

# Veido-mentės-žasto raumenų distrofija: patogenezės, klinikinių simptomų ir gydymo apžvalga

**T. Mikalauskas\***  
**B. Burnytė\*\***

\*Vilniaus universitetas,  
Medicinos fakultetas

\*\*Vilniaus universitetas,  
Medicinos fakultetas,  
Biomedicinos mokslų institutas

**Santrauka.** Veido-mentės-žasto raumenų distrofija – trečia dažniausia raumenų distrofija, kuriai būdingas veido, mentės aplinkos, žasto ir kitų raumenų silpnumas. Taip pat gali būti sutrikdyta akių, klausos, kvėpavimo, širdies ir centrinės nervų sistemos veikla. Liga skirstoma į du tipus: pirmasis tipas pasireiškia 95 % sergančiųjų, antrasis – 5 %. Fenotipiškai jie nesiskiria, abu atsiranda dėl *DUX4* raiškos slopinimo sutrikimo, lemiančio toksinį poveikį griaučių raumenims. Sergant pirmuoju tipu, nustatomas D4Z4 pasikartojimų sumažėjimas, antruoju – epigenetinius reguliatorius koduojančių genų, dažniausiai *SMCHD1*, mutacijos. Per pastaruosius metus pasiektas progresas, aiškinantis ligos patogenezę, klinikinius požymius, ligos progresavimą, tačiau dar nėra specifinio gydymo dėl genų terapijos kūrimo kliūčių. Vis dėlto, palaikomosios priemonės, apimančios kineziterapiją ir ortopedinių priemonių naudojimą, gali padėti pagerinti raumenų funkciją ir judrumą, pristabdyti ligos progresavimą ir kontroliuoti kitus simptomus. Liga gali pasireikšti įvairiai – nuo besimptomės formos iki gyvenimo, priklausant nuo neįgaliojo vežimėlio. Gydytojams svarbu žinoti šį genetinį sutrikimą ir domėtis naujausia informacija, siekiant suteikti pacientams geriausią įmanomą pagalbą.

**Raktažodžiai:** veido-mentės-žasto raumenų distrofija, D4Z4, *DUX4*.

## ĮVADAS

Veido-mentės-žasto raumenų distrofija (VMŽD) paveldima autosominiu dominantiniu būdu ir yra trečia dažniausia pasaulyje raumenų distrofija [1]. Liga gali pasireikšti įvairiame amžiuje, progresavimo greitis yra įvairus, bet paprastai lėtas, o nepriklausomai nuo ligos tipų, kurie skiriasi savo patogeneziniu mechanizmu, įprastai paveikia veido, viršutinių galūnių ir pečių, vėliau – ir apatinių galūnių raumenis [2, 3]. Galimi ir kitų organų sistemų – kvėpavimo, širdies, akių, klausos, centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimai [4]. VMŽD sunkumas varijuoja nuo asimptomės ligos iki sunkių simptomų pasireiškimo, o dalis pacientų, sulaukę 50 metų, tampa priklausomi nuo neįgaliojo vežimėlio [3]. Ligą modifikuojančio gydymo nėra, tačiau daug dėmesio skiriama naujų terapijų kūrimui, o šiuo metu pacientus siekiama gydyti simptomiškai, monitoruoti ligą ir

mažinti jos progresavimą [5]. Šio darbo tikslas – apžvelgti ligos epidemiologiją, genetinius ir epigenetinius veiksnius, ligos klinikinį pasireiškimą ir eigą bei gydymo galimybes.

