

Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie

Klinische Variabilität und genetische Heterogenität

Die Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD) ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, die durch frühe Kontrakturen, eine langsam progrediente Muskelschwäche und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die sich zu einer Kardiomyopathie entwickeln können, gekennzeichnet ist (■ **Abb. 1**). Die X-chromosomale EDMD wurde erstmals 1902 von Cestan u. Lejonne [6], die seltenere autosomal-dominant vererbte Form 1941 von Hauptmann u. Tannhäuser [11] beschrieben. Der besondere klinische Phänotyp wurde jedoch erst 1966 durch Emery u. Dreifuss [8] von anderen Muskelerkrankungen abgegrenzt.

Klinische Variabilität

Kontrakturen

Charakteristisch für die EDMD sind frühe Kontrakturen im Bereich von Ellenbogen, Achillessehnen und den postzervikalen Muskeln, die zu einer Einschränkung der Beweglichkeit der Wirbelsäule und der Kopfbeugung führt, was häufig auch als „rigid spine“ bezeichnet wird. (■ **Abb. 1a–c**). Als erstes Zeichen der Erkrankung werden gelegentlich Achillessehnenkontrakturen ohne weitere Hinweise auf eine Muskelerkrankung beobachtet. Ellenbogenkontrakturen und Bewegungseinschränkungen der Wirbelsäule werden meistens im Jugendalter auffällig. Im Gegensatz zu anderen Muskeldystrophien, wie der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) oder kongenitalen Mus-

kelerkrankungen, treten die Kontrakturen jedoch häufig bereits vor einer klinisch manifesten Muskelschwäche auf. Dies gilt allerdings nicht immer für die autosomal-dominante Form.

Muskeldystrophie

Eine Muskelschwäche kann bereits im frühen Kindesalter auftreten und ist in der Regel langsam progredient. Typisch ist eine selektive Beteiligung einzelner Muskelgruppen. Initial findet man eine humeroperoneale Verteilung, d. h. eine proximale Beteiligung im Bereich der oberen und eine distale im Bereich der unteren Extremität (■ **Abb. 1a,b**). Bei der autosomal-dominanten EDMD-Form wird ein stärkerer und progressiver Abbau des M. biceps brachii beobachtet. Mit fortschreitender Erkrankung sind dann auch die proximalen unteren Extremitäten betroffen. Die Gehfähigkeit bleibt lange erhalten. Schwer verlaufende Fälle mit früher Bewegungseinschränkung und Rollstuhlpflichtigkeit sind v. a. bei den autosomal-dominanten Formen beschrieben.

Kardiomyopathie

Die kardiale Beteiligung ist der wichtigste Aspekt der Erkrankung. Eine Kardiomyopathie wird meistens nach dem Auftreten der Muskelschwäche, also im frühen Erwachsenenalter, beobachtet. Bei einigen Patienten wurde allerdings auch eine isolierte Kardiomyopathie ohne neuromuskuläre Symptome beobachtet. Da-

bei treten häufig zunächst Leitungsstörungen in Form von Sinusbradykardien, PR-Intervall-Veränderungen und zunehmende arteriovenöse Blockierungen (AV-Blockierungen) oder Arrhythmien auf (■ **Abb. 1d**) auf, die ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod sind und eine Schrittmacherimplantation erfordern. Im späteren Verlauf kann eine Kardiomyopathie entstehen, die trotz Implantation eines Herzschrittmachers zur progressiven Herzinsuffizienz führt.

Diagnostik und Differenzialdiagnose

Bei typischem klinischem Bild einer EDMD kann unterstützt durch eine Familienanamnese die Diagnose durch den Nachweis von Mutationen in den Genen *STA*, *LMNA*, *FHL1*, *SYNE1* oder *SYNE2* molekulargenetisch differenziert werden. Zu beachten ist allerdings, dass bei den autosomal-dominanten Formen (EDMD2) häufig Neumutationen auftreten und daher auch bei sporadischen Fällen an eine dominante Form der EDMD gedacht werden muss.

