelbiopsie eine Myositis vortäuschen können. Mutationen im Dysferlingen gehen nicht nur mit einer Gliedergürteldystrophie einher, sondern auch mit einem distalen Prädilektionstyp, bekannt unter dem Namen Miyoshi-Myopathie. Der *M. gastrocnemius* ist initial besonders stark betroffen. Beide klinischen Typen können innerhalb einer Familie vorkommen [1]. Der Symptombeginn bei der Miyoshi-Myopathie (MM) liegt wie bei der LGMD2B zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, wurde jüngst aber sogar bei einem 73-Jährigen beschrieben [5]. Dysferlinopathien kommen auch als Ursache einer asymptomatischen Hyper-CK-Ämie in Frage. Eine jüngere Studie fand die beiden klassischen Extremphänotypen LGMD2B oder MM nur bei 50% der Patienten mit Dysferlinmutationen [8], was nahe legt, dass es sich nicht um 2 distinkte klinische Entitäten handelt, sondern um ein Kontinuum mit teils mehr proximaler, teils mehr distaler Beteiligung der Beinmuskulatur.

LGMD2I. Diesen Typ findet man v. a. in Mittel- und Nordeuropa. Er wird durch Mutationen im Gen für das Fukutin-related protein (FKRP) hervorgerufen. Die

se Form ist z. B. in Dänemark für 38% der Gliedergürteldystrophien im Erwachsenenalter verantwortlich [11]. Hüft- und Kniebeugung sind besonders stark betroffen. Eine *Scapula alata* kann vorkommen, ist aber seltener als bei LGMD2A. Kardiomyopathien im Verlauf wurden beschrieben. Bereits im frühen Stadium können eine Hyper-CK-Ämie, eine Myoglobinurie, eine Rhabdomyolyse oder Muskelschmerzen beobachtet werden. Die meisten Patienten in Nordeuropa haben die Mutation p.Leu276Ile zumindest heterozygot, oft homozygot, während in Italien andere Mutationen gleich häufig vorkommen [4]. Die klinische Verlaufsform bei Patienten mit Homozygotie für p.Leu276Ile ist milder im Vergleich zu Patienten mit zusammengesetzt heterozygoten Mutationen. Ein wesentlich schwererer Verlaufstyp, die kongenitale Muskeldystrophie Typ1C (CMD1C) stellt eine allelische Erkrankung dar, bei der oft das Laufen im Kindesalter nicht erlernt wird, allerdings ohne die mit anderen CMD häufig assoziierten zerebralen Symptome.

Häufigkeit der Gliedergürteldystrophien

Über die Prävalenz der Gliedergürteldystrophien gibt es keine verlässlichen Zahlen. Mehr ist über relative Häufigkeiten bekannt. Die rezessiven Formen

sind deutlich häufiger als die autosomal-dominanten. LGMD2A, LGMD2I und LGMD2B sind – in dieser Reihenfolge – nach unserer Erfahrung die häufigsten Typen in der deutschen Bevölkerung. Regionale Besonderheiten sind zu berücksichtigen: LGMD2A findet sich besonders häufig bei Basken und bei den „Amish people“. LGMD2I ist häufig in Mittel- und Nordeuropa, v. a. Dänemark [11], in Italien dagegen seltener. In der Region um Tripolis in Nordafrika wurde eine besondere Häufung von LGMD2B [1] beschrieben. Nach den genannten 3 häufigeren Formen sind als nächsthäufige Gruppe die Sarkoglykanopathien zu nennen, von denen jede einzelne in der europäischen Bevölkerung sehr selten ist, am häufigsten ist noch die α -Sarkoglykanopathie (LGMD2D) [4, 7].

Elektromyographie

Rein klinisch kann eine Gliedergürteldystrophie oft nicht sicher von einer neurogenen Erkrankung wie der spinalen Muskelatrophie differenziert werden. Dies gelingt gut mit der Elektromyographie (EMG). Man findet v. a. myogen veränderte Potenziale. Sie sind verkürzt und vermehrt polyphasisch. Das Rekrutierungsmuster ist verändert: Bereits bei leichter Kraftentwicklung werden viele motorische Einheiten rekrutiert. Dies erklärt sich darüber, dass die Kraft der einzelnen motorischen Einheit durch den Ausfall einzelner Muskelfasern vermindert ist und daher bereits zur Entwicklung einer geringen Kraft viele motorische Einheiten nötig sind. Pathologische Spontanaktivität kann vorkommen, ist aber eher selten.

