

Heterogenność genetyczna dystrofii obręczowo-kończynowych i niejednorodność kliniczna dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej

Małgorzata Dorobek¹, Elżbieta Szmidt-Sałkowska²

¹Klinika Neurologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

²Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie

STRESZCZENIE

Dystrofie obręczowo-kończynowe (LGMD, *limb-girdle muscular dystrophies*) stanowią niejednorodną klinicznie i genetycznie grupę schorzeń mięśni dziedziczną głównie autosomalnie recesywnie. Schorzenia te wynikają z mutacji w kilkunastu różnych genach kodujących białka strukturalne i enzymatyczne, mających istotne znaczenie w funkcjonowaniu miocytów. Obraz kliniczny charakteryzuje się zanikiem i osłabieniem mięśni obręczy biodrowej i barkowej; w niektórych postaciach LGMD współistnieje kardiomiopatia. Dla poszczególnych wariantów dystrofii charakterystyczne są pewne odrębne cechy kliniczne.

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD, *facioscapulohumeral muscular dystrophy*) jest dziedziczona autosomalnie dominująco i jest spowodowana delecją na chromosomie 4 (4q35); gen nie został do tej pory zidentyfikowany. Obraz kliniczny FSHD charakteryzuje się bardzo dużą zmiennością, objawy są zwykle asymetryczne i pojawiają się w większości przypadków przed 20. rokiem życia. Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa w przypadkach typowych wyraża się osłabieniem mięśni twarzy i postępującym osłabieniem mięśni stabilizujących łopatki i zginaczy grzbietowych stóp, jakkolwiek częste są postacie nietypowe.

Poradnictwo genetyczne znacznie komplikuje fakt dość częstego występowania mozaikowości somatycznej względem delecji 4q35 w FSHD.

Słowa kluczowe: dystrofia obręczowo-kończynowa, dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa, mozaikowość somatyczna

Dystrofie obręczowo-kończynowe

Dystrofie obręczowo-kończynowe (LGMD, *limb-girdle muscular dystrophies*) to niejednorodna klinicznie i genetycznie grupa schorzeń mięśni [1, 2]. W ostatniej dekadzie zidentyfikowano kilkanaście wariantów LGMD, z których każdy wynika z mutacji innego genu (tab. 1 i 2).

Większość przypadków dziedziczy się autosomalnie recesywnie, a jedynie część (5–10%) — autosomalnie dominująco [2].

Objawy kliniczne

Wszystkie warianty mają cechy wspólne, ale niektóre objawy mogą być charakterystyczne tylko dla pewnych z nich. Pierwsze objawy pojawiają się przed 20. rokiem życia, niekiedy jednak czas zachorowania przypada na znacznie późniejszy wiek. Początkowo występuje symetryczne osłabienie i zanik mięśni dosiebnych kończyn; wcześniej dochodzi do zniesienia odruchów kolanowych. Przerost

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Dorobek
Klinika Neurologii, CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
e-mail: mdorobek@amwaw.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 3, 125–133
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
Copyright © 2006 Via Medica

Tabela 1. LGMD dziedziczona autosomalnie recesywnie

Gen	Chromosom	Symbol i produkt genu	Fenotypy
LGMD2A	15q15.1	CANP3-kalpaina 3	Izolowany wzrost stężenia CK w surowicy
LGMD2B	2p13	DYSF-dysferlina	Miopatia Miyoshi
LGMD2C	13q12	SGCG- γ sarkoglikan	
LGMD2D	17q12	SGCA- α sarkoglikan	
LGMD2E	4q12	SGCB- β sarkoglikan	
LGMD2F	5q33	SGCD- δ sarkoglikan	CMD1L
LGMD2G	17q11	Teletonina	CMD1N
LGMD2H	9q31	TRIM32	
LGMD2I	19q13.3	Białko FKRP	MDC1C
LGMDJ	2q31	TNT	TMD
			CM1G
			HCM
LGMD2K	9q34	POMT1	Zespół Walkera-Warburga

CK (*creatine kinase*) — kinaza kreatynowa; CMD1L (*dilated cardiomyopathy, type 1L*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa typu 1L; CMD1N (*dilated cardiomyopathy, type 1N*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa typu 1N; TRIM32 — *tripartite-motif containing gene 32*; MDC1C (*congenital muscular dystrophy with muscle hypertrophy, type 1C*) — dystrofia wrodzona z przerostem mięśni typu 1C; TNT (*titin*) — titina; TMD (*tibial muscular dystrophy*) — dystrofia mięśniowa piszczelowa; CM1G (*dilated cardiomyopathy, type 1G*) — kardiomiopatia rozstrzeniowa typu 1G; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia przerostowa; POMT1 (*protein O-mannosyltransferase 1*) — białkowa O-mannozylotransferaza 1

