



Brève communication

Forme scapulo-péronière à révélation tardive d'une dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, liée à une délétion chromosomique 4q35

B. Zeevaert¹, B. Sadzot², M. Deprez³, F.C. Wang¹

¹ Service d'Électroneuromyographie et de Médecine de l'Appareil Locomoteur,

² Service de Neurologie,

³ Service de Neuropathologie, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgique.

Reçu le : 22/05/2001 ; Reçu en révision le : 12/11/2001 ; Accepté le : 09/01/2002

RÉSUMÉ

Nous rapportons le cas d'une patiente de 57 ans qui présente une parésie des dorsi-fléchisseurs des pieds, responsable de troubles de la marche. L'examen électromyographique aboutit à l'identification d'une myopathie touchant de façon prédominante les muscles jambiers antérieurs. L'histologie musculaire montra des signes de myopathie chronique de type dystrophique, sans caractère spécifique. Cependant, l'exploration familiale révéla un phénotype plus sévère, mais non diagnostiqué, chez le fils de la patiente de topographie facio-scapulo-péronière. Une analyse de l'ADN de la patiente démontra une mutation du locus 4q35, typique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Ce cas illustre la difficulté du diagnostic différentiel des syndromes scapulo-péroniers et insiste sur l'élargissement du spectre des FSHD aux formes cliniques sans atteinte faciale.

Progressive weakness of the ankle dorsiflexors related to 4q35 chromosome deletion.

B. Zeevaert, B. Sadzot, M. Deprez, F.C. Wang, Rev Neurol (Paris) 2002; 158: 12, 1210-1213.

SUMMARY

We report the case of a 57-year-old woman, who presented with progressive weakness of ankle's dorsiflexors. Electromyography showed bilateral myogenic patterns in the anterior tibialis predominantly in the left side. Muscle biopsy of the right tibialis anterior showed non specific dystrophic changes. The familial evaluation revealed a son showing scapulooperoneal amyotrophy and facial involvement. Analysis of the proband's DNA showed a mutation at locus 4q35, characteristic of facioscapulohumeral muscular dystrophy. This case illustrates the wide clinical spectrum of FSHD and the difficulty to diagnose unusual facial-sparing forms.

INTRODUCTION

Présentant une prévalence de 1/20 000 et une transmission héréditaire autosomique dominante (AD) à forte pénétrance (95 p. 100 à 20 ans), la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) de Landouzy et Dejerine (Landouzy et Dejerine, 1885) débute classiquement au cours de la deuxième décennie et est identifiée sur le plan génétique par la délétion d'une séquence répétitive D4Z4 du chromosome 4q35 (Kissel, 1999).

Son diagnostic repose sur la reconnaissance de critères d'inclusion et d'exclusion établis par le consortium FSHD au cours de la conférence internationale de Boston en

1997 (Tawil, 1998). Trois critères d'inclusion ont été ainsi définis :

1) La faiblesse des muscles faciaux ou stabilisateurs de l'omoplate (dans les cas familiaux, la faiblesse faciale est présente chez plus de 90 p. 100 des individus touchés).

2) La faiblesse des muscles stabilisateurs de l'omoplate est plus importante que celle des muscles de la ceinture pelvienne (applicable au cas de FSHD léger ou moyen).

3) L'hérédité autosomique dominante dans les cas familiaux.

Certains signes cliniques sont retrouvés au cours de la FSHD et sont considérés comme des arguments en faveur du diagnostic : une asymétrie et une séquence descendante

Tirés à part : B. ZEEVAERT, Service d'Électroneuromyographie et de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Sart Tilman, Bâtiment B35, niveau 2, 4000 Liège, Belgique.

de l'atteinte musculaire, une faiblesse précoce et partielle des abdominaux (signe de Beevor), le respect des deltoïdes et des triceps suraux, l'aspect des épaules (*scapula alata*, horizontalité du pli axillaire), une hypoacousie pour les sons de haute fréquence et une vasculopathie rétinienne.