Die Kreatinkinase ist zumeist leicht erhöht. Im EMG (Elektromyogramm) zeigt sich ein myopathisches Muster. Mittels MRT (Magnetresonanztomographie) [oder CT (Computertomographie) bei Schrittmacherträgern] ist es möglich, die selektive Beteiligung einzelner Muskelgruppen v. a. im Frühstadium der Erkrankung nachzuweisen. So findet man z. B. bei der dominanten Form eine aus-

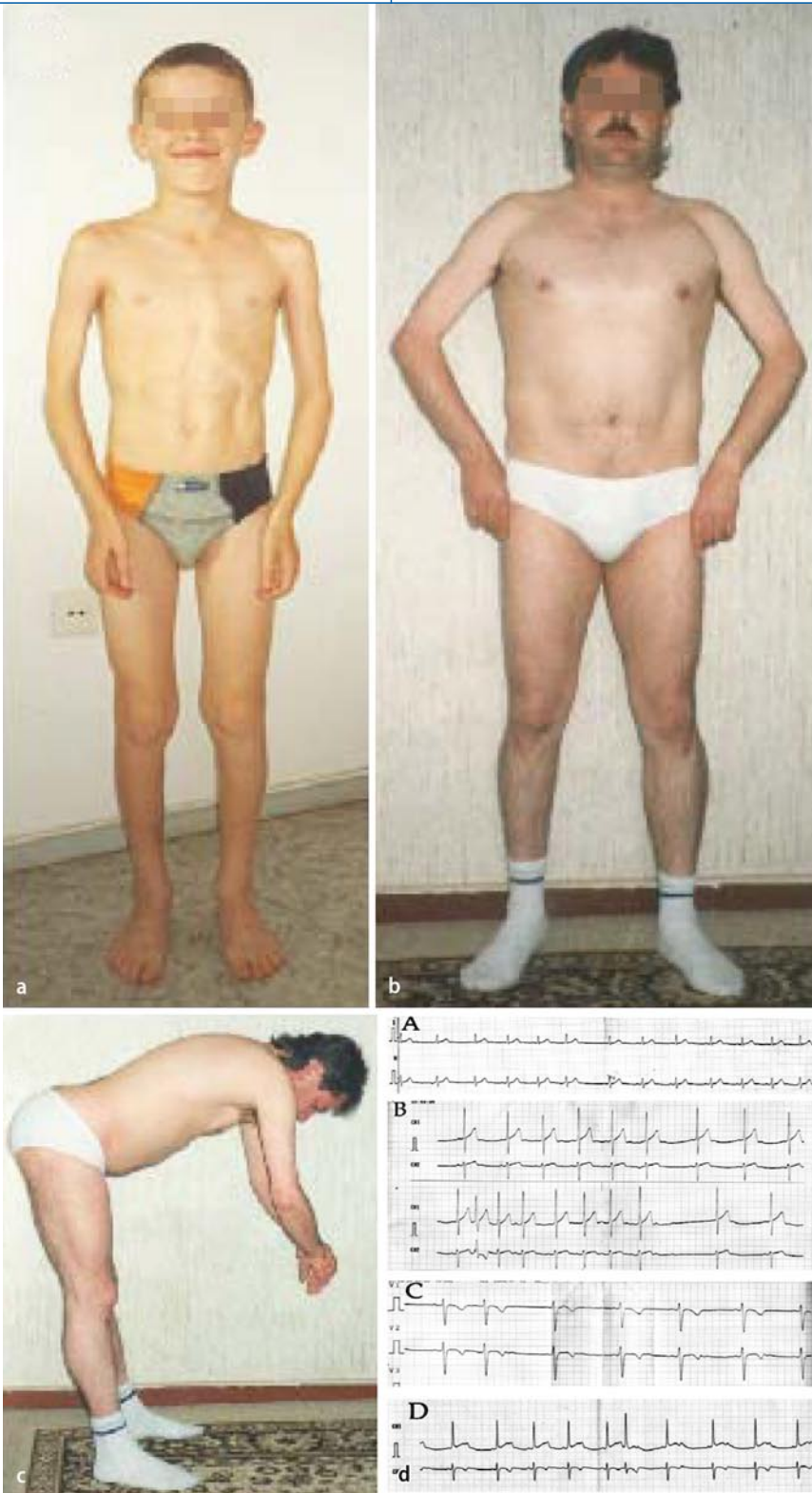


Abb. 1 ▲ Klinisches Bild der Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie, **a** Patient im Alter von 11 Jahren mit Kontrakturen der Ellenbogen- und Achillessehnen sowie merklicher humero-peronealer Muskelatrophie, **b** typische Armhaltung eines Patienten im Alter von 31 Jahren, bedingt durch ausgeprägte Kontrakturen der Ellenbogensehnen und **c** Kontrakturen der Wirbelsäule („rigid spine“), **d** Ausschnitte aus dem 24-h-EKG eines Patienten im Alter von 7–12 Jahren mit intraventrikulären Reizleitungsstörungen, wie Sinusrhythmen unterbrochen durch vorzeitige atriale Schläge oder sinoatriale Blöcke sowie supraventrikuläre Arrhythmie mit wanderndem atrialem Schrittmacher und polytopische frühzeitige Schläge