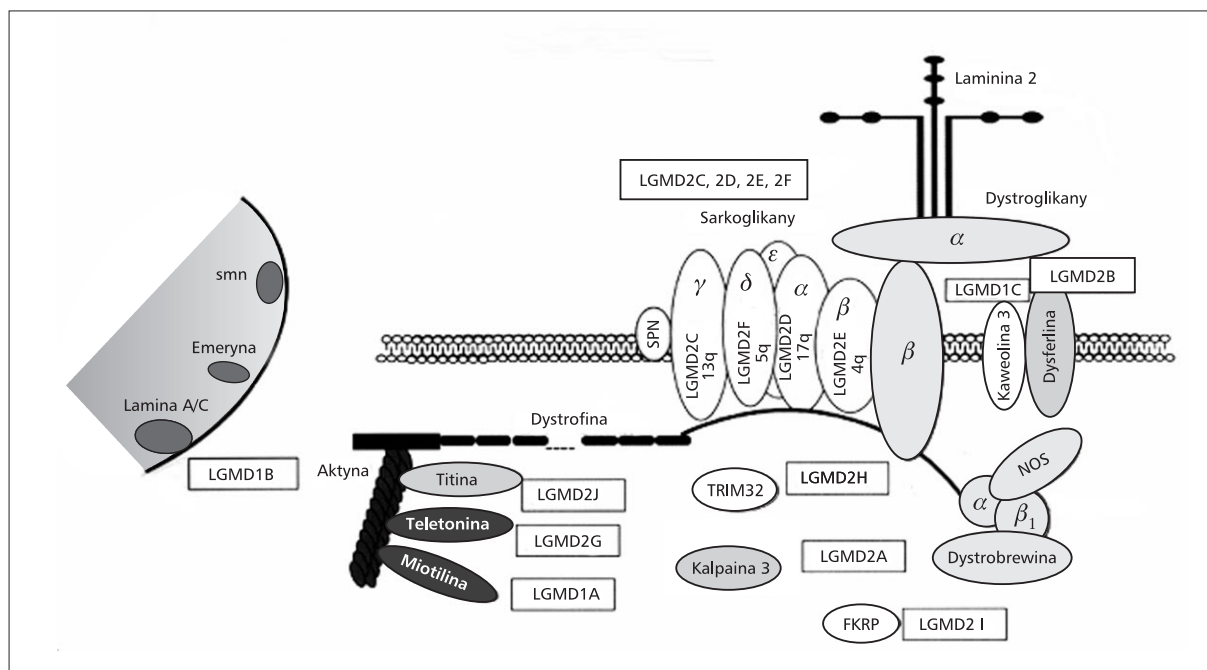
Tabela 2. Dystrofie obręczowo-kończynowe dziedziczone autosomalnie dominująco

Gen	Chromosom	Symbol i produkt genu	Fenotypy
LGMD1A	5q22	MYOT-miotilina	
LGMD1B	1q11	LMNA-lamina A/C	ADEDMD
			AREDMD
LGMD1C	3p25	CAV3-kaweolina 3	RMD
			Izolowany wzrost stężenia CK w surowicy
			Miopatia dystalna
			HCM
LGMD1D	6q23	?	
LGMD1E	7q	?	
LGMD1F	7q	?	
LGMD1G	4p21	?	

CK (*creatine kinase*) — kinaza kreatynowa; ADEDMD (*autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy*) — typ dystrofii Emery-Dreifusa dziedziczony się autosomalnie dominująco; AREDMD (*autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy*) — typ dystrofii Emery-Dreifusa dziedziczony się autosomalnie recesywnie; RMD (*rippling muscle disease*) — miopatia z falowaniem mięśni; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia przerostowa

mięśni łydek lub innych mięśni jest rzadszy niż w dystrofinopatiach, natomiast stosunkowo wcześniej pojawia się pogłębienie lordozy lędźwiowej, odstawanie łopatek i przykurcze ścięgien Achillesa. Przy-

kurcze w innych stawach i boczne skrzywienie kręgosłupa występują zwykle po unieruchomieniu chorego. W części przypadków współistnieje kardiomiopatia rozstrzeniowa lub rzadziej — przeros-



Rycina 1. Schemat budowy białek błony komórkowej komórki mięśniowej, cytoplazmy i jądra, wykazujących nieprawidłowości w różnych dystrofiach mięśniowych; smn (*survival motor neuron*) — gen warunkujący przeżycie motoneuronów; SPN (*sarcospan*) — sarkospan; TRIM32 — *tripartite-motif containing gene 32*; FKR — *fukutin related protein*; NOS (*nitric oxide synthase*) — syntaza tlenu azotu

towa. W LGMD schorzenie może mieć przebieg zarówno łagodny, jak i szybki i złośliwy. W większości wariantów LGMD stwierdza się różnie wyrażoną zmienność wewnątrzrodzinną.

