

Clinical Features and Analysis of Factors Affecting the Severity of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy

Yanli Zhang¹ Yuqin Ye²

1. Taiyuan Iron and Steel (Group) Co., Ltd. General Hospital, Department of Neurological Intensive Care Unit, the Sixth Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030003, China

2. Department of Neurology, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, 130012, China

Abstract

Objectives: Analysis of clinical features and severity of disease in patients with facial scapular muscular dystrophy (FSHD), which is helpful for early diagnosis. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 30 patients with FSHD, including common first symptoms, clinical signs, muscle enzymes, EMG and family characteristics. We evaluated the clinical severity of facioscapulohumeral muscular dystrophy, and analyzed the relationship between the factors(course of disease,initial symptoms) and the clinical severity. **Results:** ① There is no significant gender differences in FSHD. Progression is descending. The main first symptom is facial muscle weakness. ② The most common feature is winged scapula. ③ The rank of FSHD's clinical severity concentrated on 2~7, the earlier the onset is, the severer the phenotype is. The clinical manifestations of members in the family are not the same. **Conclusion:** The clinical manifestations of FSHD patients vary greatly. Facial muscle weakness and shoulder girdle weakness is the most common first symptom. The age of onset is negatively correlated with the severity of the disease and there is a heredity anticipation phenomenon in family members.

Keywords

facioscapulohumeral muscular dystrophy; clinical characteristics; disease severity; affecting factors

面肩肱型肌营养不良的临床特点及疾病严重程度影响因素分析

张艳丽¹ 叶玉琴²

1. 太原钢铁(集团)有限公司总医院, 山西医科大学第六医院 NICU, 中国·山西 太原 030003

吉林大学第一医院神经内科, 中国·吉林 长春 130012

摘要

目的: 分析面肩肱型肌营养不良(FSHD)患者的临床特点及疾病严重程度影响因素, 利于早期诊断。**方法:** 回顾性分析30例FSHD患者的临床资料, 包括常见的首发症状、临床体征、肌酶、肌电图及家系特点; 进行疾病严重程度分级, 分析起病年龄及病程与疾病严重程度的关系。**结果:** ①面肩肱型肌营养不良病情进展缓慢, 主要首发症状为面肌无力; 最常见的体征为翼状肩胛; ②疾病严重程度等级主要集中在2~7级, 起病年龄越早, 疾病严重程度越重。③家族内成员临床表现不尽相同, 发病年龄逐代提前。**结论:** FSHD患者临床表现变异较大, 最常受累肌肉为面肌和肩胛带肌; 起病年龄与疾病严重程度呈负相关性; 家族内成员发病符合遗传早现现象。

关键词

面肩肱型肌营养不良; 临床特点; 疾病严重程度; 影响因素

1 引言

面肩肱型肌营养不良(facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD)为常见的肌营养不良症之一, 发病率约为1/20000, 主要呈常染色体显性遗传, 也有部分病例为常染色体隐性遗传或者是散发病例, 多在青少年期起病^[1,2]。基

因诊断是FSHD诊断的金标准^[3,4], 但由于基因诊断的局限性, 结合患者的临床特点以及肌肉活检病理结果同时综合分析其他辅助检查结果^[5]是明确诊断以及鉴别诊断的重要手段, 论文从其临床特点及疾病严重程度影响因素方面进行深入分析, 从而利于早期诊断。

2 资料与方法

2.1 研究对象

论文30例患者资料均来自2006年9月至2019年1月

【作者简介】张艳丽(1986-), 女, 中国山西运城人, 在读博士, 主治医师, 从事神经肌肉疾病研究。

间我院及吉林大学第一医院神经内科门诊就诊和住院患者，根据病史、体征、血清心肌酶学检查、肌电图检查、肌肉病理常规染色和免疫组化染色均符合 FSHD 诊断标准，其中 6 例患者具有家族史。

2.2 资料收集

基本资料包括性别、起病年龄、肌肉活检年龄、病程、家族遗传史、首发症状、癫痫病史、智力发育、心脏及呼吸受累情况、脊柱情况等；体格检查包括受累肌肉分布、肌无力及萎缩情况及有无肌痛、肌束震颤、鸭步、Gower 征、Beevor 征；延用 Ricci 等学者所制定的十级量表对所有患者进行疾病严重程度分级；分析家系特点。