Die EMG ist zur Abgrenzung der einzelnen LGMD-Typen nicht hilfreich.

Magnetresonanztomographie (MRT) der Muskulatur

Systematische Untersuchungen über die Körperverteilung der Muskelveränderungen bei Muskeldystrophien mit Hilfe der Bildgebung gibt es erst seit jüngerer Zeit. Das MRT ist dem Computertomogramm (CT) in der Sensitivität deutlich überlegen. Es ist überraschend, wie Muskeln mit normalem Signal neben

Muskeln liegen, die komplett fettig umgebaut sind. Durch das unmittelbare Nebeneinander von betroffenen und nicht betroffenen Muskeln entgeht der klinischen Untersuchung deutlich mehr an pathologischen Befunden als der MRT-Untersuchung.

Es existiert eine Reihe von Beschreibungen über Läsionsmuster im MRT bei Muskeldystrophien; dabei zeichnet sich auch eine gute Differenzierbarkeit von neurogenen und myogenen Läsionen ab. Eine deutliche Variabilität der klinischen Symptome spiegelt sich in einer entsprechenden Variabilität der Läsionsmuster wider; andererseits zeigen sich Überlappungen zwischen verschiedenen Subtypen. Die Variabilität wird noch dadurch erweitert, dass die Befunde auch vom Krankheitsstadium abhängen. Aber bereits heute stellt das MRT einen Baustein in der Diagnostik der Gliedergürtel- und anderen Muskeldystrophien dar.

Muskelbiopsie

Zusammenfassend lässt sich Folgendes sagen:

1. Ein myopathisches Gewebesyndrom ist einigermaßen verlässlich für die Muskeldystrophie als solche.
2. Entzündliche Infiltrate gibt es bei LGMD2A und 2B, die differenzialdiagnostisch an eine Polymyositis denken lassen.
3. Mit der Immunhistochemie lassen sich einige der Membranproteine darstellen. Sie ist allerdings oft nicht sehr spezifisch und sensitiv [3, 7]. Sekundäreffekte und Mitreaktionen stören. Das Genprodukt des *FKRP*-Gens (und anderer an der Glykosylierung von α -Dystroglykan beteiligter Gene) ist nicht direkt zugänglich, nur indirekt über ein abgeschwächtes α -Dystroglykan-Signal.
4. Ein Western-Blot für Dysferlin und Calpain 3 in Zusammenschau mit der Immunhistologie ist sehr hilfreich. Fehlendes Dysferlin bzw. Calpain 3 weist auf eine LGMD2B bzw. LGM-D2A hin.

Molekulargenetik

Bei Verdacht auf eine autosomal-dominante Gliedergürtelmuskeldystrophie

Tab. 1 Bekannte Loci/Gene für die Gliedergürtelmuskeldystrophien

	Genort	Gen	Funktionalität	Exonzahl (Kodon)	Analytik
LGMD1A	5q31	<i>MYOT</i>	Z-Scheibe	9	Sequenzierung
1B, adEMD	1q21.2	<i>LMNA</i>	Kernhülle	12	Sequenzierung
1C	3p25	<i>CAV3</i>	Sarkolemm	2	Sequenzierung
1D	7q				
1E	6q23				
1F	7q32				
1G	4q21				
LGMD2A	15q15	<i>CAPN3</i>	Zytoplasmatische Protease	24	Sequenzierung, MLPA
2B	2p13	<i>DYSF</i>	Sarkolemm	55	Sequenzierung, MLPA
2C	13q12	<i>SGCG</i>	Sarkolemm	7	Sequenzierung, MLPA
2D	17q12	<i>SGCA</i>	Sarkolemm	9	Sequenzierung, MLPA
2E	4q12	<i>SGCB</i>	Sarkolemm	6	Sequenzierung, MLPA
2F	5q33	<i>SGCD</i>	Sarkolemm	8	Sequenzierung, MLPA
2G	17q12	<i>TCAP</i>	Z-Scheibe	2	Sequenzierung
2H	9q31	<i>TRIM32</i>	Ubiquitinligase	1	Sequenzierung
2I	19q13	<i>FKRP</i>	Glykosylierung	1	Sequenzierung, MLPA
2J	2q31	<i>TTN</i>	Sarkomer	362	Sequenzierung
2K	9q34	<i>POMT1</i>	Glykosylierung	19	Sequenzierung
2L	11p13				
2M	9q31	<i>FKTN</i>	Glykosylierung	9	Sequenzierung
2N	14q24	<i>POMT2</i>	Glykosylierung	21	Sequenzierung
2O	1p34	<i>POMGNT1</i>	Glykosylierung	21	Sequenzierung

MLPA, „multiplex ligation-dependent probe amplification“

steht der direkte Gentest an erster Stelle, denn Dosisabschätzungen von Genprodukten in der Immunhistologie oder im Western-Blot sind schwierig.