Heterogenność molekularna dystrofii obręczowo-kończynowych

Nowe dane molekularne i kliniczne pozwoliły na opracowanie aktualnego podziału LGMD (tab. 1 i 2).

W dystrofiach obręczowo-kończynowych w biopsji mięśniowej wykazano brak lub deficyt pewnych białek lub kompleksów białkowych. Wiadomo, że białka te pełnią ważne funkcje w komórce mięśniowej.

W LGMD2A deficyt dotyczy proteazy — kalpaina 3 [3]. Błonowe białka zaangażowane w przekazywanie sygnału i pełniące funkcję w procesach naprawczych (kaweolina 3, dysferlina) [4, 5], białka strukturalne błony komórki mięśniowej (sarkoglikany) [2] oraz białka mające znaczenie dla funkcji skurczowej mięśnia (miotilina, teletonina, titina) [6, 7] mogą wykazywać nieprawidłowości w poszczególnych wariantach LGMD.

Komórkowa lokalizacja tych białek jest różna. Lamina A/C jest zlokalizowana w błonie jądrowej, białka sarkomerowe to: miotilina, teletonina i titina. W sarkoplazmie znajduje się TRIM32 (*triparti-*

te-motif containing gene 32) i kalpaina 3 [8], zaś w błonie komórki mięśniowej: kaweolina, sarkoglikany, dysferlina, a wewnątrzbłonowym białkiem zaangażowanym w procesach glikozylacji jest FKR (*fukutin related protein*) (ryc. 1) [9].

Mutacje w genach kodujących białka o różnej funkcji i różnej lokalizacji są przyczyną powstawania podobnych fenotypów. Jest więc możliwe, że białka te są zaangażowane w pewien wspólny końcowy szlak metaboliczny, którego zakłócenie powoduje określoną i podobną ekspresję fenotypową.

Heterogenność kliniczna dystrofii obręczowo-kończynowych

Podłożem różnych fenotypów mogą być mutacje w tym samym genie. Na przykład mutacje w genie laminy A/C powodują kilka różnych zespołów klinicznych, z których część nie jest związana z patologią mięśni. Mutacje w genie kaweoliny 3 są przyczyną co najmniej 4 fenotypów (tab. 2).

Przykłady takiej różnorodności fenotypowej mogą sugerować oddziaływanie innych modyfikujących czynników, wpływających na ekspresję mutacji w niektórych genach odpowiedzialnych za LGMD.

W niektórych przypadkach znaczenie ma także homo- lub heterozygotyczność mutacji. Na przykład mutacje w obu allelach genu titiny powodują

fenotyp LGMD2J, to znaczy ciężką autosomalnie recesywną dystrofię obręczowo-kończynową, a mutacje w jednym allelu tego genu są odpowiedzialne za łagodniejszą postać dystrofii, dziedziczoną autosomalnie dominująco, występującą u dorosłych.

Badania laboratoryjne (enzymatyczne, histopatologiczne, immunocytochemiczne i elektrofizjologiczne)

Aktywność kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) jest podwyższona, ale może być również prawidłowa (rzadziej).

Heterogenność genetyczna LGMD nie znajduje odzwierciedlenia w klasycznym obrazie histopatologicznym mięśnia. W zależności od zaawansowania choroby i ciężkości przebiegu stwierdza się przewagę pewnych zmian strukturalnych nad innymi. Zwykle występują różnice w średnicy włókien mięśniowych: obok małych, okrągłych, obecne są włókna przerośnięte, z centralnie położonym jądrem. Mogą być obecne włókna ulegające martwicy, regeneracji, rozszczepieniu. W niektórych postaciach LGMD zmiany mogą odbiegać od typowych, tak zwanych dystroficznych. Na przykład w części przypadków LGMD2B stwierdza się nacieki komórkowe sugerujące zmiany zapalne, a w LGMD1A obecne są wodniczki. Badania ultrastrukturalne za pomocą mikroskopu elektronowego nie wykazują swoistych zmian typowych dla dystrofii obręczowo-kończynowej. Ze względu na heterogenność genetyczną i podobieństwa fenotypowe różnych postaci LGMD szczególne znaczenie we wstępnej diagnostyce molekularnej mają badania białek błony komórki mięśniowej i niektórych białek błony jądrowej, to znaczy produktów poszczególnych genów odpowiedzialnych za LGMD. Badania te przeprowadza się metodą immunocytochemiczną i/lub *Western blot*. W niektórych dystrofiach występuje wtórny niedobór poszczególnych białek, co może być dodatkową wskazówką diagnostyczną. Badanie białek komórki mięśniowej jest niezwykle ważnym narzędziem diagnostycznym, którego wyniki umożliwiają ukierunkowanie badań genetycznych w poszczególnych przypadkach i mogą pozwolić na ograniczenie liczby genów odpowiedzialnych za fenotyp LGMD, w których należy poszukiwać patogennej mutacji.

