

Facio-skapulo-humerálna svalová dystrofia (FSHD) – etiopatogenéza, diagnostika, súbor pacientov v SR

Ivan Martinka¹, Peter Špalek¹, Lenka Fajkusová²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika UN Bratislava – Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava

²Sekce vrozených genetických chorob, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Česká republika

Facio-skapulo-humerálna svalová dystrofia (FSHD) je autozomálne dedičné ochorenie charakterizované v typických prípadoch pomaly progredujúcou svalovou slabosťou predovšetkým mimického, periskapulárneho, ramenného svalstva a v menšej miere aj distálneho a proximálneho svalstva dolných končatín. Typicky sa manifestuje v adolescentnom veku, ale môže vzniknúť v ktoromkoľvek veku. Pri infantilných a juvenilných formách sú často prítomné aj extramuskulárne prejavy. Etiopatogeneticky je ochorenie spôsobené patologickou reaktíváciou transkripčných faktorov (najmä DUX4) lokalizovaných v subtelomerickej oblasti 4. chromozómu (4q35). Na základe molekulárno-genetickej podstaty ochorenia rozlišujeme 2 formy: FSHD 1 a FSHD 2. U FSHD1, ktorá tvorí 95 % prípadov, zisťujeme patologicky skrátený počet repetícií fragmentu D4Z4 v oblasti 4q35. Pri FSHD2 je počet repetícií normálny, zisťujú sa mutácie rôznych génov (SMCHD1, DNMT3B) zodpovedných za reguláciu aktivity transkripčných faktorov v oblasti 4q35.

V našej práci popisujeme etiopatogenézu, klinický obraz a diagnostiku FSHD. Ďalej uvádzame základné epidemiologické, klinické a laboratórne údaje zo súboru 30 pacientov s FSHD v Slovenskej republike.

KLúčové slová: facio-skapulo-humerálna svalová dystrofia (FSHD) 1 a 2, etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika, FSHD v SR

Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy (FSHD) - etiopathogenesis, diagnostics, a cohort of 30 patients in Slovakia

Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy (FSHD) is an autosomal hereditary disease characterized in a typical manner by slowly progressing muscle weakness, especially affecting the mimic, periscapular, shoulder muscles as well as to a lesser extent the distal and proximal muscles of the lower extremities. Typically, it manifests itself in adolescent age, but can occur at any age. Extramuscular manifestations are common in infantile and juvenile forms. Etiopathogenetically, the disease is caused by pathological reactivation of transcription factors (especially DUX4) located in the subtelomeric region of the 4th chromosome (4q35). Based on the molecular genetic nature of the disease, we distinguish 2 forms: FSHD 1 and FSHD 2. For FSHD1, which accounts for 95% of cases, we find pathologically reduced number of repeats of the D4Z4 fragment in the 4q35 region. In FSHD2, the number of repeats is normal, mutations of different genes (SMCHD1, DNMT3B) responsible for regulating transcription factor activity in the 4q35 region are detected. In our paper we describe etiopathogenesis, clinical picture and diagnosis of FSHD. We report epidemiological, clinical and laboratory data of 30 patients with FSHD diagnosed in the Slovak Republic.

Keywords: facio-scapulo-humeral muscular dystrophy (FSHD) 1 and 2, etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, FSHD in Slovakia

Neurológia 2019; 14 (2): 57-61

Úvod

Facio-skapulo-humerálna svalová dystrofia (FSHD, m. Landouzy – Dejerin) je geneticky podmienené svalové ochorenie fenotypovo charakterizované progredujúcou svalovou slabosťou a atrofizáciou predilekčne mimického svalstva, periskapulárneho svalstva a svalstva ramien. Z charakteristického fenotypu pochádza aj názov používaný pre túto formu svalovej dystrofie. V súčasnosti rozlišujeme 2 typy FSHD, ktoré sa manifestujú veľmi podobným klinickým fenotypom.

