

## ASPECTE CLINICO-PATOLOGICE ACTUALE ÎN DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE LA COPII

Ecaterina Chele, Svetlana Hadjiu, Ion Iliciuc, Cornelia Călcâi, Rodica Bubucea,  
Elena Rusu, Angela Jelihovschi

Departamentul Pediatrie, Clinica Neuropediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Clinical-pathological aspects of progressive muscular dystrophy in children*

This study provided clinical-pathological evaluation of the progressive muscular dystrophy for children. In the study were involved 21 children (16 or 76.16% boys and 5 or 23.80% girls) with progressive muscular dystrophy. Muscular dystrophy (MD) is a group of rare inherited disorders characterized by progressive deterioration of body muscle, involving muscle weakness and disability. In the group of patients studied, the most common clinical form: 11 cases or 52.38%, was the Duchenne muscular dystrophy.

### Rezumat

Acest studiu accentuează aspectele clinico-patologice ale distrofiei musculare progresive la copii. Au fost studiați 21 copii (16 sau 76.16% băieți, și 5 fetițe sau 23.80%) cu distrofie musculară progresivă. Distrofia musculară (MD) face parte dintr-o grupă rară de boli ereditare, care se caracterizează printr-o degradare progresivă a mușchilor corpului uman, cu consecințe spre slăbiciuni musculare și invaliditate. Cele mai răspândite forme de MD printre pacienții investigați au fost următoarele: 11 cazuri, sau 52.38%, forma Duchenne.

### Actualitatea

Bolile musculare includ un număr mare de afecțiuni care recunosc diferite cauze și care în marea lor majoritate sunt condiționate genetic. Cele mai frecvente boli musculare întâlnite în copilărie sunt: distrofiile musculare progresive, distrofiile musculare congenitale, distrofiile miotonice, miopatiile congenitale, miopatiile inflamatorii și metabolice precum și paralizii periodice familiale [1, 3, 8].

Sub denumirea de distrofie musculară sunt reunite un grup de boli musculare progresive, non-inflamatorii, fără o patologie a nervilor centrali sau periferici. Boala afectează mușchii, producând degenerarea definitivă a fibrelor, dar fără dovezi de aberații morfologice. Progresele în metodele de biologie moleculară au arătat că la baza distrofiei musculare stau defecte genetice în codarea unei proteine musculare scheletice - distrofina [2, 9].

Aceste defecte determină diferitele prezentări asociate de obicei cu distrofia musculară, caracterizate din punct de vedere clinic prin slăbiciune musculară cronică și care prezintă caracteristici anatomo-patologice ca necroze ale fibrelor musculare, semne de regenerare musculară, fibre hipertrofice și proliferarea țesutului conjunctiv. Această descriere diferențiază distrofiile musculare de alte afecțiuni primare ale mușchiului cum ar fi miopatiile congenitale și inflamatorii cu care ar putea fi ușor confundate [5].

Deși există mici variațiuni, toate tipurile de distrofie musculară au în comun slăbiciunea musculară progresivă ce tinde să apară dinspre proximal spre distal (de exemplu dinspre umăr spre degete), deși există niște miopatii rare ce determină preponderent slăbiciunea mușchilor distali (îndepărtați, de exemplu mușchii degetelor). Scăderea forței musculare la pacienții afectați poate compromite posibilitatea acestora de a se deplasa, și în cele din urmă, funcția cardio-pulmonară. În plus, pot să apară contractură structurală a țesuturilor moi și deformarea spinării datorită posturii defectuoase cauzate de slăbiciune musculară și deficit în menținerea echilibrului, iar acestea pot compromite în continuare calitatea și durata vieții [1, 13].

Distrofiile musculare progresive sunt cunoscute de mult timp. Prima descriere a unei astfel de boli musculare a fost făcută de către Edward Meyron și William Little care în 1852 au descris cazul unui băiat de 14 ani ce prezenta la fel ca și fratele lui, o slăbiciune musculară a musculaturii proximale a mâinilor și picioarelor [3, 6].

### **Scopul**

Studierea aspectelor clinico-patologice a proceselor distrofice musculare și a consecințelor sale la copii.

### **Obiectivele**

Familiarizarea cu literatura contemporană de specialitate referitor la epidemiologie, etiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul distrofiilor musculare progresive la copii. Studiul particularităților clinice ale distrofiilor musculare progresive la copii.