Der klinische Verdacht auf eine autosomal-rezessive Calpainopathie oder Dysferlinopathie wird in der Regel durch die Immunhistologie und den Western-Blot erhärtet, damit wäre die Muskelbiopsie der 1. Schritt, gefolgt von der Genanalyse. Calpain-3- und Dysferlingen sind groß (■ **Tab. 1**), und es gibt dort keine rekurrenten Mutationen (eine Ausnahme beim Calpain 3, s. oben), sodass der Sequenzieraufwand erheblich ist. Gleiches gilt für die autosomal-rezessiven Sarkoglykanopathien. Eine Ausnahme ist das *FKRP*-Gen mit einem einzigen großen kodierenden Exon und einer häufigen rekurrenten Mutation. Seine Untersuchung kann vor einer Muskelbiopsie gerechtfertigt sein. In Kernfamilien mit einem lebenden Eltern-

paar (beide gesund oder ein erkrankter Teil) und mindestens 2 Geschwistern (2 kranke oder 1 krankes und 1 gesundes) kann versucht werden, über eine Haplopyanalyse mit hochpolymorphen spezifischen DNA-Markern Genorte auszuschließen, was die Sequenzierarbeit erleichtert [5].

Therapie

Wichtig sind die symptomatische Behandlung von Kontrakturen und die sachgerechte Hilfsmittelversorgung. Die krankengymnastische Behandlung ist zur Kontrakturprophylaxe wichtig; ein maximales Krafttraining ist dabei eher ungünstig. Besonderes Augenmerk ist auf die Frühmobilisierung nach einer Operation zu richten. Nicht selten führt eine längere Immobilisierung dann dazu, dass die Gehfähigkeit nicht mehr erreicht wird. Die Physiotherapie muss also am Tag nach der Ope-

ration beginnen und konsequent durchgeführt werden.

Es existiert noch keine etablierte medikamentöse Behandlung für die LGMD. Anekdotisch gibt es Hinweise, dass die Einnahme von Kreatin die Muskelkraft verbessert. Therapieversuche an Tiermodellen und kleinere experimentelle Studien (Gentherapie, Zelltherapie, konventionelle Pharmakotherapie), z. T. auf europäischer Ebene (TREAT-NMD), werden derzeit durchgeführt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Ferbert

Neurologische Klinik, Klinikum Kassel
Mönchebergstraße 41–43, 34125 Kassel
ferbert@klinikum-kassel.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Argov Z, Sadeh M, Mazor K et al (2000) Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. Clinical and genetic features. *Brain* 123:1229–1237
2. Bushby KM (1995) Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies. *Neuromuscul Disord* 5:71–74
3. Groen EJ, Charlton R, Barresi R et al (2007) Analysis of the UK diagnostic strategy for limb girdle muscular dystrophy 2A. *Brain* 130:3237–3249
4. Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG et al (2008) Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat* 29:258–266
5. Hagen M von der, Schallner J, Kaindl AM et al (2006) Facing the genetic heterogeneity in neuromuscular disorders: linkage analysis as an economic diagnostic approach towards the molecular diagnosis. *Neuromuscul Disord* 16:4–13
6. Klinge L, Dean AF, Kress W et al (2008) Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromuscul Disord* 18:288–290
7. Klinge L, Dekomien G, Aboumoussa A et al (2008) Sarcoglycanopathies: can muscle immunoanalysis predict the genotype? *Neuromuscul Disord* 18:934–941
8. Nguyen K, Bassez G, Krahn M et al (2007) Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol* 64:1176–1182
9. Norwood F, de Visser M, Eymard B et al (2007) EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 14:1305–1312
10. Seror P, Krahn M, Laforet P et al (2008) Complete fatty degeneration of lumbar erector spinae muscles caused by a primary dysferlinopathy. *Muscle Nerve* 37:410–414
11. Sveen ML, Schwartz M, Vissing J (2006) High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol* 59:808–815
12. Van der Kooij AJ, Frankhuizen WS, Barth PG et al (2007) Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology* 68:2125–2128
13. Walton JN, Natrass FJ (1954) On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 77:169–231