Etiopatogenéza

FSHD typ 1 tvorí asi 95 % prípadov⁽¹⁾. Pri FSHD 1 je prítomná redukcia veľkosti DNA fragmentu v subtelomerickej oblasti 4. chromozómu (4q35)⁽²⁾. Tento fragment je označovaný ako D4Z4. Táto oblasť genómu je tvorená variabilným počtom repetícií DNA s dĺžkou 3,3 kb². Normálny počet repetícií je 11-100, skrátený fragment u FSHD 1 obsahuje 1-10 repetícií⁽²⁾. V populácii existujú 2 alelické varianty subtelomerickej oblasti chromozómu 4q- 4q A a 4qB, ktorých distribúcia v populácii je približne

50 %⁽²⁾. Rozvoj FSHD 1 sa výlučne spája s variantom 4qA. Na rozvoj choroby je nutná minimálne 1 kópia skráteného fragmentu D4Z4. Penetrancia nie je úplná, nakoľko sa môže v populácii vyskytovať mozaicizmus (populácie buniek s normálnou dĺžkou repetícií D4Z4 a buniek so skráteným fragmentom – rozvoj ochorenia závisí od zastúpenia týchto populácií)⁽²⁾. U 70–90 % pacientov s FSHD 1 sa vyskytuje autozomálne dominantný typ dedičnosti v rodine, v ostatných prípadoch ide o sporadický výskyt¹. Pri FSHD 1 nebol identifikovaný presný gén, ktorý ochorenie spôsobuje. Vplyvom skrátenia sekvencie D4Z4 dochádza k viacerým zmenám DNA v subtelomerickú oblasti chromozómu 4 (zmena štruktúry chromatinu, zmena úrovne metylácie), ktoré ovplyvňujú aktivitu génov obsiahnutých v oblasti D4Z4^(3,4). Vplyvom skrátenia fragmentu pravdepodobne dochádza k reaktivácii niektorých génov, ktoré majú význam len počas ontogenézy a počas života je ich transkripčná aktivita inhibovaná – predovšetkým DUX 4 a pravdepodobne aj ďalšie gény v lokalite 4q35 (ANT1, FRG1, FRG2)⁽³⁾. Vplyvom patologickej reaktivácie týchto génov v svalových vláknach a fakultatívne aj v ďalších tkanivách dochádza k rozvoju klinických príznakov FSHM.

Asi u 5 % pacientov s rovnakým fenotypom ako FSHD1 nie je prítomné patologické skrátenie subtelomerického úseku 4 q chromozómu. U týchto pacientov sa zistili mutácie génov (SMCHD1, DNMT3B), ktorých úlohou je tlmieť aktivitu rozsiahlych oblastí genómu vrátane D4Z4. Vplyvom týchto mutácií opäť dochádza k reaktivácii DUX 4 a ďalších transkripčných faktorov v oblasti D4Z4. Tento typ FSHD sa označuje ako FSHD 2⁽⁴⁾. Rovnako ako FSHD 1 je aj FSHD 2 spájaná výlučne s alelickým variantom 4qA⁽³⁾.

Epidemiológia

Prevalencia ochorenia je 1–5 prípadov na 100 000 obyvateľov^(1,5). Je to tretia najčastejšia svalová dystrofia po Duchennevej/Beckerovej svalovej dystrofii a myotonickéj dystrofii. Muži sú častejšie symptomatickí ako ženy, asymptomatické prípady sú však častejšie u žien^(1,5).

Klinický obraz

Klinická manifestácia FSHD 1 a 2 je veľmi podobná, fenotypovo sú prakticky neodlíšiteľné. Pre FSHD je však typická výrazná fenotypová variabilita. Klinický obraz kolíše od asymptomatických nosičov až po závažnú svalovú slabosť limitujúcu motorické aktivity v bežnom živote⁽⁶⁾. Veľkosť delécie fragmentu D4Z4 koreluje so závažnosťou klinických príznakov, rýchlosťou progresie a vekom vzniku ochorenia⁽⁷⁾.

Prvé klinické príznaky FSHD sa najčastejšie manifestujú medzi 15. – 20. rokom života. Ochorenie však môže vzniknúť v prvých rokoch života a až do veku 70 rokov⁽⁷⁾. Pri infantilnej FSHD vznikajú prvé príznaky ochorenia pred 2. rokom života, pri tzv. early-onset FSHD sa prejavuje slabosť mimických svalov pred 5. rokom a slabosť svalov ramenného pletenca pred 10. rokom⁽⁸⁾.

