

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk

Mitgliedsorganisation: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.

Autor: Dr. Wolfram Kress, Institut für Humangenetik Würzburg

Bearbeitungsstand: 12/2017

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)

Die autosomal dominant vererbte Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) wurde erstmals 1885 von den französischen Neurologen L. Landouzy und J. Dejerine beschrieben. Sie wird daher auch als Muskeldystrophie vom **Typ Landouzy-Déjerine** bezeichnet. Der ursprüngliche lateinische Name dieser Muskeldystrophie leitet sich aus den betroffenen Muskelgruppen ab: Muskelschwache im Gesicht (fazio-), im Schultergürtel (-skapulo-) und in den Oberarmen (-humeral). Die Häufigkeit der FSHD wird auf mindestens fünf Erkrankte auf 100.000 Einwohner (5:100.000) geschätzt.

Muskelsymptome

Die Erkrankung beginnt im **jugendlichen Alter** oder **jungen Erwachsenenalter**.

Der muskelabbauende Prozess zeigt sich frühzeitig in den runden **Gesichtsmuskeln** um Augen und Mund. Betroffene können ihre Augen nur unvollständig schließen und geben an, dass sie niemals pfeifen konnten. Bei einigen Betroffenen ist die Schwache der Gesichtsmuskeln allerdings so gering ausgeprägt, dass sie gelegentlich übersehen wird. Alle Erkrankten zeigen eine Muskelschwache des **Schultergürtels** und der **Oberarme**. Es bestehen Schwierigkeiten beim Überkopparbeiten (Wäscheaufhängen, Tapezieren usw.). Im weiteren Verlauf kann die Muskelschwäche auf die **Beinmuskeln** (Hackengang nicht mehr möglich), später auch auf die Beckenmuskulatur (Schwierigkeiten beim Treppensteigen) und auf die **Rumpfmuskulatur** (Probleme beim Aufrichten aus dem Liegen) übergehen. Einige Erkrankte beobachten, dass sich die Schwache auf einer Körperseite starker ausprägt.

Dies ist eine durchaus typische Beobachtung für FSHD. Insgesamt nehmen die Muskelsymptome mit den Jahren langsam zu. Nur etwa 20% der Erkrankten benutzen später für längere Gehstrecken einen Rollstuhl. Die Lebenserwartung ist in der Regel nicht verkürzt. Bei 10-30% aller Erkrankten mit FSHD beginnen die Muskelsymptome bereits im **Säuglingsalter** oder **frühen Kindesalter**. Typisch ist für diese kindliche Form der FSHD eine ausgeprägte allgemeine Muskelschwache vor dem 5. Lebensjahr, die insbesondere das Gesicht betrifft. Manchmal wird deshalb der Verdacht auf eine Lähmung der Gesichtsnerven geäußert. Es kommt im Vergleich zur Erwachsenenform zu einem rascher fortschreitenden Verlauf des muskelabbauenden Prozesses. Häufig ist die Beinmuskulatur schon vor dem 10.

Lebensjahr mitbetroffen. Deshalb benötigen viele Erkrankte mit der kindlichen Form der FSHD als Erwachsene einen Rollstuhl. Narkoserisiken im Sinne eines Malignen-Hyperthermie-Syndroms sind bei Erkrankten mit FSHD nicht beschrieben. Grundsätzlich sollte aber auch bei Betroffenen mit einer FSHD eine triggerfreie Anästhesie durchgeführt werden. Daher ist es empfehlenswert, dass jeder FSHD- Patient die behandelnden Ärzte auf seine Muskelkrankheit aufmerksam macht.

Schwerhörigkeit, Herzbeteiligung und Veränderungen der Netzhaut

Neben der fortschreitenden Muskelschwache kann insbesondere bei der kindlichen Form zusätzlich eine **Hochtonschwerhörigkeit** auftreten. Eine Versorgung mit Hörgeräten sollte wie bei allen Hörstörungen möglichst frühzeitig erfolgen. Bei einigen wenigen Patienten kommt es auch zu einer Mitbeteiligung des **Herzmuskels** oder auch des Herzleitungssystems. Veränderungen der **Netzhautgefäße** (retinale Mikroangiopathie) sind bisher nur in wenigen Familien mit FSHD beobachtet worden. Um diese Veränderungen am Augenhintergrund nachzuweisen, sind besondere Untersuchungen der Netzhautgefäße mit einem Kontrastmittel (Fluoreszenzangiographie) notwendig. Zu einer Verschlechterung des Sehens führen die Gefäßveränderungen nicht.