### **Materiale și metode**

Studiul a inclus 21 copii cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani, inclusiv 16 de sex masculin și 5 de sex feminin, care prezentau diferite forme clinice de distrofii musculare progresive, spitalizați în IMSP ICȘDOSMșiC în decursul anului 2012. Diagnosticul miodistrofiei s-a efectuat în baza anamnezei, analizei genealogice, totalității indicilor clinici. Cercetarea neurologică a fost realizată conform schemei general acceptate cu accent asupra gradului de lezare a mușchilor și de răspândire a procesului. În scopul aprecierii aspectelor clinico-evolutive ale distrofiei musculare progresive, copiii au fost investigați conform unui protocol elaborat, care a inclus: istoricul anamnezei, examinarea neurologică concretă, testele biochimice generale ale sângelui, ECG, EMG și analiza moleculară ADN.

### **Rezultate obținute**

Toți pacienții au fost divizați în 3 categorii în dependență de vârstă (figura 1). În baza studiului efectuat s-a observat că în categoria cu vârstă 5-9 ani numărul pacienților era de 6 sau 28.57%, cu vârsta 10-14 ani sau înregistrat 12 sau 57.14%, cu vârsta 15-18 ani - 3 sau 14.28%. În urma rezultatelor obținute s-a constatat un număr mai mare de cazuri la categoria de vârstă 10-14 ani, aceasta se explică prin faptul că o dată cu înaintarea în vârstă simptomele bolii progresa tot mai mult, ducând la agravarea stării de sănătate.

Pentru analiza anamnezei familiale noi am cercetat arborele genealogic la fiecare copil. Studiul a arătat ca la 8 copii anamneza e agravată, iar la 13 – primar depistată.

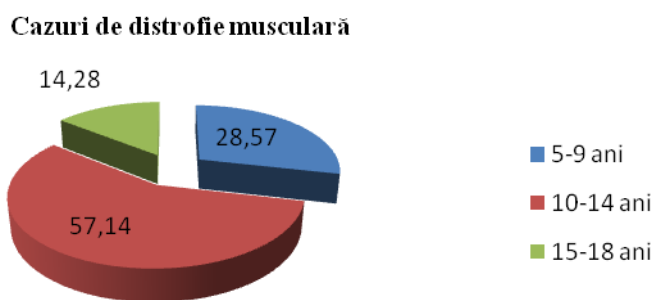


Figura 1. Repartiția distrofiilor musculare progresive după categoria de vârstă, (în procente)

### **Aspectele clinice ale copiilor cu distrofie musculară incluși în studiu**

Studiind acuzele prezente de copii cercetați, s-a constatat că cel mai frecvent pacienții acuzau: slăbiciuni musculare (95.23%), urmate de fatigabilitate în (90.47%), mai mult de jumătate din cazuri prezentau mialgii în extremități (66.66%) și tulburări de mers (61.90%), destul de des s-au întâlnit pseudohipertrofiile (52.38%) și atrofiile musculare (47.61%), totuși într-un procent nu atât de mare dar destul de grav s-au întâlnit la bolnavii luați în studiu, facies

miopatic, (23.80%) și scapule alate (19,04%) (Tabelul 1). Printre bolnavi au prevalat cei cu gradul de gravitate al miodistrofiei 2-3 (11 persoane sau 52.38%). La acești pacienți proba Gowers era pozitivă, s-a atestat pseudohipertrofia mm. gastrocnemius, aceste semne clinice sunt tipice pentru MDD/B, una din cele mai frecvente forme clinice de distrofie musculară progresivă întâlnită la copii, ceea ce corespunde și cu datele din literatură.

Tabelul 1

**Manifestările clinice la copiii din lotul de studiu conform formelor clinice de bază**

Manifestările clinice	Formele clinice de bază a distrofiilor musculare progresive			
	MD Duchenne/Bekcer	f.centurilor	f.facio-scapulo-humerală	Total în procente
Slăbiciuni musculare	+	+	+	95.23%
Fatigabilitate	+	+	+	90.47%
Tulburări de mers	+	+/-	+/-	61.90%
Pseudohipertrofii	+	-	-	52.38%
Atrofii musculare	+	+	+	47.61%
Mialgii în extremități	+	+	+	66.66%
Scapule alate	-	+	-	19.04%
Facies miopatic, imobil, inexpressibil	-	-	+	23.80%

Confirmarea formelor clinice de bază expuse în tabelul 1, s-a făcut prin o serie de investigații paraclinice. În tabelul de mai jos vom relata cele mai informative metode de diagnostic, care au fost utilizate la pacienții din lotul de studiu (tabelul 2).