2.3 统计学方法

采用 Spearman 相关系数分析病程、起病年龄与疾病严重程度程度的关系。

3 结果

3.1 临床资料

本组患者共 30 人，男性 21 例，占 70%；女性 9 例，占 30%。男女比例约为 2.3 : 1。发病年龄 9~50 岁，平均发病年龄为 18.33 ± 5.24 岁，10 岁以下 1 例，10~19 岁之间 16 例，20~29 岁之间 8 例，30~40 岁之间 3 例，40~50 岁之间 2 例。

3.1.1 首发症状

30 例患者均为隐袭起病，病程 2 周至 30 年不等，病情进展缓慢，主要首发症状为面肌无力（10 例），其次为单或双上肢无力（7 例），有 1 例患者发现近 2 年偶有吞咽困难，饮水呛咳就诊，追问病史诉面肌无力及双上肢无力已近 7 年。其它首发症状有：单或双下肢无力（2 例），面肌无力并上肢无力（4 例），四肢无力（3 例），面肌无力并四肢无力（2 例），走路摇摆（2 例）。

3.1.2 肌肉受累情况及临床体征

本组患者中面肌和肩胛带肌最先受累，面部最常受累的肌肉为眼轮匝肌（24 例，80%）和口轮匝肌（20 例，66.6%），无明显眼外肌受累。有 20 例（66.6%）患者出现单或双侧的胸锁乳突肌变薄，查体呈“蹼颈”或“衣架肩”。

本组上肢肌群受累主要表现为肩带肌和上肢近端肌肉受累。本组患者中表现为冈上肌（90%）、冈下肌（90%）、前锯肌（90%）、胸大肌（50%）、肱二头肌（80%）和肱三头肌（66.6%）萎缩无力明显。肩带肌萎缩无力最常见的临床表现为翼状肩胛。本组中有 20 例患者表现为双侧对称的翼状肩胛（66.7%），有 4 例患者（13.3%）表现为不对称翼状肩胛。三角肌受累者有 6 例，占（20%）。脊柱侧凸畸形者 4 例，占（13.3%）。

本组 4 例（13.3%）患者因下半腹肌无力出现 Beevor

征阳性。4 例（13.3%）患者髂腰肌和臀中肌受累，由于腹肌和髂腰肌无力患者出现 Gower 征阳性。下肢肌肉受累主要为股四头肌（10 例，33.3%）、胫前肌（5 例，16.7%）及腓肠肌（6 例，20%）。出现双侧肢体肌肉不对称受累的有 18 例，占 60%。FSHD 患者临床体征见表 1。

表 1 FSHD 患者临床体征

临床体征	例数	百分率 (%)
翼状肩胛	24	80%
Gower 征	4	13.3%
Beevor 征	4	13.3%
脊柱侧凸畸形	4	13.3%
腓肠肌假性肥大	6	20%

3.2 疾病严重程度及影响因素分析

延用 Ricci 等学者所制定的十级量表对所有患者进行疾病严重程度分级。发现 2 级患者 3 例（10%），3 级患者 11 例（36.7%），4 级患者 3 例（10%），5 级患者 4 例（13.3%），6 级患者 5 例（16.7%），7 级患者 4 例（13.3%）。采用 Spearman 相关系数分析病程与疾病严重程度分级无明显相关性（ $r_s = -0.5, p = 0.5$ ）（见图 1）；起病年龄与疾病严重程度呈完全负相关性（ $r_s = -1, p = 0.02$ ）（见图 2）。病程、起病年龄与疾病严重程度关系见表 2。

表 2 病程、起病年龄与疾病严重程度关系

病程（平均病程）（年）	疾病严重程度分级	例数	起病年龄（平均年龄）（岁）	疾病严重程度分级	例数
-1 (0.7)	4.2	10	-9 (9)	7	1
1-5 (4.2)	4.8	8	10-19 (16)	4.8	16
5-10 (6.4)	5.0	4	20-29 (24)	4.1	8
10-15 (13)	3.2	3	30-39 (36)	3.0	3
15-30 (21.5)	3.8	4	40-50 (45)	2.5	2