Diagnostische Maßnahmen

Die Diagnose einer FSHD wird bei der kindlichen Form in der Regel durch einen Kinderneurologen (Neuropädiater) gestellt und bei Erwachsenen durch einen Neurologen (Nervenarzt). Es ist empfehlenswert, wenn sich Betroffene auch in Kliniken oder Zentren vorstellen, in denen Muskelkranke von besonders ausgebildeten Ärzten und Physiotherapeuten betreut werden. Auf Anfrage stellt die **DGM** Adressen von **Neuromuskulären Zentren** in Deutschland zur Verfügung. In diesen Muskelzentren arbeiten Vertreter der DGM mit Ärzten und Physiotherapeuten eng zusammen. Eine eingehende **körperliche Untersuchung** einschließlich einer Prüfung der Muskelkraft gibt den wesentlichen Hinweis auf die klinische Diagnose. Fast alle Erkrankten mit FSHD haben eine Muskelschwache im Gesicht (Test: Stirn runzeln, Backen aufblasen) und zeigen eine Schwache in den Schulter- und Oberarmmuskeln (Test: Kämmen, Pullover ausziehen). Aus dem Blut kann die Aktivität des **Muskelenzyms Kreatinkinase (CK-Wert)** bestimmt werden. Bei der FSHD sind die CK-Werte nicht sehr stark über der Norm erhöht. Sehr hohe CK-Werte (deutlich über 1000 IU/L) sprechen eher gegen diese Diagnose.

Hinweisend auf einen muskeldystrophischen Prozess ist eine veränderte elektrische Aktivität der Muskelfasern. Diese wird durch eine **Elektromyographie (EMG)** nachgewiesen. Für die Untersuchung wird eine sehr feine Nadelelektrode in den betroffenen Muskel eingestochen. Zur Diagnosesicherung kann es auch hilfreich sein, eine Muskelprobe aus Arm oder Bein zu entnehmen (**Muskelbiopsie**) und mikroskopisch auf Veränderungen in Muskel- und Nervenfasern zu untersuchen. Da es aber keine feingeweblichen Veränderungen des Muskelgewebes gibt, die speziell für FSHD typisch sind,

wird meist auf eine Muskelbiopsie verzichtet. Die Bestätigung der klinisch gestellten Diagnose erfolgt letztendlich durch eine molekulargenetische Untersuchung.

Symptome

- Verminderte Fähigkeit zu lächeln, zu saugen und zu schlürfen
- Verminderter Augenschluss beim Schlafen
- Schwierigkeiten beim Aufsetzen und Hochziehen
- Hängende hervorstehende Schulterblätter
- Schwierigkeiten beim Armheben über Schulterhöhe
- Schwache Bauchmuskeln
- Ein hervortretender Magen
- Eine Lordose und/oder Skoliose
- Episodenhafte brennende Muskelschmerzen
- Chronische Abgeschlagenheit (Fatigue)
- Atmungsinsuffizienz
- Schwerhörigkeit

Nicht alle Symptome müssen gleichzeitig auftreten.

Therapeutische Möglichkeiten

Eine ursachliche Therapie der FSHD ist (noch) nicht möglich, denn die molekularen Ursachen des langsamen Muskelabbaus sind hoch komplex und nicht endgültig verstanden. Versuche, durch Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels Kreatin die Muskelkraft zu verbessern und zu erhalten, sind verschiedentlich durchgeführt worden. Bei einigen Patienten hat sich durch diese Therapie eine leichte Verbesserung der Muskelkraft gezeigt. Bevor ein Erkrankter Kreatin oder aber eine andere Substanz z.B. aus der Sportmedizin ausprobiert, ist es immer ratsam, Rücksprache mit den behandelnden Ärzten zu nehmen. Im Vordergrund der Behandlung steht die **krankengymnastische Therapie**. Neben einem maßvollen Training der geschwächten Muskulatur können Physiotherapeuten auch darüber beraten, wie im Alltag Überanstrengungen des Muskels und damit Muskelschmerzen vermieden werden können. Die **DGM** führt Weiterbildungen für Physiotherapeuten durch, die Muskelkranke behandeln. Patienten können bei der **DGM** erfragen, welche Therapeuten in ihrer Nahe entsprechend fortgebildet sind. Gelegentlich kann eine Schulterblattfixation durch einen erfahrenen Operateur zu einer Verbesserung der Armfunktion führen. Bei schweren Verlaufsformen ist möglicherweise eine nächtliche, apparativ-assistierte Beatmung sinnvoll und kann zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Für Jugendliche ist empfehlenswert, die Berufsausbildung so zu planen, dass der Beruf auch mit zunehmender Muskelschwache noch ausgeübt werden kann.