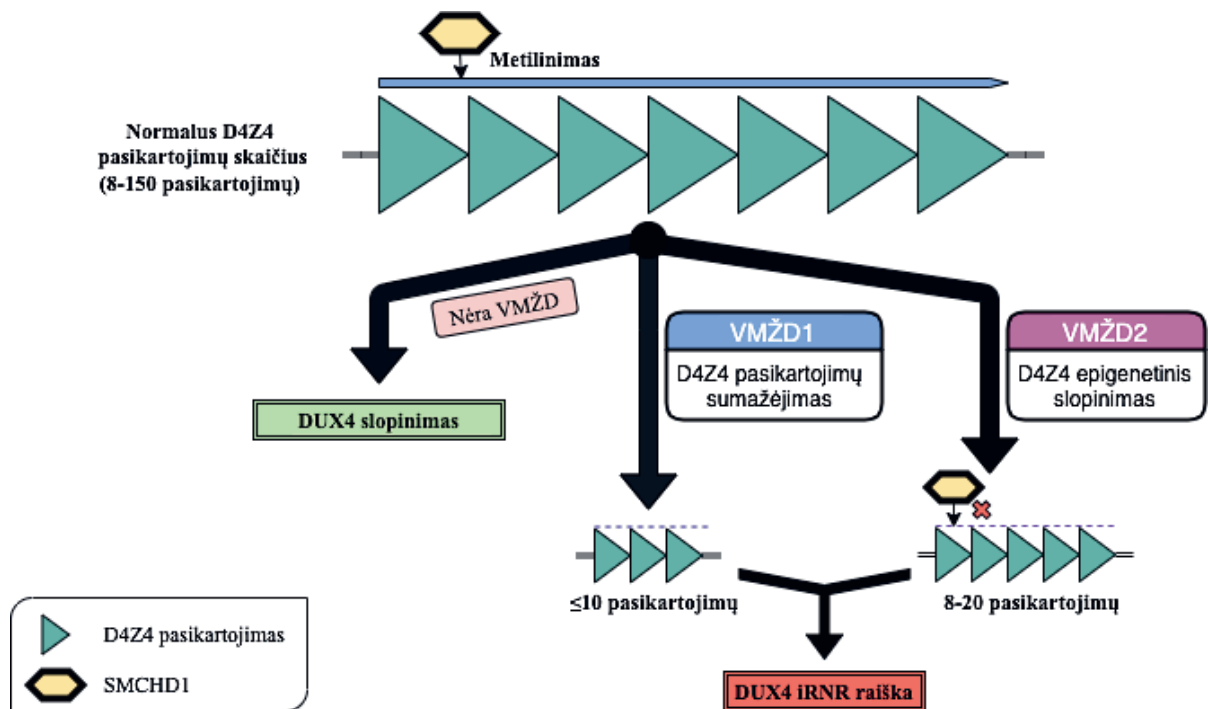
## EPIDEMIOLOGIJA

VMŽD yra trečia dažniausia raumenų distrofija, atveju dažnumu nusileidžianti Duišeno raumenų distrofijai ir miotoninėi distrofijai [6]. Šia liga serga daugiau kaip 800 000 žmonių visame pasaulyje [7]. Ligos paplitimas yra 1:15 000 žmonių, tačiau dėl skirtingo klinikinio pasireiškimo ir iki 20 % besimptomųjų ligonių tikėtina, kad ligos dažnis nėra teisingai įvertintas. Neseniai Nyderlanduose atliktas tyrimas parodė, kad ligos paplitimas yra beveik dvigubai didesnis (1:8 300 žmonių) [6], tad, priklausomai nuo geografinio regiono, VMŽD paveikia maždaug nuo 1:8 000 iki 1:20 000 populiacijos [8]. Ispanijos Navaros regione atliktas paveldimų raumenų ligų paplitimo tyrimas parodė, kad VMŽD vyravimas yra 5,15:100 000, o vyrams pasireiškia du kartus dažniau nei moterims [9]. Amžius, kai pasireiškia liga, yra įvairus – nuo kūdikystės

### Adresas:

Tomas Mikalauskas  
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas  
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius  
El. paštas toasmikalauskas97@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.



1 pav. Neefektyvus *DUX4* slopinimo schema. Adaptuota pagal Lim ir Yokota [1]

Normalus D4Z4 masyvo ilgis yra nuo 8 iki 150 pasikartojimų (pažymėta trikampaiais). Sveikiems žmonėms jis yra hipermetilintas (linija). Normos atveju, kai žmogus neserga VMŽD, *DUX4* raiška yra slopinama. Ligos atvejais D4Z4 pasikartojimų sumažėjimas (VMŽD1) arba epigenetinius reguliatorius koduojančių genų, pavyzdžiui, *SMCHD1*, mutacijos (VMŽD2) sutrikdo *DUX4* slopinimą (punktyrinė linija) ir lemia jo nenormalią raišką griaučių raumenyse.

iki pilnametystės, tačiau daugumai pacientų pasireiškia klasikinis VMŽD fenotipas, prasidedantis antrą ar trečią gyvenimo dešimtmetį [10]. Apskaičiuota, kad 95 % pacientų, kuriems pasireiškia klinikiniai VMŽD simptomai ir požymiai, nustatomas 1 tipo VMŽD (VMŽD1), o likusiems 5 % pacientų – 2 tipo VMŽD (VMŽD2) [6].

## PATOGENEZĖ IR LIGOS MECHANIZMAI

VMŽD mechanizmas yra sudėtingas, o jo patogenezės aspektai išlieka mįslingi. Ligą lemia funkcijos įgijimo mutacijos, atsirandančios dėl neefektyvaus *DUX4* retrogeno slopinimo (1 pav.) [8]. Daugeliu atvejų liga yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu, apie 10 % – *de novo* mutacijos, kurioms būdingas didelis somatinis mozaikiškumas. VMŽD sukelia *DUX4* retrogeno, kuris yra 4-os chromosomos D4Z4 makrosatelito pasikartojimų srityje, raiška [6]. Ankstyvuosiuose embriogenezės etapuose *DUX4* dalyvauja reguliuojant genus, svarbius priešimplantaciniam ir poimplantaciniam vystymuisi [11]. Šio geno raiška vyksta lytinėse ląstelėse, tačiau slopinama somatinėse ląstelėse [6]. VMŽD skirstoma į du tipus, kurių klinikiniai fenotipai beveik nesiskiria. Jie sutampa dėl sumažėjusio *DUX4* transkripcijos slopinimo ir pasikeitusios geno raiškos, kaip bendros pasekmės [8]. *DUX4* slopinimas atsiranda dėl atviros chromatino struktūros, kuris gali susidaryti dėl pasikartojimų skaičiaus sumažėjimo (tokiu atveju nustatomas VMŽD1) arba dėl D4Z4 pakartojimų chromatino

hipometilimo, kuris atsiranda dėl heterozigotinio patogeninio varianto *SMCHD1* gene, dalyvaujančiame chromatino metilime (nustatomas VMŽD2) [6]. *SMCHD1* yra svarbus epigenetinis modifikatorius, kuris dalyvauja slopinant genus, kad būtų užtikrinta normali ląstelių funkcija. *SMCHD1* patogeninis variantas pakeičia jo gebėjimą nutildyti genus ir sukelia VMŽD2 [12]. Rečiau VMŽD2 lemia patogeniniai variantai *DNMT3B* ir *LRIF1* genuose [13]. Dėl to atsiradusi transkripcijos veiksnio *DUX4* ir jo tikslinių genų raiška yra toksiška griaučių raumenims [6]. Nustatyta, kad *DUX4* baltymas pasižymi ląstelių apoptozę skatinančiu poveikiu, taigi taip galima paaiškinti VMŽD sergančių pacientų raumenų silpnumą [14].

### 1 tipo VMŽD

VMŽD1 yra susijęs su daline delecija D4Z4 makrosatelitinių pasikartojimų srityje vienos 4-os chromosomos ilgojo peties subtelomerinėje srityje [13]. D4Z4 pasikartojimų skaičius normalioje populiacijoje šiame pasikartojimų masyve svyruoja nuo 8 iki 150, tačiau asmenims, sergantiems VMŽD1, skaičius sumažėja iki 1–10 pasikartojimų [8, 15]. Pasikartojimų skaičius yra atvirkščiai proporcingas ligos pradžiai ir sunkumui [15].

D4Z4 pasikartojimų sumažėjimas 4-os chromosomos q35 srityje sukelia šios srities hipometilimą ir *DUX4* geno slopinimo sutrikimą somatinėse ląstelėse, esant 4qA haplotipui. Taip yra todėl, kad 4qA haplotipas, o ne 4qB, turi poliadenilimo signalą, kuris stabilizuoja *DUX4* informacinę RNR. 4qA D4Z4 pasikartojimų sumažėjimas

sukelia pakitusią *DUX4* raišką griaučių raumenų ląstelėse, o esant aukštam raiškos lygiui somatinėse ląstelėse *DUX4* sukelia įvairias toksines kaskadas, įskaitant oksidacinį stresą (lipidų peroksidacijos, baltymų karbonilinimo, DNR oksidacijos ir mitochondrijų disfunkcijos lygio padidėjimas), miogenezės slopinimą ir galiausiai lemia miogeninių ląstelių degeneraciją [8, 16, 17].

