Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD) – aktualny stan wiedzy

Facio-scapulo-humeral dystrophy (FSHD) – the latest update

Karolina Aragon-Gawińska, Anna Potulska-Chromik, Anna Kostera-Pruszczyk

Klinika Neurologii WUM, Pododdział Neurologii Dziecięcej

STRESZCZENIE

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD) to trzecia co do częstości występowania dystrofia mięśniowa, dziedziczona autosomalnie dominująco. Pierwsze objawy zazwyczaj manifestują się w drugiej dekadzie życia, a bardzo wczesny początek (u dzieci przed 10. rokiem życia) wiąże się z ciężkim przebiegiem choroby, szybszym postępem niepełności oraz większym ryzykiem powikłań. Praca ma na celu przedstawienie najważniejszych zagadnień dotyczących FSHD z punktu widzenia praktyki klinicznej – objawów, diagnostyki oraz opcji terapeutycznych, z uwzględnieniem wyników najnowszych badań, aktualnego piśmiennictwa oraz wytycznych opublikowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Neurologiczne w 2015 roku.

Słowa kluczowe: dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa, niedosłuch, telangiectazje siatkówkowe, niewydolność oddechowa, blok odnogi pęczka Hisa

ABSTRACT

Facio-scapulo-humeral dystrophy (FSHD) is a third most common muscular dystrophy of autosomal dominant pattern of inheritance. The onset of symptoms usually takes place in the second decade of life, whereas very early disease manifestation (in children below 10-year old) is linked to more severe clinical picture with quicker disability progression and higher risk of complications. This paper aims to present the most relevant issues in clinical practice concerning FSHD – symptoms, diagnostic process and therapeutic options, based on the latest publications, including evidence-based guidelines published by AAN in 2015.

Key words: facioscapulohumeral muscular dystrophy, hearing loss, retinal telangiectasis, respiratory insufficiency, bundle-branch block

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa to trzecia co do częstości dystrofia mięśniowa, po dystrofii mięśniowej Duchenne’a/Beckera i dystrofii miotonicznej typu 1. Dziedziczona jest autosomalnie dominująco. Opisana po raz pierwszy w 1885 roku przez francuskich lekarzy – Landouzy’ego i Dejerine’a – choroba ta ma bardzo charakterystyczną prezentację kliniczną, z zajęciem mięśni twarzy i asymetrycznie mięśni obręczy barkowej. Częstość występowania w populacji europejskiej oceniana jest na 4–10 na 100 tys., co szacunkowo mogłoby odpowiadać ok. 2000 przypadków choroby w Polsce. Przebieg choroby jest zwykle łagodny, niepełnosprawność znacznego stopnia dotyka jednak nawet do 20% chorych [1, 2].

OBJAWY KLINICZNE

Obraz kliniczny FSHD jest niezwykle charakterystyczny. Początek objawów ma zwykle miejsce przed 20. rokiem życia, przy czym wczesny początek (1. dekada życia) wiąże się z ciężkim przebiegiem choroby i szybszym postępem niepełności. Najbardziej typowo choroba zaczyna się od osłabienia mięśni twarzy i obręczy barkowej. Chory nie może „nadać” policzków, osłabione są ruchy warg, nie domyka powiek podczas snu. Ograniczone jest odwodzenie ramion, a przy próbie tego ruchu obserwowany jest charakterystyczny objaw trójkąta, czyli tarasowania. Osłabione są mięśnie stabilizujące łopatki, co prowadzi do ich odstawa-

nia i powstania tzw. skrzydlatej łopatki. Niezwykle typową cechą FSHD jest asymetria objawów. W trakcie trwania choroby zwykle dochodzi do postępującego osłabienia mięśni kończyn górnych. Zajęcie kończyn dolnych jest rzadsze i znacznie częściej dotyczy mięśni podudzi (80%) niż obręczy biodrowej (20%) [3]. Może występować opadanie stóp. Osłabienie mięśni osiowych prowadzi do hiperlordozy lędźwiowej. W zdecydowanej większości przypadków zaoszczędzone są natomiast mięśnie gałkoruchowe i opuszkowe. Niepełnosprawność wymagająca korzystania z wózka inwalidzkiego dotyka od 10% do 20% chorych, natomiast u 1/3 objawy przez całe życie dotyczą wyłącznie mięśni twarzy i ramion [4].