Vererbung

Genetisch (nicht klinisch) unterscheidet man seit 2013 zwei Formen: FSHD1 und FSHD2, die sich durch die zugrunde liegenden Grenzveränderungen unterscheiden. Die FSHD1 ist weitaus häufiger als die FSHD2, es gibt noch keine genauen Zahlen über die Verteilung dieser Formen. Die Familienvorgeschichte vieler FSHD-Familien zeigt, dass es bereits Betroffene

in der Eltern- und Großelterngeneration gibt. Die veränderte Erbanlage (= Mutation) kann von Vater oder Mutter vererbt werden. Die Schwere der Erkrankung ist sogar in den Familien sehr variabel.

FSHD1 (autosomal dominant): Tochter und Söhne von Erkrankten haben ein Risiko von 50%, (dominant) die Veranlagung zu erben. Es ist davon auszugehen, dass die meisten Anlageträger im Laufe ihres Lebens Symptome der Erkrankung zeigen werden (hohe Penetranz). Wenn allerdings die frühkindliche Form der FSHD diagnostiziert wird, sind weitere Erkrankte in der Familie meist nicht bekannt. In der überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich um **Neumutationen**, d.h. die Genveränderung ist in einer mütterlicher Eizelle oder väterlicher Samenzelle neu entstanden. Geschwister haben deshalb kein erhöhtes Risiko, auch Anlageträger zu sein und zu erkranken. Allerdings gibt das betroffene Kind die Mutation später mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an seine Nachkommen weiter. Bei einigen Eltern von Kindern mit angeborener FSHD gibt es eine besondere Situation. Vater oder Mutter sind nicht erkrankt, aber einer von beiden trägt die mutierte Erbanlage in einigen Muskelzellen und auch Keimzellen (Eizellen oder Samenzellen). Somit liegen zwei verschiedene Zellarten vor: Zellen mit einer veränderten Erbanlage und Zellen mit einer normalen Erbanlage. Diese Situation wird als **Mosaikstatus** bezeichnet. Mosaikträger weisen in der Regel keine Muskelschwäche auf, da sie offensichtlich ausreichend gesunde Muskelzellen haben. Sie können aber über ihre Keimzellen die Mutation an ihre Kinder weitergeben. Kinder eines Mosaikträgers weisen die Mutation dann in allen Muskelzellen auf und werden daher erkranken. Wenn ein Elternteil Mosaikträger ist, können mehrere Kinder die veränderte Erbanlage erben und eine FSHD entwickeln.

FSHD2 (di-genisch kodominant): Das Weitergaberrisiko ist kleiner als 50% und ist auch hier unabhängig vom Geschlecht. Über Neumutationen und kongenitales Auftreten ist noch wenig bekannt, ebenso über einen Mosaikstatus.

Molekulargenetik

FSHD1: Die Krankheit wird durch eine genetische Veränderung auf **Chromosom 4** verursacht. Bei Erkrankten zeigt sich eine **Verkürzung bzw. ein Fehlen von Erbsubstanz** (DNA) am äußersten Ende des langen Arms eines der beiden Chromosomen 4 (4q35). Dort findet sich ein DNA-Abschnitt, der aus charakteristischen Wiederholungseinheiten (D4Z4-Kopien) besteht. Während bei Gesunden die D4Z4-Kopienzahl zwischen 11-150 liegt (Southern-Blot Fragmentgrößen > 38kb), ist sie bei FSHD Patienten auf 10 und weniger Kopien vermindert (Fragmentgrößen ≤ 38kb). Hat ein Patient typische Muskelsymptome, eine entsprechende Familiengeschichte und zeigt die Erbsubstanz auf einem Chromosom 4 eine Kopienzahl von 10 oder weniger als 10, so liegt nach heutiger Erkenntnis eine FSHD vor. Manchmal muss noch überprüft werden, ob die chromosomale Mikroumgebung am Genort D4Z4 passt (Haplotyp A), vor allem wenn es keine weiteren betroffenen Familienmitglieder