## 2 tipo VMŽD

Maždaug 5 % VMŽD pacientų priklauso VMŽD2 tipui ir turi papildomą genetinį mechanizmą, kuris lemia polinkį susirgti šia liga [8]. VMŽD2 yra digeninio paveldėjimo liga [15]. Šiam tipui taip pat yra reikalingas 4qA haplotipas, tačiau pacientai neturi delecijos D4Z4 srityje, kuri galėtų paaiškinti nustatytą atvirą chromatiną. Vis dėlto, šie pacientai paprastai turi mažą nepatogeninį D4Z4 pasikartojimų skaičių – 8–20 vienetų [8]. Pasikartojimų sumažėjimas 4-os chromosomos q35 srityje yra susijęs su genų, palaišančių D4Z4 epigenetinį slopinimą, mutacijomis [15]. Daugiau nei 80 % VMŽD2 pacientų nustatomas patogeninis variantas *SMCHD1* gene [13].

## KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

VMŽD paprastai pasireiškia progresuojančiu veido raumenų, mentės stabilizatorių, žasto silpnumu (1 lentelė). Dažnai pasitaiko ir galūnių, pečių juostos, dubens raumenų silpnumas [18], taip pat būdinga ir raumenų asimetrija [19]. Šeiminių atvejų analizė parodė, kad daugiau nei 90 % sergančių asmenų būdingas veido raumenų silpnumas [4]. Daugiau nei 50 % asmenų, sergančių VMŽD, pakitimai nustatomi apie 20-uosius gyvenimo metus [18], tačiau pirmieji simptomai gali pasireikšti nuo gimimo iki 70 metų, o simptomų pasireiškimas gali kisti nuo besimptomės eigos iki lėtinio kvėpavimo nepakankamumo [4]. Kadangi VMŽD yra lėtai progresuojanti liga, pacientui būna sunku nustatyti tikslų ligos pradžios amžių ir dažnai tai priklauso nuo paciento bei jo šeimos narių prisiminimų [20]. Klasikinė VMŽD progresuoja lėtai, pamažu prasideda raumenų atrofija ir didėja raumenų silpnumas. Ankstyvos pradžios VMŽD, priešingai, yra susijusi su labai mažu D4Z4 pasikartojimų skaičiumi ir sunkesniu ligos fenotipu, įskaitant ankstyvą savarankiško judėjimo praradimą ir ne raumenų simptomus (2 lentelė): tinklainės vaskulopatiją, klausos sutrikimą ir centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimą [19]. Vis dėlto, apie 20–30 % genetiškai patvirtintų atvejų yra besimptomiai, įskaitant abu, VMŽD1 ir VMŽD2, tipus [4].

## RAUMENŲ SILPNUMAS

Raumenų silpnumas prasideda silpnumu veido, mentės ir žasto raumenų grupėse (išskyrus ekstraokulinius ir deltinus raumenis), vėliau progresuoja nuo viršaus į apačią,

t. y. palaipsniui pažeidžiami liemens, dubens ir distaliniai kojų raumenys. Dažniausiai liga progresuoja lėtai, tačiau daugelis sergančiųjų nurodo ligos neaktyvumo (remisijos) periodus, kuriuos keičia greito pablogėjimo periodai [18]. Pažengusiose VMŽD stadijose apie 10–30 % vyresnių nei 50 m. amžiaus pacientų tampa priklausomi nuo neįgaliojo vežimėlio [4].

## Mentė stabilizuojantys raumenys

Dažniausiai pasitaikantis pirmasis požymis yra mentės atloša. Dėl apatinio trapecinio raumens silpnumo, bandant sulenkti ar abdukuoti rankas, mentė būdingai juda į viršų. Pečiai linkę pasvirti į priekį, raktikauliai būna tiesūs, būdinga krūtinės raumenų atrofija [18].

## Veido raumenys

Sergantiems asmenims būdingas veido silpnumas, kuris labiau pasireiškia apatiniuose veido raumenyse nei viršuti-

1 lentelė. Raumenų simptomai, būdingi VMŽD

Mentė stabilizuojantys raumenys	• Mentės atloša (apatinės trapecinio raumens dalies silpnumas)
Veido raumenys	• Sunkumas švilpti, gerti per šiaudelį • Sunkumas smarkiai užmerkti akis, miegojimas atmerktomis akimis • Sumažėjusi veido išraiška (hipomimija), kreiva šypsena
Rankų raumenys	• Dvigalvio žasto raumens silpnumas ir atrofija • Trigalvio žasto raumens silpnumas ir atrofija
Kiti simptomai	• Pilvo atsikišimas, išryškėjusi juosmens lordozė (pilvo raumenų silpnumas) • Beevoro požymis • Šeivinių raumenų silpnumas • Blauzdų hipertrofija • Pėdos nusvirimas

2 lentelė. VMŽD būdingi ne raumenų simptomai

Nespecifiniai simptomai	• Nuovargis • Lėtinis skausmas
Akių sutrikimai	• Tinklainės vaskulopatija • Tinklainės atšoka • Regos nervo atrofija
Klausos sutrikimai	• Neurosensorinis klausos sutrikimas
Kvėpavimo sutrikimai	• Restrikinė plaučių liga • Kvėpavimo nepakankamumas
Širdies veiklos sutrikimai	• Dalinė ir pilna dešimiosios Hiso pluošto kojytės blokada • Prieširdžių tachiaritmija • Kardiomiopatijos
CNS sutrikimai	• Epilepsija • Raidos sutrikimai

niuose. Kai kurie sergantieji nurodo, kad veido raumenų silpnumas pasireiškė anksčiau nei pečių silpnumas [18]. Veido silpnumas paprastai nustatomas apžiūros metu, nes pacientas pats jo nepastebi [21]. Ankstyvieji požymiai dažnai būna sunkumai švilpiant arba miegant iš dalies atmerktomis akimis vaikystėje [18]. Ilgainiui daugumai sergančiųjų pasireiškia akių užmerkimo silpnumas, sumažėjusi veido išraiška, kreiva šypsena, nesugebėjimas švilpti, gerti pro šiaudelį [19]. Sergantieji VMŽD dažnai negali šypsodamiesi pakelti burnos kampučių arba užriesti blakstienų, kai bando tvirtai užmerkti akių vokus. Ekstraokuliniai, akių vokų ir bulbariniai raumenys funkcionuoja normaliai [18].