Plusieurs critères d'exclusion sont également proposés : une faiblesse des muscles pharyngés et extraoculaires, une raideur importante et diffuse des coudes, une cardiomyopathie, une hypoesthésie symétrique distale et la présence de potentiels neurogènes ou de rafales myotoniques lors de l'électromyographie à l'aiguille.

Dans le cadre de cet article, nous rapportons le cas d'une patiente ne répondant pas complètement aux critères diagnostiques d'inclusion définis à Boston, mais chez qui l'analyse de l'ADN révéla une délétion caractéristique de la FSHD.

OBSERVATION

Cas n° 420729 — Une femme de 57 ans, droitère, sans profession, consulta pour un steppage bilatéral, prédominant à gauche, d'apparition progressive et récente, responsable de chutes et d'une limitation du périmètre de marche à environ 200 mètres. Sur le plan des antécédents médicaux héréditaires, le père de la patiente décéda d'une insuffisance respiratoire liée à un broncho-emphysème post-tabagique. Par contre, la cause du décès de la mère de la patiente resta inconnue ; elle présenta cependant une faiblesse musculaire diffuse justifiant un recours à une chaise roulante en fin de vie. La soeur du propositus sembla en bonne santé alors que son frère décéda à l'âge de 42 ans d'un infarctus du myocarde.

L'examen clinique révéla une dyspnée lors du déshabillage et une obésité tronculaire. L'étude de la marche montra un steppage bilatéral plus sévère à gauche. Le serment et le Mingazzini furent tenus sans difficulté. Le testing musculaire manuel confirma une faiblesse des muscles jambiers antérieurs, prédominant à gauche. Les muscles quadriceps cruraux, ischio-jambiers et triceps suraux furent jugés normaux. Au niveau des membres supérieurs, les muscles biceps brachial, deltoïde et triceps brachial furent jugés normaux. L'élévation des bras révéla un *scapula alata* bilatéral, discret et prédominant à droite. Au niveau du segment céphalique, les muscles orbiculaires des yeux, orbiculaires de la bouche et frontaux furent jugés normaux. On nota juste un sourire discrètement transversal. Les réflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs apparurent vifs alors que les réflexes rotuliens furent jugés normaux et les achilléens faibles. Le réflexe cutané plantaire resta indifférent de façon bilatérale. L'électromyogramme resta normal dans les territoires des nerfs péroniers profonds et superficiels, sciatiques poplités internes (SPI), et suraux. Aucun bloc de conduction ne fut identifié, en particulier à hauteur de la tête du péroné. Seule anomalie, le réflexe de Hoffmann de la racine S1 apparut diminué avec un rapport Hmax/Mmax égal à 0,1 de façon bilatérale. L'exploration par aiguille concentrique révéla des tracés nettement myogènes dans les muscles jambiers antérieurs avec une nette prédominance à gauche, où des potentiels de fibrillations furent présents en abondance. Des signes myogènes plus discrets furent également retrouvés dans les muscles biceps brachial droit, jumeau interne droit et pédiéux droit. Le vaste latéral droit fut jugé normal ainsi que le muscle deltoïde gauche. Un diagnostic de myopathie tibiale fut évoqué. Un dosage des enzymes sériques

révéla une valeur normale de CPK à 139 UI alors que les CK-MB étaient discrètement augmentées à 14,7 µg/l. Une première biopsie musculaire, réalisée au niveau du vaste latéral gauche, ne montra pas de caractère pathologique. L'enquête familiale approfondie du propositus démontra l'atteinte d'un fils, âgé de 33 ans, issu d'une fratrie de deux enfants et d'un neveu, fils de la soeur du propositus, âgé de 35 ans. Ce dernier présenta une amyotrophie du biceps brachial droit dont le caractère myogène fut démontré par une exploration électroneuromyographique quantitative à l'aiguille. Par contre, le phénotype du fils se révéla plus sévère avec une atteinte asymétrique scapulo-péronière, prédominant sur le segment scapulo-brachial gauche, associée à un faciès atone. Compte tenu de ces données familiales associées à l'atteinte hypothétique de la mère de la patiente par anamnèse rétrospective, une hérédité autosomique à transmission dominante fut retenue (Fig. 1).