Do najczęstszych pozamięśniowych objawów choroby mieszczących się w obrazie klinicznym FSHD należą uszkodzenia narządu słuchu i wzroku. Niedosłuch o różnym stopniu nasilenia – od podklinicznego uszkodzenia do ciężkiej utraty słuchu – opisywano nawet u ponad 60% pacjentów. Cięższe postacie związane są z przypadkami o wczesnym początku (przed 10. r.ż.), czyli tzw. dziecięcą postacią FSHD. Niedosłuch u dzieci z FSHD może dodatkowo opóźniać i utrudniać rozwój mowy, szczególnie gdy równocześnie osłabione są mięśnie twarzy, prowadząc do trudności z artykulacją. Dlatego u najmłodszych pacjentów zalecana jest systematyczna diagnostyka audiologiczna min. do ukończenia 6. roku życia [5]. U dorosłych

w klasycznej postaci FSHD występowanie niedosłuchu może nie być częstsze niż w populacji ogólnej [6].

Nawet u 25% pacjentów z FSHD obserwuje się zmiany naczyniowe siatkówki. Najczęściej są to bezobjawowe teleangiektazje, jednak w 0,6–1% przypadków może występować retinopatia wysiękowa, czyli choroba Coatsa, która stanowi istotne ryzyko mikrowylewów i odklejenia siatkówki, a co za tym idzie – ślepoty [7]. Podobnie jak w uszkodzeniu słuchu, na poważne powikłania najbardziej narażone są osoby o wczesnym początku choroby i z dużymi delecjami, dlatego u tych pacjentów obowiązuje systematyczna diagnostyka i kontrola okulistyczna, przez całe życie [8].

Zajęcie mięśnia sercowego w dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej jest rzadkie. Szacowana częstość powikłań kardiologicznych to 5–15%, chociaż nowsze badania oraz większa dostępność diagnostyki sugerują, że nieprawidłowości mogą dotyczyć większej liczby pacjentów. Najczęściej opisywano przypadki łagodnych zaburzeń przewodzenia, w tym częściej niż w populacji ogólnej – blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) [9]. Czynność i morfologia lewej komory serca jest w znaczącej większości przypadków prawidłowa, co mogłoby sugerować wybiórcze zajęcie pęczka Hisa [9]. Jak dotychczas nie opisano przypadków nagłych zgonów sercowych u pacjentów z FSHD, a zaburzenia stwierdzane w badaniach EKG utrzymywały się na stałym poziomie podczas kilkuletnich obserwacji [10]. Odnotowano pojedyncze przypadki pacjentów z FSHD wymagających implantacji układu stymulującego serce [11]. Brak poważnych powikłań kardiologicznych wpływa pozytywnie na rokowanie co do długości życia chorych i obecnie nie zaleca się rutynowej diagnostyki w tym kierunku u bezobjawowych pacjentów [12].

Zaburzenia oddychania nie są w FSHD dominującym objawem, a ich częstość jest trudna do oceny i waha się od kilku do kilkunastu procent. Jednak z uwagi na ryzyko różnego stopnia niewydolności oddechowej oraz możliwe interwencje terapeutyczne, najnowsze zalecenia rekomendują podstawową i regularną diagnostykę pulmonologiczną u każdego pacjenta z dystrofią FSH [12]. Wzmoczona czujność obowiązuje w przypadku osób z istotnym zniekształceniem klatki piersiowej i kręgosłupa spowodowanym przez osłabienie mięśni stabilizujących postawę, co może dodatkowo potęgować zaburzenia oddychania [13]. Ponadto dokładniejszych badań czynnościowych mogą wymagać pacjenci poruszający się na wózku inwalidzkim oraz ci ze współistniejącymi chorobami płuc, np. POChP czy obturacyjnym bezdechem sennym.

W FSHD opisywane są pojedyncze przypadki nasilonych zaburzeń połykania, dysfagia to jednak sporadyczny objaw, rzadko wymagający dalszych interwencji [14]. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego nie jest typowe. Przypadki opóźnienia intelektualnego czy padaczki opisywano u chorych z ciężkimi postaciami FSHD, a ich związek z chorobą podstawową nie jest do końca udowodniony [15].

Lekarz opiekujący się chorymi na FSHD musi znać nawet rzadkie objawy choroby. Szczególną uwagę należy

poświęcić chorym w zaawansowanym wieku, ze schorzeniami współistniejącymi lub z dużym nasileniem objawów, tj. o wczesnym początku choroby i z dużymi delecjami.

