

2. Cunningham M, Seto M, Ratisoontorn C, Heike C, Hing A. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res*, 2007;10:67-81.
3. Hohoff A, Joos U, Meyer U, Ehmer U, Stamm T. The spectrum of Apert syndrome:
 1. phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery *Head Face Med*, 2007;3:10.
4. Tolarova M.M., Harris J.A., Ordway D.E., Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 394–8.
5. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) Internet: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM.
6. GeneReviews (University of Washington) Internet: www.genetests.org (select Genereviews).

DISTROFIA MUSCULARĂ DE TIP FACIO-SCAPULO-HUMERAL

Galina Gorbunov, Victoria Grosu, Elvira Iavorschii, Victor Eremia

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Facio-Scapulo-Huleral Muscular Dystrophy

Facioscapulohumeral dystrophy is one of the most common types of muscular dystrophy. Over the past few years the essential clinical features of weakness of the facial, scapulohumeral, anterior tibial, and pelvic girdle muscles have been extended to include retinal vascular disease, sensory hearing loss (usually asymptomatic) and, in severe cases, even abnormalities of the central nervous system. Many individuals are only mildly affected by these dystrophies though some may later become dependent on wheelchairs. It is an autosomal dominant disease in 70-90% of cases and is sporadic in the rest. One of the affected genes has been localized to chromosome band 4q35, but the others remain unknown.

Rezumat

Distrofia Musculară facio-scapulo-umerala descrisa de Landouzy si Dejerine (1884) face parte din distrofiile musculare progressive. Distrofia musculară facio-scapulo-humerală (DFSH) ocupă locul al 3-lea ca frecvență în rândul distrofiilor musculare, prevalența sa fiind estimată la nivel mondial între 1-5/100 000. Dintre purtătorii defectelor genice, bărbații sunt mai frecvent simptomatici decât femeile. Este o boală transmisă autozomal dominant în 70-90% din cazuri și sporadic în rest. Una dintre genele implicate în DFSH a fost localizată pe cromozomul 4(4q35), restul fiind încă neidentificate.

Această boală este una dintre cele mai comune distrofii musculare, cu implicarea progresivă a unor regiuni distincte (față, umeri, brațe) și cu transmitere autozomal dominantă la mai mult de 90% din pacienți. Distrofia musculară facio-scapulo-humerală (DFSH) ocupă locul al 3-lea ca frecvență în rândul distrofiilor musculare (după distrofia musculară tip Duchenne și distrofia musculară miotonică), prevalența sa fiind estimată la nivel mondial între 1-5/100 000. Dintre purtătorii defectelor genice, bărbații sunt mai frecvent simptomatici decât femeile, penetranța bolii până la vârsta de 30 de ani fiind de 95% pentru bărbați și de 69% pentru femei. Mecanismul molecular exact al bolii rămâne necunoscut. Studii recente au evidențiat niveluri crescute ale proteinei adenin nucleotid translocator 1, o componentă majoră a membranei interne mitocondriale, sugerând că disfuncția mitocondrială ar putea constitui evenimentul inițial în patogeneza bolii. În sprijinul acestei ipoteze vine și observația că mioblaștii bolnavilor cu DFSH prezintă o susceptibilitate crescută la stressul oxidativ.