Tabelul 2

**Investigații paraclinice în lotul studiat**

Investigații paraclinice	Formele clinice de bază cel mai des întâlnite în lotul de studiu		
	MD Duchenne/Bekcer	Forma centurilor	Forma facio-scapulo-humerală
<b>Examen biochimic</b>	LDH, CFK, creșteri masive, depășind de câteva zeci de ori domeniile de referință normale (CFK:325-6280 U/l; LDH: 529-2905 U/l)	Creștere moderată a CFK, LDH (10-15% mai sus de normă), (CFK:213-414 U/l LDH:487- 1204U/l)	Enzimograma serică poate fi normală, sau moderat crescută. (CFK: 29-119 U/l LDH: 459-527 U/l)
<b>EMG</b>	Evidențiază o diminuare a duratei și amplitudinii potențialelor de acțiune a unităților motorii, diminuare a numărului de fibre musculare	Releva o creștere a incidenței potențialelor polifazice, modificările sunt de tip miogen	Modificările EMG sunt de tip miogen. VCM și VCS sunt normale.
<b>Biopsia musculară</b>	Diametrul fibrelor musculare depășește limitele normale, fibrele sunt hipertrofice, necroză hialină cu fagocitoza fibrelor afectate, fibroză interstițială. Absența distrofinei în colorații specifice	Un mare număr de fibre atrofice, câteva fibre hipertrofice, numărul nucleilor subsarcolemici fiind crescut. Sunt prezente aspecte minore de degenerescență cu hialinizare	Numeroase fibre atrofice, rare fibre hipertrofice, o multiplicare a nucleilor sarcolemici, vacuolizari, aspecte minore de degenerescență cu hialinizare
<b>ECG</b>	Dereglări de ritm, hipertrofii ventriculare	Fără patologie	Fără patologie

**Notă.** CFK – creatininfosfochinaza, LDH – lactatdehidrogenaza, U/l – unități pe litru, VCM – viteza de conducere nervoasă motorie, VCS – viteza de conducere nervoasă senzitivă, EMG - electromiografia

**Concluzie:** rezultatele din tabelul 2, relevă o enzimogramă alterată, cu nivele exagerat de crescute de la 29-6280 U/l pentru CFK și 487-2905 U/l pentru LDH. Pe traseele EMG s-au observat potențiale miopatie. La examenul prin biopsie musculară se evidențiază fibre musculare hipertrofice și atrofile. Absența distrofinei în colorații specifice, caracteristic pentru DMD/B.

**Teste genetice:** Studiarea mutațiilor în gena distrofinei și explorarea delețiilor extinse prin metoda PCR (reacția de polimerizare în lanț) multiplexă a fost efectuată pe 11 mostre ADN ale bolnavilor cu MD (probanzi). La 7 mostre ADN ale bolnavilor cu DMD (63,6% cazuri) au fost depistate deleții cuprinzând de la 1 până la câțiva exoni, iar la 2 mostre (18,18 % cazuri), delețiile lipseau.

Din 11 cazuri de depistare a delețiilor la bolnavii cu miodistrofie Duchenne, în 9 cazuri (63,6%) delețiile erau localizate în extremitatea 3'- distală a genei distrofinei, iar în 2 cazuri (18,1%) delețiile erau localizate în extremitatea 5'- proximală a genei distrofinei. La 2 pacienți deleții n-au fost depistate.

Comparând datele obținute cu cele din literatura mondială, noi am relevat corespondența procentuală a acestora. Analizând datele proprii, putem trage următoarea concluzie: după raportul procentual de răspândire a delețiilor în sectoarele proximal și distal ale genei distrofinei, datele noastre corespund cu cele din literatura mondială. La pacienții noștri punctul de rupere este situat pe hotarul dintre exonii 44 și 45

### **Discuții**

Distrofiile musculare progresive reprezintă un grup de boli eredo-familiale cu debut insidios în primii ani de viață, afectarea predominantă a mușchilor proximali, abolirea reflexelor osteotendinoase și pseudohipertrofie musculară.