geprägtere Atrophie des medialen Anteils des M. gastrocnemius verglichen mit seinem lateralen Anteil. Für die X-chromosomale Form ist die überwiegende Beteiligung des M. soleus charakteristisch.

Histologisch werden sowohl bei den X-chromosomalen als auch bei den autosomalen Formen unspezifische myopathische oder dystrophe Veränderungen mit vereinzelt nekrotischen und regenerierenden Fasern sowie eine geringe Vermehrung des Bindegewebes gefunden. Durch das Fehlen des Emerins in der immunhistochemischen Untersuchung oder im Western-Blot verschiedener Gewebe bzw. Zellen (z. B. Muskelgewebe, Hautzellen oder lymphoblastoide Zelllinien) kann die X-chromosomale, STA-assoziierte EMD₁ diagnostiziert werden. Allerdings schließt der Emerinnachweis diese EMD-Form nicht vollständig aus, da man bei etwa 5% der Patienten mit einer Missense-Mutation rechnen muss, die einen normalen immunhistochemischen Befunde liefern kann. Alle anderen EDMD-Formen zeigen keine immunhistochemisch nachweisbaren Dosisunterschiede der Proteinoxpression. Bei Patienten mit typischem klinischem Bild einer EDMD und scheinbar normalem Emerin ist daher zur Differenzierung immer eine Mutationsanalyse auf DNA-Ebene indiziert. Klinisch sind die EDMD-Formen von einer Reihe weiterer neuromuskulärer Erkrankungen abzugrenzen (■ Tab. 1).

Therapie und Prognose

Eine spezifische kausale Behandlung für die EDMD gibt es nicht. Dennoch ist eine genaue Diagnosestellung für die weitere Betreuung und Beratung der Betroffenen und deren Familie unabdingbar. Eine regelmäßige physiotherapeutische Betreuung der Patienten zur Prophylaxe und Behandlung der Kontrakturen und der Muskelschwäche ist hilfreich. Auch für die Anästhesie bei Operationen, beispielsweise der Achillotendotomie zur Verlängerung stark verkürzter Achillessehnen, ist die präzise Diagnose wichtig, da ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen besteht.

Obwohl die EDMD aufgrund des milden muskulären Verlaufes häufig als gutartiges Krankheitsbild bezeichnet wurde,

ist diese Auffassung aufgrund der kardialen Beteiligung keinesfalls gerechtfertigt. Kardiale Leitungsstörungen treten bei Betroffenen spätestens ab dem 30. Lebensjahr auf und können zum plötzlichen Herztod führen. So ist eine molekulargenetische Differenzialdiagnose, verbunden mit einer regelmäßigen kardiologischen Kontrolle zum frühzeitigen Erkennen von Rhythmusstörungen indiziert, da ein rechtzeitig eingesetzter Schrittmacher bzw. bei *LMNA*-Mutationen ein Defibrillator lebensrettend sein kann. Das Entstehen einer dilatativen Kardiomyopathie kann dadurch aber nicht verhindert werden. Insbesondere bei Patienten mit *LMNA*-Mutationen erfordert eine rasch voranschreitende dilatative Kardiomyopathie oft eine Herztransplantation.

Wegen des sehr variablen klinischen Bildes und des Risikos für einen plötzlichen Herztod, das in einigen Familien bis zu 40% betragen kann, ist eine präsymptomatische Untersuchung von klinisch unauffälligen Familienangehörigen, die aufgrund des Erbgangs ein erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen, ebenfalls indiziert.

Genetische Heterogenität

X-chromosomal vererbte EDMD (EMD1)

STA-assoziierte EMD1

Ursprünglich bezog sich der Begriff Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie in erster Linie auf die X-chromosomal vererbte Form, die mit einer geschätzten Häufigkeit von 1/100.000 sehr selten ist. 1994 wurde auf Xq28 das *STA* als erstes mit EDMD assoziiertes Gen identifiziert [2]. Es besteht aus 6 Exons, die etwa 2,1 kb umfassen und für ein aus 254 Aminosäuren bestehendes Protein kodieren, das als Emerin bezeichnet wird. Das Emerin ist mit einer carboxyterminalen Domäne in der inneren Kernmembran verankert und scheint eine Rolle bei der Organisation der Kernmembran während der Zellteilung und der Positionierung der Kernlamina zu spielen [5, 9].

