

Fasio-skapulo-humeral müsküler distrofi: Bir olgu sunumu

Özlem Tezol¹, Meltem Çobanoğulları Direk², Gülçin Bozlu¹, etin Okuyaz²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin

zet

Müsküler distrofiler kalıtımsal özellik gösteren ilerleyici miyopatik bozukluklardır. Normal kas fonksiyonu için gerekli olan çok sayıdaki çeşitli genlerin defekti sonucu ortaya çıkarlar, temel bulguları kas güçsüzlüğüdür. Fasio-Skapulo-Humeral Müsküler Distrofi otozomal dominant kalıtılır. Yüz, skapular, omuz, bacak, kalça kuşaağı kaslarının sıklıkla asimetrik etkilendiği, yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Olgumuz klasik Fasio-Skapulo-Humeral Müsküler Distrofi'ye tanısıl yaklaşımı, hastalığın klinik seyrini ve prognozunu hatırlatmak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimler: Mskler distrofi; fasio-skapulo-humeral; D4Z4 tekrar nitesi

Facioscapulohumeral muscular dystrophy: A case report

Abstract

The muscular dystrophies are inherited disorders manifested with progressive myopathic features. It forms as a result of the defects in numerous genes required for normal muscle function. Basic finding is muscle weakness. Facioscapulohumeral muscular dystrophy is an autosomal dominantly inherited disease. In most cases, it is characterized by asymmetric, slowly progressive muscle weakness involving the facial, scapular, upper arm, lower leg and hip girdle muscles. The case examined in this study was presented here to remind practioners diagnostic approach, clinical course of the disease and the prognosis of the classic form of Facioscapulohumeral muscular dystrophies.

Keywords: Muscular dystrophies; facioscapulohumeral; D4Z4 repeat units

Yazının geliş tarihi: 28.12.2015 **Yazının kabul tarihi:** 12.02.2016

Yazışma adresi: zlem Tezol, Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği iftlikky/Mersin, Tlf :03242410000,
Faks:03242410092, E-posta : ozlemtezol@hotmail.com

Giriş

Fasio-Skapulo-Humeral Müsküler Distrofi (FSHD) sıklığı 4-12/100 000 olan, üçüncü sıklıkta görülen müsküler distrofi tipidir.¹ Yüz, skapular, omuz, bacak, kalça kuşağı kaslarının yavaş ilerleyen gszlgyle seyreder. Başlangıç genellikle 2. dekatta, yüz kaslarında güçsüzlük şeklinde olmaktadır. Omuz tutulumunu takiben karın ve bacak kaslarının etkilenmesiyle ilerleme gösterir. Hastalığın Őiddeti ve klinik seyri değişkendir, yaşam süresi çoğunlukla etkilenmemektedir.^{2,3} Duyusal, kardiyak ve nörolojik bulgular bazı nadir olgularda görülebilmektedir. Hastalık otozomal dominant kalıtılır, genetik anomali 4q35'e lokalize edilmiştir ve moleküler tanı D4Z4 lokusunda delesyon tespitine dayanmaktadır.² Bu yazıda tipik klinik bulgularıyla FSHD düşünülen ve genetik analiz ile tanısı doğrulan olgu eşliğinde FSHD'ye tanısal yaklaşım ve hastaların tedavi, takip, prognozları tartışılmıştır.

Olgu

On iki yaşında kız hasta kol ve bacaklarda güçsüzlük, yürümekte ve konuşmakta zorlanma, yüz mimiklerinde azalma yakınmalarıyla başvurdu. Ailenin verdiği öyküde; dört ay öncesine kadar herhangi bir yakınmanın olmadığı, büyüme-gelişmesinin normal olduğu, okul başarisının iyi derecede olduğu, son zamanlarda kol ve bacaklarında giderek artan gszlgnn geliştiği ve yürürken dengesini sağlamakta ve merdiven çıkmakta zorlandığı, hastanın konuşmasının yavaşladığı, bununla birlikte ağız ve yüz hareketlerinde azalma olduğu belirtildi. Daha önce önemli bir hastalık geçirmediği, aşlarının düzenli olarak yapıldığı, nöromotor gelişiminin yaşı ile uyumlu seyrettiği, son zamanlarda okul başarisının dştg öğrenildi. Anne ve babası akraba değildi, babasında kas erimesi diye ifade ettikleri kas hastalığı olduğu, annesi ve iki kardeşinin sağlıklı oldukları öğrenildi. Genel durumu iyi, bilinci açık olan hastanın fizik muayenesinde; ptozis, göz kapaklarını kapatamama, ışlık alamama; skolyoz ve kanat skapula varlığı, alt ekstremitte kaslarında atrofik görünüm ve ördekvari