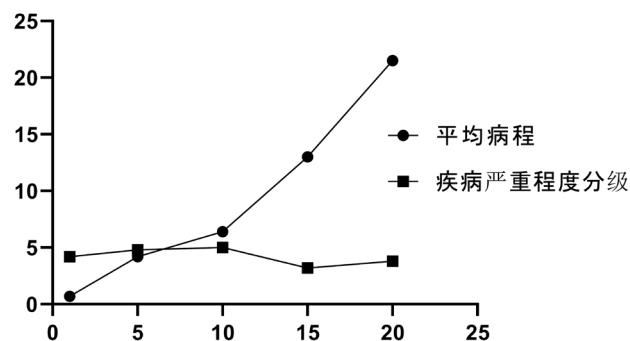


图 1 平均病程与疾病严重程度分级关系

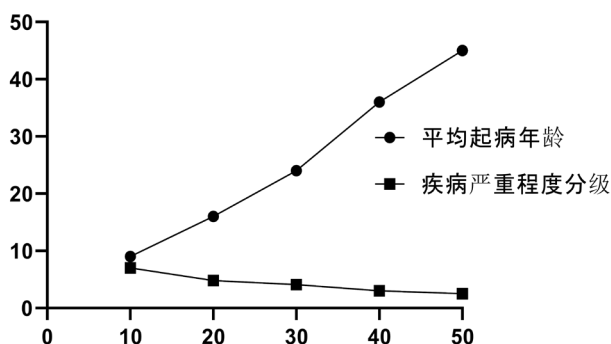


图2 平均起病年龄与疾病严重程度分级关系

3.3 肌酶及肌电图结果

本组30例患者肌酶均正常或轻度增高。肌电图均表现为肌源性损害，即运动单位动作电位时限缩短及波幅降低，可出现病理干扰相，运动和感觉神经传导速度正常。无神经源性损害表现。

3.4 家系特点

本组30例中共有6名患者（占20%）具有家族史，家系特点为：①患者子或女中均有发病，符合常染色体显性遗传。②起病年龄逐代提前，病情逐渐加重，符合遗传早现现象。③病情进展缓慢，临床表现不尽相同，疾病严重程度不一。

4 讨论

面肩肱型肌营养不良以选择性侵犯面肌、肩胛带肌和上臂肌为临床特征，躯干、盆带肌及下肢肌肉亦可逐渐受累，病程进展缓慢，双侧肌肉常不对称受累。面肌和肩胛带肌最先受累，还可以并发多种肌肉外受累症状^[3,6]。最常见的主诉症状为双上肢侧平举困难，其次为无症状面肌无力^[7]。

本组患者最常见首发症状为面肌无力，其次为单或双上肢无力，在查体时几乎均能发现无症状肩胛部固定和面肌无力，患者大多数存在眼轮匝肌无力所致的闭目露白，口轮匝肌无力所致的示齿无力，面肌受累明显者呈特殊肌病面容，皱额不能，闭目露白，示齿无力，鼓腮无力，吹哨困难。眼外肌和球部肌肉一般不受累。但国外研究表明，在起病年龄较早的FSHD患者发现有舌肌受累，但不进展^[8]。本组有1例患者存在吞咽困难，没有发现咽喉肌的萎缩，推断吞咽困难可能仅为口面肌肉无力继发而来。上肢受累最常见的肌肉为三角肌、肱三头肌和肱二头肌。肩胛带肌查体最显著的特征为由于中下部斜方肌无力所致肩部位置上升和上臂的内旋。因前锯肌和斜方肌萎缩无力致患者高举双臂时两肩胛骨内侧远离胸壁，呈翼状竖起于背部，称为“翼状肩胛”，

两臂前推时尤为明显。20例患者表现为双侧对称的翼状肩胛（66.7%），有4例患者（13.3%）表现为不对称翼状肩胛。三角肌受累者有6例，占（20%）。

腹部肌肉无力也是一早期较常见体征，但在查体时易被忽视。腹部肌肉无力可致腹部凸起和腰椎前凸。本组中4例患者存在Beevor征阳性，主要是下半部腹直肌无力，上半部肌力正常，患者仰卧用力抬头时，可见脐孔被上半部腹直肌牵拉而向上移动，即Beevor征阳性，为FSHD患者的一个特异性体征。国外研究表明Beevor征对于FSHD的诊断具有较高的敏感性和特异性^[9]。

因髂腰肌和股四头肌无力致患者上楼及蹲位站立困难，伸背肌肉无力致患者站立时腰椎过度前凸，6例患者髂腰肌和臀中肌受累，因腹肌和髂腰肌无力患者出现Gower征阳性，臀中肌无力导致患者行走时骨盆上下摆动，出现典型的“鸭步”。本组4例患者髂腰肌和臀中肌受累。骨盆带肌受累较肩胛带肌明显时需与肢带型肌营养不良症相鉴别。此外，肌肉疼痛、足下垂、行走困难、肩部疼痛、肢带肌受累、不对称上肢无力也有报道^[10]。有1例患者表现为垂足，与其胫前肌无力有关。行走困难可能与腓肠肌、股四头肌或腘绳肌无力有关。虽然FSHD患者最常见的主诉为肩胛带肌受累，其实面部表情肌常在早期已受累但经常未引起注意，此外骨盆带肌和下肢肌肉有无受累及有无家族史等，这些均需我们仔细彻底的查体及问诊。

