



DYSTROFIA TWARZOWO-ŁOPATKOWO-RAMIENIOWA (FSHD)

CO TO JEST?

Jest to choroba mięśni spowodowana defektem genetycznym, który może wpływać na pracę wielu białek w mięśniach.

DLACZEGO CHOROBA TAK SIĘ NAZYWA? CZY ISTNIEJĄ INNE NAZWY?

Nazwa choroby odnosi się do obszarów występowania osłabionych mięśni: twarzy, okolic łopatek i ramion. Dystrofia mięśniowa Landouzy'ego-Dejerine'a i dystrofia twarzowo-łopatkowo-strzałkowa to dwa terminy używane dawniej. Osoby ze zdiagnozowaną dystrofią łopatkowo-ramieniową lub łopatkowo-strzałkową mogą także cierpieć na tę chorobę. Mięśnie nóg także mogą być zaatakowane.

JAK CZĘSTO WYSTĘPUJE?

Prawdopodobnie jest to trzecia najczęściej występująca forma dystrofii (po dystrofii Duchenne'a i dystrofii miotonicznej), jednakże częstość występowania tego schorzenia różni się zależnie od miejsca i z dużym prawdopodobieństwem od grupy etnicznej. Szacuje się, że może występować raz na 20 000 do 400 000 razy. W Wielkiej Brytanii występuje przynajmniej raz na 50 000 osób, prawdopodobnie raz na 20 000 osób, biorąc pod uwagę 1 200 i 3 000 przypadków zachorowań.

CO POWODUJE TĘ CHOROBE?

Jest to choroba genetyczna, która pojawia się w momencie zapłodnienia lub tuż po nim. Zwykle na mapie genów każdy z nas ma wiele kopii poszczególnych sekwencji informacji genetycznej (DNA), które są ułożone jak pociąg z identycznymi wagonami. FSHD pojawia się, gdy liczba kopii jest zbyt mała, tak jak w pociągu z niewystarczającą liczbą wagonów. Fakt ten wpływa na produkcję lub gromadzenie się kilku komponentów proteinowych w zaatakowanych mięśniach.

JAK CIĘŻKI JEST PRZEBIEG CHOROBY?

Stopień niepełnosprawności może się znacząco różnić między chorymi członkami tej samej rodziny, a między osobami pochodzącymi z różnych rodzin nawet bardziej. U niektórych osób choroba może zaatakować nie tylko mięśnie twarzy, ramion/kończyn górnych, ale także szyi, przedramion, nadgarstków, palców, bioder, nóg, kostek i pleców. Około 10-20% chorych po jakimś czasie będzie potrzebowało wózka inwalidzkiego, jednakże nawet $\frac{1}{3}$ chorych nie będzie zdawała sobie sprawy z symptomów choroby aż do późnego wieku, choć będą u nich obecne dostrzegalne niewielkie objawy kliniczne. Większość chorych znajduje się między tymi dwiema skrajnościami. Średnio przebieg choroby w rodzinie lub w pojedynczym przypadku zdaje się być powiązany z liczbą kopii danej sekwencji DNA (tzn. im mniej kopii, tym cięższy przebieg choroby).

Na ogół u osób, które zachorowały jako pierwsze w rodzinie i u których symptomy choroby pojawiły się już we wczesnym dzieciństwie, przebieg choroby będzie najcięższy.



CZY MĘŻCZYŹNI I KOBIETY SĄ TAK SAMO DOTKNIĘCI TĄ CHOROBA?

Teraz już wiemy, że mężczyźni zazwyczaj są bardziej osłabieni od wcześniejszego wieku niż kobiety, jednak nie poznano jeszcze przyczyny tego zjawiska. W dużych rodzinach, nie biorąc pod uwagę najcięższych przypadków, kobiety zazwyczaj będą mniej dotknięte chorobą, stąd mogą być nieświadome faktu, że odziedziczyły to schorzenie.

JAKIE SĄ NAJŁAGODNIEJSZE OZNAKI CHOROBY?