Etiologia distrofiilor musculare este reprezentată de o codare genetică patologică pentru anumite proteine musculare, precum distrofina. Distrofina nu este distribuită doar în mușchii scheletici, ci și în mușchii cardiaci și mușchii netezi (care produc contracții involuntare, lente), precum și în creier. Distrofina este importantă pentru stabilitatea membranei celulelor musculare.

Lipsa acestor proteine determină instabilitate celulară și pierderea progresivă a componentelor intracelulare, ceea ce determină nivele crescute ale enzimei creatinfosokinaza (CPK) în sângele pacienților cu distrofie Duchenne. Forme mai puțin active ale distrofinei mai pot funcționa pentru a stabili membrana, însă nu sunt la fel de eficiente și pot permite ieșirea unor componente intracelulare. Aceasta este distrofia Becker clasică [1, 3].

Din punct de vedere clinic există cel puțin 5 forme clinice majore de distrofia musculară progresivă: distrofia musculară Duchenne, distrofia musculară Becker, distrofia musculară Emery-Dreifuss (humeroperoneală), distrofia musculară facioscapulohumerală (Landouzy-Dejerine) și diverse distrofii ale centurii pelviene [13].

**Distrofia musculară Duchenne (DMD).** Aceasta este cea mai frecventă formă de distrofie și poartă numele neurologului francez Gillaume Amand Duchenne sau Duchenne de Boulogne (1806 – 1875) care a descris boala aceasta în cartea sa De l'electrisation localisee din 1861 și cu detalii mai numeroase în câteva publicații din 1868 [2, 9].

Afectând aproximativ 1:3500 de băieți, care se manifestă prin slăbiciune musculară și care debutează devreme în copilărie. Este o boală ereditară, cu transmitere autosomal recesivă legată de cromozomul X, reprezentată de un defect al genei distrofina, situată pe brațul scurt al cromozomului X (Xp21.2). Absența distrofinei duce la apariția de leziuni ale membranelor ce acoperă celulele musculare (miocite), antrenând degenerarea fibrelor musculare și necroza miocitară. Prin urmare, miopatia Duchenne afectează numai nou-născuții de sex masculin.

În unele cazuri, boala Duchenne se manifestă încă din stadiul embrionar, în altele însă, ea se manifestă după vârsta de 3 sau 4 ani. Copiii afectați necesită mai mult timp pentru a învăța să meargă decât în mod normal, vârsta medie la care merg băieții afectați de distrofie musculară

Duchenne se situează în jurul vârstei de 18 luni. Ei au un mers legănat (mers de rață), sau pe vîrfuri și întâmpină dificultăți în urcarea scărilor, alergare sau ridicarea de la sol. Tendința de cădere este accentuată.

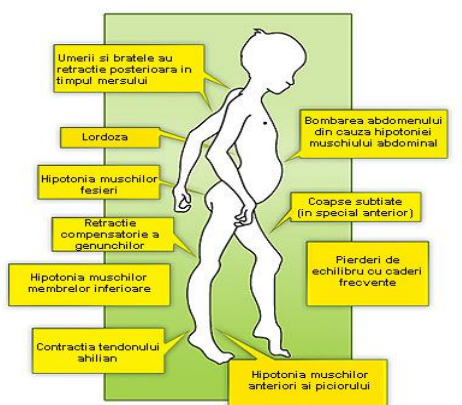


Figura 3. Schema unui bolnav cu distrofie musculară Duchenne.

Din punct de vedere clinic este cea mai gravă formă a distrofiilor musculare, boala devine aparentă în primii ani de viață. Evoluția este așa de lentă încât simptomele inițiale sunt adesea trecute cu vederea. Inițial acestea sunt adesea limitate la existența unei dificultăți la urcarea scărilor, la ridicarea de la podea sau la realizarea altor activități ce implică musculatura pelvină. O indicație precoce a hipotoniei pelviene este maniera în care pacientul se ridică de la podea (semnul Gowers) din poziție șezândă pentru a se ridica se cațără pe el însuși.