Zależnie od ciężkości przebiegu LGMD, zmiany elektrofizjologiczne w mięśniach dosiebnych wykazują zmiany miogenne o różnym nasileniu. Zapis wysiłkowy może być prawidłowy lub charakteryzować się interferencją patologiczną; pojedyncze potencjały wykazują zmniejszone wartości paramet

trów i zwiększony odsetek potencjałów wielofazowych. U chorych z nasilonymi objawami mogą być obecne fibrylacje. W późniejszym stadium choroby ilość fibrylacji ulega zmniejszeniu, rejestruje się mieszaną czynność bioelektryczną: obok potencjałów małych występują potencjały duże, jako wynik przebudowy i zwłóknienia mięśnia [10].

Badania DNA

Mutacje powodujące LGMD są zwykle mutacjami „małymi” (tj. punktowymi), na przykład: zmiany sensu, małymi insercjami lub delecjami. Z tego powodu, a także ze względu na wielkość niektórych z tych genów (np. titiny — ponad 300 eksonów) [6] i ich liczbę (kilkanaście), badania genetyczne nieoprowadzone badaniem białek są faktycznie niemożliwe do przeprowadzenia.

Diagnostyka różnicowa

W różnicowaniu należy wziąć pod uwagę choroby, które przebiegają z przeważającym zajęciem mięśni dosiebnych kończyn. Są to sporadyczne przypadki dystrofinopatii, objawowe nosicielki dystrofinopatii, miopatie strukturalne, metaboliczne i zapalne. Należy podkreślić, że przed erą diagnostyki molekularnej schorzenia te często były błędnie klasyfikowane jako dystrofia obręczowo-kończynowa.

Leczenie i profilaktyka

Duże znaczenie ma poradnictwo genetyczne. Diagnostyka prenatalna jest zwykle możliwa we wszystkich przypadkach, w których znana jest patogenna mutacja w badanej rodzinie.

Nie ma farmakologicznego leczenia przyczynowego w dystrofii obręczowo-kończynowej. Próby leczenia preparatami prednizonu nie przyniosły pozytywnego rezultatu. Stosuje się preparaty wspomagające, na przykład koenzym Q, kreatynę, karnitynę, witaminy. Zaleca się dietę wysokobiałkową i niskowęglowodanową, zapobieganie nadwadze, podobnie jak w innych dystrofiach mięśniowych. Dużą rolę przypisuje się rehabilitacji.

W postaciach, w których występują kardiomiopatie i zaburzenia przewodnictwa, konieczna jest okresowa kontrola kardiologiczna (np. raz na rok lub częściej). Poza leczeniem farmakologicznym objawów niewydolności serca, konieczne może być zastosowanie rozrusznika, a nawet transplantacja serca.

Niezbędne wydaje się także monitorowanie wydolności oddechowej, szczególnie w przypadkach współistniejącego skrzywienia kręgosłupa i w wariantach sarkoglikanopatii.

Dystrofie obręczowo-kończynowe dziedziczone autosomalnie recesywnie

Obecnie znanych jest przynajmniej 10 wariantów LGMD dziedziczonych autosomalnie recesywnie (tab. 1) [1, 2]. Dystrofie dziedziczone recesywnie mają na ogół cięższy przebieg i wyższe wartości aktywności CK w porównaniu z postaciami dziedziczonymi autosomalnie dominująco.

Spośród wariantów LGMD typ 2A wydaje się występować najczęściej. Pozostałe warianty LGMD są równie ciekawe, ale ich szczegółowy opis wykracza poza ramy tego artykułu.

Dystrofie obręczowo-kończynowe typu 2A — kalpainopatie

Dystrofie obręczowo-kończynowe typu 2A — kalpainopatie [3] są najczęstszą postacią dystrofii obręczowo-kończynowych w większości populacji. Początek zachorowania waha się w szerokim zakresie między 2. a 40. rokiem życia; utrata zdolności samodzielnego poruszania się może wystąpić w ciągu 5–40 lat od pojawienia się pierwszych objawów choroby. Przebieg może być różny.

Dystrofia obręczowo-kończynowa typu 2A charakteryzuje się symetrycznym i selektywnym zanikiem mięśni dosiebnych kończyn; przerost mięśni łydek jest rzadki. Charakterystyczne jest wczesne osłabienie mięśni przywodzących w stawach biodrowych i ramiennych. Osłabieniu ulegają także mięśnie zginacze stawu łokciowego, mięsień prosty brzucha, mięśnie okołopatkowe, najszerzy grzbietu, pośladkowy wielki i zginacze stawu kolanowego. Nieduże osłabienie może dotyczyć mięśni odsiebnych: zginaczy grzbietowych stóp i dłoni. W rzadkich przypadkach mogą występować nasilone bóle mięśniowe po wysiłku.

