

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25818> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Padberg, George Waltherus Adrianus Maria

Title: Facioscapulohumeral disease

Issue Date: 1982-10-13

Samenvatting

De facioscapulohumerale ziekte (ook wel de ziekte van Landouzy-Dejerine of facioscapulohumerale spierdystrofie genoemd) werd bestudeerd aan de hand van de literatuur en 107 eigen gevallen. Na een historische inleiding (Hoofdstuk 1) werd het klinische beeld, zoals dit uit de literatuur naar voren komt, beschreven in Hoofdstuk 2. Bij veel aandoeningen kan zwakte en atrofie van de facialis musculatuur en van de schoudergordelspiers, het zogenaamde facioscapulohumerale syndroom, op de voorgrond staan; toch is de differentiële diagnose van de facioscapulohumerale ziekte beperkt, mits het totale klinisch beeld en het erfelijkheidspatroon in de overwegingen betrokken worden. Het facioscapulohumerale syndroom wordt besproken in Hoofdstuk 3. In het vierde Hoofdstuk worden de resultaten van het klinische en het genetische onderzoek bij 107 patiënten uit 19 families beschreven. Hoofdstuk 5 laat de resultaten zien van het onderzoek van de serum creatine kinase activiteit, de resultaten van het koppelingsonderzoek en de resultaten van het hulponderzoek (electromyografie en spierbiopsie) bij sommige van deze patiënten. De resultaten van ons eigen onderzoek maken het mogelijk om de facioscapulohumerale ziekte als volgt samen te vatten:

- Het overervingspatroon is autosomaal dominant.
- Bij de meeste patiënten zijn de eerste klachten het gevolg van zwakte van de schoudergordelspiers. Dit werd door 82% van onze patiënten gemeld; 10% van onze patiënten bemerkte als eerste verschijnsel klachten die wezen op zwakte van de facialis musculatuur en 8% van de patiënten klachten die wezen op zwakte van de voetheffers. Niet kunnen fluiten was nooit een klacht, hoewel 50% van onze patiënten nooit heeft kunnen fluiten en 12% deze vaardigheid in de loop van de ziekte kwijt raakte. Vier patiënten brachten een periode van schouderpijn in verband met

het begin van de ziekte. Klachten, die wijzen op een zwakte van de bekkengordelspijeren, werden niet vermeld in verband met het begin van de ziekte.

- Bij lichamelijk onderzoek bleek 94% van de patiënten zwakte van de facialis musculatuur te hebben; bij acht patiënten (7%) was dit het enige teken van de ziekte. Zwakte van de schoudergordelspijeren werd gevonden bij 93%, zwakte van de voetheffers bij 67% en zwakte van de bekkengordelspijeren bij 50% van de patiënten.
- De ziekte breidt zich van boven naar beneden uit. Waarschijnlijk is in de meeste gevallen zwakte van de facialis musculatuur het eerste verschijnsel, maar omdat dit zelden tot klachten leidt, kan alleen longitudinaal onderzoek dit met zekerheid vaststellen. De spieren van de romp en de ledematen, die het eerst zijn aangedaan, zijn de m. serratus anterior, de m. rhomboideus en het onderste deel van de m. trapezius. Zij fixeren de scapula bij bewegingen van de arm. Daarnaast zijn ook de m. pectoralis major en de m. latissimus dorsi vroeg aangedaan. In die gevallen, waarbij de eerste klachten veroorzaakt werden door zwakte van de voetheffers blijkt bij onderzoek reeds een zwakte van de schoudergordelspijeren te bestaan. Zwakte van de buikspieren was een vroeg verschijnsel bij onze patiënten.
- De verdere uitbreiding van de aandoening vindt op twee manieren plaats: de meeste patiënten ontwikkelen eerst een zwakte van de voetheffers en daarna een zwakte van de bekkengordelspijeren; bij enkele patiënten vindt de omgekeerde volgorde plaats. Beide manieren kwamen binnen één en dezelfde familie voor, zodat hieraan geen argumenten ontleend kunnen worden dat de ziekte genetisch heterogeen zou zijn.
- In de meerderheid van onze symptomatische patiënten was de ziekte gestaag progressief. De snelheid van de progressie was zeer variabel. Slechts af en toe werden lange perioden van schijnbare stilstand van de ziekte gemeld. Zelden, en in ons materiaal bij één patiënt, werd een snel progressief beloop waargenomen. Het uitbreiden van de ziekte van de schoudergordel naar de voetheffers duurde bij onze patienten gemiddeld 8,8

jaar (variërend van 0 tot 28 jaar) en van de voetheffers naar de bekkengordel 9,8 jaren (variërend van 0 tot 33 jaar).

