

DISTROFIA MUSCULARĂ DE TIP FACIO-SCAPULO-HUMERAL

Irene Damian¹, Mariana Așchie², N. Cârciumar³, Marilena Alexianu⁴

¹ Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar CFR, Constanța,

² Catedra de Morfopatologie, Facultatea de Medicină „Ovidius“, Constanța

³ Catedra de Neurologie, Facultatea de Medicină „Ovidius“, Constanța

⁴ Laboratorul de Neuropatologie, Spitalul Clinic Colentina, București

REZUMAT

Distrofia musculară facio-scapulo-humerală (DFSH) este unul dintre cele mai frecvente tipuri de distrofii musculare. În ultimii ani, la tabloul clinic clasic al bolii (caracterizat prin afectarea musculaturii faciale, scapulohumerale, tibiale anterioare și a centurii pelvine) au fost adăugate afectarea vasculară retiniană, hipoacuzia neuro-senzorială (frecvent asimptomatică) și, în cazuri severe, chiar anomalii ale sistemului nervos central. Deși în majoritatea cazurilor evoluția bolii este benignă, există bolnavi care ajung în scaunul cu roțile. Din punct de vedere genetic, este o boală transmisă autozomal dominant în 70-90% din cazuri și sporadic în rest; una dintre genele implicate în DFSH a fost localizată pe cromozomul 4 (4q35), restul fiind încă neidentificate.

Cuvinte cheie: distrofia musculară facio-scapulo-humerală

ABSTRACT

Facioscapulohumeral dystrophy is one of the most common types of muscular dystrophy. Over the past few years the essential clinical features of weakness of the facial, scapulohumeral, anterior tibial, and pelvic girdle muscles have been extended to include retinal vascular disease, sensory hearing loss (usually asymptomatic) and, in severe cases, even abnormalities of the central nervous system. Many individuals are only mildly affected by these dystrophies though some may later become dependent on wheelchairs. It is an autosomal dominant disease in 70-90% of cases and is sporadic in the rest. One of the affected genes has been localized to chromosome band 4q35, but the others remain unknown.

Keywords: facioscapulohumeral dystrophy

EPIDEMIOLOGIE

Distrofia musculară facio-scapulo-humerală (DFSH) ocupă locul al 3-lea ca frecvență în rândul distrofiilor musculare (după distrofia musculară tip Duchenne și distrofia musculară miotonică), prevalența sa fiind estimată la nivel mondial între 1-5/100 000 (1). Dintre purtătorii defectelor genice, bărbații sunt mai frecvent simptomatici decât femeile, penetranța bolii până la vârsta de 30 de ani fiind de 95% pentru bărbați și de 69% pentru femei. Bărbații prezintă așadar un debut clinic mai timpuriu, dar și afectarea mai frecventă a mușchilor extensori ai piciorului (1, 2).

GENETICĂ

Este o boală transmisă autozomal dominant în 70-90% din cazuri și sporadic în rest. Una dintre genele implicate în DFSH a fost localizată pe cromozomul 4 (4q35), restul fiind încă neidentificate. Majoritatea cazurilor de DFSH sunt produse de deleții ale secvenței repetitive D4Z4 de ADN de la nivelul telomerului cromozomului 4 (1, 2).

PATOGENEZĂ

Mecanismul molecular exact al bolii rămâne necunoscut. Studii recente au evidențiat niveluri crescute

ale proteinei adenin nucleotid translocator 1, o componentă majoră a membranei interne mitocondriale, sugerând că disfuncția mitocondrială ar putea constitui evenimentul inițial în patogeneza bolii. În sprijinul acestei ipoteze vine și observația că mioblastii bolnavilor cu DFSH prezintă o susceptibilitate crescută la stressul oxidativ (3, 4, 5).

TABLOU CLINIC

Debutul clinic se produce între 10-50 ani; o treime dintre pacienții purtători ai mutației sunt asimptomatici. Boala debutează de obicei la nivelul musculaturii faciale sau a centurii scapulare, frecvent asimetric și foarte rar la nivelul compartimentului distal posterior al membrului inferior.

În aproximativ 2% din cazuri debutul este de tip infantil, fiind asociat cu o afectare musculară mai severă, precum și cu afectarea altor sisteme (hipoacuzie, ambliopie, epilepsie).

Scăderea de forță musculară este simptomatică la aproximativ 80% dintre membrii familiilor afectate. Poate fi asimetrică (1, 2).