Figura 4. Semnul Gowers- caracteristic copiilor cu distrofie musculară Duchenne

Cu timpul, retractiile tendinoase ale ahilianului face ca mersul să devină digitigrad (picior varus equin). Lordoza este deseori întâlnită pe măsură ce boala evoluează. Atrofia musculară și dispariția progresivă și precoce a ROT acompaniază progresiunea bolii, sunt prezente pseudohipertrofii a mușchilor gambieri și mai rar a mușchilor deltoizi și infraspinali (mușchii au aspect de mingi). Contracturile sunt frecvente. Hipertrofia cardiacă, tahicardia persistentă și insuficiența miocardică sunt observate la 50-80% din pacienți. Hipomotilitatea gastrică poate induce episoade bruște de vome, dureri abdominale, distensie abdominală, uneori diaree și malabsorbție. Aceste manifestări clinice corespund modificărilor patologice din mușchii netezi [6, 7].

Un număr de copii cu distrofie musculară au o dezvoltare intelectuală întârziată. QI mediu este de aproximativ 85, limitele acestuia părând să urmeze o curbă de distribuție normală. Retardarea este neprogresivă, iar severitatea ei nu se corelează cu severitatea hipotoniei musculare. DMD este una din bolile musculare severe în care sistemul nervos central este afectat, de obicei sub forma retardului mintal. La vârsta de 12 ani, copiii își pierd capacitatea de

mers și sunt imobilizați în scaune cu rotile. În general, decesul survine de obicei în adolescență, ca urmare a complicațiilor respiratorii sau a insuficienței cardiace [2, 8].

Fetele purtătoare de genă pentru distrofia musculară sunt de obicei asimptomatice, dar ocazional prezintă pseudohipertrofie și hipotonie ușoară a musculaturii pelviene.

**Distrofia musculară Becker (DMB)** este de asemenea o boală ereditară, având aceeași transmitere X- recesivă, benignă, dar cu o evoluție mai lentă și cu un tablou clinic mai blând de cât în cazul distrofiei musculare Duchenne. Incidența DMB este de circa 1: 20000 nou născuți de sex masculin, comparativ cu o incidență de 1:3500 pentru DMD. Proteina numită distrofina, absentă în boala Duchenne, se găsește aici în cantitate insuficientă, fiind anormală dar funcțională, îndeplinindu-și parțial funcția (de a proteja membrana ce învelește fibrele musculare), iar nivelele sunt cuprinse între 30-80% față de normal [1, 12].

Simptomele DMB sunt în general mai puțin accentuate de cât ale miopatiei Duchenne. Debutul lor este variabil, de la 2 la 45ani, vârsta medie de apariție a simptomelor fiind de 12 ani, iar capacitatea de a merge este păstrată după vârsta de 16 ani, iar deformarea coloanei vertebrale este mai rară.

Pacienții acuză slăbiciune musculară progresivă (dificultate la alergat, sărit, ulterior chiar la mers), căderi frecvente, dificultate în respirație, disfuncție cognitivă (rareori), deformări scheletice (la nivelul coloanei vertebrale și toracelui), fatigabilitate, cardiomiopatie dilatativă cu insuficiență cardiacă congestivă și aritmii, atrofie musculară. Funcțiile intelectuale nu sunt alterate. Pseudohipertrofia este foarte rar prezentă, iar reflexele ahiliene sunt adesea abolite. Insuficiența respiratorie nu se observă înainte de 40-50 ani. Afectarea cardiacă este rară și mai puțin severă de cât în miopia Duchenne. Majoritatea pacienților trăiesc pînă la 50-60 ani, cauzele decesului fiind aceleași ca și în cazul miopatiei Duchenne: infecțiile pulmonare și insuficiența cardiacă [13].

**Distrofia musculară a centurilor** cuprinde un grup de boli, ce afectează mușchii centurilor scapulară și pelvina (mușchii umerilor și șoldurilor). Boala poate atinge apoi mușchii membrelor, dar evoluția sa este lentă. Boala este de natură autosomal recesivă (rareori dominantă), prin urmare afectează ambele sexe în mod egal și debutează în general la adolescență sau spre vârsta de 20-30 ani. În cazurile autosomal recesive, simptomele au tendința de a se instala în copilărie. Capacitățile intelectuale nu sunt afectate [1].