Boala debutează de obicei la nivelul musculaturii faciale sau a centurii scapulare, frecvent asimetric și foarte rar la nivelul compartimentului distal posterior al membrului inferior. În aproximativ 2% din cazuri debutul este de tip infantil, fiind asociat cu o afectare musculară mai severă, precum și cu afectarea altor sisteme (hipoacuzie, ambliopie, epilepsie). Scăderea de forță musculară este simptomatică la aproximativ 80% dintre membrii familiilor afectate. Poate fi asimetrică. La inspecția pacienților în ortostațiune se pot remarca următoarele modificări morfologice: în repaus, umeri „căzuți“, în rotație anterioară, scapule „allatae“ (fiind considerat cel mai caracteristic semn) și umeri „triunghiulari“, aspecte care devin mai evidente la abducția brațelor, pectus excavatum, inversarea pliului axilar (care devine convex în sens caudal), datorată afectării mușchiului pectoral mare. Debutul clinic se produce între 10-50 ani; o treime dintre pacienții purtători ai mutației sunt asimptomatici. Mușchiul deltoid este de obicei indemn, scăderea forței de abducție a brațelor rezultând mai ales din deficitul de fixare a scapulei; dacă scapula este fixată de peretele toracic de către examinador, se poate observa o creștere semnificativă de forță la nivelul umărului. Scăderea de forță la nivelul musculaturii umărului este simptomul de debut la peste 80% dintre bolnavi. Afectarea mușchiului tibial anterior este caracteristică bolii, în timp ce mușchii posteriori ai gambei rămân indemni; rareori însă mersul „stepat“ este simptomul major la debut. La peste 50% dintre bolnavi, musculatura centurii pelvine rămâne neafectată în evoluția bolii. Afectarea musculaturii faciale apare la cca 95% dintre bolnavi până la vârsta de 35 ani; poate fi asimetrică, afectează cel mai frecvent orbicularul gurii. Modificările funcționale consecutive sunt: ocluzia palpebrală incompletă în timpul somnului, dizartrie, aspectul de „gură de tapir“ dat de protruzia buzelor, un aspect particular „transversal“ al zâmbetului. În segmentul cranial al trunchiului sunt afectați precoce mușchii: latissimus dorsi, trapez, pectorali, romboizii, dințatul anterior. Are loc afectarea consecutivă a capacității de abducere a brațului datorită deficitului de fixare a scapulei. La nivelul brațului este afectat cu precădere bicepsul, iar la antebraț mai ales extensorii pumnului, relativ tardiv în evoluția bolii. În segmentul pelvin sunt afectați mai ales dorsi-flexorii piciorului, în timp ce musculatura proximală a membrului inferior este afectată la aproximativ 50% dintre pacienți, în evoluția bolii. Musculatura inervată de nervii bulbari, musculatura extrinsecă oculară, musculatura respiratorie și deltoizii sunt de regulă indemni. La purtătorii unor deleții masive poate fi afectată și musculatura limbii. Progresia bolii se realizează descendent, continuu, rareori în trepte (cu perioade de relativă neevolutive clinică) timp de 20-50 ani, pentru ca apoi deficitul de forță să se stabilizeze; 20% dintre bolnavi ajung imobilizați în scaunul cu rotile, dar, în general, speranța de viață este normală. Afectarea altor sisteme include: hipoacuzia neuro-senzorială (apare frecvent dar rareori este simptomatică), teleangiectazie și dezlipire retiniană (sindrom Coat), aritmii cardiace, blocuri de conducere, hipertensiune arterială labilă, raportate cu o incidență ceva mai mare decât în populația generală (2-5% din cazuri). Sistemul nervos central este afectat în cazul delețiilor masive, manifestându-se prin: retardare mentală (cca 90% din cazuri), epilepsie (40% din cazuri).

Diagnosticul distrofiei musculare de tip facio-scapulo-humeral se bazează pe: *Explorări clinice* ca: nivelul seric de CPK este normal în 25% din cazuri, la restul bolnavilor fiind crescut de până la 5 ori față de valorile normale. Examenul EMG indică modificări de tip miopatic nespecific; neuropatii focale și plexopatii brahiale pot apărea secundar leziunilor nervoase prin mecanismul de întindere.

Imagistica relevă un proces distructiv selectiv care interesează musculatura compartimentului anterior al gambei; hipertrofia mușchiului psoas poate fi uneori evidențiată.