Une nouvelle biopsie musculaire au niveau du jambier antérieur droit de la propositus montra des signes de myopathie chronique dystrophique, sans caractère spécifique. L'étude immunohistochemique confirma la normalité d'expression de la dystrophine, des sarcoglycanes α , β , γ et δ du β -dystroglycane, de la mérosine, de l'ubiquitine, de la dysferline et de l'émérine.

Considérant ces nouvelles données, une anamnèse orientée révéla une hypoacousie chez la patiente, mais aussi chez son fils qui avait bénéficié d'une intervention chirurgicale aux deux oreilles pour ce motif. Un scanner X musculaire confirma l'atteinte exclusive du muscle jambier antérieur au niveau des segments jambiers mais révéla aussi une dégénérescence graisseuse très marquée des ischio-jambiers contrastant avec l'intégrité des muscles quadriceps (Fig. 2).

Une analyse du DNA par southern blotting avec utilisation des enzymes de restriction Eco RI et BlnI, indiqua une délétion de la séquence répétitive D4Z4, au niveau du locus 4q35, créant un fragment anormalement court de 21 kb chez le propositus et de 23 kb chez son fils caractéristique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. L'analyse génétique ne fut pas réalisée chez le neveu que l'on considéra atteint en raison d'anomalies myogènes évidentes dans le biceps brachial droit lors de l'exploration électromyographique.

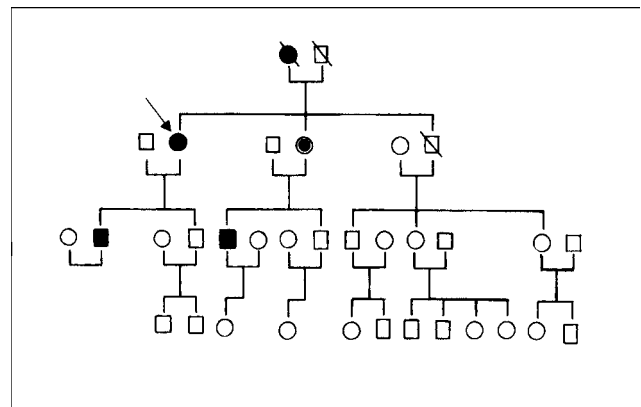


Fig. 1. — Arbre généalogique de la famille de la patiente (→) révélant une transmission héréditaire à caractère autosomique dominant.

Family pedigree of the propositus (→) revealing autosomal dominant inheritance.