Transmitere genetică autosomal recesivă, rar dominantă, cu expresivitate la ambele sexe și care se manifestă clinic printr-o atingere a centurii pelviene, scapulare sau a ambelor centuri, fără o ordine preferențială, cu o evoluție variabilă de 20-30 de ani, bolnavul imobilizat având modificări scheletice, retracții tendinoase mai frecvente la articulațiile mari. Incidența și prevalența raportate : 6.5/100 000 născuți vii, respectiv 2/100 000 din populație [3].

Debutul frecvent al acestor forme de distrofie musculară progresivă este situat în al doilea sau al treilea deceniu de viață, sau mai precoce. Afectarea inițială se manifestă la una din cele două centuri, grupul cel mai definit fiind cel la care afecțiunea debutează la centura scapulară, cu atrofie selectivă a pectoralilor, bicepsilor, brahialilor anteriori și deltoizilor, cu respectarea musculaturii faciale, fiind posibilă însă atingerea celei latero-cervicale. Bolnavii acuză o fatigabilitate musculară marcată la acest nivel, având dificultăți la ridicarea membrelor superioare pe cap sau menținerea lor în poziție ridicată; bolnavul are greutate la pieptănat, în alimentare. Aspectul caracteristic în această formă este apariția de „scapulae alatae”, iar o dată cu accentuarea deficitului de forță bolnavul folosește mișcări suplimentare în atingerea scopului. În formele cu debut pelvi-femural, considerate ca având un prognostic mai rezervat, simptomatologia clinică se manifestă inițial cu deficit de forță proximal la membrele inferioare, căderi frecvente fără motivație, greutate la urcarea scării, dificultate în flexia gambelor și la ridicarea de pe scaun. Mersul este legănat, apar modificări scheletice de tipul hiperlordozei lombare, frecvent apărând o pseudohipertrofie a gemenilor și a mușchiului vast lateral, acest

aspect fiind evident uneori și la deltoid. Reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau abolite, cu excepția tricipitalului și achilianului, multă vreme conservate. Interesarea cardiacă este rară, nespecifică, intelectul normal. În cadrul acestui grup de afecțiuni trebuie menționat fenomenul de distalizare, explicându-se astfel interesarea precoce a extensorilor mâinilor și ai degetelor, în contrast cu conservarea flexorilor [2, 5, 11].

**Distrofia musculară Emery-Dreifuss (DMED)** este o boală genetică rară cauzată de deficitul determinat genetic a două tipuri de proteine de citoschelet: emerin și lamin A și C. Emerin este o proteină de citoschelet bogată în serină situată, pe fața internă a membranei nucleului celulelor musculare striate (scheletice) și miocardice, contribuie la menținerea stabilității structurii și funcției nucleare în special în musculatura foarte sollicitată prin mișcări de contracție – relaxare riguroase și fluxul crescut de calciu. Lamin A și C sunt proteine de membrană nucleară care interacționează cu emerin și care asigură totodată ancorarea nucleului la membrana plasmatică și poziționarea lui în interiorul celulei [10].

Boala se transmite după modelul autozomal dominant (AD) de la un singur părinte afectat sau mai rar după modelul autozomal recesiv (AR) situație în care ambii părinți sunt purtători ai mutației. Tabloul clinic al bolii are grade de severitate diferite de la un individ la altul. Poate debuta la orice vârstă. Primele semne apar de regulă în copilărie, mai frecvent după vârsta de 10 ani și sunt reprezentate în ordine de: contracturi ale tendoanelor lui Achile și coartelor cu apariție precoce, în coordonare aparentă a mișcărilor membrilor, pierderea mobilității articulare, înțepenirea (rigidizarea) coloanei vertebrale cervicale, imposibilitatea de flexie a gâtului, slăbiciune musculară la nivelul mușchilor peronieri ai gambelor și mușchilor brațelor, mers particular, pe vârfuri (digitigrad), stern infundibuliform (adâncit), aritmie cardiacă uneori severă (cu risc crescut de moarte subită) [4].

Această miopatie rară debutează între vârsta de 5 și 15 ani. Amiotrofia (atrofia musculară) și slăbiciunea pot debuta înaintea vârstei de 20 ani, afectând în general musculatura brațului (biceps, triceps) și mai rar, musculatura membrilor inferioare. Hipotonia progresează lent, dar toți pacienții au aritmii cardiace severe. Distrofia Emery-Dreifuss poate afecta și inima, antrenând paralizie atrială, anomalii de conducere (bloc atrioventricular), cardiomiopatie (afectarea miocardului) și un risc crescut de moarte subită [12].