Seit der Entdeckung des Gens wurden weltweit mehr als 100 Mutationen identifiziert und in locuspezifischen Mutationsdatenbanken zusammengefasst

medgen 2009 · 21:343–348 DOI 10.1007/s11825-009-0173-8
© Springer Verlag 2009

M. Wehnert

Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie. Klinische Variabilität und genetische Heterogenität

Zusammenfassung

Die Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD) ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, die durch frühe Kontrakturen, eine langsam progrediente Muskelschwäche und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen gekennzeichnet ist. Sowohl klinisch als auch genetisch findet man eine große intra- und interfamiliäre Variabilität. Genetisch lassen sich X-chromosomal rezessive (EMD1), autosomal-dominante (EMD2) und autosomal-rezessive (EMD3) Formen unterscheiden, die mit Mutationen in den Genen *STA*, *LMNA*,

SYNE1, *SYNE2* und *FHL1* assoziiert sind. Nur bei etwa 46% nicht miteinander verwandter EDMD-Patienten findet man Mutationen in diesen Genen, sodass mit einer weiteren genetischen Heterogenität der EDMD zu rechnen ist.

Schlüsselwörter

Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie · Erbliche neuromuskuläre Erkrankungen · Klinische Variabilität · Genetische Variabilität · Genetische Heterogenität

Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Clinical variability and genetic heterogeneity

Abstract

Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is a rare neuromuscular disorder characterized by early contractures, slowly progressive muscular weakness, and life-threatening heart conduction disturbances that can develop into a cardiomyopathy. There is wide intrafamilial and interfamilial clinical variability. Genetically, X-linked recessive (EMD1), autosomal dominant (EMD2), and autosomal recessive (EMD3) forms can be distinguished, which are associated with

mutations in the *STA*, *LMNA*, *SYNE1*, *SYNE2*, and *FHL1* genes. Only approximately 46% of unrelated EDMD patients have a mutation in the genes mentioned above, pointing to further genetic heterogeneity in EDMD.

Keywords

Emery-Dreifuss muscular dystrophy · Inherited neuromuscular disorders · Clinical variability · Genetic variability · Genetic heterogeneity

Tab. 1 Differenzialdiagnosen der Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie

Erkrankung	Erbgang	Lokalisation	Gen	Bemerkungen
Duchenne-/Becker-Muskeldystrophie (DMD/BMD)	X-chromosomal	Xp21.2	<i>DMD</i>	Immunhistochemie, Deletionsnachweis
Kongenitale Muskeldystrophien (CMD)	Autosomal-rezessiv	Vgl. CMD		Früherer Beginn
„rigid spine“-Syndrom (RSMD1)	Autosomal-rezessiv	1p36–p35	<i>SEPN1</i>	Früher Beginn, Ateminsuffizienz
Skapulo-peroneales Syndrom	Autosomal-dominant/ Autosomal-rezessiv?	12q13.3-q15	?	Myopathisch, ohne kardiale Beteiligung
Skapulo-peroneales Syndrom	Autosomal-dominant	12q24.	?	Neurogen, ohne kardiale Beteiligung
Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD1B)	Autosomal-dominant	1q21.2	<i>LMNA</i>	Keine Kontrakturen, aber kardiale Beteiligung
Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD1D)	Autosomal-dominant	7q	?	Keine Kontrakturen, aber kardiale Beteiligung
Dilatative Kardiomyopathie (CMD1F)	Autosomal-dominant	6q23	?	Keine Kontrakturen, aber neuromuskuläre Symptome
Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie	Autosomal-dominant	4q35	?	Klinischer Verlauf mitfazialer Beteiligung, Familienanamnese, Molekulargenetik
Bethlem Myopathy	Autosomal-dominant	21q22.3 21q22.3 2q37	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Selten „rigid spine“, aber Fingerkontrakturen, fehlende Herzbeteiligung und typische Hautveränderungen

(**Infobox 1**). Bei etwa 40% der Mutationen handelt es sich um kleinere Deletionen oder Insertionen, bei 31% um Nonsense-Mutationen, 16% führen zu fehlerhaftem Spleißen, 4% sind größere Deletionen eines Teils oder des ganzen Gens, 8% Missense-Mutationen sowie 1% Promotormutationen. Die Mutationen sind über das ganze *STA*-Gen verteilt, scheinen aber am 5'-Ende etwas häufiger aufzutreten. Die meisten Mutationen (etwa 86%) führen zu einem vollständigen Fehlen des Emerins. Missense-Mutationen sind eher selten und können mit einem milderem Phänotyp einhergehen.