Przypadki pacjentów z dystrofią typu 2A przedstawiono na rycinach 2A i 2B.

W LGMD2A obserwuje się pewną zmienność wewnątrzrodzinną i między poszczególnymi rodzinami w odniesieniu do przebiegu schorzenia i wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby.

Opisano zarówno pełnoobjawowe przypadki LGMD2A z prawidłową aktywnością CK, jak i przypadki izolowanego podwyższenia CK (bez deficytu siły mięśni).



Rycina 2A. Chory z LGMD2A: zeszczuplenie mięśni ramion i podudzi, przykurcz ścięgien Achillesa, odstawanie łopatek



Rycina 2B. Chory z LGMD2A: zeszczuplenie mięśni ramion, ud, przykurcz ścięgien Achillesa, odstawanie łopatek, pogłębiona lordoza lędźwiowa

Gen kalpainsy 3 (CANP3, *calcium-activated neutral protease 3*) koduje proteazę cysteinową specyficzną dla mięśni. Uważa się, że CANP3 może wpływać na czynniki transkrypcyjne i modyfikować ekspresję genów, co ma stanowić patogenezę choroby.

Dystrofie obręczowo-kończynowe dziedziczone autosomalnie dominująco

Dotychczas zidentyfikowano przynajmniej 7 postaci LGMD dziedziczonych autosomalnie dominująco (tab. 2). Są one bardzo rzadkie i przebiegają na ogół łagodniej niż dystrofie dziedziczone autosomalnie recesywnie.

Typ LGMD1B oraz inne postacie alleliczne zostały opisane w artykule dotyczącym nukleopatii. Są one bardzo ważne, ze względu na współwystępowanie potencjalnie poddających się leczeniu zaburzeń kardiologicznych i metabolicznych.

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa

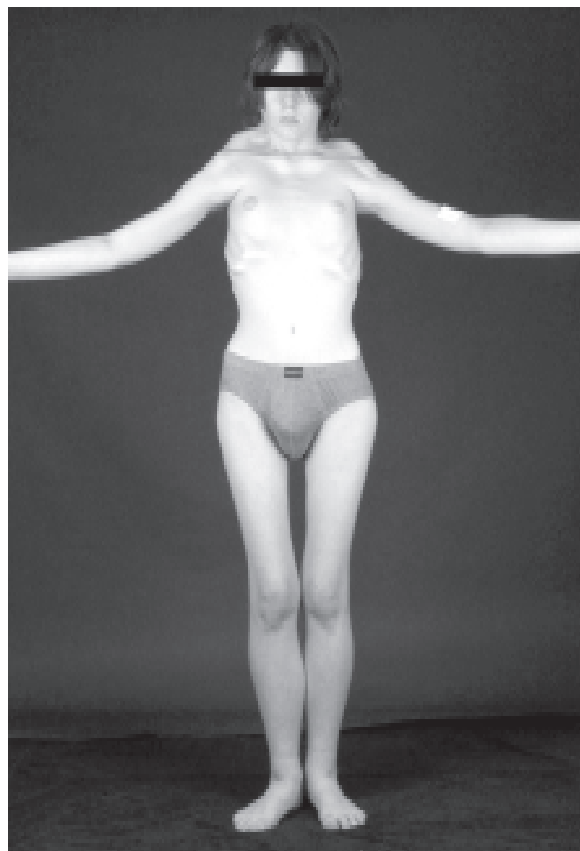
Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD, *facioscapulohumeral muscular dystrophy*) jest schorzeniem pierwotnie mięśniowym, dziedziczonym w sposób autosomalnie dominujący. Jest jedną z częstszych dystrofii mięśniowych, trzecią po dystrofinopatiach i dystrofią miotoniczną. Jej częstość występowania szacuje się na 1:20 000 [11].

Objawy kliniczne i nietypowości obrazu chorobowego w FSHD

Oslabienie mięśni pojawia się w 95% przypadków w pierwszych 2 dekadach życia [11]. Początkowe objawy dotyczą osłabienia mięśni dosiebnych kończyn górnych, braku stabilizacji łopatek lub osłabienia mięśni kończyn dolnych. Mięśnie twarzy zostają zajęte zwykle najwcześniej. Od wczesnego dzieciństwa może występować niedomykanie powiek. Chorzy nie umieją gwizdać, słabo nadymają policzki i słabo marszczą czoło, uśmiech może być poprzeczny, asymetryczny, a usta — wydatne. Występują również trudności w wymawianiu spółgłosek. Osłabienie mięśni twarzy może być dyskretne i wyrażać się tylko asymetrią uśmiechu.