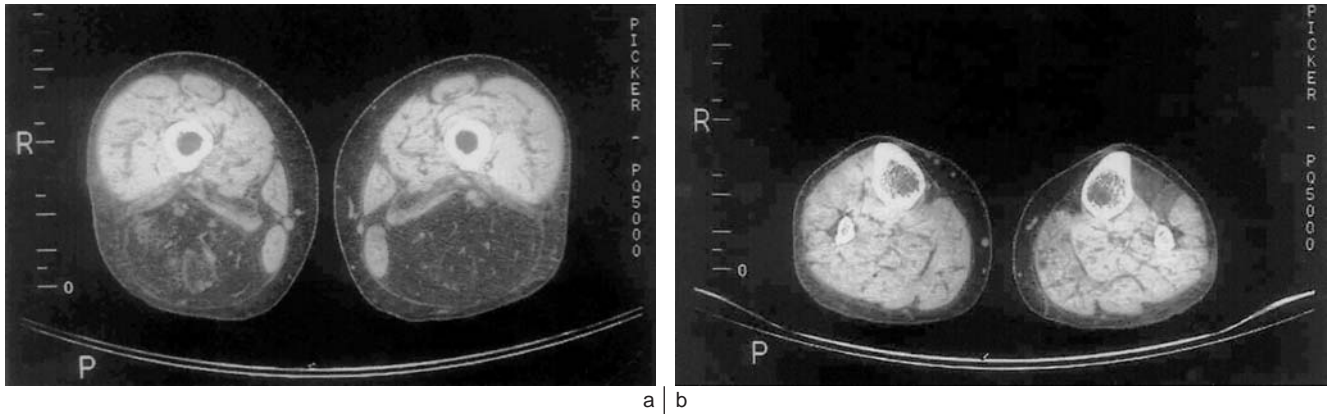


Fig. 2. — Tomodensitométrie des membres inférieurs révélant l'existence d'une dégénérescence graisseuse bilatérale des muscles jambier antérieur avec une prédominance du côté gauche (**b**). Cet examen montre une atteinte asymptomatique surajoutée des muscles ischio-jambiers (**a**).
 Computed tomography of the lower limbs demonstrated bilateral fatty degeneration of the anterior leg muscles predominating on the left (**b**). This examination demonstrated the asymptomatic involvement of the hamstrings (**a**).

DISCUSSION

Contrairement aux critères diagnostiques définis lors du consortium FSHD (Tawil *et al.*, 1998), la symptomatologie du cas rapporté prédomine au niveau de la loge antérieure des muscles jambiers, et épargne le segment facial. Cette présentation topographique inhabituelle associée à sa révélation tardive, fut responsable de difficultés diagnostiques résolues par l'analyse de l'ADN et le phénotype plus typique chez le fils du propositus. Plusieurs auteurs soulignent l'élargissement du spectre de la FSHD à des formes cliniques sans atteinte faciale et de révélation tardive (van der Kooi *et al.*, 2000) depuis la disponibilité du test génétique. Ces formes sans atteinte faciale présentaient souvent une prédominance scapulaire nette (Jardine *et al.*, 1994) alors que dans le cas présenté, l'atteinte péronière isolée a orienté initialement le diagnostic vers une dystrophie musculaire tibiale. Cette observation s'ajoute à celles d'autres auteurs et souligne les difficultés nosologiques et de diagnostic différentiel des formes péronières et scapulo-péronières de FSHD avec les syndromes scapulo-péroniers non liés au locus 4q35 (Milanov et Ishpekova, 1997). Cependant, au cours de ces dernières années, l'isolement des loci chromosomiques responsables de ces différentes pathologies a permis de clarifier cette situation et d'authentifier l'existence de certaines entités pathologiques dont la description restait purement clinique.

En effet, on distingue des syndromes scapulo-péroniers d'étiologie neurogène d'une part et myogène d'autre part. Parmi les formes neurogènes, citons le syndrome de Davidenkow (forme de Charcot-Marie-Tooth) et les amyotrophies spinales scapulo-péronières.

Parmi les affections scapulo-péronières myogènes, on retiendra essentiellement la dystrophie musculaire scapulo-péronière (DMSP), certaines formes tibiales de myopathie distale, certaines myopathies congénitales (la myopathie centronucléaire et la myopathie à némaline), la dystrophie myotonique de Steinert (DMS) et la déficience en maltase

acide. L'absence de myotonie et d'autre atteinte évocatrice de la DMS rendaient le diagnostic peu probable. L'aspect histologique du muscle et le début tardif restaient peu compatibles avec les diagnostics de myopathie congénitale ou de déficience en maltase acide. Par contre, les affections reprises ci-dessous ont été envisagées lors du diagnostic différentiel.

Lié au locus chromosomique 12q13.3-q15 (Wilhelmsen *et al.*, 1996), la DMSP de transmission AD débute entre la première et la deuxième décennie au niveau des muscles péroniers avec une progression ascendante à la ceinture pelvienne et scapulaire mais respectant la face. Les CPK sont souvent élevées et le tableau clinique peut être sévère puisque des cas de quadriplégie avec insuffisance respiratoire ou des cas de mort subite ont été décrits (Wilhelmsen *et al.*, 1996). La biopsie musculaire révèle des lésions dystrophiques focales avec des inclusions cytoplasmiques hyalines contenant de la desmine.