des Patienten gibt. Eine Muskelbiopsie zur weiteren Diagnosesicherung ist dann nicht mehr notwendig. Für den **molekulargenetischen Test** ist nur eine Blutentnahme erforderlich, da die Erbsubstanz der weissen Blutkörperchen die gesamte genetische Information eines Menschen enthält. Dieser genetische Test ist auch hilfreich, wenn der untersuchende Arzt das Vorliegen einer FSHD bei einer Person ausschließen möchte, z.B. bei gesunden Familienangehörigen, die älter als 18 Jahre sind und sich auf ihren Anlageträgerstatus testen lassen wollen (prädiktive Diagnostik). Eine prädiktive (= vorausschauende) Testung von gesunden Minderjährigen ist nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz in der Regel nicht erlaubt. Durchgeführt wird der genetische Test in spezialisierten humangenetischen Laboren. Eine **humangenetische Beratung** des Erkrankten und seiner Familie durch einen Facharzt/-ärztin für Humangenetik ist anzustreben und nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz sogar notwendig, wenn die Diagnostik prädiktiv ist.

FSHD2: Das Auftreten braucht zwei parallel vorhandene genetische Voraussetzungen auf zwei verschiedenen Chromosomen (deswegen di-gen), heterozygote Punktmutationen im Gen SMCHD1 auf Chromosom 18 **und** einen A Haplotyp von D4Z4 auf Chromosom 4q. Das Ergebnis ist dann eine sehr deutliche Hypomethylierung von D4Z4-Elementen. All diese Voraussetzungen kann man in der Erbsubstanz aus Blutzellen testen.

Stand der Forschung

Die veränderte Erbsubstanz des Chromosoms 4 führt wahrscheinlich zu einer komplexen Fehlregulation von mehreren Genen, besonders des DUX4-Gens. Wie es dadurch zu einer Schädigung des Muskels und zum Muskelabbau kommt, ist Ziel der aktuellen Forschung. Mehrere Forschergruppen weltweit haben sich zum Ziel gesetzt die genauen pathologischen Prozesse bei der FSHD aufzuklären.

Selbsthilfeorganisation

Was tut die DGM für muskelkranke Menschen?

Die DGM ist der älteste und größte Selbsthilfeverband der Muskelkranken in Deutschland.

Unsere Ziele sind:

Beratung der Betroffenen und ihrer Angehörigen:

Das Angebot reicht von medizinischer über psychosoziale Beratung bis hin zur Hilfsmittelberatung. Ansprechpartner sind die mehr als 300 ehrenamtlichen Kontaktpersonen in ganz Deutschland, die meist selbst von einer Muskelerkrankung betroffen sind, und das hauptamtliche Beraterteam in der DGM-Bundesgeschäftsstelle. Für

einige Erkrankungen bestehen innerhalb der DGM spezielle Diagnosegruppen, in denen sich Betroffene mit dieser Diagnose engagieren. Weitere Informationen und Kontaktdaten erhalten Sie bei der Bundesgeschäftsstelle.

Forschungsförderung:

Nach wie vor ist die Forschungsförderung eine wesentliche Aufgabe der DGM. Durch die Vergabe von Forschungspreisen und die Forderung von Forschungsprojekten weckt die DGM bei Wissenschaftlern Interesse für die Beschäftigung mit neuromuskulären Erkrankungen. Dabei geht es neben der Suche nach einer Heilungsmöglichkeit darum, Wege für symptomatische Therapien zu entwickeln, die das Leben der Betroffenen erleichtern.

Öffentlichkeitsarbeit:

Die DGM hält für Betroffene, Angehörige, Ärzte und Therapeuten Informationen über die verschiedenen Krankheitsbilder und deren Behandlungsmöglichkeiten bereit. Sie können als Informationsbroschüren oder im Internet (www.dgm.org) abgerufen werden. Aktuelle Informationen über Forschungsergebnisse, Änderungen im (Sozial-) Recht sowie Erfahrungen Betroffener enthält die Mitgliederzeitschrift „Muskelreport“.

Politische Vertretung der Anliegen Muskelkranker:

Die DGM vertritt die Interessen von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in den übergeordneten gesundheitspolitischen Gremien. Sie ist dabei mit vielen anderen Organisationen vernetzt und ist ein sehr wichtiges Mitglied in der ACHSE e.V. (*Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen*).

Selbsthilfeorganisation

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. – DGM

(Gemeinnütziger Verein)
Im Moos 4, 79112 Freiburg

Tel (+49) 7665 94 47 - 0
Fax (+49) 7665 94 47 - 20

www.dgm.org