

# Facioscapulohumerale spierdystrofie

Facioscapulohumerale spierdystrofie wordt klinisch voornamelijk gekarakteriseerd door progressieve verzwakking van de spieren van het aangezicht, de schouder en de bovenarm. Het is een erfelijke aandoening met autosomaal dominante overerving die wordt veroorzaakt door de verkorting van een gerepeteerd stuk DNA in het uiteinde van de lange arm van chromosoom 4. Deze verkorting veroorzaakt een verandering van de chromatinestructuur en als gevolg daarvan waarschijnlijk deregulatie van 1 of meer genen. Een mondzorgverlener kan een belangrijke alarmerende functie hebben in het vroeg opsporen van patiënten met facioscapulohumerale spierdystrofie omdat de vaak asymmetrische aangezichtszwakte veelal het eerste symptoom is. Vanwege de aangezichtszwakte is adequate mondzorg van groot belang.

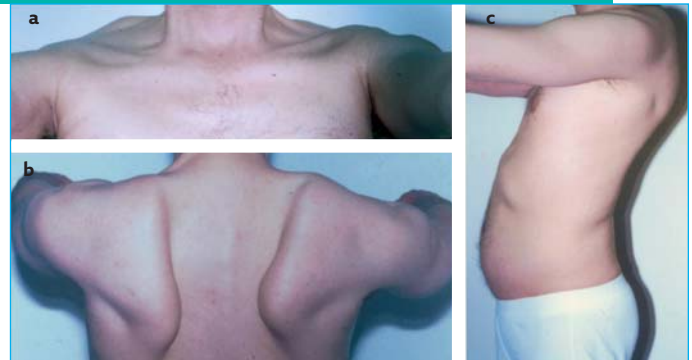
Wilbers J, Frants RR, Engelen BGM van, Padberg GW, Maarel SM van der. Facioscapulohumerale spierdystrofie  
*Ned Tijdschr Tandheelkd* 2010; 117: 11-14

## Inleiding

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD), ook wel ziekte van Landouzy-Déjérine genoemd, is een zeldzame spierziekte die bij ongeveer 900 mensen in Nederland voorkomt. De autosomaal dominant overervende ziekte veroorzaakt vooral progressieve verzwakking van de spieren van het aangezicht, de schouder en de bovenarm en kent een complexe genetische oorzaak. FSHD is met een prevalentie van 1 op 20.000 de derde meest voorkomende vorm van spierdystrofie na myotone dystrofie en de dystrofinopathieën, zoals Duchenne- en Becker-spierdystrofie (Benatar, 2006; Tawil en Van der Maarel, 2006). Hoewel zwakte van de faciale spieren een van de meest karakteristieke kenmerken is, is dit slechts zelden een door patiënten actief gerapporteerd probleem. Toch kunnen juist mondzorgverleners in een vroeg stadium de ziekte herkennen aan deze (asymptomatische) asymmetrische aangezichtszwakte. Daarnaast hebben mondzorgverleners voor deze patiënten een belangrijke taak bij het ondersteunen van de mondverzorging die gecompliceerd wordt door de manuele beperkingen. In dit artikel wordt ingegaan op de klinische verschijnselen, de diagnose, de prognose en hun relevantie voor mondzorgverleners, op de genetische aspecten en op de processen die mogelijk ten grondslag liggen aan de ziekte.

## Klinisch beeld

FSHD heeft een breed fenotype waarbij de mate, de verdeling en de progressie van spierzwakte van patiënt tot patiënt kan verschillen. De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte zich presenteert, is voor vrouwen en mannen respectievelijk 20 en 16 jaar (Padberg, 2004). Het meest frequent voorkomen-



Afb. 1. Klinische presentatie van FSHD. Scapula alata zichtbaar tussen schouder en hals, zelfs in voor-achterwaartse richting (a). Scapula alata beiderzijds met onvermogen tot volledig heffen van de armen (b). Onvermogen tot volledig heffen van de armen en slappe buikmusculatuur (c).