### Rankų raumenys

Iki vėlyvos ligos stadijos deltiniai raumenys pažeidžiami minimaliai, tačiau dvigalvis žasto raumuo ir trigalvis žasto raumuo pažeidžiami selektyviai, todėl vystosi žasto raumenų atrofija, o dilbio raumenys lieka nepaveikti. Sunkiau sergantiems asmenims silpnumas apima riešo ir pirštų tiesiuosius raumenis [18].

### Kiti raumenys

Dėl pilvo raumenų silpnumo pasireiškia pilvo atsikišimas ir išryškėja juosmens lordozė. Apatiniai pilvo raumenys nusilpsta selektyviai, todėl atsiranda Beevoro požymis, kai bamba pasislenka į viršų sulenkus kaklą gulimoje padėtyje [18].

Buvo aprašyti ir netipiniai požymiai, kai veido raumenys paveikiami minimaliai, būdinga blauzdų hipertrofija, o silpnumas daugiausia būna kojų raumenyse [19]. Kojos būna pažeidžiamos nevienodai, pasireiškia šėvinių raumenų silpnumas su dubens lanko raumenų silpnumu arba be jo, todėl būdingas pėdos nusvirimas [18].

## NE RAUMENŲ IR SISTEMINIAI SIMPTOMAI

Ligoniui lietimui pojūčiai išlieka, tačiau refleksai dažnai susilpnėja, kai refleksas yra susijęs su silpnais raumenimis. Gali pasireikšti retesnės komplikacijos – tinklainės vaskulopatija, kochlearinė disfunkcija, kvėpavimo nepakankamumas, širdies aritmijos, kardiomiopatija, CNS sutrikimai, disfagija, stuburo deformacijos [18, 19, 22]. Tokie papildomi požymiai dažniau būdingi asmenims, kuriems VMŽD pasireiškė anksti. Maždaug 50 % ankstyvosios pradžios VMŽD pacientų nustatomi sisteminiai požymiai. Iš jų maždaug dviem trečdaliams būdingas vienas sisteminis požymis, o vienam trečdaliui – keli sisteminiai požymiai [4]. Kartais šie ne raumenų ligos požymiai gali būti pirminiai nusiskundimai, todėl vaikų neurologams jie yra ypač svarbūs, kaip galimi ankstyvieji VMŽD požymiai. VMŽD sergantiems asmenims taip pat padidėja lėtinio raumenų ir griaučių skausmo bei nuovargio rizika [19].

### Akių sutrikimai

Sergančiųjų VMŽD tinklainės pokyčiai nėra pavojingi gyvybei [23]. Tinklainės vaskulopatija, kuriai būdingas periferinės tinklainės kraujagyslių nepakankamumas, telangiectazinės kraujagyslės ir mikroaneurizmos, fluoresceino angiografijos metodu gali būti nustatyta 40–60 % sergančiųjų [18]. Kūdikiams sudaro maždaug 37 %, t. y. mažiau nei bendrai visiems VMŽD pacientams (50–75 %). Tačiau tikslus tinklainės kraujagyslių anomalijų paplitimas tarp kūdikių gali būti nepakankamai įvertintas, nes tinklainės fluoresceino angiografija vaikams neatliekama. Kitas paaiškinimas gali būti vėlesnė tinklainės anomalijų pradžia [4, 22]. Dažniausiai ši kraujagyslių formavimosi yda yra subklinikinė ir neturi įtakos regėjimui, tačiau yra aprašyti eksudacinės retinopatijos atvejai, kliniškai nesiskiriantys nuo Coats ligos, kuri gali baigtis tinklainės atšoka ir regėjimo praradimu [18]. Dažnai nustatomas keratitas asmenims, kurie miegodami negali visiškai užmerkti vokų [23]. Retai gali pasireikšti regos nervo atrofija [4].

### Klausos sutrikimas

Dažniausias ankstyvos pradžios VMŽD ne raumenų simptomas yra būtent neurosensorinis klausos sutrikimas, kuris pasireiškia 40 % pacientų. Ypač būdingas aukšto dažnio klausos sutrikimas. Pažymėtina, kad apie 7 % ankstyvos pradžios VMŽD sergančių pacientų, atliekant klausos tyrimą, gali būti nustatytas subklinikinis klausos praradimas [4].

### Kvėpavimo nepakankamumas

Kvėpavimo funkcijos sutrikimas ir kvėpavimo raumenų silpnumas pasitaiko gana retai [24]. Taikant spirometrijos metodą, 38 % buvo nustatyta restrikcinė plaučių liga, kurią greičiausiai lėmė iškvėpimo silpnumas [18]. Kvėpavimo nepakankamumas gali pasireikšti mažiau nei 1 % asmenų, sergančių VMŽD, jei raumenų distrofija pažeidžia kvėpavimo raumenis [23]. Taip pat nustatytas ryšys tarp didesnio plaučių funkcijos sutrikimo laipsnio ir ankstyvosios pradžios VMŽD [4].

### Širdies veiklos sutrikimai

Pakitimai elektrokardiografijos tyrime pasireiškia panašiai tiek sergantiems klasikine VMŽD, tiek sergantiems kūdikiams – apie 9 %. Asmenys dažniausiai skundžiasi diskomfortu krūtinėje, o elektrokardiogramoje (EKG) matomi nedideli laidumo sutrikimai, ypač dalinė dešiniojos Hiso pluošto kojytės blokada (HPKB), yra dažniausiai užfiksuoti širdies pažeidimai [22, 23]. Apie 5 % atvejų pastebėtas polinkis į prieširdžių tachiaritmiją, tačiau simptomai pasireiškia retai [18]. Vis dėlto, yra galimybė, kad dalinė HPKB gali progresuoti iki pilnos HPKB, kuri diagnozuota 60 % pacientų, sergančių klasikine VMŽD, kuriems pasireiškė kardiologiniai simptomai [4]. Kardiomiopatijos šiems pacientams nustatomos retai [19].