La inspecția pacienților în ortostațiune se pot remarca următoarele modificări morfologice:

- în repaus, umeri „căzuți“, în rotație anterioară;
- scapule „allatae“ (fiind considerat cel mai carac-

teristic semn) și umeri „triunghiulari“, aspecte care devin mai evidente la abducția brațelor;

- pectus excavatum;
- inversarea pliului axilar (care devine convex în sens caudal), datorată afectării mușchiului pectoral mare.

Mușchiul deltoid este de obicei indemn, scăderea forței de abducție a brațelor rezultând mai ales din deficitul de fixare a scapulei; dacă scapula este fixată de peretele toracic de către examinador, se poate observa o creștere semnificativă de forță la nivelul umărului.

Scăderea de forță la nivelul musculaturii umărului este simptomul de debut la peste 80% dintre bolnavi.

Afectarea mușchiului tibial anterior este caracteristică bolii, în timp ce mușchii posteriori ai gambei rămân indemni; rareori însă mersul „stepat“ este simptomul major la debut. La peste 50% dintre bolnavi, musculatura centurii pelvine rămâne neafectată în evoluția bolii.

Afectarea musculaturii faciale apare la cca 95% dintre bolnavi până la vârsta de 35 ani; poate fi asimetrică, afectează cel mai frecvent orbicularul gurii. Modificările funcționale consecutive sunt: ocluzia palpebrală incompletă în timpul somnului, dizartrie (mai ales pentru consoanele labiale), aspectul de „gură de tapir“ dat de protruzia buzelor, un aspect particular „transversal“ al zâmbetului. Unii pacienți purtători ai mutației 4q35 nu prezintă simptome faciale.

În segmentul cranial al trunchiului sunt afectați precoce mușchii:

- latissimus dorsi
- trapez
- pectorali
- romboizii
- dințatul anterior,

Cu afectarea consecutivă a capacității de abducere a brațului datorită deficitului de fixare a scapulei. La nivelul brațului este afectat cu precădere bicepsul, iar la antebraț mai ales extensorii pumnului, relativ tardiv în evoluția bolii.

În segmentul pelvin sunt afectați mai ales dorsi-flexorii piciorului, în timp ce musculatura proximală a membrului inferior este afectată la aproximativ 50% dintre pacienți, în evoluția bolii.

Musulatura inervată de nervii bulbari, musculatura extrinsecă oculară, musculatura respiratorie și deltoizii sunt de regulă indemni.

La purtătorii unor deleții masive poate fi afectată și musculatura limbii.

Progresia bolii se realizează descendent, continuu, rareori în trepte (cu perioade de relativă neevolutivitate clinică) timp de 20-50 ani, pentru ca apoi deficitul de forță să se stabilizeze; 20% dintre bolnavi ajung imobilizați în scaunul cu roțile, dar, în general,

speranța de viață este normală.

Afectarea altor sisteme include (6, 7):

- Hipoacuzia neuro-senzorială (apare frecvent dar rareori este simptomatică)
- Teleangiectazie și dezlipire retiniană (sindrom Coat);
- Aritmii cardiace, blocuri de conducere, hipertensiune arterială labilă, raportate cu o incidență ceva mai mare decât în populația generală (2-5% din cazuri);
- Sistemul nervos central este afectat în cazul delețiilor masive, manifestându-se prin: retardare mentală (cca 90% din cazuri), epilepsie (40% din cazuri);

Au fost semnalate o serie de fenotipuri atipice la pacienți cu DFSH confirmată genetic, cum ar fi:

- distrofie scapulo-humerală (fără afectare facială) cu sau fără mialgii;
- DFSH asociată cu oftalmoplegie externă progresivă;
- fenotip de tip distrofia centurilor;
- miopatii distale;
- afectare brahială asimetrică (8).

Caracteristici de transmitere intergenerațională (9, 10): Prezența fenomenului de anticipație (debutul mai timpuriu la descendenți comparativ cu genitorii) este încă discutată, deși a fost raportată în unele familii; în aceste cazuri nu s-au observat însă corelații cu dimensiunile deleției genice.

În cazul mamei purtătoare asimptomate, copiii de sex masculin au manifestat forme de boală mai severe decât cei de sex feminin.

Formele mai grave ale maladiei s-au dovedit de asemenea mai frecvent datorate unor mutații noi sau unor mutații transmise pe linie maternă.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Nivelul seric de CPK este normal în 25% din cazuri, la restul bolnavilor fiind crescut de până la 5 ori față de valorile normale.