Čím je vek pri vzniku ochorenia vyšší, tým je intenzita klinických príznakov obvykle menej výrazná a rýchlosť progresie pomalšia. Pri typickej FSHD je rozvoj príznakov pomalý, plazivý, pacienti často vnímajú svoje ťažkosti ako limitujúce až po viacerých rokoch priebehu ochorenia⁽⁶⁾. Pre zriedkavé early-onset formy FSHD je typická výrazná generalizovaná svalová slabosť a rýchla progresia príznakov⁽⁹⁾. Asi 40 % týchto pacientov vyžaduje invalidný vozík po priemerne 17-ročnom trvaní ochorenia.

Obrázok 1. Obojstranné a asymetrické postihnutie mimického svalstva, zreteľne viazne cerenie, výraznejšie vpravo.



Pre FSHD je charakteristické veľmi časté **asymetrické postihnutie**, čím sa výrazne líši od iných foriem svalových dystrofií⁽⁶⁾. V typických prípadoch sa postihnutie kostrového svalstva pri FSHD šíri kraniokaudálnym smerom. Iničiálnym príznakom býva často **chabosť mimického svalstva** (m. orbicularis oculi, m. orbicularis oris, m. zygomaticus) – pacienti majú ťažkosti písať, piť cez slamku, fúkať, mierne problémy s labiálnymi hláskami⁽⁶⁾. Na **obrázku 1** sa prejavuje slabosť mimického svalstva asymetrickým oslabením cerenia ústnych kútikov, vpravo je oslabenie výraznejšie. Ďalšími včasnými prejavmi býva **slabosť a atrofizácia periskapulárneho svalstva** (m. latissimus dorsi, m. trapezius, m. romboides, m. serratus anterior), výsledkom býva **oslabená fixácia skapuly prejavujúca sa odstávajúcimi lopatkami a laterálnym uložením lopatiek**⁽⁶⁾ (**obrázok 2 a 3**). **Slabosť trupového svalstva** býva tiež včasným príznakom, dolné abdominálne svaly bývajú väčšinou viac postihnuté ako horné. Fakultatívne býva prítomný Beevorov príznak – pohyb pupka nahor pri flexii krku⁽⁶⁾. V ďalšom priebehu ochorenia sa pridružuje **slabosť a atrofizácia svalov ramena**, pacienti majú ťažkosti s eleváciou HK nad hlavu (**obrázok 3**). Najvýraznejšie býva postihnutý m. biceps brachii, m. deltoideus býva ušetrený⁽⁶⁾. U väčšiny pacientov sa manifestuje **slabosť anterokrurálneho svalstva dolných končatín** prejavujúca sa oslabením dorzálnnej flexie nôh a prstov a sťaženým postojom na päťkách⁽⁶⁾. Lýtkové svalstvo býva typicky ušetrené. **Slabosť svalov panvového pletenca a proximálneho svalstva DKK** sa rozvíja v neskoršom štádiu ochorenia, a až u 50 % pacientov bývajú tieto svalové skupiny ušetrené⁽⁶⁾. Pri postihnutí svalov panvového pletenca je pozitívny Trendelenburgov príznak (**obrázok 4**). Pri stoji na jednej DK dochádza kontralaterálne k poklesu panvy v dôsledku slabosti svalstva panvového pletenca. U zdravého jedinca dochádza pri stoji na jednej DK kontralaterálne k zdvihnutiu panvy.

Fakultatívne môžu byť postihnuté extenzory šije, extenzory predlaktia, svalstvo ruky⁽⁶⁾. Faryngeálne, okohybné a respiračné svalstvo pri FSHD nebýva postihnuté, resp. len výnimočne⁽⁶⁾.