yürüyüş izlendi. Derin tendon refleksleri ve diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde kreatin kinaz (CK) yksekligi (893U/L) dışında patolojik sonuç saptanmadı. Elektromiyografide (EMG) st ekstremitelerde daha belirgin olan yaygın myojenik tutulum bulguları izlendi. Hastada FSHD dşnld, moleküler genetik analizle 4q35 bölgesinde D4Z4 lokusunda azalmış fragman saptanarak tanı doğrulandı. Ekokardiyografik inceleme ve solunum fonksiyon testi (SFT) normal olan hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alınarak takibe alındı.

Tartışma ve Sonuç

Fasio-Skapulo-Humeral Müsküler Distrofi Duchenne ve Becker muskuler distrofisi ile Myotonik Distrofi'den sonra 3.sıklıkta görülen müsküler distrofidir.¹ Hollanda'da yapılan bir çalışmada sıklığı yıllık 0.3/100,000 olarak bildirilmiştir.²

Klasik FSHD yüz, skapular, omuz, bacak, karın kaslarının sıklıkla asimetrik etkilendiği kas gszlgyle karakterizedir. Semptomların başlangıç zamanı bebeklik döneminden geç erişkinliğe kadar değişebilir, sıklıkla 2.dekatta ortaya çıkmaktadır. Bulgular subklinik özellikte olabilir. Hastaların %90'ında 20 yaşına geldiklerinde bulgular görülmeye başlamaktadır. Hastalığın ciddiyeti değişken, yaşam süresi normal yada normale yakındır.³ Olgumuz 12 yaşında tanı almıştır.

Hastalıkta ilk önce fasial kaslar tutulur. Gözleri sıkı kapatmakta, gülmekte, ışlık almakta yetersizlik, dudaklarda somurtkan görünüm, donuk yüz ifadesi, ağız köşelerinde çökme izlenir. Olgumuzda fasial kasların tutulumuna ait bulgular izlenmiştir (Fotoğraf 1). Omuz ve üst kol kaslarının gszlgu tipiktir, kanat skapula ilk görülen bulgulardandır. Trapezius kasların protrizyonu ile omuzlar tipik bir görünüm kazanır. Deltoid kaslar erken dönemlerde korunur, ileri evrelerde diğer omuz kuşağı kaslarına göre daha az etkilenirler. Pektoral kaslarda güçsüzlük ve atrofi çok belirgindir. nkol kasları sıklıkla tutulmazken biceps ve

triseps kaslarda gcszlk ve atrofi izlenir.^{2,3} Olgumuzda kanat skapula, kolları kaldıramama ve eğilmiş omuzlar gibi tipik bulgular izlenmiştir (Fotoğraf 2).



Fotoğraf 1: Fasial kaslarda gcszlk, gözleri sıkı kapatamama ve ifadesiz yüz



Fotoğraf 2: Omuz kuşağı kaslarının tutulumu, kanat skapula, kifoskolyoz

Karın kaslarının tutulumu karnın şişkin görünmesine, artmış lordotik postüre ve pozitif Beevor işaretine neden olur. Peroneal kasların tutulumu sonucu düşük ayak deformitesi vardır. Olgumuzda düşük

ayak izlenmezken, lomber lordozda belirginleşme mevcuttu. Sınırlı sayıdaki veriler Beevor işareti varlığının FSHD için yüksek sensitivite (%100) ve spesifiteye (%90-95) sahip olduğunu göstermektedir.⁴ Ekstensz digitorum brevis (EDB) kası FSHD'de sıklıkla hipertrofik izlenir. Hastamızda Beevor işareti ya da EDB kasının hipertrofisi izlenmemiştir.

Çene ve dil kaslarının gcszlğine bağlı olarak ortaya çıkan disfaji FSHD hastalarında nadirdir.⁵ Hastaların yaklaşık %1'inde gece ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği, %10'unda restriktif akciğer hastalığı bildirilmiştir.^{6,7} Olgumuzun SFT'si ve akciğer grafisi normal olup, disfaji yakınması olmamıştır ve yıllık SFT kontrolü planlanmıştır.