## CNS sutrikimai

Epilepsija ir raidos sutrikimas buvo pastebėti pacientams, sergantiems ankstyvos pradžios VMŽD, ypač turintiems labai mažą D4Z4 pasikartojimų skaičių (mažiau nei 3), net ir nesant radiologinių pakitimų smegenyse [19, 25]. Tai retas pasireiškimas tarp VMŽD pacientų. Įdomu tai, kad epilepsija pasireiškė 8 % kūdikių, sergančių VMŽD, ir visada su raidos sutrikimu. Retais atvejais epilepsija iš pradžių gali pasireikšti kūdikių spazmais [4, 19]. Taip pat yra aprašyti pavieniai sąsajos su išsėtine skleroze atvejai [25].

## Kiti simptomai

Pacientai, sergantys VMŽD, turi padidėjusią riziką pasireikšti lėtiniam nuovargiui ir raumenų bei griaučių skausmui. Lėtinis skausmas aprašytas net 77 % ligonių [18, 19]. Manoma, kad dažniausias yra kaulų ir raumenų skausmas, nors dėl periodiškai atsirandančių skausmų atvejų galvojama ir apie uždegiminę kilmę [6]. Pastebėta, kad skausmas lokalizuojasi aplink sąnarius, kuriuose pastebimas raumenų silpnumas: pečių, viršutinės nugaros dalies, kelių ir juosmens-kryžmens srityse dėl hiperloдозės. Skausmas taip pat gali atspindėti psichologinės būklės pokyčius [23].

Didelis stuburo deformacijų, ypač juosmens hiperlordozės, paplitimas rodo ankstyvą ašinių raumenų silpnumą. Tai lemia ankstyvas kūdikių, sergančių VMŽD, judėjimo galimybės praradimas. Be to, kvėpavimo sutrikimai yra dažnai susiję su stuburo deformacijomis [4, 22]. Dalis pacientų gali skųstis sunkumu ryti [26].

## GYDYMO METODAI

Nepaisant progreso ligos patofiziologijos tyrimuose, šiuo metu nėra sukurta jokio ligą modifikuojančio VMŽD gydymo [13]. Dabartiniais gydymo metodais, įskaitant kineziterapiją, mažo krūvio fizinius pratimus, skausmo ir nuovargio mažinimą, chirurginį gydymą, ortopedinių priemonių, tokių kaip korsetai, nugaros įtvarai, ir avalynės bei įtvarų, galinčių kompensuoti susilpnėjusius raumenis, naudojimą, siekiama pagerinti pacientų gyvenimo kokybę arba sulėtinti ligos progresavimą (3 lentelė) [5, 13]. Per pastarąjį dešimtmetį pasiektas sutarimas dėl pagrindinės VMŽD priežasties atvėrė duris tikslingam gydymo metodu kurti. Turint aiškų terapinį taikinį, didėja susidomėjimas inovatyvių vaistų VMŽD gydyti kūrimu [3, 6].

## Etiologinis gydymas

Pacientams, sergantiems VMŽD, buvo taikomi įvairūs gydymo metodai, įskaitant albuterolį (beta-2 receptorių agonistą), kreatino monohidrato papildus raumenų darbingumui didinti, ATYR1940, siekiant paveikti T ląstelių aktyvumą audiniuose ir skatinti raumenų regeneraciją, ir antioksidacinių vitaminų bei mineralų papildus (vitaminas C, vitaminas E, cinko gliukonatas ir selenometioninas), tačiau rezultatai buvo nepakankami ir reikšmingo raumenų

funkcijos pagerėjimo nebuvo [5, 13]. Nutrauktas ACE-083, miostatino inhibitoriaus, 2 fazės tyrimas, nes nepasiekta statistiškai reikšmingo funkcinio rodiklio pagerėjimo. Kliniškai patvirtinti p38 inhibitoriai stipriai slopina *DUX4* raišką. Šiuo metu atliekamas vienas 2 fazės tyrimas, kuriame naudojamas losmapimodas (selektyvus p38 / mitogeno aktyvuotos baltymų kinazės inhibitorius) [5, 13].

Šiuo metu mokslininkai daugiausia dėmesio skiria terapinių strategijų, nukreiptų į *DUX4*, kūrimui. Vienas iš būdų – reguliuoti *DUX4* raišką, kad būtų sugrįžta į besimptomę būseną, koreguojant D4Z4 srities epigenetinį poveikį arba veikiant *DUX4* transkripciją. Tyrimai rodo, kad atviro chromatinio ištaisymas ir epigenetinės būsenos atkūrimas D4Z4 srityje galėtų prisidėti prie reikšmingo *DUX4* raiškos slopinimo. Veikiant *DUX4* transkripciją, specifiniai daugelio signalinių kelių veiksniai slopinančiai reguliuoja *DUX4* raišką, tiesiogiai prisijungdami prie *DUX4* promotoriaus arba aktyvuodami transkripcijos veiksnį [5]. Kitas būdas – inaktyvuoti arba sunaikinti *DUX4* iRNR. Yra du skirtingi gydymo būdai, nukreipti į iRNR: dvigrandės RNR molekulės, kurios priklauso nuo endogeninio mikro RNR kelio, ir viengubos grandinės priešprasminiai oligonukleotidai, kurie sukelia skirtingus rezultatus, keičiant iRNR apdorojimą ir stabilumą. Abu šie metodai ga-

3 lentelė. VMŽD būdingų sutrikimų diagnostikos ir gydymo būdai

Ūminio skausmo malšinimas	• NVNU
Lėtinio skausmo malšinimas	• Antidepresantai, antiepileptikai
Raumenų jėgos, ištvermės gerinimas	• Kineziterapeuto konsultacija • Tempimo pratimai • Mažo intensyvumo treniruotės • Aerobinės treniruotės
Mobilumo problemos	• Gydytojo ortopedo konsultacija • Įtvarai • Chirurginė mentės fiksacija
Stuburo deformacijos	• Korekcinė chirurgija
Kvėpavimo funkcijos užtikrinimas	• Spirometrija • Neinvazinės ventiliacijos palaikymas
Širdies funkcijos užtikrinimas	• EKG • Echokardiografija
Klausos funkcijos užtikrinimas	• Audiometrija
Regos funkcijos užtikrinimas	• Lazerio terapija • Oftalmologo konsultacija
CNS funkcijos užtikrinimas	• Priepuolių atpažinimo ir pirmosios pagalbos epilepsijos metu mokymai • Encefalograma
Nėštumas	• Akušerio ginekologo konsultacija

liausiai inaktyvuoja iRNR ir abiem šiais būdais siekiama sumažinti *DUX4* raišką [5]. Trečiuoju būdu siekiama blokuoti *DUX4* baltymo aktyvumą arba slopinti *DUX4* sukeltus procesus, kurie lemia patologiją [6].