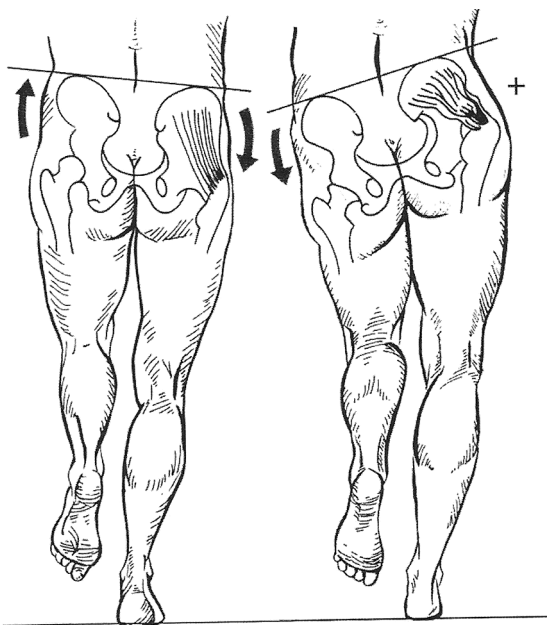
Obrázok 2. Slabosť a atrofizácia periskapulárneho svalstva (m. latissimus dorsi, m. trapezius, m. romboides, m. serratus anterior) – výrazne odstavajúce lopatky a laterálne uloženie lopatiek. Nález je asymetrický, akcentovaný vpravo.



Obrázok 3. Slabosť a atrofizácia periskapulárneho svalstva – výrazne odstavajúce lopatky. Slabosť a atrofizácia svalov ramena – obmedzená elevácia HK nad hlavu.



Obrázok 4. Vľavo negatívny Trendelenburgov príznak – normálny nález, pri stojí na pravej DK dochádza vľavo k zdvihnutiu panvy. Vpravo pozitívny Trendelenburgov príznak – pokles panvy vľavo pri stojí na pravej DK v dôsledku slabosti svalstva panvového pletenca.



V dôsledku výrazného postihnutia svalstva sa pri early-onset formách FSHD vyskytujú výrazné muskuloskeletálne deformity – kyfioskolióza, lumbálna hyperlordóza, pectus excavatum⁽⁹⁾.

U pacientov s FSHD sa môžu vyskytnúť aj rôzne atypické fenotypy⁽⁶⁾:

- Skapulohumerálna dystrofia (SHD – bez postihnutia mimického svalstva („facial sparing“).
- FSHD s chronickou progresívnou externou oftalmoplégiou (CPEO).
- Limb-girdle muscular dystrophy syndrome – predilekčné postihnutie pletencov dolných končatín.
- Distálna myopatia.
- Asymetrická brachiálna slabosť.

Okrem svalových prejavov sa vyskytujú pri FSHD aj extramuskulárne prejavy, ktoré sa vyskytujú pri early-onset formách FSHD⁽¹⁰⁾:

- Strata sluchu pre vysoké frekvencie (75 %).
- **Retinálna vaskulopatia** s teleangiektáziami exsudáciou, odlúčením sietnice (60 %).
- **Arytmie:** SVT, AV blokáda, EKG abnormality (5 %).
- Poruchy dýchania v spánku (39 %): spánkové apnoe, desaturácia spojená s REM spánkom.
- Reštrikčná ventilačná porucha (1 %).
- Epilepsia.
- Porucha psychomotorického vývoja.

Diagnostika

V typických prípadoch, ktoré tvoria viac ako 80 %, sa dá diagnóza FSHD predpokladať už na základe klinického obrazu (postihnutie mimických svalov, svalov ramenného pletenca a ramien, peroneálnych svalov, asymetria) a pozitívnej rodinnej anamnézy⁽¹¹⁾. Vylučujúcimi kritériami pre FSHD sú bulbárne postihnutie, svalové kontraktúry, kožné príznaky, kardiomyopatia, senzitivné príznaky a prejavy myotónie (klinické a elektrofyziológické)⁽¹¹⁾.

Laboratórny skrining

V laboratórnom skriningu sa u väčšiny pacientov zisťuje ľahká elevácia hladiny kreatínkinázy (CK), a to do 5-násobku hornej hranice normy. U niektorých pacientov však môže byť hladina CK v sére v norme⁽¹¹⁾.