Kas gcszlğine bağlı, postüral sorunlarla ilişkili kronik ağrı hastaların %55-80'inde görülmektedir. Olgumuz ağrı yakınması belirtmemiştir.

FSHD hastalarının %50-75'inde retinal vasküler hastalık olabilmektedir.⁸ Olgumuzun göz dibi muayenesi normal olup ayrıca, fundus florescein anjiografik inceleme yapılması planlanmıştır. Uykuda göz kapakları tam olarak kapanmayan hastamıza keratit gelişimini önlemek amacıyla geceleri oftalmolojik merhem kullanımı önerildi.

Bazı çalışmalarda erken başlangıçlı (infantil form) FSHD vakalarında ilerleyici işitme kaybı görülme sıklığı genel popülasyona göre artmış olarak bildirilse de diğer çalışmalar bu sonucu doğrulamamıştır.⁹ Olgumuzun işitmesi subjektif olarak normal değerlendirilmiştir.

Asemptomatik kardiyak aritmi prevelansının FSHD hastalarında artmış olduğunu bildiren çalışmalar vardır.¹⁰ Olgumuzda fizik muayene ve elektrokardiyografi ile aritmi saptanmamıştır.

Ciddi erken başlangıçlı olgularda bilişsel yetersizlik, nadiren epilepsi bildirilmiştir.¹¹ Hastamız infantil form FSHD tanılı olmamakla birlikte okul başarısındaki dşme bilişsel zayıflama ile ilişkili olabilir.

Semptomatik hastalarda serum CK değeri normal değerin beş katını geçmeyecek kadar yükselir.² Olgumuzda CK değerinin yaşı ve cinsiyete göre olması gereken normal CK değerine göre  kat arttığı saptanmıştır.

Hastaların EMG'sinde düşük amplitdl, kısa süreli, polifazik potansiyeller izlenir; kas biyopsilerinde geniş hipetrofik lifler ve hafif inflamasyon gibi non-spesifik miyopatik değişiklikler görülebilmektedir.³ Olgumuzun EMG'sinde üst ekstremitede daha belirgin miyojenik tutulum bulguları olup genetik analiz ile tanı doğrulandığı için kas biyopsisi yapılmamıştır.

Moleküler tanı D4Z4 tekrar bölgesinde delesyon tespitine dayanmaktadır. Normal popülasyonda tekrar sayısı 11-100 iken tekrar sayılarının 10-11'den az oluşu FSHD için tanı koydurucudur. 4q35 bölgesinde mutasyon sonrası normalden daha küçük bir tekrar fragmanı kalmakta, klinik bulgularının şiddeti ve ilerleme hızı kalan bu fragmanın büyüklüğü ile ters korelasyon göstermektedir. Geniş D4Z4 delesyonu olan hastalar, küçük kayıpları olan hastalara oranla daha erken başlangıçlı ve hızlı bir klinik seyir göstermektedirler.¹² Hastalarının %5'inde bu genetik anomali tespit edilemeyebilmektedir.^{1,2} Tekrar sayısında delesyon ile giden grup FSHD1, delesyon olmayan grup FSHD2 olarak adlandırılmaktadır. Fenotipik olarak bu iki grup birbirinden ayırt edilemeyebilir.^{1,2} Olgumuzun EDTA'lı kan rneği Southern-blot yöntemi ile analiz edildiğinde D4Z4 lokusunda 14 kb'lik (EcoRI) ve 11 kb'lik (EcoRI/BlnI) fragmanları tespit edilmiştir. Analiz edilen fragmana bağlı olarak DNA elementlerindeki delesyon FSHD ile uyumlu bulunmuştur. D4Z4 lokusundaki fragmanın boyutu 2 D4Z4 nitesine eşdeğer saptanan olgumuzda hastalığın hızlı ilerleyebileceği öngörülmüştür.