W rodzinie, w której odnotowano przypadki zachorowań na FSHD, można podejrzewać występowanie słabości mięśni twarzy, jeśli oczy są nie do końca zamknięte podczas snu, szczególnie u dzieci młodszych lub jeśli powieki nie mogą być dostatecznie mocno ściśnięte, by zakryć rzęsy. Innymi oznakami mogą być trudności w ułożeniu warg do gwizdania lub gry na instrumencie dętym, czy też do nadmuchania balonu. W okresie dojrzewania i dorosłości będzie to ból w okolicach ramion, okrągłe barki i szcuple przedramiona.

CZY FSHD MA WPŁYW NA DŁUGOŚĆ ŻYCIA?

Generalnie, choroba nie ma wpływu na długość życia, może z wyjątkiem najcięższych przypadków z bardzo upośledzoną mobilnością i zwiększonym ryzykiem infekcji dróg oddechowych. Ostatnie doniesienia sugerują większy wpływ choroby na powodowanie zaburzeń pracy serca, jednak podlegają one leczeniu z zastosowaniem odpowiednich środków. Z powodu tych raportów, dorosłym cierpiącym na tę odmianę dystrofii zaleca się wizyty u lekarza ogólnego co kilka lat, by zbadać pracę serca.

CZY BĘDĘ NIEPEŁNOSPRAWNY/A?

Im szybciej nastąpi osłabienie mięśni, tym cięższy będzie przebieg choroby. Niemniej jednak, szybkość postępu choroby mięśni rąk czy nóg u chorego może być trudna do oceny. Choć mięśnie nóg są zaatakowane do pewnego stopnia u ponad 50% chorych, osobom, u których nie wykryto schorzenia aż do wczesnej dorosłości, wózek inwalidzki raczej nie będzie potrzebny.

Do pewnego stopnia wiedza o rozległości zmian w DNA (np. liczbie zachowanych powtórzeń) u osoby cierpiącej na ten typ dystrofii może dać więcej informacji o prawdopodobnym przebiegu choroby.

Jedną z charakterystycznych cech tej odmiany dystrofii jest nierówne osłabienie mięśni: jedna strona ciała jest bardziej dotknięta chorobą niż druga (szczególnie we wczesnym stadium choroby). Jest to często widoczne w okolicach ramion, gdzie zwykle prawa strona będzie osłabiona u osób praworęcznych jako pierwsza.

W JAKI SPOSÓB CHOROBA WPŁYWA NA MIĘŚNIE NÓG?

Częste jest występowanie słabości w okolicach kostek powodujące tzw. opadanie stopy. Pewnego stopnia osłabienie w okolicach kolan lub bioder rozwija się w wieku średnim u ponad 50% chorych. Wraz z osłabieniem mięśni pleców, może to skutkować typowym tzw. bocianim chodem z przechyleniem do tyłu i wysokim podnoszeniem nóg, choć jedynie 10-20% chorych będzie potrzebowało wózka inwalidzkiego.