Kuriant genų terapiją, atsiranda įvairių kliūčių. Taikant bet kokį *DUX4* slopinimo metodą, reikėtų atsižvelgti į galimą netikslinį poveikį audiniams, kuriuose vyksta *DUX4* raiška, pavyzdžiui, sėklidėms ir užkrūčio liaukai, kur *DUX4* atlieka nežinomas funkcijas [11]. Pastarojoje *DUX4* slopinimas neturėtų sukelti nepageidaujamo šalutinio poveikio, tačiau reikia atsižvelgti į galimą poveikį spermatogenezei [3]. Taikinių terapija *DUX4* iRNR naudojant priešprasmį oligonukleotidą, iškyla tokios problemos, kaip mažas viduląstelinis patekimas, pasiskirstymas, ilgalaikis citotoksiškumas, pasireiškiantis dėl netikslinio poveikio, arba galimas imunogeniškumas, kuris gali skirtis priklausomai nuo nukleorūgščių cheminių modifikacijų tipo [3, 5]. Strategijos, nukreiptos į *DUX4* baltymą, gali turėti pranašumą prieš strategijas, nukreiptas į *DUX4* iRNR. Jos gali sulaikyti baltymą pernašos per citoplazmą metu, nepriklausomai nuo branduolių, iš kurių *DUX4* transkribuojamas, o gydymo priešprasminiu oligonukleotidu metodai turi būti nukreipti į daugumą, jei ne į visus, miocitų branduolių, kad slopintų *DUX4* raišką. Kadangi *DUX4* raiška yra labai maža, pasireiškia labai mažais kiekiais, protrūkia ir labai ribotame branduolių skaičiuje, tiksliai nežinoma, kiek reikia sumažinti *DUX4*, kad būtų pasiektas klinikinis veiksmingumas. *DUX4* plinta išilgai raumenų skaidulų, todėl kyla klausimas, į kiek branduolių reikia nukreipti poveikį, kad būtų neutralizuotas patologinis plitimas. Galiausiai, kadangi *DUX4* jau yra išreikštas vaisiaus raumenų vystymosi metu, svarbiausias klausimas yra susijęs su terapiniu gydymo langu [5].

### Simptomų gydymas, ligos monitoravimas ir progresavimo mažinimas

Asmenims, sergantiems VMŽD, rekomenduojama kreiptis į kineziterapeutą, kad jis sudarytų individualų fizinio aktyvumo planą. Tempimo pratimai, mažo intensyvumo treniruotės yra naudingos simptomų valdymui, širdies ir kraujagyslių funkcijai bei raumenų jėgai gerinti [23]. Jėgos treniruotės gali būti mažai veiksmingos arba visai neveiksmingos raumenų jėgos didinimui, o aerobinės treniruotės, vaikščiojimas gali turėti teigiamą poveikį, gerinant aerobinį pajėgumą ir ištvermę [27, 28]. Taip pat aerobinės treniruotės ir kognityvinė elgesio terapija turi teigiamą poveikį sunkiam lėtiniam nuovargiui, VMŽD ligoniams pagerėja socialinis gyvenimas [6].

Skausmo gydymui konkrečių vaistų rekomendacijų nėra, tačiau įprastai nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) gali būti skiriami ūmiam skausmui malšinti, o antidepresantai ar antiepileptiniai vaistai – lėtiniam raumenų ir kaulų sistemos skausmui malšinti [6, 23].

Galimi ir kiti nemedikamentiniai gydymo būdai. Ligoniams, turintiems rimtų judėjimo sutrikimų, reikia ne tik nuolatinės kineziterapeuto pagalbos, bet gali prireikti ir ortopedo pagalbos [23]. Čiurnos pėdos įtvarai pacientams,

turintiems kulkšnies dorsifleksoriaus silpnumą, gali pagerinti judrumą ir užkirsti kelią kritimams. Pacientams, kuriems pasireiškia kelio sąnario tiesimo silpnumas, gali būti naudingi čiurnos-kelio-pėdos įtvarai. Pečių stabilizavimas įtvarais pacientams, sergantiems VMŽD, gali būti taikomas trumpai, tam tikroms veikloms atlikti, nes dažnai nėra gerai toleruojamas [6]. Chirurginė mentės fiksacija prie krūtinės ląstos sienos pagerina bendrą rankos judesių amplitudę pažeistoje kūno pusėje, sutvarkoma mentės atloša. Ši fiksacija suteikia atramą deltinio raumens susitraukimui, kas leidžia pažeistai rankai atlikti abdukciją ir fleksiją [23]. Hiperlordozę turintiems pacientams paprastas įtvaras nėra naudingas, o chirurginė korekcija yra prieštaringa, tačiau stuburo deformacijų, tokių kaip hiperlordozė ir skoliozė, korekcinė chirurgija galėtų šiek tiek padėti laikyusiai ir pagerinti gyvenimo kokybę, ypač nuo neįgaliojo vežimėlio priklausomiems pacientams [23, 29].