FSHD U DZIECI

Należy pamiętać, że im wcześniejszy wiek zachorowania, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnej niepełnosprawności. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w patogenetyce choroby – skrócenie fragmentu D4Z4 w regionie 4q35 chromosomu 4, odpowiedzialne za rozwój FSHD przeważnie odwrotnie koreluje z wiekiem zachorowania, a im D4Z4 jest krótszy (< 11–15 par zasad), tym wcześniejsze i bardziej nasilone symptomy dystrofii oraz wyższe ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego oraz narządu wzroku i słuchu. Wystąpienie niedosłuchu u małych dzieci może zaburzyć rozwój mowy, dlatego istotne jest aktywne monitorowanie w tym kierunku. Choroba Coatsa, obarczona ryzykiem odklejenia siatkówki i utratą wzroku, zagraża przede wszystkim pacjentom z dużymi delecjami w regionie 4q35, nierzadko o wczesnym początku objawów. Powyższe czynniki sprawiają, że dziecięca FSHD ma swoje odrębności i będzie wymagać większej czujności od lekarza prowadzącego [16]. Zjawisko antycypacji, czyli gorszego przebiegu choroby w kolejnym pokoleniu, nie zostało jednoznacznie potwierdzone.

BADANIA

Rozpoznanie w FSHD opiera się przede wszystkim na typowym obrazie klinicznym oraz w miarę możliwości potwierdzeniu choroby w badaniu genetycznym. Poziom kinazy kreatynowej (CK) jest w normie lub lekko podwyższony – CK przekraczający ponad 5-krotnie górną granicę normy sugeruje inne rozpoznanie [16]. W EMG można obserwować niespecyficzne zmiany miopatyczne, które nie korelują jednak ze stopniem nasilenia choroby [17]. Podobnie biopsja mięśnia szkieletowego wykazuje zmiany dystroficzne o różnym stopniu zaawansowania, bez żadnych objawów swoistych dla FSHD. Co wynika ze specyfiki FSHD – u jednego pacjenta w różnych mięśniach można otrzymać diametralnie różny obraz badania histopatologicznego. Ponadto nawet w 1/3 przypadków w biopsji mięśnia obserwuje się pewien stopień odczynu zapalnego, który w FSHD ma charakter okołonaczyniowy. Być może ten mechanizm stanowi podłoże wspólnej patogenetycznej zajęcia mięśni i naczyń siatkówki, wspomnianymi wcześniej [18].

W ostatnim czasie coraz częstsze zastosowanie w diagnostyce chorób nerwowo-mięśniowych ma badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR). Pozwala m.in. na ocenę stopnia i dystrybucji zajęcia mięśni szkieletowych. Ocena stopnia przebudowy tłuszczowej tkanki mięśniowej może być wykorzystana np. do oceny zajęcia mięśni przykręgosłupowych. Wykazano, że zawartość tłuszczu w mięśniach osiowych u pacjentów z FSHD jest znamienne większa niż w grupie kontrolnej, a w dodatku koreluje z nasileniem objawów choroby oraz stopniem skrócenia regionu 4q35. Nie znaleziono wprawdzie związku między nasileniem przebudowy tłuszczowej mięśni a dolegliwościami bólowymi kręgosłupa [19], jednak wysunięto

podejrzenie, że osłabienie mięśni tułowia może być kluczowym elementem dla zaburzeń postawy u pacjentów z FSHD [20]. Przy użyciu tzw. sekwencji STIR (*short-tau inversion recovery*) uwidoczniono obecność zmian hiperintensywnych, które są znacznikiem aktywnego procesu chorobowego oraz mogą wyprzedzać pojawienie się złogów tłuszczowych. Wykazano również pewne wzorce zajęcia mięśni w FSHD, np. charakterystyczne jest zajęcie mięśni brzucha bądź grupy tylnej uda przy zaoszczędzonym mięśniu biodrowo-lędźwiowym [21]. Najnowsze techniki obrazowania bez wątpienia otwierają nowy rozdział w diagnostyce chorób neurologicznych.