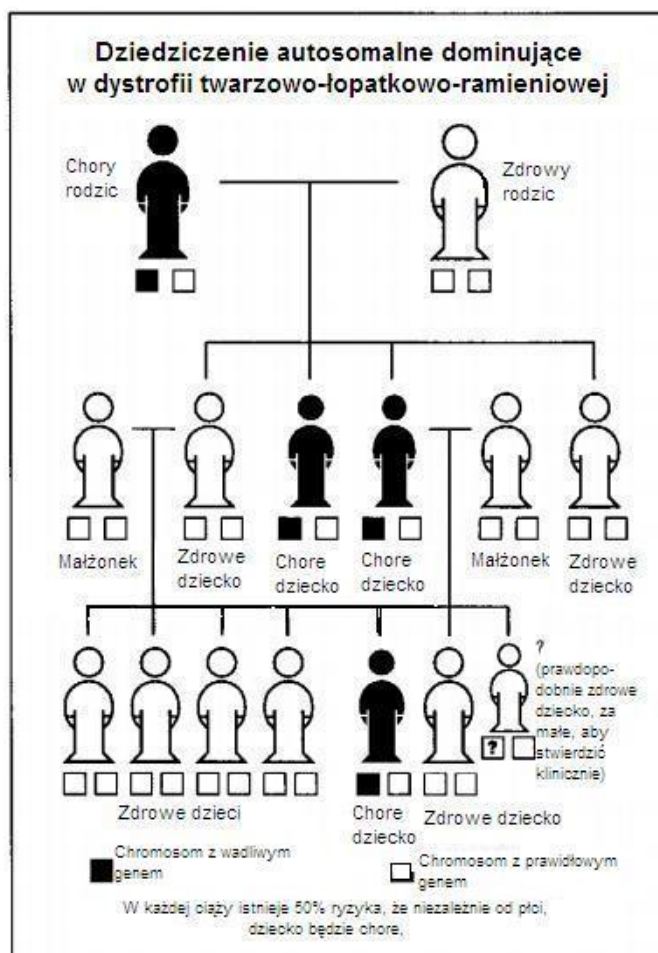
CZY NALEŻY SIĘ SPODZIEWAĆ INNYCH PROBLEMÓW?

W niektórych przypadkach wykrytych we wczesnym dzieciństwie wystąpiły trudności z nauką i epilepsja. Odnotowano też utratę słuchu oraz problemy z naczyniami krwionośnymi z tyłu gałki ocznej. Choć rzadko powodują one zaburzenia widzenia, warto co jakiś czas zbadać oczy. Nadal nie jest pewne, czy te rzadkie zaburzenia ogólnie wiążą się z FSHD, czy też ograniczają się do nielicznych ciężkich przypadków.

Ból mięśni jest niestety dość częstym problemem pacjentów cierpiących na tę chorobę, nierzadko we wczesnym jej stadium. Może się to wiązać z zapaleniem mięśni, które zdaje się być częstsze w tej odmianie dystrofii niż w innych. Zwykle stosuje się leczenie środkami przeciwbólowymi połączone z lekami przeciwzapalnymi, ale jego skutki są różne. Dla wyjaśnienia tego problemu potrzebne są dalsze badania.

W JAKI SPOSÓB CHOROBA JEST DZIEDZICZONA?

Osobny gen odpowiada za każdą dziedziczną cechę lub funkcję. Geny te są ułożone razem w chromosomy jak koraliki na nitce. Istnieją dwie kopie każdego chromosomu (oprócz chromosomów X i Y u mężczyzn), stąd też po dwie kopie każdego genu (para) od każdego rodzica. „Gen” odpowiadający za FSHD znajduje się na końcu każdej kopii chromosomu 4. W przypadku tej choroby, jedna kopia tej pary jest wadliwa (brakuje części kopii, co nazywamy delecją). Stąd, istnieje szansa 50:50 (1 na 2), że któreś z dzieci chorego rodzica odziedziczy wadliwą kopię, co będzie skutkowało zachorowaniem. Istnieje także taka sama szansa odziedziczenia dobrej kopii (co skutkuje brakiem ryzyka zachorowania u tych dzieci i ich późniejszego potomstwa). Ten sposób dziedziczenia nazywa się autosomalny dominujący.





CZY PO UKOŃCZENIU REALIZACJI PROJEKTU POZNANIA LUDZKIEGO GENOMU GEN POWODUJĄCY FSHD ZOSTAŁ ZIDENTYFIKOWANY?

Niestety, sytuacja jest nieco bardziej skomplikowana niż opisana powyżej (w odp. 12). Ten typ dystrofii jest jedyny w swoim rodzaju wśród innych chorób genetycznych, gdyż wada genetyczna (mutacja) polega tu na redukcji (delecji jednego końca chromosomu 4) zwielokrotnionych kopii powtórzonych sekwencji DNA (można to porównać do zmniejszonej liczby wagonów w pociągu). Ta zmiana w DNA dziedziczona w sposób dominujący prawdopodobnie wywiera wpływ na sposób, w jaki funkcja wielu genów jest regulowana wewnątrz mięśnia, a szczególnie mięśni twarzy i obręczy barkowej. Stąd, za spowodowanie FSHD może być odpowiedzialnych wiele „genów”, dla których kontrola mutacji dziedziczonych dominująco odbywa się zawsze w tym samym miejscu chromosomu 4. Wiele programów badawczych dotyczących tej choroby jest skoncentrowanych wokół tego problemu.