Elektromyografia (EMG)

Zisťuje sa myogénny nález z postihnutých svalov, niekedy môže ísť o nešpecifické a nevýrazné patologické zmeny. Pri voľbe málo postihnutých svalových skupín môže byť EMG nález aj normálny⁽¹¹⁾.

Svalová biopsia

Histopatologický obraz: zisťujú sa nešpecifické degeneratívno-dystrofické zmeny svalových vlákien (kolísanie veľkosti vlákien, angulárne vlákna, ojedinelé nekrotické vlákna, internalizácia jadier). Až u 75 % pacientov sa zisťuje reaktívny zápalový

infiltrát endomyziálne aj perivaskulárne. Na základe tohto nálezu bývala FSHD v minulosti niekedy chybné diagnostikovaná ako polymyozitída. Svalová biopsia pre definitívne stanovenie diagnózy FSHD nie je potrebná⁽¹¹⁾.

Molekulárno-genetické vyšetrenie

Definitívne sa FSHD potvrdí molekulárno-genetickým vyšetrením. Pri klasickom molekulárno-genetickom vyšetrení sa štandardným štiepením DNA získavajú tzv. EcoRI fragmenty, ktoré zodpovedajú počtu repetícií D4Z4. U zdravých jedincov sa zisťuje veľkosť EcoRI fragmentu 35-300 kb⁽¹¹⁾. U pacientov s FSHD je veľkosť fragmentu menšia ako 35 kb. Nutnou súčasťou vyšetrenia je aj stanovenie alelického variantu 4q, nakoľko s rozvojom FSHD 1 a 2 je spojený len variant typu 4qA⁽¹¹⁾. Molekulárno-genetické vyšetrenie komplikuje viacero faktorov. Sú to somatické mozaiky a aj fakt, že takmer identická sekvencia ako D4Z4 sa nachádza aj v subtelomerickú oblasti chromozómu 10. Medzi chromozómami 4 a 10 môže dochádzať k prestavbám, čo diagnostiku sťažuje⁽¹¹⁾.

Pri FSHD 2 je veľkosť EcoRI fragmentu normálna. Keď pretrváva klinické podozrenie na FSHD a alelický variant je 4qA, ďalším krokom v diagnostike je vyšetrenie génov SMCHD1 a DNMT3B.

Liečba

Kauzálna liečba FSHD zatiaľ neexistuje⁽¹¹⁾. V minulosti (pred érou molekulárno-genetickej diagnostiky) boli často na základe nálezu pomerne výrazného (reaktívneho) zápalového infiltrátu v bioptickej vzorke svalu ordinované kortikoidy. Ich efekt bol vždy len parciálny, nevýrazný a krátkodobý⁽¹¹⁾.

Pri klinicky ťažkých formách FSHD sa využívajú ortotické pomôcky (napr. členok-noha ortéza pri výraznej slabosti distálnych svalov dolných končatín)⁽¹²⁾ alebo chirurgická fixácia skapuly (skapulodéza, skapuloplexia), ktorou sa zlepšuje funkčný rozsah pohybov v ramennom kĺbe⁽¹³⁾. Súčasťou terapie je rehabilitácia a aeróbný tréning⁽¹⁴⁾.

Prognóza

Prognóza FSHD je podstatne lepšia v porovnaní s inými formami svalových dystrofií. FSHD pacientov len zriedkavo zneschopňuje v lokomocii a v bežných denných motorických aktivitách. V pokročilejšom štádiu vyžaduje invalidný vozík len asi 10 % pacientov, ktorí majú výraznejší stupeň skrátenia repetícií D4Z4⁷. FSHD obvykle neskracuje strednú dĺžku života.

Súbor pacientov

V Centre pre neuromuskulárne ochorenia, UN Bratislava, sme diagnostikovali a dispenzarizujeme 30 pacientov s FSHD 1. Z 30 pacientov je 16 žien (53,3%) a 14 mužov (46,7 %). U všetkých 30 pacientov sa potvrdil patologický počet repetícií D4Z4. V SR sme zatiaľ výskyt FSHD 2 nezistili. U 17 pacientov (56,7 %) bola pozitívna rodinná anamnéza. V rodinách našich 30 dispenzarizovaných pacientov sa na základe detailného rozboru zistil výskyt progredujúcej svalovej slabosti a atrofií u ďalších 25 pacientov (16 mužov, 9 žien). Títo pacienti však neboli nikdy detailne vyšetrení a diagnostikovaní. Na základe molekulárno-genetickej diagnostiky a genealogickej anamnézy má 23 (76,7 %) pacientov FSHD s autozómovo dominantným typom dedičnosti a 7 (23,3 %) pacientov sporadickú formu. Vek pri vzniku ochorenia sa v našom súbore rôzni, pohybuje sa od 8 do 59 rokov.