de beginsymptoom is een veelal asymptomatische zwakte van de aangezichtsspieren (Benatar, 2006; Tawil en Van der Maarel, 2006). Tevens zijn vroeg in het beloop de scapulaire fixatoren, de musculus latissimus dorsi en de musculus pectoralis major van de schoudergordel en de buikspieren aangedaan. Daarna volgen de voetextensoren, namelijk de musculus tibialis anterior en de musculi peronei, de proximale armspieren, namelijk de musculus deltoideus, de musculus triceps en de musculus teres major, en de overige spieren van de schoudergordel, de musculus supraspinatus en de musculus infraspinatus (afb. 1) (Benatar, 2006). Ten slotte kan zwakte van de bekkengordel en de nekspieren optreden. Meestal treedt de spierzwakte asymmetrisch op, dit in tegenstelling tot andere spierziekten. Naast deze typische presentatie bestaat er ook een variant waarbij de aangezichts- en schoudermusculatuur gespaard blijven (Tawil en Van der Maarel, 2006). Deze variant heet 'facialsparing scapular myopathy'.

Hoewel FSHD bekend is als een spierziekte zijn er ook geassocieerde extramusculaire uitingsvormen (Benatar, 2006). Van de FSHD-patiënten blijkt 64% gehoorverlies van hoge tonen te hebben en bij 49% worden retinale teleangiectasieën gezien (Padberg et al, 1995). Atriumaritmieën en restrictief respiratoir falen zijn zeldzamer, respectievelijk 5% en 1%.

Samenvattend: een FSHD-patiënt heeft meestal een asymmetrische spierzwakte van vooral aangezichts- en schoudergordelspieren, gevolgd door voetextensorzwakte met een grote intra- en interfamiliaire variabiliteit. De extraoculaire en bulbaire spieren worden gewoonlijk gespaard (tab. 1).



et al, 1992; Van Deutekom et al, 1993). Patiënten met een korte D4Z4-repeat van 1-3 eenheden zijn over het algemeen veel ernstiger aangedaan dan patiënten met 4-10 eenheden. Deze laatste groep vertegenwoordigt dan ook voornamelijk de familiale patiënten.

### Chromatine

DNA bevindt zich niet als een kaal molecuul in de kern van de cel. Om de 2 meter lange DNA-streng in elke celkern met een gemiddelde diameter van 10-20 µm te accommoderen, wordt het DNA verpakt in eiwitten. Deze DNA-eiwitcombinatie heet chromatine. Naast de accommoderende functie heeft chromatine nog een belangrijke rol: het reguleert de toegankelijkheid van het DNA voor genexpressie. Chromatine kan grofweg worden verdeeld in euchromatine en heterochromatine. Euchromatine is open en staat genactiviteit toe, terwijl heterochromatine compact en repressief is. De belangrijkste chromatine-eiwitten zijn de zogenoemde 'core-histonen'. Rondom deze 8 core-histonen windt het DNA zich tot nucleosomen. De staarten van histonen kunnen uitgebreid worden gemodificeerd en deze modificaties reguleren de interactie van het DNA met de histonen en met andere chromatine-eiwitten: zij maken het DNA toegankelijker of minder toegankelijk voor eiwitten die de genexpressie reguleren, zoals transcriptiefactoren. Belangrijke modificaties zijn bijvoorbeeld histonacetylatie en -methylatie. Histonacetylatie wordt vaak aangetroffen in transcriptieel actief DNA, terwijl histonmethylatie vaak in verband wordt gebracht met repressieve DNA-domeinen. Daarnaast kan DNA zelf ook worden gemodificeerd.

Om meer inzicht te krijgen in de chromatinestructuur van het uiteinde van de lange arm van chromosoom 4 van FSHD-patiënten is eerst gekeken naar de DNA-methylatie van de D4Z4-repeat. Deze blijkt gehypomethyleerd te zijn en bevat dus minder methylgroepen dan bij gezonde mensen. Dit voorspelt dat het chromatine op het uiteinde van chromosoom 4 een opener karakter heeft en dus meer transcriptionele activiteit kan toestaan (De Greef et al, 2008). Ook modificaties van de histonstaarten in D4Z4 zijn onderzocht. De histonen in de D4Z4-repeat kennen zowel repressieve als activerende modificaties. De chromosomen van FSHD-patiënten laten specifiek een verlies van repressieve modificaties zien: de structuur is dus meer toegankelijk. Dit fenomeen wordt niet aangetroffen in andere spierziekten en lijkt dus specifiek voor FSHD. Dit suggereert dat in FSHD het uiteinde van chromosoom 4 euchromatischer wordt, hetgeen genexpressie faciliteert (Zeng et al, 2009).