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa jest jedyną dystrofią, w której asymetria objawów może być tak znacznie wyrażona.

Kolejno osłabieniu ulegają mięśnie obręczy barkowej (trudności w unoszeniu ramion nad poziom); stwierdza się odstawanie łopatek i ich przemieszczanie się do góry (ryc. 3). Brak lub upośledzenie stabilizacji łopatek wynika z osłabienia mięśni: najszerzego grzbietu, czworobocznego,



Rycina 3. Chłopiec z FSHD w wieku 14 lat — przy odwodzeniu kończyn górnych widoczne asymetryczne przemieszczenie się łopatek ku górze (brak stabilizacji łopatek)

równoległobocznego i zębatego przedniego. Zaniżeni i osłabieniu ulegają mięśnie: piersiowy większy, szczególnie jego część mostkowa, dwugłowy i trójgłowy ramienia. Deficyt siły mięśni zginaczy grzbietowych dłoni występuje zwykle w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. W różnym stopniu zajęte zostają mięśnie kończyn dolnych. W pierwszej kolejności osłabieniu mogą ulegać zarówno mięśnie dosiebne, jak i odsiebne. Przy zajęciu mięśni odsiebnych występuje początkowo niemożność chodzenia na piętach lub wręcz chód brodzący. W niektórych przypadkach FSHD występuje tak zwane „przeskakiwanie” objawów. Dotyczy to zaoszczędzenia mięśni obręczy biodrowej przy selektywnym zajęciu mięśni piszczelowych przednich.

Oslabienie może dotyczyć mięśni przykręgosłupowych i brzusznych.

U części chorych obserwuje się boczne skrzywienie kręgosłupa i/lub pogłębioną lordozę lędźwiową. Hiperlordoza może być bardzo nasiloną

i znacznie upośledzać sprawność ruchową, co zdarza się na ogół we wczesnodziecięcych i ciężkich postaciach FSHD.

Oslabienie może dotyczyć również mięśni międzyżebrowych, co w powiązaniu z postępującym skrzywieniem kręgosłupa może prowadzić do postępującej niewydolności oddechowej.

Przebieg choroby charakteryzuje się ogromną zmiennością wewnątrz- i międzyrodzinną, a kolejność i selektywność zajęcia poszczególnych grup mięśniowych jest różna [11]. Zmienność kliniczna wyraża się szerokim spektrum — od objawów dyskretnych, do ciężkich postaci, znacznie upośledzających sprawność ruchową. W około 20% przypadków występuje utrata zdolności samodzielnego poruszania się.

Istnieje pewna korelacja między wiekiem wystąpienia pierwszych objawów a przebiegiem schorzenia. Stwierdzono, że im wcześniejszy jest początek FSHD, tym większe jest prawdopodobieństwo, że przebieg będzie szybszy i cięższy, jakkolwiek zależność ta nie zawsze jest obserwowana.

Choroba ma zwykle charakter postępujący, chociaż w poszczególnych przypadkach przebieg jest trudny do przewidzenia, na przykład długi okres stabilności objawów może poprzedzać szybki postęp schorzenia lub odwrotnie.

Niektóre przypadki mogą mieć nietypowy obraz kliniczny. Przykładem może być asymetryczne osłabienie mięśni łopatkowo-ramiennych, bez zajęcia mięśni twarzy. U chorych z takim obrazem klinicznym różnicowanie obejmuje również uszkodzenie splotu barkowego.

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa może się objawiać selektywnym osłabieniem zginaczy grzbietowych albo podszwowych stóp lub osłabieniem mięśni dosiebnych kończyn dolnych. W tych ostatnich przypadkach diagnostyka różnicowa może obejmować również zespoły obręczowo-kończynowe.

Nietypowe i rzadkie objawy w przypadkach FSHD to: towarzysząca osłabieniu mięśni postępująca zewnątrzna oftalmoplegia, ptoza oraz zanik mięśni języka. Objawy te przed wprowadzeniem badań DNA do diagnostyki molekularnej, były uważane za wykluczające rozpoznanie FSHD [11]. W niektórych przypadkach FSHD bóle mięśni mogą być bardzo nasilone.

Objawy nietoczące mięśni

W FSHD mogą występować: upośledzenie słuchu, schorzenia siatkówki, upośledzenie umysłowe i padaczka [12, 13].

Upośledzenie słuchu, początkowo na tony wysokie, może postępować i dotyczyć dźwięków o pozostałych częstotliwościach, w rzadkich przypadkach może prowadzić do głuchoty.

Waskulopatia siatkówki jest rzadka i nie koreluje z ciężkością objawów mięśniowych.