Wie bei anderen X-chromosomal vererbten Erkrankungen sind fast nur Männer betroffen. In seltenen Fällen werden auch symptomatische Konduktorinnen beobachtet. Charakteristisch ist zudem, dass viele Mutationen nur in einer Familie auftreten (private Mutationen).

FHL1-assoziierte EMD1

Kürzlich wurde mittels positioneller Klonierung ein weiterer X-chromosomaler Locus für EDMD in der Region Xq26.3 ermittelt und mit dem *FHL1* („four and a half LIM domain 1“-Gen assoziiert [10]. Bisher wurden 7 verschiedene Mutationen gefunden (Missense-Mutationen, Verlust des Stoppkodons, kleinere und größere Deletionen sowie Frameshift-Mutationen). Einen Hot Spot stellt offenbar die Mutation p.C224W dar, die allein

bei 10 nicht miteinander verwandten EDMD-Patienten, aber auch bei einer Familie mit adulter Muskelatrophie und generalisierter Hypertrophie (XMPMA) gefunden wurde [13]. Alle bisher mit EDMD assoziierten Mutationen verändern den distalen Bereich des Gens und scheinen jeweils eine der 4 LIM-Domänen oder ein Kernlokalisierungssignal (NLS) der 3 bekannten Isoformen des Proteins zu zerstören. Das FHL1-Protein, insbesondere die Isoform A, zeigt eine hohe zytoplasmatische Expression im normalen Skelett- und Herzmuskel vorwiegend in Typ-I-Fasern. In Übereinstimmung mit den genetischen Daten ist die Expression in den Muskeln von Betroffenen dagegen stark reduziert. Erstaunlicherweise gibt es bisher keinen Hinweis auf eine funktionelle Beziehung zwischen FHL1-Isoformen und Lamin A/C, Emerin bzw. Isoformen der Nesprine.

Heterozygote bei EMD1

Bei den X-chromosomalen Formen der EDMD zeigen Anlageträgerinnen oder Heterozygote für *STA*- und *FHL1*-Gen-Mutationen gelegentlich Reizleitungsstörungen, entwickeln aber keine Kontrakturen und Muskelschwäche bzw. -atrophie. Nur in sehr seltenen Fällen kann als Folge präferenzialer X-Chromosomen-Inaktivierung, insbesondere bei *STA*-Mutationen, der vollständige klinische Phänotyp ausgeprägt sein [10, 12].

Autosomal-dominant vererbte Formen der EDMD (EMD2)

LMNA-assoziierte EMD2

Ein Gen assoziiert mit der autosomal-dominanten Form der EDMD ist das *LMNA* auf Chromosom 1q21–q23 [3]. Es besteht aus etwa 24 kb und hat 12 Exons. Alternatives Spleißen im Exon 10 führt zu 2 unterschiedlichen Proteinen, dem Lamin A und dem Lamin C. Insgesamt wurden bisher mehr als 200 verschiedene Mutationen (v. a. Missense-Mutationen) beschrieben (*Infobox 1*). Wie bei vielen autosomal-dominant vererbten Erkrankungen kann man auch bei EMD2 nicht selten Neumutationen und unvollständige Penetranz beobachten [4, 7].

Lamine sind vorwiegend in der Kernhülle lokalisiert und stellen Hauptkomponenten der Kernlamina, einem Netzwerk auf der inneren Seite der Kernhülle, dar. Ihnen wird eine Rolle bei der DNA-Replikation, der Organisation des Chromatins, der räumlichen Anordnung der Kernporenkomplexe, dem Kernwachstum, der mechanischen Stabilität des Kerns und der Verankerung der Kernhüllenproteine zugeschrieben.