Early-onset FSHD sa v našom súbore nevyskytla. Prvé príznaky FSHD sa v našom súbore pacientov najčastejšie objavili vo veku 15–19 rokov u 15 pacientov (50 %). Medián veku pri vzniku FSHD je v našom súbore 18 rokov.

Pri klinickom vyšetrení sa manifestná slabosť mimického svalstva zistila u 24 pacientov (80,0 %), slabosť a atrofie periskapulárneho svalstva u všetkých 30 pacientov, slabosť a hypotrofia ramenných svalov u 29 pacientov (96,7 %), slabosť anterokrurálneho svalstva u 21 pacientov (70,0 %), slabosť proximálneho svalstva dolných končatín u 19 pacientov (63,3 %). 6 pacientov (20,0 %) má závažný stupeň svalovej slabosti vyžadujúci pri chôdzi pomôcku, jedna pacientka používa invalidný vozík. Extramuskulárne prejavy FSHD sme v našom súbore pacientov nezistili.

V laboratórnom skríningu sa elevácia kreatínkinázy (CK) zistila u 28 pacientov (93,3 %), hladiny CK sa pohybovali v rozmedzí od 2,93 do 29,6 ukat/l. U 2 (6,7 %) pacientov sa zistili normálne hladiny CK. U všetkých pacientov sa zistil myogénny nález v natívnej EMG.

Diskusia

V našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia sme definitívnu diagnózu FSHD molekulárno-genetickým vyšetrením potvrdili u 30 pacientov. Na základe výsledkov molekulárno-genetickej diagnostiky a po zohľadnení údajov z genealogickej anamnézy má 23 (76,7 %) pacientov FSHD s autozómovo dominantným typom dedičnosti a 7 (23,3 %) pacientov sporadickú formu. Na rozdiel od literárnych údajov sme FSHD o niečo častejšie diagnostikovali u žien (16-krát) ako u mužov (14-krát)⁽¹¹⁾. Genealogickou anamnézou sme však zistili, že v postihnutých rodinách sa vyskytlo ďalších 25 jedincov (16 mužov, 9 žien) s progredujúcou svalovou slabosťou, ktorí vysoko pravdepodobne tiež mali FSHD. Po zohľadnení genealogických údajov je aj v SR výskyt FSHD mierne častejší u mužov ako u žien.

FSHD2 sme zatiaľ na území SR nezistili. V Centre pre neuromuskulárne ochorenia sme vyšetrovali 3 pacientov, ktorí majú typický klinický fenotyp FSHD, ale molekulárno-genetickým vyšetrením sa FSHD1 u nich nepotvrdila. Všetci 3 pacienti sú aktuálne v diagnostickom procese ohľadom potvrdenia/vyvrátenia supponovanej diagnózy FSHD2 na spolupracujúcom pracovisku – Sekce vrozených genetických chorob, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno.

Presný vznik prvých príznakov FSHD je často ťažko určiť. V zhode s literárnymi údajmi sa FSHD aj na Slovensku manifestuje najčastejšie vo veku 15 – 19 rokov^(5,6,11). Ani u jedného pacienta sme nedietnikovali typickú infantilnú ani early-onset formu FSHD. U 3 pacientov sme zaznamenali vznik FSHD po 30. roku života a u jedného pacienta až v 6. decéniu. Môže ísť o klinické fenotypy s neskorou manifestáciou príznakov. Je však pravdepodobné, že u pacientov išlo o pomalý, pozvoľný vývoj ochorenia s dlhodobou ľahkými klinickými príznakmi, ktoré ich v prvých rokoch ochorenia funkčne neobmedzovali.