Upośledzenie umysłowe i padaczka występują zwykle we wczesnodziecięcych postaciach FSHD. Niektórzy autorzy podają, że oligofrenia i padaczka współistnieją w około 50% przypadków FSHD o wczesnym początku.

Badania laboratoryjne

W FSHD (o przebiegu poronnym do ciężkiego) obraz histochemiczny mięśnia i zapis elektromiograficzny (EMG, *electromyography*) odpowiada stanowi klinicznemu i ma charakter niejednorodny.

W zaawansowanych stadiach choroby w biopsji mięśniowej stwierdza się zmiany niespecyficzne, głównie obserwuje się zanikłe, wielokątne włókna mięśniowe obu typów.

W niektórych przypadkach FSHD obecne są nacieki zapalne z fagocytozą, które towarzyszą włóknom martwiczym. Obraz mięśnia w badaniu w mikroskopie elektronowym może być prawidłowy, częściej obserwuje się cechy przebytej martwicy włókien z ich nieprawidłową regeneracją [14].

Dokładna analiza ilościowa zapisu EMG wskazuje na miogenny charakter zmian mięśniowych, mimo obecności pojedynczych potencjałów o wysokiej amplitudzie i czynności odnerwiennej w spoczynku. Charakterystyczna jest selektywność zajęcia pewnych grup mięśniowych, a nawet pojedynczych mięśni tej samej obręczy. W dystrofii łopatkowo-strzałkowej, która jest odmianą FSHD, stwierdza się miogenny charakter zmian w mięśniach wybiórczo zajętych procesem chorobowym, to znaczy w mięśniach obręczy barkowej (głównie w mięśniu naramiennym) i w mięśniach grupy strzałkowej. Obecność zmian pierwotnie mięśniowych w mięśniu piszczelowym przednim w obrazie EMG jest swoistą cechą tej postaci dystrofii.

Różnicowanie

Fenotyp podobny do FSHD stwierdzono w innych schorzeniach pierwotnie mięśniowych. Są to: przypadki zapalenia wielomięśniowego, rodzinne postaci wtrętowego zapalenia mięśni, miopatie wrodzone: mitochondrialne oraz te związane z gromadzeniem desminy. W powyższych przypadkach biopsja mięśniowa pozwala na dokonanie rozpoz-

nania. Heterogenna grupa zespołów łopatkowo-strzałkowych również wymaga różnicowania z FSHD.

Genetyka FSHD i korelacje kliniczno-genetyczne

Schorzenie dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. *Locus* zlokalizowano na chromosomie 4q35; gen nie został zidentyfikowany [15].

W około 95% przypadków FSHD stwierdza się delecję powtórzonych sekwencji DNA zlokalizowanych w okolicy przytelomerowej chromosomu 4q35.

U osób zdrowych *locus* 4q35 zawiera 11–150 kopii D4Z4, a u chorych z FSHD w wyniku delecji pozostaje ich 1–10 [16].

Penetracja genu jest prawie całkowita, a ekspresja bardzo różna. Obraz i przebieg choroby do pewnego stopnia zależą od wielkości delecji 4q35. U pacjentów z dużymi delecjami stwierdza się na ogół wcześniejszy początek schorzenia i jego szybszy przebieg [16], jakkolwiek zależność ta nie zawsze występuje.

Niezależnie od wielkości delecji, pewien wpływ na obraz kliniczny ma płeć chorego. Stwierdzono, że u mężczyzn przebieg schorzenia jest szybszy i cięższy niż u kobiet [16].

Przypadki FSHD z mutacjami *de novo* (ok. 30%) są zwykle związane z dużymi delecjami, a przebieg choroby jest na ogół cięższy niż w przypadkach rodzinnych.

Wpływ na fenotyp ma również mozaikowość somatyczna względem delecji 4q35, którą stwierdza się w około 40% przypadków izolowanych [16]. Przez mozaikowość somatyczną w dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej rozumie się obecność u tej samej osoby dwóch linii komórkowych, to znaczy komórek z delecją 4q35 i komórek bez delecji.

W przypadkach FSHD będących mozaikami na ciężkość przebiegu wpływa również proporcja komórek z delecją w 4q35 w stosunku do komórek bez delecji. Zatem im więcej jest komórek niepra-

widłowych (tj. tych z delecją), tym wyraźniejsze są objawy kliniczne.

Poradnictwo genetyczne, profilaktyka i leczenie

Profilaktyka obejmuje poradnictwo genetyczne w rodzinach, w których stwierdzono przypadki FSHD. Teoretycznie możliwe jest wykonanie badań prenatalnych.

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa jest dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący, zatem w przypadku chorującego jednego z rodziców ryzyko urodzenia się chorego dziecka wynosi 50%, niezależnie od płci. Mozaikowość somatyczna w znacznej mierze komplikuje poradnictwo genetyczne, a także możliwość przewidywania przebiegu schorzenia.