Examenul EMG indică modificări de tip miopatic nespecific; neuropatii focale și plexopatii brahiale pot apărea secundar leziunilor nervoase prin mecanismul de întindere.

Imagistica relevă un proces distructiv selectiv care interesează musculatura compartimentului anterior al gambei; hipertrofia mușchiului psoas poate fi uneori evidențiată (1, 2, 11).

TESTELE GENETICE

Diagnosticul de DFSH poate fi confirmat prin analiza fragmentelor de restricție ale ADN-ului în

cca 95% din cazuri. Un fragment Eco RI mai mic de 35 kb este compatibil cu diagnosticul de DFSH.

Aproximativ 2% dintre pacienții cu DFSH nu prezintă însă linkaj pozitiv pentru locusul 4q35.

Centrul European pentru Boli Neuromusculare a stabilit următoarele criterii de diagnostic pentru efectuarea studiilor genetice:

- debutul bolii la nivelul musculaturii faciale sau a centurii scapulare, cu lipsa de afectare a musculaturii faringiene, extraoculare și linguale, ca și a miocardului;
- interesarea musculaturii faciale la peste 50% dintre membrii familiei afectate;
- transmitere de tip autosomal dominant în familia respectivă;
- modificări de tip miopatic la examenul EMG și bioptic la cel puțin un membru simptomatic al familiei, fără elemente bioptice care să sugereze un alt diagnostic.

Testarea genetică poate fi utilă și pentru diagnosticul în faza presimptomatică a bolii, ca și pentru diagnosticul ante-natal.

Biopsia musculară evidențiază:

- variabilitate în dimensiuni a fibrelor musculare (fibre mici, rotunjite sau angulate, cu nucleii internalizați, frecvente fibre hipertrofiate);
- predominanța fibrelor de tip 2;
- rare fibre necrotice, fibre în proces de fagocitare sau regenerare;
- aspecte inflamatorii perivasculare (preponderent limfocite CD4+) și endomisiale (preponderent limfocite CD8+);
- proliferarea țesutului conjunctiv endomisial;
- vacuole „conturate“;
- fibre musculare care exprimă complexul de atac membranar;
- fibre musculare care exprimă antigenul major de histocompatibilitate de clasă I.

Dacă testarea genetică pentru DFSH este negativă, biopsia musculară devine examen de elecție pentru eliminarea altor entități morbide care ar putea mima boala.

Unii autori au individualizat două tipuri anatomico-clinice de DFSH:

- *Forma IA* (având caracterele descrise anterior)
- *Forma IB* (caracterizată prin afectare facială, scapule allate, deficit de forță predominant proximal la nivelul membrelor, foarte rar distal, la membrele inferioare; bioptic se evidențiază modificări miopatică fără inflamație).

Diagnosticul diferențial trebuie să aibă în vedere:

- scleroza laterală amiotrofică;
- polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică;

- distrofiile musculare congenitale;
- distrofia musculară tip Emery-Dreifuss;
- distrofia musculară forma centurilor;
- miopatiile congenitale;
- dermatomiozita, polimiozita;
- neuropatia diabetică;
- miopatii endocrine;
- miozita cu corpi de incluzie;
- boli metabolice ereditare.

TRATAMENT

Nu există în momentul de față un tratament capabil să influențeze semnificativ evoluția bolii.

Un studiu pilot a raportat creșterea masei musculare și a forței musculare după 3 luni de administrare de albuterol 16 mg/zi (tablete cu eliberare prelungită); un alt studiu dublu orb, placebo controlat, folosind 8 respectiv 16 mg albuterol, administrat în 2 prize/zi, nu a demonstrat o creștere statistic semnificativă a forței musculare globale, ci doar a forței la nivelul mușchilor mâinii și a masei musculare. Mecanismul de acțiune al drogului este activarea căii beta adrenergice, prin stimularea ATP-azei și creșterea AMPc (12, 13).

S-a comparat de asemenea, în cadrul unui trial clinic controlat, efectul creatinei versus placebo, obținându-se o diferență statistic nesemnificativă în favoarea creatinei.