CZY FSHD MOŻE BYĆ ZDIAGNOZOWANE PRZEZ BADANIE KRWI?

Mutacja DNA wywołująca FSHD może być rozpoznana u większości ludzi poprzez badanie krwi. Jednakże interpretacja testu nie zawsze jest łatwa, a próbki DNA muszą zostać wysłane do jednego z niewielu laboratoriów genetyki molekularnej mogących zaoferować tego typu badanie. Czasami trudniej będzie obalić diagnozę niż ją potwierdzić, ale oba procesy będą łatwiejsze, jeśli próbki krwi zostaną pobrane także od rodziców potencjalnie chorej osoby.

W rodzinach, w których zdiagnozowano kilku chorych, potwierdzenie diagnozy lub określenie prognozy genetycznej dla innego członka rodziny będzie prawie zawsze możliwe, jeśli próbki krwi zostaną pobrane od kilku chorych z rodziny.

CZY ZAWSZE ISTNIEJE HISTORIA FSHD W DANEJ RODZINIE?

U osoby ze zdiagnozowanym FSHD, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, mogła wystąpić świeża mutacja (tzn. nieodziedziczona po żadnym z rodziców). Jednak częściej się zdarza, że chory odziedziczył wadliwy gen od jednego z rodziców. Może się zdarzyć, że osoba z dopiero co zdiagnozowaną chorobą dowiaduje się, że występowała ona już w rodzinie, ale nie została rozpoznana z powodu łagodnego przebiegu lub postawiono błędną diagnozę. Wiadomo także, że często w przypadkach bardzo wczesnego rozpoznania choroby u dziecka, które zachorowało jako pierwsze w rodzinie, u jednego z rodziców w części komórek występuje mutacja FSHD. Ta „mozaikowa” sytuacja może skutkować brakiem symptomów u rodzica, ale stwarza ryzyko zachorowania u dziecka. Dlatego też zaleca się badania krwi na DNA obojga rodziców, jeśli chcą oni ocenić potencjalne ryzyko zachorowania u swoich dzieci.

W innych przypadkach badania genetyczne pomogą rozwiązać wszelkie wątpliwości u młodej osoby dorosłej. Członkowie rodzin lub pary szukające informacji na ten temat powinny się zgłosić do lokalnej poradni genetycznej.



JAK BARDZO DOTKNIĘTE CHOROBA BĘDĄ MOJE DZIECI?

Wiek, w którym pojawiają się objawy, a co za tym idzie, ciężkość choroby, wydają się być powiązane z rozległością zmian w chromosomie 4, co jest w rodzinie wartością stałą. Dlatego też w niektórych rodzinach przebieg FSHD zawsze będzie ciężki, podczas gdy w innych okaże się łagodny. Jednakże może się zdarzyć, że przebieg choroby i wiek, w którym pojawiają się objawy będą się różnić u członków tej samej rodziny. Częściowo dzieje się tak z powodu różnic między kobietami i mężczyznami. Chociaż objawy są u obu płci takie same, zwykle u mężczyzn pojawiają się wcześniej i są w danym wieku niż u kobiet. Podczas, gdy do 30. roku życia prawie u wszystkich mężczyzn chorych na FSHD pojawią się symptomy, w przypadku kobiet będzie to jedynie $\frac{2}{3}$ chorych.

Odkryto, że niektóre osoby (w szczególności mężczyźni) ze średnim lub łagodnym przebiegiem FSHD, jeśli są pierwszymi chorymi w rodzinie, mają część normalnych i część zmienionych komórek, ale ich potomstwo, które odziedziczyło mutację odpowiadającą za FSHD, będzie ją miało we wszystkich komórkach. Stąd, symptomy choroby pojawią się wcześniej i jej przebieg będzie cięższy.