Aufgrund der vielfältigen Funktionen und Interaktionen ist zu erklären, dass auch Krankheitsbilder mit völlig unterschiedlichen klinischen Phänotypen, die unter dem Begriff Laminopathien zusammengefasst sind [14], durch Mutationen

im Lamin-A/C-Gen verursacht werden. Dazu gehören neben EDMD auch weitere Erkrankungen wie Gliedergürtelmuskeldystrophie Typ 1B, Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 2B und dilatative Kardiomyopathie mit Reizleitungsstörungen, familiäre partielle Lipodystrophie vom Typ Dunnigan, mandibuloakrale Dysplasie, Hutchinson-Gilford-Progerie, restriktive Dermatopathie und weitere.

SYNE1- und SYNE2-assoziierte EMD2

Die für mehrere Isoformen der Nesprine 1 und 2 kodierenden Gene *SYNE1* und *SYNE2* wurden als funktionelle Kandidatengene für EDMD bei Patienten ohne *LMNA*- und *STA*-Mutationen getestet. Nesprine sind Bestandteile des perinukleären Bereiches der Zelle und interagieren mit Emerin und Lamin A. Die Isoformen Nesprin 1 α und Nesprin 2 β werden besonders stark im Skelett- und Herzmuskel exprimiert. Bisher wurden 4 DNA-Varianten – p.R257H, p.V572L und p.E646K in *SYNE1* und p.T89M in *SYNE2* – gefunden, die zu Aminosäuresubstitutionen in den Isoformen Nesprin 1 α und Nesprin 2 β führen [15]. Diese Substitutionen liegen in den evolutionär hoch konservierten Emerin- und Laminbindungsdomänen der Nesprine. Die pathogene Wirkung der Mutationen konnte zellbiologisch untermauert werden. Die Segregation der Mutationen folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. In einer Familie wurde eine digene Vererbung beobachtet (s. unten).

Rezessive Form der Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EMD3)

In ganz seltenen Fällen wurde auch eine rezessive Vererbung der EDMD in konsanguinen Familien beschrieben [7]. Mutationen im *LMNA*-Gen treten auch bei Patienten mit isolierter dilatativer Kardiomyopathie, Gliedergürtelmuskeldystrophie und Charcot-Marie-Tooth-Syndrom Typ 2B, die ebenfalls rezessiv vererbt werden, auf.

Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Insgesamt kann – abgesehen von den möglicherweise etwas milder verlaufenden Missense-Mutationen wie der

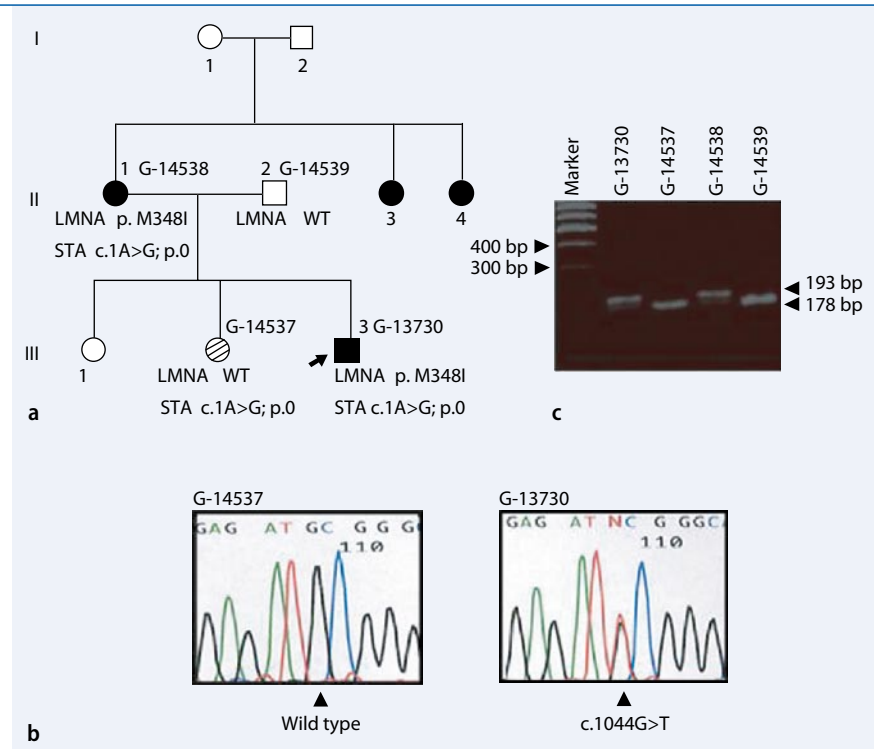


Abb. 2 ▲ Segregation der Mutationen *LMNA*-p.M348I und *STA*-p.M1V in der Familie Antwerpen-EMD2, **a** Stammbaum; **b** Sequenzanalyse in *LMNA*; **c** Restriktionsverdau mit Smul zur Bestätigung der Mutation *LMNA*-p.M348I, weitere Erläuterungen s. Text