În aceste condiții, ca și în cazul altor boli încă incurabile, se încearcă dezvoltarea unor tehnici terapeutice bazate pe descoperirile relizate în domeniul geneticii moleculare, cum ar fi (1, 2):

- Suprastimularea prin inginerie genetică a sintezei de utrofină (o proteină localizată în mod normal la nivelul joncțiunii neuro-musculare, care are un grad înalt de omologie structurală cu distrofina și a cărei genă codantă se află pe cromozomul 6) în celulele musculare în care distrofina este deficitară sau absentă; experimentele efectuate până în prezent pe animale au furnizat rezultate promițătoare.
- Utilizarea vectorilor virali modificați genetic pentru a introduce în genomul celulei musculare afectate a copiilor normale ale genei distrofinei.
- Inducerea deleției genei miostatinei (o moleculă cu rol de semnal din familia factorului de transformare a creșterii beta – TGF beta) care duce la stimularea regenerării fibrelor musculare.
- Inducerea stimulării expresiei factorului de creștere insulin-like tip I (IGF I) sau administrarea sa pe cale sistemică, produce reducerea ratei de distrugere a fibrelor musculare la modelele animale de boală.

- Restaurarea capacității de expresie a distrofinei la nivelul miocardului și al mușchilor scheletici, prin administrarea sistemică de gentamicină, negamicină (un antibiotic dipeptidic) sau oligoribonucleotide antisens (de tip 2OMeAOs) în experimente efectuate până în prezent doar pe animale.

Transferul de mioblaști normali la nivelul mușchiului distrofic nu a oferit rezultatele scontate.

Folosirea celulelor stem este încă în fază experimentală.

Tratamentul paliativ include metodele specifice bolnavilor miopați.

Artrodeza scapulo-toracică poate fi realizată la pacienții cu funcția deltoidiană conservată, fixarea scapulei în rotație de 15-20 grade ducând la o îmbunătățire a capacității de abducție la 11 din 12 pacienți tratați prin această metodă (14).

Profilaxie: Sfatul genetic reprezintă la ora actuală singura metodă de profilaxie primară a DFP; este recomandabil ca acesta să fie inițiat cât mai precoce după stabilirea diagnosticului

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. **Gilchrist JM** – Other muscular dystrophies. In: Gilchrist JM, ed. Prognosis in Neurology. Butterworth-Heinemann, 2004, 347-349.
2. **Griggs RC, Mendell JR, Miller RG** – The muscular dystrophies. In: Evaluation and Treatment of Myopathies. Philadelphia: FA Davis Co, 1995, 122-128.
3. **Laoudj-Chenivesse D, Carnac G, Bisbal C et al** – Increased levels of adenine nucleotide translocator 1 protein and response to oxidative stress are early events in facioscapulohumeral muscular dystrophy muscle. *J Mol Med*, 2005 Mar, 83(3), 216-224.
4. **Winokur ST, Barrett K, Martin JH et al** – Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) myoblasts demonstrate increased susceptibility to oxidative stress. *Neuromuscul Disord*, 2003 May, 13(4), 322-333.
5. **Tawil R, Figlewicz DA, Griggs RC, Weiffenbach B** – Facioscapulohumeral dystrophy: a distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. FSH Consortium. *Ann Neurol*, 1998 Mar, 43(3), 279-282.
6. **Faustmann PM, Farahati J, Rupilius B et al** – Cardiac involvement in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy: a family study using Thallium-201 single-photon-emission-computed tomography. *J Neurol Sci*, 1996 Dec, 144(1-2), 59-63.
7. **Funakoshi M, Goto K, Arahata K** – Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*, 1998 Jun, 50(6), 1791-1794.
8. **Krasnianski M, Eger K, Neudecker S et al** – Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. *Arch Neurol*, 2003 Oct, 60(10), 1421-1425.
9. **Ricci E, Galluzzi G, Deidda G et al** – Progress in the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotype. *Ann Neurol*, 1999 Jun, 45(6), 751-757.
10. **Tawil R, Forrester J, Griggs RC et al** – Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The FSH-DY Group. *Ann Neurol*, 1996 Jun, 39(6), 744-748.
11. **Neudecker S, Krasnianski M, Bahn E, Zierz S** – Rimmed vacuoles in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a unique ultrastructural feature. *Acta Neuropathol*, (Berl) 2004 Sep, 108(3), 257-259.
12. **Kissel JT, McDermott MP, Natarajan R et al** – Pilot trial of albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. FSH-DY Group. *Neurology*, 1998 May, 50(5), 1402-1406.
13. **Kissel JT, McDermott MP, Mendell JR et al** – Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of albuterol in facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology*, 2001 Oct 23, 57(8), 1434-1440.
14. **Bunch WH, Siegel IM** – Scapulothoracic arthrodesis in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Review of seventeen procedures with three to twenty-one-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*, 1993 Mar, 75(3), 372-376.