Otozomal dominant kalıtımı destekleyen aile öyküsü ve birinci derece akrabada genetik olarak doğrulanmış tanı varlığında tipik klinik bulguları olan çocukların genetik testlerinin yapılması şart değildir.¹³ Kuvvetli klinik şüphe

duyulmasına rağmen genetik testlerle D4Z4 lokusundaki delesyon gösterilemiyorsa, EMG ve kas biyopsisi tanıyı desteklemek amaçlı yapılmalıdır.¹⁴

Ayrııcı tanıda Myotonik Distrofi tip 1 ve 2, Limb Girdle Musküler Distrofisi, Polimyozit, İnküzyon Cisimcik Myoziti, mitokondiyal miyopatiler, konjenital miyopatiler, juvenil ve erişkin tip asit maltaz eksikliği dşnlmelidir.

Hastalığın tedavi ve takibinde; fizik tedavi ve rehabilitasyon, egzersiz, ağrı kontrolü, ortopedik müdahaleler ile rahatlatma hedeflenmektedir. Olası kardiyak, pulmoner, oftalmolojik, işitsel problemler dikkatli takip edilmelidir. Olgumuz postür, yürüyüş ve konuşmayı destekleyici fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alınmış, cerrahi skapular fiksasyon gerekliliği açısından takip edilmeye başlanmıştır.

Penetransı inkomplet olan hastalığın taşıyıcılarının yaklaşık %30'u hastalık bulgusu göstermez, hastalık bulgusu göstermeyen ebeveynlerin çocuklarında mozaisim ile açıklanabilen ciddi formlar görülebilir. Bu nedenle genetik danışmanlık ve prenatal tanı sorun olabilmektedir.¹⁵ Hayatının ileriki dönemlerinde hastamızın gebe kalabileceği; ancak müdahaleli vajinal doğum yapma, düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya getirme riskinin yüksek olduğu, hastalıkla ilgili semptomlarının gebelikte kötüleşebileceği ve doğumdan sonra tekrar düzelmeyeceği konusunda aile bilgilendirilmiş, aile taraması önerilerek ebeveynlerine genetik danışmanlık hizmeti verilmiştir.

Sonuç olarak; yüz, omuz ve üst kol kaslarında yavaş ilerleyen güçsüzlük yakınması ile başvuran hastalarda FSHD akla getirilmeli, moleküler genetik analiz ile tanı doğrulanmalıdır. Olgular fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alınmalı, eşlik edebilecek kardiyak, pulmoner, oftalmolojik ve işitsel problemler açısından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Richards M, Coppe F, Thomas N, Belayew A, Upadhyaya M. Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): an enigma unravelled?. *Hum Genet* 2012;Mar;131:325-40.
2. Lemmers RJ, Miller DG, van der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. GeneReviews. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/ (Accessed on November 15, 2012).
3. Orrell RW. Facioscapulohumeral dystrophy and scapulooperoneal syndromes. *Handb Clin Neurol* 2011;101:167-80.
4. Shahrizaila N, Wills AJ. Significance of Beever's sign in facioscapulohumeral dystrophy and other neuromuscular diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(6):869-70.
5. Wohlgemuth M, de Swart BJ, Kalf JG, Joosten FB, Van der Vliet AM, Padberg GW. Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2006;66:1926.
6. Wohlgemuth M, van der Kooi EL, van Kesteren RG, van der Maarel SM, Padberg GW. Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2004;63:176.
7. Scully MA, Eichinger KJ, Donlin-Smith CM, Tawil R, Statland JM. Restrictive lung involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2014;50:739.
8. Fitzsimons RB, Gurwin EB, Bird AC. Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy. A general association with genetic and therapeutic implications. *Brain* 1987;110(Pt3):631-48
9. Lutz KL, Holte L, Kliethermes SA, Stephan C, Mathews KD. Clinical and genetic features of hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2013;81:1374-7.Epub 2013 Sep 16.
10. Galetta F, Franzoni F, Sposito R, Plantinga Y, Femia FR, Galluzzi F, Rocchi A, Santoro G, Siciliano G. Subclinical cardiac involvement in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2005;15:403-08. Epub 2005 Apr 21.
11. Funakoshi M, Goto K, Arahata K. Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998;50:1791.
12. Statland JM, Tawil R. Risk of functional impairment in Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2014;49:520-7. Epub 2014 Feb 10.
13. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, Gronseth G, Benatar M. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular&Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2015;85:357-64.
14. Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2012;22:463-70. Epub 2011 Dec 16.
15. Ciafaloni E, Pressman EK, Loi AM, Smirnow AM, Guntrum DJ, Dilek N, Tawil R. Pregnancy and birth outcomes in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2006;67:1887.