Teste genetice cu ajutorul cărora diagnosticul de DFSH poate fi confirmat prin analiza fragmentelor de restricție ale ADN-ului în circa 95% din cazuri. Centrul European pentru Boli Neuromusculare a stabilit următoarele criterii de diagnostic pentru efectuarea studiilor genetice: debutul bolii la nivelul musculaturii faciale sau a centurii scapulare, cu lipsa de afectare a musculaturii faringiene, extraoculare și linguale, ca și a miocardului. Interesarea musculaturii

faciale la peste 50% dintre membrii familiei afectate, transmitere de tip autosomal dominant în familia respectivă, modificări de tip miopatic la examenul EMG și bioptic la cel puțin un membru simptomatic al familiei, fără elemente bioptice care să sugereze un alt diagnostic. Testarea genetică poate fi utilă și pentru diagnosticul în faza presimptomatică a bolii, ca și pentru diagnosticul ante-natal.

Biopsia musculară evidențiază: variabilitate în dimensiuni a fibrelor musculare (fibre mici, rotunjite sau angulate, cu nucleii internalizați, frecvente fibre hipertrofiate), predominanța fibrelor de tip 2, rare fibre necrotice, fibre în proces de fagocitare sau regenerare, aspecte inflamatorii perivascularare (preponderent limfocite CD4+) și endomisiale (preponderent limfocite CD8+), proliferarea țesutului conjunctiv endomisial, vacuole „conturate“, fibre musculare care exprimă complexul de atac membranar, fibre musculare care exprimă antigenul major de histocompatibilitate de clasa I.

Nu există în momentul de față un tratament capabil să influențeze semnificativ evoluția bolii. Un studiu pilot a raportat creșterea masei musculare și a forței musculare după 3 luni de administrare de albuterol 16 mg/zi (tablete cu eliberare prelungită). Un alt studiu dublu orb, placebo controlat, folosind 8 respectiv 16 mg albuterol, administrat în 2 prize/zi, nu a demonstrat o creștere statistic semnificativă a forței musculare globale, ci doar a forței la nivelul mușchilor mâinii și a masei musculare. Mecanismul de acțiune al drogului este activarea căii beta adrenergice, prin stimularea ATP-azei și creșterea AMPc. În aceste condiții, ca și în cazul altor boli încă incurabile, se încearcă dezvoltarea unor tehnici terapeutice bazate pe descoperirile realizate în domeniul geneticii moleculare, cum ar fi:

- Suprastimularea prin inginerie genetică a sintezei de utrofina (o proteină localizată în mod normal la nivelul joncțiunii neuro-musculare, care are un grad înalt de omologie structurală cu distrofina și a cărei genă codantă se află pe cromozomul 6) în celulele musculare în care distrofina este deficitară sau absentă; experimentele efectuate până în prezent pe animale au furnizat rezultate promițătoare;

- Utilizarea vectorilor virali modificați genetic pentru a introduce în genomul celulei musculare afectate a copiilor normale ale genei distrofinei;

- Inducerea deleției genei miostatinei (o moleculă cu rol de semnal din familia factorului de transformare a creșterii beta – TGF beta) care duce la stimularea regenerării fibrelor musculare;

- Inducerea stimulării expresiei factorului de creștere insulin-like tip I (IGF I) sau administrarea sa pe cale sistemică, produce reducerea ratei de distrugere a fibrelor musculare la modelele animale de boală.

Transferul de mioblaști normali la nivelul mușchiului distrofic nu a oferit rezultatele scontate. Folosirea celulelor stem este încă în fază experimentală. Tratatamentul paliativ include metodele specifice bolnavilor miopați. Arthrodeza scapulo-toracică poate fi realizată la pacienții cu funcția deltoidiană conservată, fixarea scapulei în rotație de 15-20 grade ducând la îmbunătățire a capacității de abducție la 11 din 1 pacienți tratați prin această metodă.