GENETYKA

W ostatnich latach odkryto wiele istotnych mechanizmów genetycznych współistniejących w patogenezie FSHD. Do niedawna uważano, że penetracja choroby jest niemal stu-procentowa, jednak przy większej dostępności badań genetycznych udało się zidentyfikować również bezobjawowych nosicieli choroby. Ponadto zidentyfikowano dwa warianty choroby o identycznym fenotypie klinicznym, ale innych mechanizmach dziedziczenia. Wyodrębniono FSHD1 – odpowiedzialną za 95% przypadków, związaną z delecją w chromosomie 4 (region 4q35) – oraz FSHD2 – występującą u pozostałych 5% chorych, w którym mutacja dotyczy genu *SMCHD1* (*structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1* – jedno z białek regulatorowych chromatyny).

FSHD charakteryzuje duża zmienność objawów zarówno między rodzinami, jak i w ramach tej samej rodziny, z tą samą mutacją. Mimo że choroba dziedziczona jest autosomalnie dominująco, zauważono nieco łagodniejszy przebieg i późniejszy początek choroby u kobiet. Różnice między płciami zmniejszają się też znacznie w grupie starszych pacjentów, tj. u kobiet po menopauzie, w porównaniu z mężczyznami w tym wieku – co może wskazywać na wpływ czynników hormonalnych na przebieg choroby. Przypadki *de novo* mogą stanowić nawet 25% chorych z FSHD.

Badania dużych rodzin z FSHD pozwoliły zidentyfikować region w genomie odpowiedzialny za chorobę – subtelomerowy odcinek chromosomu 4q35, w którym występują tandemowe powtórzenia określonych sekwencji zasad. Region ten został nazwany D4Z4. W zdrowej populacji jest on skomponowany przez 11–150 powtórzeń 3,3 kB sekwencji zasad, podczas gdy wśród pacjentów z FSHD obserwujemy jego znaczne skrócenie i zmniejszenie ilości powtórzeń do ≤ 10 . Dokładniejsze badania genetyczne zrodziły jednak nowe wątpliwości. Identyczne locus genowe jak D4Z4 zostało zidentyfikowane też na chromosomie 10, jednak jego skrócenie nigdy nie wiąże się z powstaniem choroby. Ponadto odkryto kilka wariantów chromosomu 4q i tylko w niektórych haplotypach (wariant 4qA) skrócenie D4Z4 skutkowało powstaniem objawów FSHD. Całkowity brak powtórzeń nie doprowadza do rozwoju choroby [22].

Podkreśla się dużą rolę zjawisk epigenetycznych w patogenezie FSHD, którą to hipotezę dodatkowo umacnia fakt asymetrii objawów, niezwykle typowy dla tej choroby [23]. Wreszcie pozostaje wariant FSHD2 – klinicznie

identyczna postać choroby, w której nie ma zmian w długości D4Z4.

Trwają poszukiwania „genu” odpowiedzialnego za chorobę. Najsilniejszym kandydatem jest gen *DUX4* – produkt tego genu, który należy do tzw. białek homeotycznych (*homeobox*) został zidentyfikowany w tkance mięśniowej dotkniętej FSHD. Dochodzi tu to zjawiska desupresji genu – *DUX4*, występuje również u zdrowej populacji, jednak nie dochodzi do jego ekspresji i produkcji białek [24]. Prawdopodobnie właśnie skrócenie fragmentu D4Z4, powodujące rozluźnienie chromatyny w regionie 4q prowadzi do re-ekspresji *DUX4*. Ten mechanizm odpowiada FSHD1. W wariantcie FSHD2 destabilizacja chromatyny następuje w wyniku hipometylacji D4Z4 spowodowanej mutacją w obszarze *SMCHD1* [25]. Jednakże i tu pojawiają się wątpliwości, ponieważ w 20% przypadków chorych z FSHD2 nie ma mutacji *SMCHD1*, natomiast znaleziono przypadki pacjentów ze współistnieniem mutacji typowej dla FSHD1 oraz mutacją obszaru *SMCHD1*, co w dodatku skutkowało cięższym przebiegiem choroby [26].

Nie zostało jeszcze wyjaśnione, czy w FSHD występuje zjawisko antycypacji, co sugerowałoby obecność dynamicznej mutacji. Tawil i wsp. dowiedli wprawdzie w swojej pracy, że kolejne pokolenie pacjentów z FSHD choruje ciężiej [27]. Jednak pojawiły się nowsze prace sugerujące, że taka zależność może wynikać np. ze zmienności objawów w zależności od płci – syn chorej matki prawdopodobnie będzie bardziej dotknięty przez chorobę [28]. Opisano również rodziny, w których nie ma żadnych danych na istnienie antycypacji [29].