- Twee-en-dertig procent van onze patiënten had geen klachten. Dit zijn de zgn. abortieve of asymptomatische gevallen. Het verschil tussen mannen (13 patiënten) en vrouwen (21 patiënten) was statistisch niet significant. Het is waarschijnlijk dat de meerderheid van deze patiënten asymptomatisch blijft.
- De gemiddelde beginleeftijd van de ziekte, beoordeeld naar klachten, was 17,0 jaar. Dit getal stemt overeen met de gegevens in de literatuur. Het verschil tussen de beginleeftijd bij mannen (15,8 jaar) en die bij vrouwen (19,0 jaar) was statistisch niet significant. De beginleeftijd varieerde van drie tot 44 jaar. Op grond van gegevens uit ons materiaal lijkt het zeer wel mogelijk dat de ziekte zich binnen de eerste twee levensjaren kan openbaren.
- De schoudergordel- en armspieren bleken vaak asymmetrisch te zijn aangedaan. De rechter kant was statistisch significant ernstiger aangedaan dan de linker kant. Deze voorkeur was statistisch significant gecorreleerd met rechts- of links-handigheid. Ook de bekkengordel- en beenspieren waren vaak asymmetrisch aangedaan, maar hier bleek geen significant verschil tussen links en rechts te bestaan. De voorkeur voor de rechter schouder en arm leek niet bepaald door een voorkeur voor de rechter lichaamshelft.
- Pseudohypertrofie van spieren komt zelden voor bij deze aandoening. Hypertrofie van de kuitspieren met parese werd bij twee van onze patiënten (2%) waargenomen.
- Contracturen van de enkel werden waargenomen bij tien patiënten (10%). Bij drie patiënten had dit geleid tot de eerste klachten van deze ziekte. Contracturen op andere plaatsen zijn zeer zeldzaam.
- In ons materiaal werden geen aanwijzingen gevonden dat ook het hart is aangedaan bij deze ziekte.
- Mannen en vrouwen waren even vaak aangedaan. Ook was er geen verschil tussen mannen en vrouwen wat betreft de ernst van de aandoening. Het enige statistisch significante verschil werd gevonden in het aantal probanden, n.l. 15 mannen versus vier

vrouwen.

- De penetrantie in ons materiaal was bijna compleet. Het aantal dragers dat niet tot expressie komt is waarschijnlijk niet groter dan 2%.
- De "fitness", beoordeeld naar de grootte van het nageslacht, was bij patiënten uit ons materiaal, vergeleken met hun niet aangedane broers of zusters, normaal.
- De prevalentie van de ziekte in de provincie Noord-Holland was tenminste 1 per 46.000 individuen. Het is waarschijnlijk dat minder dan 45% van de families met deze ziekte gevonden zijn. De geschatte prevalentie in Noord-Holland zou dan ten minste 1 per 21.000 individuen zijn.
- De invaliditeit ten gevolge van de aandoening neemt toe met de leeftijd en de duur van de aandoening; 6% van onze patiënten kon niet meer lopen. Overeenkomstige getallen worden vermeld in de literatuur.
- De gemiddelde levensverwachting van de patiënten wordt waarschijnlijk niet beïnvloed door de ziekte.
- De serum creatine kinase activiteit was normaal bij 34% van de patiënten en was zelden hoger dan vier maal de bovengrens van normaal. Het niveau van creatine kinase activiteit daalde statistisch significant met het toenemen van de leeftijd en de duur van de ziekte.
- Koppeling van het gen voor de ziekte met één van de 35 bestudeerde merkgenen kon niet worden aangetoond. De hoogste positieve lod-score (1,428) werd gevonden voor GM bij θ 0.20.
- Electromyografie leverde geen afwijkingen op bij vier patiënten (13%). Bij 23 patiënten (74%) werd uitsluitend een myopathisch patroon waargenomen en bij drie patiënten (10%) in sommige spieren een myopathisch patroon en in andere spieren een neurogeen patroon. Bij één patiënt (3%) werd een neurogeen patroon in de distale spieren van de extremiteiten toegeschreven aan een diabetische polyneuropathie. Het neurogene patroon werd alleen bij sommige familieleden aangetroffen en moet beschouwd worden als een onderdeel van de ziekte.
- Het histologisch onderzoek van spierbiopsieën was normaal bij

zes patiënten (20%). Alle andere biopsieën lieten in wisselende graden van ernst myopathische veranderingen zien. Er waren opvallend weinig tekenen van necrose en nog minder van regeneratie. Infiltraten van verschillende omvang werden regelmatig waargenomen. Kleine angulaire vezels waren aanwezig in zes biopsieën (20%). Dergelijke vezels suggereren denervatie; hun betekenis bij deze ziekte is onduidelijk. Een enkele maal werden groepjes atrofische vezels gezien en regelmatig werden z.g. "moth-eaten fibres" in groepjes aangetroffen. Bovendien bleek bij vier biopsieën (13%) differentiatie van de vezeltypen niet goed mogelijk. De spierbiopsie levert bij deze aandoening een zeer variabel beeld op; een neurogene factor lijkt hierbij mee te spelen en behoort bij deze ziekte.

- Op grond van onze waarnemingen zijn er geen redenen om aan te nemen dat de facioscapulohumerale ziekte genetisch heterogeen is.
- De differentiële diagnose is beperkt en bestaat uit autosomaal dominante scapulooperoneale spinale spieratrofie en autosomaal dominante mitochondriale myopathie.
- De pathogenese en de oorzaak van deze ziekte zijn niet bekend.