O mare parte din bolnavi au speranță bună de viață, dacă schema terapeutică aplicată este urmată corect. La aceștia viața poate fi asemănătoare cu cea a membrilor neafecțați din familie. Unii bolnavi, cu formă severă de boală, vor avea nevoie de îngrijiri speciale și pot fi imobilizați în scaun o lungă perioadă din viață.

Caz clinic

Prezentăm cazul clinic al unei fete de 16 ani cu distrofie ereditară forma facio-scapulo-humerală.

Copilul U.C în vîrsta de 16 ani, sex feminin din mediul rural, a fost internat la data de 25.04.2013 în IMSPI ICSOSMC din Chișinău cu următoarele acuze: dureri în membrul superior stîng, limitarea mișcărilor în mîna stîngă cu tulburări de sensibilitate, slăbiuciune musculară preponderent în mîna stîngă, parestezii periodice în membrele superioare, nu poate fluiera, zâmbi, nu poate să închidă ochii pe deplin, nu poate să strige, obosește repede.

Pacienta se consideră bolnavă de la 9 ani, cu acutizarea semnelor clinice periodic la eforturi fizice mai solicitante, cu oboseală pronunțată în a doua jumătate a zilei. Copilul a fost trimis primar la IMSP ICȘDOMC Chișinău cu diagnosticul de trimitere: Instabilitate vertebrală, pentru investigații instrumentale suplimentare, diagnostic și tratament.

Copilul de la a I-a sarcină, a I-a naștere la termen (40 săptămâni); Masa la naștere- 2900 gr, lungimea-50 cm. Apgar 7-8 puncte; Alimentația naturală; Anamneza alergologică neagravată; Anamneza eredocolaterală agravată: mama suferă de aceeași patologie, fratele (15 ani) cu aceleași semne clinice, dar neconfirmat diagnostic, unchiul pe linia mamei: invalid gr.II cu distrofie musculară progresivă forma facio-scapulo-humerală, evoluție progredientă cu debut în vârsta juvenilă, stadiu subcompensat cu dereglări motorii gr.II. Tata sănătos.

Examenul obiectiv. Starea generală gravă după patologie. Constituție normostenica, nutriție satisfăcătoare. Tegumentele roz-palide, curate, calde. Mucoasele vizibile umede, pal-roze, curate. Sistemul respirator: respirație nazală liberă, percutor sunet clar pulmonar bilateral, auscultativ în pulmoni murmur vezicular, raluri absente. Sistemul cardiovascular: zgomotele cardiace ritmice, sonore, TA 110/80mmHg, Ps 78b/min. Sistemul digestiv: limba umedă, ușor saburală, deglutiția păstrată, abdomenul moale nesensibil la palpare, ficatul la rebordul costal drept, splina nu se palpează, scaunul regulat zilnic, oformat. Sistemul genito-urinar: fără schimbări patologice clinic vizibile. Hipertrofie musculară a mm.sternocleidomastoidieni, preponderent pe stânga. Sistemul osteo-articular: gât scurt, lat și gros, stigme de dezembriogeneză: linia părului jos inserată, hipertrofia mm.faciali, asimetria omoplaților, articulațiile periferice mobile cu amplitudă mișcărilor amplă, articulația umărului stâng mai rigidă, forța musculară diminuată. Statutul neurologic: fantele palpebrale simetrice, mișcările globilor oculari în volum deplin, nistagm orizontal, hipomimie facială evidentă, vocea nazalizată, pareza nervului facial pe stânga, limba cu deplasare spre dreapta, deglutiția păstrată, sensibilitatea facială: hemihiperestezie pe stânga, nu poate fluiera, râde, tulburări de sensibilitate superficială la mâna stânga, deficit motor evident în extremitățile superioare: nu verticalizează mâinile.