国内外不少文献报道FSHD患者伴有高频听力丧失和视网膜血管病变^[3]，尤以婴儿及青少年期起病者多见。智力障碍和癫痫也有报道^[11]。在本组患者中均未发现以上情况。

我们延用Ricci等学者所制定的十级量表对所有FSHD患者进行疾病严重程度分级。发现主要集中在2级到7级之间。疾病严重程度过轻或过重者较少，可能与过轻时未引起重视，过重时无法来就诊有关。我们研究了病程及起病年龄对FSHD严重程度的影响，采用Spearman相关系数分析病程与疾病严重程度分级无明显相关性（ $r_s=-0.5$ ， $p=0.5$ ），起病年龄与疾病严重程度呈完全负相关性（ $r_s=-1$ ， $p=0.02$ ），起病年龄越早，疾病严重程度越重，这与国内外报道的FSHD患者起病年龄越早，病情越重相符合^[12,13]。本组患者血清CK水平正常或轻中度增高，肌酶增高不明显^[14]。可能与其它进行性肌营养不良有不同的发病机理，也可能与晚期病例肌萎缩明显、肌纤维大量坏死，被结缔组织和脂肪细胞取代，肌细胞明显减少，血清CK值活性降低有关。本组患者中有家族史者占20%，家族内成员患病临床表现不尽相同，疾病严重程度不一。发病年龄逐代提前，病情逐渐加重，符合

遗传早现现象^[15]。论文主要从临床特点及疾病严重程度影响因素方面对 FSHD 进行了分析, 后续应进一步从肌肉病理特点等进行深入分析, 利于临床早期诊断和鉴别诊断。

参考文献

- [1] 贾建平,陈生弟,神经病学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] DeSimone AM, Pakula A, Lek A, et al. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy[J]. Compr Physiol,2017,7(4):1229-1279.
- [3] 沈乃君.面肩肱型肌营养不良患者临床特点[D].上海:复旦大学,2008.
- [4] Johnson NE, Ankala A. Evolving Genetic Heterogeneity of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy[J]. Neurology,2020,94(23):1011-1012.
- [5] 林晓英.面肩肱型肌营养不良的临床及病理学特点及血管因素在本病发病机制中的作用研究[D].济南:山东大学,2011.
- [6] Schätzl T, Kaiser L, Deigner HP. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Genetics, Gene Activation and Downstream Signalling with Regard to Recent Therapeutic Approaches: An Update[J]. Orphanet J Rare Dis,2021,16(1):129.
- [7] Goselink Rianne J M, Mul Karlien, van Kernebeek Caroline R, et al. Early Onset as a Marker for Disease Severity in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy[J].Neurology,2019,92(4):378-385.
- [8] G Yamanaka, K Goto, T Matsumura, et al. Tongue Atrophy in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy[J]. Neurology,2001(57):733-735.
- [9] Jeffrey M Statland, MD, Rabi Tawil. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy[J]. Neurology,2016,22(6):1916-1931.
- [10] Banerji CRS, Henderson D, Tawil RN. Skeletal muscle regeneration in facioscapulohumeral muscular dystrophy is correlated with pathological severity. Hum Mol Genet 2020, 29(16): 2746-2760.
- [11] Shree Pandya, Wendy M King, Rabi Tawil. Facioscapulohumeral Dystrophy[J]. Physical Therapy,2008,88(1):105-113.
- [12] Lim KRQ, Nguyen Q, Yokota T. DUX4 Signalling in the Pathogenesis of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy[J]. Int J Mol Sci,2020,21(3):729.
- [13] Hamel Johanna, Tawil Rabi. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Treatments[J]. Neurotherapeutics,2018,15(4):863-871.
- [14] Banerji CRS, Zammit PS. Pathomechanisms and Biomarkers in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Roles of DUX4 and PAX7[J]. EMBO Mol Med,2021,13(8):13695.
- [15] Wohlgemuth M, Lemmers RJ, Jonker M, et al. A Family-based Study into Penetrance in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Type 1[J]. Neurology,2018,91(5):444-454.