De laatste paar jaren is het steeds duidelijker geworden dat FSHD een chromatineziekte is. Als gevolg van de contractie van de D4Z4-repeat verliest het uiteinde van chromosoom 4 zijn heterochromatische structuur en wordt het opener van structuur (afb. 3). Hoe dit tot spierdystrofie leidt en welke processen en genen daaraan ten grondslag liggen, is op dit moment minder duidelijk en onderwerp van intensief onderzoek.

### Behandeling

Daar de pathofysiologie niet duidelijk is, is geen oorzakelijke behandeling mogelijk, maar bestaat de behandeling uit symptoombestrijding.

#### Pijn

Musculoskeletale pijn treedt frequent op ten gevolge van de houdingsverandering en laxiteit van de gewrichten (Bushby et al, 1998). Deze pijn is meestal gelokaliseerd in de onderrug, de nek of de schouders en reageert slecht op pijnstillers. Sporten in de vorm van zwemmen en/of fysiotherapie kan wellicht voor verlichting zorgen.

#### Vermoeidheid

Van de FSHD-patiënten rapporteert 61% ernstige vermoeidheid (Kalkman et al, 2005). Afname van de spierkracht blijkt een direct negatieve invloed te hebben op de lichamelijke activiteit en dit geeft weer aanleiding tot toename van de vermoeidheidsklachten (Kalkman et al, 2007). Slaapstoornissen blijken een belangrijke voorspellende factor te zijn voor vermoeidheid (Kalkman et al, 2007). Krachttraining blijkt geen positief, maar ook geen negatief effect te hebben (Van der Kooi et al, 2005; Van der Kooi et al, 2007).

#### Vallen

Uit prospectief onderzoek is gebleken dat 30% van de FSHD-patiënten ten minste 1 keer per maand valt, waarbij bijna 70% letsel oploopt (Horlings et al, 2009). De meeste patiënten vallen thuis ten gevolge van intrinsieke (patiëntgerelateerde) oorzaken en meestal voorover. Vandaar dat valpreventie vooral moet bestaan uit aanpassingen in huis.

#### Gehoorverlies

Gehoorverlies wordt regelmatig waargenomen. Bij kinderen kan door gehoorverlies een leerachterstand ontstaan. Onderzoek door een kno-arts, inclusief het maken van een audiogram, is dan ook van belang. Bij volwassenen is het verlies van de hoogfrequente geluiden daarentegen meestal asymptomatisch (Benatar, 2006).

#### Retinale teleangiëctasieën

Onbehandelde retinale teleangiëctasieën leiden in 1% van de gevallen tot onherstelbare blindheid. Periodiek onderzoek en zonodig behandeling door een oogarts kan dit voorkomen (Benatar, 2006).

#### Klapvoet

Zwakte van de voetheffers kan een klapvoet veroorzaken. Een revalidatiearts kan dit ondersteunen met behulp van een orthese.

#### Respiratoir falen

Bij 1% van de FSHD-patiënten zijn de ademhalingsspieren aangetast, met nachtelijke desaturaties tot gevolg. Ernstige spierzwakte, rolstoelafhankelijkheid en kyfosciose zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van respiratoir falen (Wohlgemuth et al, 2004). Regelmatig longfunctieon-

derzoek kan patiënten opsporen die baat kunnen hebben bij apparatuur voor nachtelijke ondersteuning van de ademhaling.

Een revalidatiearts heeft een centrale rol in de multidisciplinaire behandeling. De rol van oefeningen gericht op het verbeteren of behouden van kracht blijft echter controversieel vanwege de angst voor overmatige spierbelasting met dientengevolge juist toename van krachtsverlies. Hiernaar is nog nauwelijks goed gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek verricht. In het algemeen wordt patiënten aangeraden een lichamelijke zo actief mogelijk leven te leiden. Aërobe training is niet schadelijk en heeft mogelijk een positief effect op het algemeen dagelijks functioneren en daarom wordt aërobe training met een lage intensiteit aanbevolen (Pandya et al, 2008).