Dostępne badania genetyczne wykrywają tylko postać FSHD1 i opierają się na ocenie fragmentu 4q35. Charakteryzują się wysoką czułością i swoistością. Mimo że choroba występuje tylko w przypadku obecności allelu A, rutynowo nie wykonuje się badania w tym kierunku. Zalecane jest ono w przypadkach wątpliwych klinicznie, po potwierdzeniu w badaniu obecności skrócenia fragmentu D4Z4. U osób z typowymi objawami FSHD, których krewni pierwszego stopnia mają potwierdzoną chorobę, badanie genetyczne nie jest konieczne w celu ustalenia rozpoznania [12].

TERAPIE WSPOMAGAJĄCE

Aktualnie nie ma leków spowalniających postęp choroby, działania terapeutyczne opierają się głównie na rehabilitacji i poprawie jakości życia chorych. Próby farmakologiczne z zastosowaniem glikokortykosteroidów, agonistów B_2 , metioniny czy kwasu foliowego nie przyniosły korzystnych rezultatów [2]. Należy podkreślić, że najnowsze wytyczne jednoznacznie odradzają stosowanie albuterolu, kortykoidów czy diltiazemu w celu zwiększenia siły mięśniowej [12]. Badanie kliniczne z przeciwciałem przeciwko miostatynie (MYO-029) prowadzone na dużej grupie pacjentów z dystrofiami mięśniowymi obejmowało również pacjentów z FSHD1, jednak po 54 tygodniach trwania zostało przerwane z uwagi na brak dowodów na skuteczność MYO-029 [2].

Trwają badania nad rolą stresu oksydacyjnego w patogenezie FSHD oraz potencjalnym efekcie terapeutycznym

antyoksydantów. Zachęcające są doniesienia np. badaczy francuskich, którzy osiągnęli istotną statystycznie poprawę parametrów w testach sprawnościowych po 17 tygodniach suplementacji pacjentów witaminą C i E oraz preparatami cynku i selenometioniny w porównaniu z grupą stosującą *placebo* w badaniu podwójnie ślepej próby. Wyniki te wymagają jednak dalszego potwierdzenia i optymalizacji w kolejnych badaniach [30].

Rehabilitacja powinna być dostosowana do trybu życia chorego, uwzględniając jego codzienne aktywności. Podobnie jak w innych dystrofiach mięśniowych nie zaleca się intensywnych wysiłków fizycznych, ćwiczeń polegających na wysiłku izometrycznym mięśni. Korzystną formą aktywności może być trening aerobowy – nie tylko ze względu na wzmacnianie wydajności fizycznej organizmu, ale także mający pozytywny wpływ na jakość życia i zmniejszający poczucie negatywnych objawów, takich jak ból czy zespół zmęczenia.

Ten ostatni, dotychczas kojarzony najczęściej ze stwardnieniem rozsianym lub chorobą nowotworową, wydaje się być istotną dolegliwością także u pacjentów z FSHD. Dobroczynne oddziaływanie na redukcję zespołu zmęczenia mogą mieć właśnie ćwiczenia aerobowe. Podobny efekt uzyskano również stosując terapię behawioralną [31]. Wpływ czynników psychologicznych na przebieg i postrzeganie choroby zaobserwowano także w nielicznych jak do tej pory randomizowanych badaniach u chorych z FSHD – już samo włączenie do badania w grupie *placebo* skutkowało lepszymi wynikami w testach sprawnościowych i poprawą jakości życia.

Jedną z częstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów z FSHD są bóle mięśniowo-szkieletowe. Nie ma rekomendacji co do używania miorelaksantów czy specyficznych leków działających przeciwbólowo, jednak

każdego lekarza opiekującego się pacjentem z FSHD powinien obowiązywać wywiad w kierunku dolegliwości bólowych i adekwatne ich leczenie. Leczenie operacyjne zawsze rozważane jest indywidualnie – niekiedy chirurgiczna stabilizacja łopatki może poprawić funkcjonowanie mięśni obręczy barkowej.

Wśród pacjentów z istotnym osłabieniem dystalnych mięśni kończyn dolnych stosowanie ortez typu AFO (*ankle foot orthose*) lub nawet wkładki ortopedycznych ma pozytywny wpływ na sprawność chodzenia, równowagę oraz jakość życia pacjentów z FSHD [3].