**Distrofia musculară facio-scapulo-humerală (FSH).** Acest grup de boli afectează mușchii feței, umerilor și brațelor. Pentru prima oară a fost descrisă în 1885 de Landouzy și Dejerine. Se transmite autozomal dominant. Distrofia FSH se întâlnește la ambele sexe și deseori afectează mai mulți membri ai aceleiași familii [1, 3].

Debutul bolii este între 7 și 40 ani, simptomele inițiale tind să apară în circa 50% la vârsta de 14 ani. Există și o formă infantilă a bolii cu debutul la 1-2 ani, rapid progresivă. Forma clasică debutează la adolescență având o evoluție lentă și afectează mușchii feței, brațelor și umerilor. Gena pentru această afecțiune este localizată la nivelul porțiunii distale a brațului lung a cromozomului 4 (4q35). Simptomele inițiale includ de obicei atrofia mușchilor centurii scapulare, etalarea scapulelor, și la multe, dar nu la toate familiile, dezvoltarea faciesului miopatic, imobil, inexpressiv, logofthalmie, masticăția și exprimarea labialelor dificilă. Buzele nu pot fi strânse, ele protuzionând („gură de tapir”). Pacientul nu poate efectua gesturi cu musculatura feței (fluierat), are dificultăți în ridicarea brațelor și închiderea ochilor. Hipotonia relativă a mușchilor zigomatici induce un zîmbet transvers caracteristic. Prinderea musculaturii articulației scapulo-humerale cu extindere la pectorali, marele dințat, trapez și musculatura paravertebrală ce duce la deformarea toracelui cu aspect în „pîlnie” sau „talie de viespe”. Hipertrofia musculară, contracturile și deformările scheletice sunt rare. Este posibilă pseudohipertrofia la nivelul mușchilor deltoizi [8].

Afectarea tinde să fie simetrică, dar hipotonia asimetrică este mai frecventă la această formă decât la oricare din celelalte distrofii. Afectarea cardiacă este rară. Evoluția distrofiei FSH este lentă, întreruptă de perioade de remisiuni aparente, fapt ce permite majorității pacienților să

desfășoare o viață normală. Anomaliile vasculare retiniene au fost găsite la 75 % din pacienți, incluzând și pacienții fără simptome musculare [13].

Distrofia FSH poate fi acompaniată și de boala Coats (disgenezia retiniană conge-nitală cu telangiectazie și decolare retiniană) sau de surzitate senzorieurală. Imobilizarea survine relativ târziu.

**Tratamentul.** Nu există nici un tratament curativ pentru distrofia musculară. Inactivitatea (repausul la pat pentru perioade lungi) poate înrăutăți situația. Recuperarea medicală, terapia ocupațională, terapia la logoped și instrumente ortopedice pot fi folositoare [1, 3].

O nouă metodă aflată sub cercetare este terapia genică, în care se încearcă introducerea de mioblaști sănătoși imaturi în mușchiul afectat, care apoi se unesc și stimulează sinteza de distrofină pentru a opri degenerarea ce are loc în mușchii afectați. Primele încercări pe om au avut loc în 1990 însă nu au demonstrat o îmbunătățire în puterea musculară a pacienților [6, 12].

### **Concluzii**

1. Distrofiile musculare progresive se întâlnesc la ambele sexe, dar cu o frecvență destul de mare la sexul masculin, fapt explicat de mutațiile genetice ce au loc pe cromozomul X.

2. Forma clinică predominantă la copii este distrofia musculară progresivă Duchenne (52.38%).

3. Cele mai frecvente manifestări clinice prezentate de copii au fost exprimate prin: slăbiciuni musculare, fatigabilitate, mialgii în extremități, tulburări de mers și statică, atrofii musculare și pseudohipertrofii.

4. Distrofiile musculare progresive sunt importante prin consecințele sale grave și pronostic nefavorabil: imobilizare în scaune cu rotile la vârsta de 12 ani și survenirea decesului ca urmare a complicațiilor respiratorii sau a insuficienței cardiace.