Dėl nustatyto ryšio tarp didesnio plaučių funkcijos sutrikimo laipsnio ir ankstyvosios pradžios VMŽD, sergantiems kūdikiams rekomenduojama reguliariai stebėti, atliekant spirometrijos tyrimą, plaučių būklę [4]. Pacientai, kuriems pasireiškia sunkūs VMŽD simptomai, turėtų būti tikrinami dėl kvėpavimo sutrikimų galimybės, kad sumažėtų bendras mirtingumas. Asmenims, kuriems reikalinga chirurginė korekcija, patariama atlikti išsamų plaučių funkcijos tyrimą anestezijos nepageidaujamo reakcijų prevencijai. Taip pat rutiniškai rekomenduojama ištirti asmenis, turinčius didelį judėjimo sutrikimą, dubens raumenų silpnumą, lydimą plaučių gretutinių ligų, ir asmenis su stuburo deformacijomis, kurios sukelia krūtinės ląstos pakitimus [23]. Sunkesniais atvejais, kai dujų apykaita pablogėja dėl kvėpavimo funkcijos deficito, reikia apsvaistyti ankstyvą neinvazinę ventiliacijos palaikymą, nes atsiranda ūmaus kvėpavimo nepakankamumo rizika [30].

Atsižvelgiant į tai, kad vaikai gali nesiskųsti širdies simptomais, tikslinga atlikti pirminį echokardiogramos ir EKG įvertinimą diagnozavus ankstyvos pradžios VMŽD. Nesant jokių širdies simptomų, suaugusiems pacientams nėra būtynybės atlikti įprastinius širdies tyrimus. Aritmijos nėra grėsmingos, o duomenų, kad pacientams būtų prireikę širdies stimulatoriaus, nėra [4].

Didelis klausos sutrikimo dažnis pabrėžia poreikį tikrinti klausos funkciją audiometrijos metodu, ypač kalbos vystymosi laikotarpiu [22]. Vaikams, kuriems diagnozuota VMŽD, turėtų būti įprastai atliekami kognityviniai ir klausos tyrimai, kad būtų išvengta kalbos sutrikimų dėl klausos susilpnėjimo [23]. Jei vyresnių vaikų, sergančių VMŽD, kalbos raida yra normali, audiometrijos nereikia, o klausos stebėseną atliekama profilaktiškai [4, 19]. Taip pat suaugusiems, sergantiems VMŽD, paprastai nereikia atlikti audiogramų, nebent jie turi simptomų [19]. Klausos aparatų prireikia retai, išskyrus tuos žmones, kuriems VMŽD prasideda anksti ir yra labai mažas D4Z4 pasikartojimų skaičius [4].

Lokalius patologinius akių kraujagyslių pokyčius galima veiksmingai gydyti lazerio terapija. Visiems asmenims, sergantiems VMŽD, rekomenduojama oftalmologo konsultacija [23].

Kūdikiai diagnozavus VMŽD, dėl epilepsijos rizikos reikėtų mokyti tėvus atpažinti priepuolius ir kaip elgtis epilepsijos priepuolių metu. Pacientams, kuriems įtariami priepuoliai, atliekama elektroencefalograma. Reikėtų nepamiršti, kad sunkus raidos sutrikimas gali slėpti veido raumenų silpnumą, klausos ir regos sutrikimus, todėl būtinai reguliariai atlikti regos ir klausos vertinimą [4, 19].

Nėščiosioms, sergančioms VMŽD, rekomenduojama išsami gydytojo akušerio ginekologo konsultacija, kad būtų išvengta nėštumo ir gimdymo komplikacijų. Taip pat patariama atidžiai stebėti širdies ir plaučių funkcijas, kad būtų išvengta nepageidaujamų susirgimų [23].

## IŠVADOS

VMŽD yra genetinė liga, kuria sergama įvairiame amžiuje, tačiau dažniausiai antrą ar trečią gyvenimo dešimtmetį. Tai trečia dažniausia raumenų distrofija, kuriai būdingas autosominis dominantinis paveldėjimo būdas. Liga skirstoma į du tipus. Nors jie fenotipiškai nesiskiria, antrasis tipas yra daug retesnis, jį sukelia D4Z4 alelių DNR hipometilinimas. Pirmasis tipas yra susijęs su trumpu pasikartojimų masyvu, o ligos pasireiškimo sunkumas koreliuoja su kuo mažesniu D4Z4 vienetų pasikartojimu. Abiem atvejais sutrikdomas *DUX4* slopinimas, kas lemia nenormalią jo raišką griaučių raumenyse, galiausiai raumens ląstelių degeneraciją. Ligai būdinga rankų, mentės aplinkos, mimikos, vėliau ir kitų raumenų silpnumas, gali būti stebima mentės atloša, hiperlordozė, skoliozė. Sergant VMŽD, gali būti sutrikdyta akių, klausos, kvėpavimo, širdies ir CNS veikla. Klasikinė VMŽD progresuoja lėtai, tačiau ankstyvos pradžios VMŽD yra susijusi su mažu D4Z4 pasikartojimų skaičiumi, sunkesniu fenotipu ir ankstyvu judėjimo pradėmu. Pažengusiose stadijose iki trečdaliao pacientų, vyresnių nei 50 m. amžiaus, pririekia vežimėlio. Dėl genų terapijos kūrimo kliūčių, ši genetinė liga kol kas yra nepagydoma, tačiau, pasitelkiant medikamentinį, chirurginį, ortopedinį gydymą, įvairių specialistų, tokių kaip kineziterapeuto ir reabilitacijos specialistų, pagalbą, ligos progresavimą galima pristabdyti, gerinant raumenų funkciją ir judrumą, taip palengvinant paciento gyvenimą ir leidžiant gyventi visavertę gyvenimą.