PODSUMOWANIE

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa charakteryzuje się postępującym, asymetrycznym osłabieniem mięśni począwszy od mięśni twarzy, obręczy barkowej przez mięśnie osiowe i mięśnie kończyn dolnych. Spektrum nasilenia objawów jest bardzo szerokie – od prawie bezobjawowych i łagodnych postaci choroby do istotnej niepełnosprawności, dotyczącej nawet 20% chorych. Ciężiej chorują osoby o wczesnym początku (przed 10. r.ż.) i mężczyźni. Choroba dziedziczona jest autosomalnie dominująco, jednak mechanizm dziedziczenia nie został jeszcze do końca poznany. Najważniejsze objawy FSHD zostały podsumowane w tabeli (tab. I).

Pomimo że FSHD to dobrze scharakteryzowana klinicznie jednostka chorobowa i stosunkowo częsta dystrofia mięśniowa, cały czas brakuje systematycznych prac na dużych grupach pacjentów. Być może w obliczu potencjalnych terapii genetycznych badania większych populacji pacjentów zyskają dodatkowo na znaczeniu [32], co pozwoli na lepszą charakterystykę klinicznych i podklinicznych manifestacji choroby.

Tab. I Najważniejsze objawy FSHD i postępowanie kliniczne – podsumowanie *Major clinical features of FSHD and their management – summary*