V našom súbore sa FSHD manifestovala typickým klinickým fenotypom u všetkých pacientov, ale distribúcia a intenzita svalovej slabosti sa u časti pacientov líšili. V zhode s literárnymi zdrojmi sme zistili slabosť periskapulárneho svalstva u všetkých pacientov, slabosť ramenných svalov, s výnimkou jedného pacienta, u všetkých ostatných pacientov^(5,11). Slabosť mimického svalstva sme zistili u 24 (80 %) pacientov. U niektorých ďalších pacientov bolo diskrétno hraničné postihnutie mimických

svalov vyhodnotených ako normálny klinický nález, v ďalšom priebehu ochorenia sa postihnutie stalo klinicky manifestné. Zistili sme pomerne vysoké postihnutie proximálnych svalov dolných končatín u 19 (63,3 %) pacientov, ale intenzita slabosti v týchto svalových skupinách bola obvykle mierna. Extramuskulárne prejavy FSHD sa v našom súbore nezaznamenali, čo súvisí s faktom, že sme nediagnostikovali žiadne infantilné a early-onset formy FSHD.

Záver

FSHD patrí medzi zriedkavé ochorenia, je však tretou najčastejšou svalovou dystrofiou. Na diagnózu FSHD treba myslieť u každého pacienta s pomaly progredujúcou často asymetrickou slabosťou mimického, periskapulárneho, ramenného, antero-krurálneho svalstva a pozitívnou rodinnou anamnézou s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Pri uvedenom klinickom fenotype je na FSHD potrebné myslieť aj pri negatívnej

rodinnej anamnéze a pri manifestácii vo vyššom veku, keď môže ísť o sporadické formy ochorenia. Diagnózu FSHD definitívne potvrdzuje výsledok molekulárno-genetického vyšetrenia.

Vyhlásenie autorov o bezkonfliktnosti: Nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika UN Bratislava – Ružinov,
Univerzitná nemocnica Bratislava
Ružinovská 6, 821 01 Bratislava
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

Literatúra

1. Deenen JCW, Arnts H, van der Maarel SM, Padberg GM, Verschuuren JJGM, Bakker E et al. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology* 2014; 83: 1056-1069.
2. Lemmers RJLF, van der Vliet PJ, Klooster R, Sacconi S, Camano P, Dauwerse JG et al. A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science* 2010; 329: 1650-1653.
3. Tawil R, van der Maarel SM, Tappscott SJ. Facioscapulohumeral dystrophy: the path to consensus on pathophysiology. *Skelet Muscle* 2014; 4: 12
4. Lemmers RJ, Goeman JJ, van der Vliet PJ, van Nieuwenhuizen MP, Balog J, Vos-Versteeg M et al. Inter-individual differences in CpG methylation at D4Z4 correlate with clinical variability in FSHD1 and FSHD2. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 659-669.
5. Mostacciolo ML, Pastorello E, Vazza G, Miorin M, Angelini C, Tomelleri G et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. *Clin Genet* 2009; 75: 550-555.
6. Mul K, Lassche S, Voermans NC, Padberg GW, Horlings GC, van Engelen BGM. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Pract Neurol* 2016; 16: 201-207.
7. Tawil R, Forrester J, Griggs RC, Mendell J, Kissel J, McDermott M et al. Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The FSHD-DY Group. *Ann Neurol* 1996; 39: 744-748.
8. Brouwer OF, Padberg GW, Wijmenga C, Frants RR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. *Arch Neurol* 1994; 51: 387-394.
9. Klinge L, Eagle M, Haggerty ID, Roberts CE, Straub V, Bushby KM. Severe phenotype in infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 16: 553-558.
10. Goselink RJM, Voermans NC, Okkersen K, Brouwer OF, Padberg GW, Nikolic A et al. Early onset facioscapulohumeral dystrophy – a systematic review using individual patient data. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 1077-1083.
11. Tawil R, Kissel JT, Heatwole Ch, 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: 357-364.
12. Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 601-606.
13. 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; 75: 372-376.
14. Olsen DB; Ørngreen MC; Vissing J. Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2005; 64(6): 1064-1066