Dane zebrane od wielu rodzin wskazują, że potomstwo dziedziczące wadliwy gen będzie prawdopodobnie dotknięte chorobą w podobnym wieku lub przynajmniej w podobnym stopniu jak ich chory rodzic, chociaż w licznych rodzinach u córek chorych na FSHD przebieg choroby jest łagodniejszy niż u ich ojców.

W JAKIM WIEKU POJAWIAJĄ SIĘ PIERWSZE SYMPTOMY?

Zależy to od rozmiarów zmian w DNA. W dużych rodzinach z kilkoma chorymi członkami, osoba chora zwykle zaczyna być świadoma słabości mięśni w wieku dojrzewania lub wczesnej dorosłości; albo kiedy zauważa trudności w uniesieniu jednej lub obu rąk, wystające łopatki lub wychudzenie mięśni rąk.

W cięższych przypadkach, które są często pierwszymi w rodzinie i wynikają z nowej mutacji, wskutek której liczba powtórzeń obecna w DNA pacjenta jest niewielka, symptomy takie jak upośledzone poruszanie mięśni twarzy w szczególności w okolicy ust mogą być widoczne od wczesnego dzieciństwa. Poprzedzają one osłabienie mięśni obręczy barkowej i ramion. U takich dzieci postępujące osłabienie mięśni nóg zaczyna się rozwijać w wieku dojrzewania i prowadzi do potrzeby używania wózka inwalidzkiego.

Natomiast w rodzinach z łagodnym przebiegiem choroby, w których obecna u pacjentów liczba powtórzonych sekwencji w DNA jest duża, osoby dziedziczące schorzenie mogą być tego nieświadome aż do późnego wieku dorosłości.

JEŚLI NIE WYSTĘPUJĄ U MNIE SYMPTOMY CHOROBY TO W DALSZYM CIĄGU POSIADAM TEN GEN I MOGĘ GO PRZEKAZAĆ SWOIM DZIECIOM?

Jeśli osoba choruje na FSHD od dzieciństwa, jest mało prawdopodobne, by dorosły członek jej rodziny (np. brat lub siostra), nieświadomy jakichkolwiek objawów mógł przekazać wadliwy gen swoim dzieciom. Rodzice chorego dziecka są wyjątkiem, gdyż mogą posiadać zmutowany gen jedynie w części komórek i przekazać go więcej niż jednemu dziecku.



Osoby z rodzin, w których są chore osoby lub rodzice, nie mogą się upewnić w inny sposób, niż wykonując test DNA. W takich sytuacjach osoby objęte ryzykiem mogą być dotknięte chorobą w łagodny sposób i nieświadome jej oznak. Pewien stopień pewności można osiągnąć przez badanie lekarskie wykonane przez specjalistę obeznanego ze schorzeniem. Jednak już teraz wiemy, że nawet $\frac{1}{3}$ dorosłych kobiet i prawdopodobnie mniejsza ilość mężczyzn posiada łagodne mutacje powodujące FSHD i mogą u nich nie występować symptomy świadczące o chorobie. Stąd też, pewna odpowiedź na to pytanie może być udzielona dopiero na podstawie testu DNA.

JEŚLI JEDNO MOJE DZIECKO JEST CHORE, ALE DRUGIE WYDAJE SIĘ BYĆ ZDROWE TO CZY JEST MOŻLIWE, ŻE UDAŁO MU SIĘ „UCIEC” OD ODZIEDZICZENIA FSHD?

Jeśli widocznie zdrowe dziecko przeżyło już kilka lat temu wiek, w którym u chorego dziecka zaczęły pojawiać się objawy choroby, jest bardzo prawdopodobne, że nie odziedziczyło ono schorzenia; szczególnie, jeśli chore dziecko jest pierwszą taką osobą w rodzinie i testy DNA wykazały, że choroba jest spowodowana nowymi zmianami w DNA (nową mutacją) nieobecną w próbce DNA żadnego z rodziców. Jednakże, jeśli rodzic jest chory lub posiada zmutowany gen, tylko test DNA może dać pewność. Jeśli dziecko nie wykazuje objawów FSHD, wnioski o przeprowadzenie badania molekularnego są z reguły odrzucane, dopóki dziecko nie będzie w wieku, w którym będzie mogło samo o tym zdecydować.