Lokalizacja <i>Location</i>	Objawy <i>Symptoms</i>	Postępowanie/uwagi <i>Treatment/Comments</i>
Układ mięśniowy	Asymetryczne, powoli postępujące osłabienie i zanik mięśni twarzy i obręczy barkowej. Objaw tarasowania. Hiperlordoza lędźwiowa.	Łagodna rehabilitacja. Procedury chirurgiczne rozważane indywidualnie. Ortezy AFO. Uwaga na dolegliwości bólowe!
Układ oddechowy	10–15% chorych, zaburzenia oddychania różnego stopnia, zwłaszcza u pacjentów poruszających się na wózku inwalidzkim oraz ze zniekształconą sylwetką.	Obowiązują regularne badania wydolności oddechowej pacjentów. Nieinwazyjna wentylacja. Właściwe leczenie chorób towarzyszących.
Układ krążenia	RBBB nieco częściej niż w populacji ogólnej. Brak poważnych powikłań kardiologicznych.	Jeśli brak objawów ze strony układu krążenia nie ma konieczności diagnostyki kardiologicznej.
Narząd wzroku	Retinopatie naczyniowe, zwłaszcza u pacjentów z dużym nasileniem objawów – nawet 25% bezobjawowe teleangiektazje, ale u 0,6% ryzyko retinopatii wysiękowej (choroba Coatsa) i utraty wzroku.	Regularna diagnostyka okulistyczna u chorych z dużym zaawansowaniem choroby. Możliwe zabiegi prewencyjne!
Narząd słuchu	Niedosłuch zwłaszcza u chorych dzieci, może wpływać negatywnie na rozwój mowy	U dzieci regularna diagnostyka audiologiczna, minimum do ukończenia 6. r.ż.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Tawil R.: Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurotherapeutics* 2008; 5(4): 601–606.
- [2] Sacconi S., Salviati L., Desnuelle C.: Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(4): 607–614.
- [3] Aprile I., Bordieri C., Gilardi A., et al.: Balance and walking involvement in facioscapulohumeral dystrophy: a pilot study on the effects of custom lower limb orthoses. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49(2): 169–178.
- [4] Wohlgemuth M., van der Kooi E. L., van Kesteren R. G., et al.: Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2004 vol. 63 no. 1: 176–178.
- [5] Lutz K. L., Holte L., Kliethermes S. A., et al.: Clinical and genetic features of hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2013; 81(16): 1374–1377.
- [6] Rogers M. T., Zhao F., Harper P. S., et al.: Absence of hearing impairment in adult onset facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002; 12(4): 358–365.
- [7] Statland J. M., Sacconi S., Farmakidis C., et al.: Coats syndrome in facioscapulohumeral dystrophy type 1: frequency and D4Z4 contraction size. *Neurology* 2013; 80(13): 1247–1250.
- [8] Fitzsimons R. B., Gurwin E. B., Bird A. C.: Retinal vascular abnormalities in facioscapulohumeral muscular dystrophy. A general association with genetic and therapeutic implications. *Brain* Jun 1987; 110 (Pt 3): 631–648.
- [9] van Dijk G. P., van der Kooi E., Behin A., et al.: High prevalence of incomplete right bundle branch block in facioscapulohumeral muscular dystrophy without cardiac symptoms. *Funct Neurol* 2014; 29(3): 159–165.
- [10] Groh, W. J.: Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012; 9(11): 1890–1895.
- [11] Shen E. N., Madsen T.: Facioscapulohumeral muscular dystrophy and recurrent pacemaker lead dislodgement. *Am Heart J* 1991; 122(4 Pt 1): 1167–1169.
- [12] Tawil R., Kissel J. T., Heatwole C., et al.: 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(4): 357–364.
- [13] Mul K., Padberg G. W., Voermans N. C.: Facioscapulohumeral muscular dystrophy as a genetic cause of pectus excavatum. *Eur J Med Genet* 2015; 58(4): 203–204.
- [14] Wohlgemuth M., de Swart B. J., Kalf J. G., et al.: Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2006; 66(12): 1926–1928.
- [15] Bindoff L. A., Mjellum N., Sommerfelt K., et al.: Severe facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with Coats' disease and mental retardation. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(9–10): 559–563.
- [16] Mul K., Lassche S., Voermans N. C., et al.: What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Pract Neurol* 2016, pii: practneurol-2015-001353. doi: 10.1136/practneurol-2015-001353.
- [17] Dorobek M., Szmidt-Sałkowska E., Rowińska-Marcińska K., et al.: Relationships between clinical data and quantitative EMG findings in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47(1): 8–17.
- [18] Fitzsimons R. B.: Retinal vascular disease and the pathogenesis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. A signalling message from Wnt? *Neuromuscul Disord* 2011; 21(4): 263–271.
- [19] Dahlqvist J. R., Vissing C. R., Thomsen C., et al.: Severe paraspinal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2014; 83(13): 1178–1183.
- [20] Rijken N. H., van Engelen B. G., de Rooy J. W., et al.: Trunk muscle involvement is most critical for the loss of balance control in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clin Biomech* 2014; 29(8): 855–860.
- [21] Tasca G., Monforte M., Ottaviani P., et al.: Magnetic Resonance Imaging in a Large Cohort of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Patients: Pattern Refinement and Implications for Clinical Trials. *Ann Neurol* 2016, doi: 10.1002/ana.24640.
- [22] Lemmers R. J., Wohlgemuth M., van der Gaag K. J., et al.: Specific sequence variations within the 4q35 region are associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2007; 81(5): 884–894.
- [23] Gaillard M. C., Roche S., Dion C., et al.: Differential DNA methylation of the D4Z4 repeat in patients with FSHD and asymptomatic carriers. *Neurology* 2014; 83(8): 733–742.
- [24] Lemmers R. J., van der Vliet P. J., Klooster R., et al.: A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science* 2010; 329(5999): 1650–1653.
- [25] Lemmers R. J., O'Shea S., Padberg G. W., et al.: Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(5): 463–470.
- [26] Sacconi S., Lemmers R. J., Balog J., et al.: The FSHD2 gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1. *Am J Hum Genet* 2013; 93(4): 744–751.
- [27] Tawil R., Forrester J., Griggs R. C., et al.: Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The FSH-DY Group. *Ann Neurol* 1996; 39(6): 744–748.
- [28] Zatz M., Marie S. K., Cerqueira A., et al.: The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet* 1998; 77(2): 155–161.
- [29] Flanigan K. M., Coffeen C. M., Sexton L., et al.: Genetic characterization of a large, historically significant Utah kindred with facioscapulohumeral dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2001; 11(6-7): 525–529.
- [30] Passerieux E., Hayot M., Jaussent A., et al.: Effects of vitamin C, vitamin E, zinc gluconate, and selenomethionine supplementation on muscle function and oxidative stress biomarkers in patients with facioscapulohumeral dystrophy: A double-blind randomized controlled clinical trial *Free Radic Biol Med* 2015; 81:158–69.
- [31] Voet N., Bleijenberg G., Hendriks J., et al.: Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology* 2014; 83(21): 1914–1922.
- [32] Tawil R., van der Maarel S. M., Tapscott S. J.: Facioscapulohumeral dystrophy: the path to consensus on pathophysiology. *Skelet Muscle* 2014; 4: 12.

Correspondence:

Karolina Aragon-Gawińska, Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa, e-mail: karolina.gawinska@gmail.com