p.P183T-Mutation – bei der mit *STA*-assoziierten, X-chromosomalen EDMD keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation festgestellt werden. Weiterhin kann man eine sehr große intra- und interfamiliäre Variabilität der Erkrankung beobachten. Sie reicht von ausschließlich kardialen Reizleitungsstörungen bis hin zu frühem Krankheitsbeginn und schweren Verlaufsformen [12].

Die mit *FHL1*-Mutationen assoziierte, X-chromosomale EDMD zeigt einige phänotypische Besonderheiten [10]. Neben dem für EDMD typischen variablen Erstmanifestationsalter und der intrafamiliär variablen Expression des Krankheitsbildes sind bei dieser EDMD-Form besonders die posturalen Muskeln atrophisch, während andere Muskelgruppen häufig eine Hypertrophie aufweisen können und zu einem eher athletischen Habitus der Betroffenen führen. Die Hypertrophie betrifft auch den Herzmuskel und endet in einer ausgeprägten hypertrophen Kardiomyopathie. Häufig tritt eine Skoliose auf. Damit zeigt diese Form der EMD1 weitgehende klinische Überschneidungen mit der adulten Muskelatrophie und generalisierten Hypertrophie (XMPMA), die

kürzlich ebenfalls mit dem *FHL1*-Gen assoziiert wurde [13].

Die mit *LMNA* assoziierte autosomal-dominante Form der EDMD kann klinisch nicht von der X-chromosomalen Form unterschieden werden. Es besteht aber eine noch größere klinische Variabilität, d. h. es gibt mildere und sehr schwer verlaufende Krankheitsbilder mit sehr frühem Krankheitsbeginn. So trat in einer Familie das Vollbild der Erkrankung bei 5 von 17 Betroffenen auf, während die restlichen 12 nur eine kardiale Beteiligung hatten, die jedoch zur Schrittmacherimplantation und in einigen Fällen sogar zur Herztransplantation führte [4]. Solche Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit einer präsymptomatischen Diagnostik und einer fortlaufenden kardialen Beobachtung aller Mutationsträger.

Die bisher in *SYNE1* und *SYNE2* mit EDMD assoziierten Mutationen sind kompatibel mit einem autosomal-dominanten Erbgang. Auch hier wurde eine bemerkenswerte klinische Variabilität beobachtet, die von fast asymptomatischen, leicht erhöhten Kreatinkinasewerten bis zu einer ausgeprägten Muskeldystrophie mit schwerer dilatativer Kardiomyopa-

Infobox 1 Internetlinks

STA-Mutationen

- www.dmd.nl
- www.hgmd.cf.ac.uk
- www.umd.be/EMD/

LMNA-Mutationen

- www.dmd.nl
- www.hgmd.cf.ac.uk
- www.umd.be/LMNA/

thie, die eine Herztransplantation im Alter von 26 Jahren erforderte, reichte [15].

Digene Pathogenese

Eine digene Pathogenese unter Beteiligung des *STA*- und des *LMNA*-Gens konnte kürzlich die unterschiedliche phänotypische Ausprägung der EDMD in einer algerischen Familie erklären [1]. In eigener Beobachtung konnte in einer belgischen Familie ebenfalls eine digene Pathogenese nachgewiesen werden (▣ Abb. 2). Die *STA*-Mutation c.1A:G, p.M1V wurde bereits früher als kausativ für EDMD beschrieben [2] und würde den Emerinverlust sowie den pathogenen Effekt bei dem Patienten G-13730 erklären. (▣ Abb. 2a). Offenbar verstärkt die zusätzlich gefundene Mutation *LMNA* c.1044G:T, p.M348I die phänotypischen Erscheinungen bei G-13730. Die ältere Schwester G-14537 des Probanden ist heterozygot nur für *LMNA* c.1044G:T, p.M348I und zeigt nur Herzrhythmusstörungen ohne Skelettmuskelbeteiligung. Ähnliche Herzrhythmusstörungen ohne Skelettmuskelbeteiligung, die im späteren Stadium allerdings einen Herzschrittmacher erforderten, konnten bei der für *LMNA*-c.1044G:T, p.M348I/*STA*-c.1A:G, p.M1V doppelt heterozygoten Mutter G-14538 festgestellt werden. Da *STA*-c.1A:G, p.M1V als X-chromosomal rezessiv wirkende Mutation bekannt ist [2], sollte sie keinen phänotypischen Effekt auf die Konduktorin G-14538 haben, während die dominante Mutation *LMNA*-c.1044G:T, p.M348I die Herzrhythmusstörungen bei G-14538 erklären würden. Somit kann die bisher nicht beschriebene Mutation *LMNA*-c.1044G:T, p.M348I als kausativ für einen Phänotyp mit dilatativer Kardiomyopathie und Rhythmusstörungen (CMD1A) eingeschätzt werden.