CZY MOGĘ UNIKNĄĆ PRZEKAZANIA WADLIWEGO GENU MOIM DZIECIOM?

Badania prenatalne wykonane przez biopsję kosmówki, zwykle w 11. tygodniu ciąży są obecnie dostępne dla wszystkich par, które sobie tego życzą i których potencjalne potomstwo jest w grupie ryzyka zachorowania na FSHD. Ważne jest wykonanie testów DNA najpierw na próbkach krwi chorego rodzica lub dziecka, by określić typ mutacji DNA w danej rodzinie. Zwykle pobiera się próbki krwi od obojga rodziców i w pewnych przypadkach także od innych chorych członków rodziny. Biopsja kosmówki jest teraz powszechnie dostępna, chociaż próbka tkanki musi być przesłana do jednego z nielicznych specjalistycznych laboratoriów. Pary rozważające wykonanie badania powinny skonsultować się z lokalną poradnią genetyczną, najlepiej przed poczęciem dziecka.

LECZENIE

JAK MOGĘ POPRAWIĆ SPRAWNOŚĆ MIĘŚNI?

Nie istnieją określone środki ani sposoby leczenia tej choroby. Wskazane są regularne łagodne ćwiczenia (szczególnie pływanie. Ważne jest, by utrzymać niską wagę ciała (jeśli to konieczne, przy zastosowaniu diety) aby zmniejszyć obciążenie osłabionych mięśni. Jeśli chory ćwiczy, by zwiększyć siłę mięśni, należy to robić stopniowo.

CZY OPERACJA MOŻE POMÓC?

Mięśnie łopatkowe, które mocują łopatki do klatki piersiowej często są bardzo osłabione, co prowadzi do trudności w podnoszeniu rąk. Operacja mięśni łopatkowych (umocowanie łopatek do tylnej części żeber) pomogła niektórym osobom w uzyskaniu większej siły w rękach. Ponieważ



przedłużona niemożność poruszania kończynami może przyczynić się do większego osłabienia nieużywanych mięśni, zaleca się konsultację neurologa i chirurga ortopedy przed operacją. Osoby cierpiące na dokuczliwe zapalenie mięśni gałki ocznej, przez które oczy pozostają otwarte w nocy, mogą przejść operację przybliżenia powiek, jeśli zastosowanie sztucznych łzy jest niewystarczające.

CZY ŚRODKI ZNIECZULAJĄCE STANOWIĄ ZAGROŻENIE?

Zagrożenia te nie są znane, ale anestezjolog powinien być przed operacją powiadomiony o diagnozie.

CZY POWINIENEM/POWINNAM ZADEKLAROWAĆ CHOROBE W POLISIE UBEZPIECZENIOWEJ?

Gdy choroba zostanie zdiagnozowana, należy ją zadeklarować. Jako, że nie ma ona zbyt dużego wpływu na długość życia, w razie problemów należy poprosić lekarza o stosowny dokument. Przy składaniu wniosku o prawo jazdy, szczególnie na TIR lub środki transportu publicznego może się okazać, że będzie ono wydane na określony czas z możliwością przedłużenia po badaniu przez lekarza.

Autor: Dr P. W. Lunt, specjalista d/s badań genetycznych

Materiał opracowany przez:

Muscular Dystrophy Campaign

61 Southwark Street

London SE1 0HL

www.muscular-dystrophy.org

Tłumaczenie z języka angielskiego: **Beata Mazur**

Konsultacja medyczna: **dr Aleksandra Gintowt**, Gdański Uniwersytet Medyczny

Opracowanie polskie (2011): **Fundacja Parent Project Muscular Dystrophy** - www.parentproject.org.pl