Chirurgische scapulothoracale fixatie lijkt effectief, maar heeft als nadeel een definitieve immobilisatie. Wetenschappelijk bewijs voor het effect van deze behandeling ontbreekt nog (Benatar, 2006).

Er is geen wetenschappelijk bewijs voor een positief korte- of langetermijneffect van medicatie met corticosteroiden en  $\beta$ 2-agonisten. Het effect van suppletie van creatine is ook nog niet goed genoeg onderzocht.

#### Literatuur

- \* Benatar M. Neuromuscular disease: evidence and analysis in clinical neurology. Totowa: Humana Press Inc., 2006.
- \* Bushby KM, Pollitt C, Johnson MA, Rogers MT, Chinnery PF. Muscle pain as a prominent feature of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): four illustrative case reports. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 574-579.
- \* Deutekom JC van, Wijmenga C, Tienhoven EA van, et al. FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated unit. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 2037-2042.
- \* Greef JC de, Frants RR, Maarel SM van der. Epigenetic mechanisms of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Mutat Res* 2008; 647: 94-102.
- \* Horlings CG, Munneke M, Bickerstaffe A, et al. Epidemiology and pathophysiology of falls in facioscapulohumeral disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1357-1363.
- \* Kalkman JS, Schillings ML, Werf SP van der, et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1406-1409.
- \* Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, Engelen BG van, Bleijenberg G. The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: a longitudinal study. *J Psychosom Res* 2007; 62: 571-579.
- \* Kooi EL van der, Lindeman E, Riphagen I. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003907.
- \* Kooi EL van der, Kalkman JS, Lindeman E, et al. Effects of training and albuterol on pain and fatigue in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol* 2007; 254: 931-940.
- \* Padberg GW, Brouwer OF, Keizer RJW de, et al. On the significance of retinal vascular disease and hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995; 2: S73-S80.
- \* Padberg GW. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: a clinician's experience. In: Upadhyaya M, Cooper DN (eds.). *Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Clinical medicine and molecular cell biology*. Oxon: BIOS Scientific Publishers, 2004.
- \* Pandya S, King WM, Tawil R. Facioscapulohumeral dystrophy. *Phys Ther* 2008; 88: 105-113.
- \* Tawil R, Maarel SM van der. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2006; 34: 1-15.
- \* Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuijl LA, et al. Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nat Genet* 1992; 2: 26-30.
- \* Wohlgenuth M, Kooi EL van der, Kesteren RG van, Maarel SM van der, Padberg GW. Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2004; 63: 176-178.
- \* Zeng W, Greef JC de, Chien R, et al. Specific loss of histone H3 lysine 9 trimethylation and HP1gamma/cohesin binding at D4Z4 repeats is associated with facioscapulohumeral dystrophy (FSHD). *PLoS Genet* 2009; 7: e1000559.

#### Summary

##### Facioscapulohumeral muscular dystrophy

*Facioscapulohumeral muscular dystrophy is clinically mainly characterized by progressive weakness of the facial, shoulder and upper arm muscles. It is an autosomal dominant hereditary disease, caused by a contraction of a repetitive DNA element at the end of the long arm of chromosome 4. This contraction causes the local relaxation of the chromatin structure and likely dysregulation of one or more genes. Oral health care providers can play a significant role in the early recognition, as the often asymmetric facial weakness is frequently the first symptom. Adequate oral health care is needed because of the facial weakness.*

#### Bron

J. Wilbers<sup>1</sup>, R.R. Frants<sup>2</sup>, B.G.M. van Engelen<sup>1</sup>, G.W. Padberg<sup>1</sup>, S.M. van der Maarel<sup>2</sup>

Uit <sup>1</sup>de afdeling Neurologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen en <sup>2</sup>de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum

Datum van acceptatie: 25 november 2009

Adres: prof. dr. ir. S.M. van der Maarel, LUMC, postzone S4-P,

Albinusdreef 2, 2333 AL Leiden

maarel@lumc.nl