Badanie DNA w rodzinach z FSHD jest możliwe. Nie zaleca się jednak badania dzieci z grupy ryzyka i bez objawów choroby, szczególnie w wieku poniżej 18. roku życia.

Nie ma skutecznej terapii farmakologicznej w FSHD. Ze względu na cechy zapalne stwierdzone w niektórych przypadkach FSHD w biopsji mięśniowej oraz z uwagi na to, że leczenie prednizolem opóźnia wiek unieruchomienia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD, *Duchenne muscular dystrophy*), podejmowano próby leczenia steroidami pacjentów z FSHD. Nie uzyskano poprawy. Stosowano również leki z grupy β -agonistów (albuterol), kierując się ich anabolicznym wpływem na tkankę mięśniową [17]. Badania nad tą grupą leków nadal trwają.

Nie jest znane postępowanie w przypadkach dużej hiperlordozy [18, 19]. Niektórzy autorzy uważają, że jest ona pewnym mechanizmem kompensacyjnym, wynikającym z osłabienia mięśni i nie należy jej korygować (doniesienie własne).

Leczenie waskulopatii siatkówki polega na fotokoagulacji teleangiektazji i może zapobiec odwarstwieniu siatkówki. W przypadkach upośledzenia słuchu stosuje się aparaty słuchowe. Leczenie padaczki jest typowe.

PIŚMIENNICTWO

- Bushby K.M.D., Beckann J.S. The 105th ENMC sponsored workshop: pathogenesis in the non-sarcoglycan limb-girdle muscular dystrophies, Narden, April 12–14, 2002. *Neuromuscul. Disord.* 2003; 13 (1): 80–90.
- Zatz M., de Paula F., Starling A. i wsp. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul. Disord.* 2003; 13: 532–544.
- Richard I., Broux O., Allamnad V. i wsp. A novel mechanism leading to muscular dystrophy: mutations in calpain 3 cause limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995; 81: 27–40.
- Minetti C., Sotgia F., Bruno C. i wsp. Mutations in caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 1998; 18: 365–368.
- Bashir R., Britton S., Strachan T. i wsp. A novel mammalian gene related to the *C. elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B). *Nat. Genet.* 1998; 20: 37–42.
- Hackman J.P., Vihola A.K., Udd A.B. The role of titin in muscular disorders. *Ann. Med.* 2003; 35 (6): 434–441.
- Moreira E.S., Wiltshire T.J., Faulkner G. i wsp. Limb-girdle muscular dystrophy type 2G (LGMD2G) is caused by mutation in the gene encoding the sarcomeric protein Telethonin. *Nat. Genet.* 2000; 24: 163–166.
- Frosk P., Weiler T., Nylén E. i wsp. Limb-girdle muscular dystrophy type 2H associated with mutation in TRIM32, a putative E3-ubiquitin-ligase gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70 (3): 663–672.

9. Brockington M., Yuva Y., Prandini P. i wsp. Mutation in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10 (25): 2851–2859.
10. Stubgen J. Limb girdle muscular dystrophy: a quantitative electromyographic study. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1995; 35: 351–357.
11. Padberg G.W., Lunt P.W., Koch M. i wsp. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. W: Emery A.E.H. (red.). *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*. Royal Society of Medicine Press, Londyn 1997; 9–15.
12. Funakoshi M., Goto K., Arahata K. Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998; 50: 1791–1794.
13. Padberg G.W., Brouwer O.F., De Keizer R.J. i wsp. On the significance of retinal vascular disease and hearing-loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995; supl. 2: S73–S80.
14. Arahata K., Ishihara T., Fukunaga H. i wsp. Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): Immunocytochemical and genetic analysis. *Muscle Nerve* 1995; supl. 2: 556–566.
15. Weiffenbach B., Bagley R., Falls K. i wsp. Linkage analyses of five chromosome 4 markers localizes the facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) gene to distal 4q35. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 51 (2): 416–423.
16. Van der Maarel S.M., Deidda G., Lemmers R. i wsp. De novo facioscapulohumeral muscular dystrophy: frequent somatic mosaicism, sex-dependent phenotype and the role of mitotic transchromosomal repeat interaction between chromosomes 4 and 10. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 26–35.
17. Kissel J.T., McDermott M.P., Mendel J.R. Double-blind randomized, controlled trial of albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2001; 57: 1434–1440.
18. Shapiro F., Specht L., Korf B.R. Locomotor problems in infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy. Retrospective study of 9 patients. *Acta Orthop. Scand.* 1991; 62: 367–371.
19. Shapiro F., Specht L. Current concepts review. The diagnosis and orthopaedic treatment of inherited muscular diseases of childhood. *J. Bone Joint Surg.* 1993; 75 (3): 439–454.