### **Bibliografie**

1. Anderson L.V.B., K. Davison, Multiplex Western Blotting System For The Analysis Of Muscular Dystrophies Proteins. *Am. J. Pathol.*, 154 (4), 1999,1017-1022. 1179, (1998).
2. Bakker E., Van Ommen G.J.B. „Duchenne and Becker Muscular Dystrophy (DMD and BMD)”. In *Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics*, Ed by, A.E.H., Emery, John Wiley & Sons Ltd., 1998. 59 -85.
3. Blake D.J., Weir A., Newey S.E. and Davies K.E. (2002). Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol. Rev.* 82:291–329.
4. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, Muntoni F, Greenberg CR, Gary F, Urtizbera JA et al.: Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery- Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*, 1999. 21:285-288.
5. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, Nguyen PN, Caskey CT. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids* 1988. Res 16:11141–11156.
6. Deconinck A.E., Rafael J.A. Skinner J.A., Brown S.C., Potter A.C., Metzinger L., Watt D.J., Dickson G., Tinsley J.M., Davies K.E. Utrophin-dystrophin-deficient mice as a model for Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 90: 1997. 717-727.
7. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, Szepietowski P, Hammadouche T, Vandenberghe A, Stewart CL et al.: Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot- Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet*, 2002. 70:726-736.



8. Dubowitz V. 41st ENMC international workshop on congenital muscular dystrophy, 8–10 March, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1996; 6:295–306.
9. Duchenne G.B.A. (1868). Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique ou paralysie myo-sclérotique. *Archives générales de Médecine* 11:5–25, 179–209, 305–321, 421–443, 552–588.
10. Fairley EA, Kendrick-Jones J, Ellis JA: The Emery-Dreifuss muscular dystrophy phenotype arises from aberrant targeting and binding of emerin at the inner nuclear membrane. *J Cell Sci*, 1999. 112:2571-2582.
11. Hoffman E.P. Et Al. Dystrophin: The Protein Product Of The Duchenne Muscular Dystrophy Locus. *Cell* 51, 1987. 919–928.
12. Pendefunda L. *Neurologie practică*, Iași, 1993. p.168-175.
13. Popescu V. *Neurologie pediatică*. Teora. vol.II. 2002. p.1720-1737.

## **IMUNITATEA UMORALĂ ÎN PNEUMONIILE COMUNITARE ASOCIATE CU MANIFESTĂRI BRONHOOBSTRUCTIVE LA COPII**

**Irina Cervinski, Ana Bobu, Tatiana Dragan, Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Ala Donos**  
Departamentul pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Humoral immunity in community-acquired pneumonia associated with manifestations of bronchial obstruction in children***

The aim of the study was to evaluate the humoral immune status in children with bronchial obstruction syndrome associated with pneumonia. The main group consisted of 200 children with pneumonia and wheezing, the control group included 40 children considered healthy.

The increase in IgM concentration in children with pneumonia and wheezing than those considered healthy, causes an immune reaction more expressed to them, but not efficient enough for qualitative solving infectious process. In these children with bronchial obstruction the syndrome associated with pneumonia was confirmed by infectious mechanisms involving severe allergic marked by immunopathological mechanisms, exaggerated hyperimmunoglobulinemia E of immunocomplex type.

### **Rezumat**

Scopul studiului a fost de a evalua statusul imun umoral la copiii cu pneumonie asociată sindromului bronhoobstructiv. Lotul de bază alcătuit din 200 copii cu pneumonie și *wheezing*, lotul de control a inclus 40 de copii considerați sănătoși.

Majorarea concentrației IgM la copiii cu pneumonie și cu *wheezing* față de cei considerați sănătoși, determină la ei o reacție imună mai exprimată, dar nu suficient de eficientă pentru o soluționare calitativă a procesului infecțios. La acești copii cu pneumonie asociată sindromului bronhoobstructiv a fost confirmată implicarea mecanismelor infecțios-alergice severe marcate prin hiperimmunoglobulinemie E și mecanisme imunopatologice exagerate de tip imunocomplex.

### **Actualitatea temei**

Infecțiile respiratorii la copii reprezintă motivul cel mai frecvent de adresare în instituțiile medicale de diferit nivel. Infecțiile respiratorii acute determină 40-60% din bolile copilului de vârstă fragedă. Majoritatea infecțiilor respiratorii acute afectează căile respiratorii superioare, doar în 5% cazuri implică organele respiratorii inferioare (2-3% – laringotraheite, 1% – bronșiolite, 1% - pneumonii) din ele 30% cazuri necesită tratament în staționar [1].