## Literatūra

- Lim KRQ, Yokota T. Genetic approaches for the treatment of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Front Pharmacol* 2021; 12: 642858. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.642858>
- Cohen J, DeSimone A, Lek M, Lek A. Therapeutic approaches in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Trends Mol Med* 2021; 27(2): 123–37. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.09.008>
- Wang LH, Tawil R. Current therapeutic approaches in FSHD. *J Neuromuscul Dis* 8(3): 441–51. <https://doi.org/10.3233/JND-200554>
- Chen TH, Wu YZ, Tseng YH. Early-onset infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy: a timely review. *Int J Mol Sci* 2020; 21(20): 7783. <https://doi.org/10.3390/ijms21207783>
- Le Gall L, Sidlauskaitė E, Mariot V, Dumonceaux J. Therapeutic strategies targeting DUX4 in FSHD. *J Clin Med* 2020; 9(9): 2886. <https://doi.org/10.3390/jcm9092886>
- Hamel J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: update on pathogenesis and future treatments. *Neurotherapeutics* 2018; 15(4): 863–71. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00675-3>
- Campbell AE, Oliva J, Yates MP, Zhong JW, Shadle SC, Snider L, et al. BET bromodomain inhibitors and agonists of the beta-2 adrenergic receptor identified in screens for compounds that inhibit DUX4 expression in FSHD muscle cells. *Skelet Muscle* 2017; 7: 16. <https://doi.org/10.1186/s13395-017-0134-x>
- Jia FF, Drew AP, Nicholson GA, Corbett A, Kumar KR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2: an update on the clinical, genetic, and molecular findings. *Neuromuscul Disord* 2021; 31(11): 1101–12. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.09.010>
- Pagola-Lorz I, Vicente E, Ibáñez B, Torné L, Elizalde-Beiras I, Garcia-Solaesa V, et al. Epidemiological study and genetic characterization of inherited muscle diseases in a northern Spanish region. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 276. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1227-x>
- Xiao T, Yang H, Gan S, Wu L. A pediatric case report and literature review of facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(47): e27907. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027907>
- Mocciaro E, Runfola V, Ghezzi P, Pannese M, Gabellini D. DUX4 role in normal physiology and in FSHD muscular dystrophy. *Cells* 2021; 10(12): 3322. <https://doi.org/10.3390/cells10123322>
- Gurzau AD, Blewitt ME, Czabotar PE, Murphy JM, Birkinshaw RW. Relating SMCHD1 structure to its function in epigenetic silencing. *Biochem Soc Trans* 2020; 48(4): 1751–63. <https://doi.org/10.1042/BST20200242>
- Greco A, Goossens R, van Engelen B, van der Maarel SM. Consequences of epigenetic derepression in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clin Genet* 2020; 97(6): 799–814. <https://doi.org/10.1111/cge.13726>
- Dumbovic G, Forcales SV, Perucho M. Emerging roles of macrosatellite repeats in genome organization and disease development. *Epigenetics* 2017; 12(7): 515–26. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1318235>
- Banerji CRS, Zammit PS. Pathomechanisms and biomarkers in facioscapulohumeral muscular dystrophy: roles of DUX4 and PAX7. *EMBO Mol Med* 2021; 13(8): e13695. <https://doi.org/10.15252/emmm.202013695>
- Bouwman LF, van der Maarel SM, de Greef JC. The prospects of targeting DUX4 in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 2020; 33(5): 635–40. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000849>
- González-Jamett A, Vásquez W, Cifuentes-Riveros G, Martínez-Pando R, Sáez JC, Cárdenas AM. Oxidative stress, inflammation and connexin hemichannels in muscular dystrophies. *Biomedicines* 2022; 10(2): 507. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020507>
- Preston MK, Tawil R, Wang LH. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020 [cited 2022 Mar 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/>

19. Mah JK, Chen YW. A pediatric review of facioscapulo-humeral muscular dystrophy. *J Pediatr Neurol* 2018; 16(4): 222–31. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604197>
20. Zernov N, Skoblov M. Genotype-phenotype correlations in FSHD. *BMC Med Genomics* 2019; 12(Suppl 2): 43. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0488-5>
21. Mammen AL. Which non-autoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(6): 618–22. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000441>
22. Goselink RJM, Voermans NC, Okkersen K, Brouwer OF, Padberg GW, Nikolic A, et al. Early onset facioscapulo-humeral dystrophy - a systematic review using individual patient data. *Neuromuscul Disord* 2017; 27(12): 1077–83. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.09.007>
23. Lu J, Yao Z, Yang Y, Zhang C, Zhang J, Zhang Y. Management strategies in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Intractable Rare Dis Res* 2019; 8(1): 9–13. <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01016>
24. Steel D, Main M, Manzur A, Muntoni F, Munot P. Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61(8): 964–71. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14142>
25. Angelini C, Pinzan E. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419845567. <https://doi.org/10.1177/1756286419845567>
26. de Visser M. Late-onset myopathies: clinical features and diagnosis. *Acta Myol* 2020; 39(4): 235–44. <https://doi.org/10.36185/2532-1900-027>
27. Gianola S, Castellini G, Pecoraro V, Monticone M, Banfi G, Moja L. Effect of muscular exercise on patients with muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Front Neurol* 2020; 11: 958. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00958>
28. Voet NB, van der Kooi EL, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12(12): CD003907. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003907.pub5>
29. Tan H, Feng F, Lin Y, Chen C, Li Z, Shen J. Surgical correction of hyperlordosis in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a case report. *BMC Surg* 2017; 17: 83. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0276-0>
30. Schätzl T, Kaiser L, Deigner HP. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: genetics, gene activation and downstream signalling with regard to recent therapeutic approaches: an update. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 129. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01760-1>

T. Mikalauskas, B. Burnytė

**FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY: A REVIEW OF PATHOGENESIS, CLINICAL SYMPTOMS, AND TREATMENT**

**Summary**

Facioscapulohumeral muscular dystrophy is the third most common muscular dystrophy characterised by weakness of the face, scapula, upper arm, and other muscles. It can also lead to problems with the eyes, hearing, breathing, heart, and central nervous system. The disease is divided into two types: the first type occurs in 95% of patients and the second type occurs in 5%. The phenotypic differences between the two types are not distinct, both resulting from dysregulation of *DUX4* expression leading to skeletal muscle toxicity. The first type is characterised by a reduction in *D4Z4* repeats, while the second type is characterised by mutations in genes encoding epigenetic regulators such as *SMCHD1*. In recent years, significant progress has been made in understanding the pathogenesis, clinical features, and progression of the disease, but there is still no specific treatment due to the obstacles in the development of gene therapy. However, supportive measures, including physiotherapy and orthotics, can help improve muscle function and mobility, slow the progression of the disease, and control other symptoms. The disease can present in many ways, from an asymptomatic form to a life dependent on a wheelchair, so it is important for doctors to keep up to date with the latest information so they can identify this genetic disorder faster and help the patient live a full life.

**Keywords:** facioscapulohumeral muscular dystrophy, *D4Z4*, *DUX4*.

Gauta:  
2022 05 06

Primta spaudai:  
2022 05 13