Weiterhin konnten digene Wirkungen von Mutationen auch für die Gene *SYNE1* und *SYN2* in einer Familie nachgewiesen werden [15].

Fazit für die Praxis

Das Spektrum der Gene, die mit EDMD assoziiert sind, hat sich neben den seit längerem bekannten Genen – *STA* und *LMNA* – in den letzten beiden Jahren um 3 Gene – *SYNE1*, *SYNE2* und *FHL1* – erweitert. Dennoch können nach unseren Erfahrungen aus der molekulargenetischen Diagnostik von 198 EDMD-Patienten nur etwa 46% entsprechenden Mutationen zugeordnet werden. Im Einzelnen sind das:

- *STA* 19%
- *LMNA* 22%
- *SYNE1/SYNE2* 2%
- *FHL1* 3%

Es kann daher spekuliert werden, dass weitere Gene – alle wahrscheinlich mit einem Anteil von jeweils <5% an der Gesamtzahl der Patienten – an der molekularen Pathogenese der EDMD beteiligt sind. Entsprechende Kandidaten wären solche Gene, deren Genprodukte in funktionellen Wechselwirkungen mit denen der bereits identifizierten Gene stehen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Wehnert
Institut für Humangenetik
Fleischmannstraße 42/44, 17487 Greifswald
mwehnert@uni-greifswald.de

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

Literatur

1. Ben Yaou R, Toutain A, Arimura T et al (2007) Multitissular involvement in a family with *LMNA* and *EMD* mutations: role of digenic mechanism? *Neurology* 68:1883–1894
2. Bione S, Maestrini E, Rivella S et al (1994) Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 8:323–327
3. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S et al (1999) Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 21:285–288
4. Bonne G, Mercuri E, Muchir A et al (2000) Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol* 2:170–180

5. Boyle S, Gilchrist S, Bridger, JM et al (2001) The spatial organization of human chromosomes within the nuclei of normal and emerin-mutant cells. *Hum Mol Genet* 10:211–219
6. Cestan R, Lejonne NI (1902) Une myopathie avec retractions familiales. *Nouv Inconogr Salpetriere* 15:38–52
7. Di Barletta R, Ricci M, Galluzzi E et al (2000) Different mutations in the *LMNA* gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 66:1407–1412
8. Emery AEH (1989) Emery-Dreifuss syndrome. *J Med Genet* 26:637–641
9. Gruenbaum Y, Wilson KL, Harel A et al (2000) Review: nuclear lamins – structural proteins with fundamental functions. *J Struct Biol* 129:313–323
10. Gueneau L, Bertrand A, Jais JP et al (2008) A new X-linked form of Emery-Dreifuss muscular dystrophy is caused by *FHL1* gene mutations that lead to abnormal muscle differentiation. 13th International WMS Congress, 29th September–2nd October, Newcastle, UK
11. Hauptmann A, Tannhauser SJ (1941) Muscular shortening and dystrophy. *Arch Neurol* 46:654–666
12. Wehnert M, Muntoni F (1999) 60th ENMC International workshop: Non-X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 9:115–121
13. Windpassinger C, Schoser B, Straub V et al (2007) A novel X-linked myopathy with postural muscle atrophy and generalized hypertrophy, termed XMPMA, is caused by mutations in *FHL1*. *Am J Hum Genet* 82:88–99
14. Worman HJ, Bonne G (2007) Laminopathies: a wide spectrum of human disease. *Exp Cell Res* 313:2121–2133
15. Zhang Q, Bethmann C, Worth NF et al (2007) Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery-Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet* 16:2816–2833