Hemograma:

Hb 111 g/l

Eritrocite $4,0 \times 10^{12}/l$

Ic 0,82

Leucocite $7,5 \times 10^3$

Segmentate 56%

Eozinofile 2%

Limfocite 37%

Monocite 5%

VSH 17 mm/h

Analiza biochimică a sângelui:

Lactat dehidrogenaza (LDH) 347 UL

Creatinkinaza 292 UL

Creatinina 89,4 mmol/l (N 53-115mmol/)

Ureea 6,1 mmol/l (N 2,5-8,5mmol/)

ALAT 16,6 (N 0-40 u/l)

ASAT 29,1 (N 0-37 u/l)

γ -GTP 29,5 u/l (N 5-45 u/l)

Fosfataza alcalină 246,1 (N 180-1200 u/l)

Kaliu 4,7 (N 3,5-5,4 mmol/l)

Natriu 145,1 (N 135-154 mmol/l)

Calciu 2,4 (N 2,2-2,5 mmol/l)

Fier 19,1 (8,9-30 mcmoli/l)

Clor 104,5 (N 98-107 mmol/l)

Examenul probelor reumatice:

ASL-O 200 IU/ml (N), C-proteina reactivă 6 IU/ml (N), Latex – test 16 IU/mml pozitiv

Marherii hepatitelor virale:

HBsAg 0,094/0,156 negativ, Anti-Hbcor sumar 1,191/0,338 negativ, Anti-HCV sumar 0,024/0,350 negativ

Tratament: KINETOFIZIOTERAPIE (m. spatelui, m.brațelor, m.facial, m.oculari), Milgama 1 fiolă i/m peste o zi (N 5), vitamina E 100mg x 2ori pe zi (1 lună), Elikar 4 ml x 2 ori/zi după masă (1 lună), Magnerot 1 pastilă x 2 ori/zi seara (1 lună).

Concluzie

Distrofie ereditară progresivă forma facio – scapulo – humerală.

Bibliografie

1. Bunch WH, Siegel IM – Scapulothoracic arthrodesis in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy. Review of seventeen procedures with three to twenty-one-year follow-up. J Bone Joint Surg Am, 1993 Mar, 75(3), 372-376.
2. Gilchrist JM – Other muscular dystrophies. In: Gilchrist JM, ed. Prognosis in Neurology. Butterworth-Heinemann, 2004, 347-349.
3. Krasnianski M, Eger K, Neudecker S et al – Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. Arch Neurol, 2003 Oct, 60(10), 1421-1425.

ENCEFALOPATIA TOXICOINFECȚIOASĂ LA SUGAR

Victoria Grosu, Ana Cebotari, Ninel Revenco, Galina Gorbunov

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testimțanu”

Summary***Toxicoinfection encephalopathy in infants***

Toxicoinfections encephalopathy is a highly unspecific severe condition of the encephalon that appears in the disorders of the blood circulation and liquid- dynamic one in encephalon. It presents a clinical case of 6 month girls who was admitted to the IMSP with toxicoinfection encephalopathy diagnosis and hypertensive syndrome. She was hospitalized in the somatic resuscitation department being rendered required medical assistance. Medical laboratory investigations and the necessary treatment where performed, the situation has been monitored closely. After relieving the child's condition, the patient was discharged.

Rezumat

Encefalopatia toxicoinfecțioasă este o afecțiune nespecifică extrem de gravă a encefalului, care apare în urma tulburărilor circulației sangvine și licvorodinamice în encefal. Se prezintă un caz clinic a unei fetițe de 6 luni care a fost internată în IMSP Centru mamei și copilului cu diagnosticul de encefalopatie toxicoinfecțioasă și sindrom hipertensiv. A fost internată în secția de reanimare somatică unde i sa acordat asistența medicală necesară, sau efectuat investigații de laborator și tratamentul necesar. Situația a fost monitorizată îndeaproape, după ameliorarea stării copilului pacienta a fost externată.

Actualitatea

Encefalopatia toxicoinfecțioasă reprezintă reacția nespecifică a encefalului în infecțiile respiratorii acute care se dezvoltă în urma tulburarilor hematoxicvorodinamice și acțiunii alergice