Parmi les myopathies distales, trois formes atteignent de façon prépondérante le compartiment antérieur du segment jambier : la myopathie distale à vacuoles bordées (ou myopathie de Nonaka), la myopathie distale autosomique dominante de Gowers, la dystrophie musculaire tibiale (ou myopathie de Markesberry-Griggs ou de Udd).

La myopathie distale à vacuoles bordées, à transmission AR, appartient au groupe des myopathies héréditaires à inclusions. L'altération génétique responsable se situe sur le chromosome 9p1-q1 (Ikeuchi *et al.*, 1997). L'atteinte débute chez l'adulte jeune sous la forme d'un « drop-foot ». L'extension se fait proximale tout en respectant le quadriceps, les muscles faciaux, extraoculaires, bulbaires, intercostaux et diaphragmatique. La biopsie musculaire montre de nombreuses vacuoles bordées, colorées par le trichrome de Gomori, ainsi que des inclusions éosinophiles en l'absence de tout signe inflammatoire. Des accumulations de protéine β -amyloïde et de protéine Tau hyperphosphorylée sont également observées.

La myopathie de Gowers, de transmission AD, débute durant la petite enfance ou l'adolescence (entre 4 et 25 ans) et est liée à une altération génétique située sur le chromosome 14q11.2-q13 (Laing *et al.*, 1995) pour laquelle la chaîne α de la myosine cardiaque semble être un gène candidat. L'atteinte porte initialement sur les muscles distaux des jambes (notamment le jambier antérieur) et les muscles fléchisseurs du cou (sterno-cléido-mastoïdien) et la face. L'évolution aboutit à une extension de l'atteinte aux muscles antébrachiaux (extenseurs des doigts) et aux muscles pelviens ce qui rend la marche difficile, sans la rendre impossible. La biopsie musculaire révèle des aspects dystrophiques sans inclusion.

La dystrophie musculaire tibiale de Udd, de transmission autosomique dominante a été essentiellement décrite en Finlande où sa prévalence est supérieure à 5 pour 100 000. Liée à une altération chromosomique 2q31 (Haravuori *et al.*, 1998), pour laquelle le gène de la titine serait candidat, elle ferait partie des myopathies héréditaires à inclusions. Elle débute aux alentours de la quarantaine par une atteinte sélectivement tibiale avec une évolution lente de la perte musculaire responsable d'un « drop-foot » en 10 à 15 ans. Seuls certains sujets homozygotes pour la mutation présentent un phénotype plus sévère. L'aspect histologique reste essentiellement dystrophique mais on retrouve fréquemment la présence de vacuoles bordées.

CONCLUSION

Le cas présenté illustre la difficulté du diagnostic différentiel des atteintes neuromusculaires à topographie péronière ou scapulo-péronière et souligne l'élargissement du spectre des FSHD depuis la mise en évidence du locus chromosomique 4q35, aux formes cliniques sans atteinte faciale ou scapulaire évidente. Compte tenu de la fréquence

de la FSHD, il importera dès lors de rechercher cette pathologie par l'identification génétique devant tout syndrome scapulaire et/ou péronier d'origine musculaire, même si certains critères diagnostics ne sont pas respectés de façon évidente lors de l'évaluation clinique initiale.

RÉFÉRENCES

- HARAVUORI H, MÄKELÄ-BENGIS P, UDD B, PARTANEN J, PULKKINEN L, SOMER H, PELTONEN L. (1998). Assignment of the tibial muscular dystrophy locus to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet*, 62: 620-626
- IKEUCHI A, ASAKO T, SAITO M *et al.* (1997). Gene locus for autosomal recessive distal myopathy with rimmed vacuoles maps to chromosome 9. *Ann Neurol*, 41: 432-437
- JARDINE PE, UPADHYAYA M, MAYNAND J, HARPER P, LUNT PW. (1994). A scapular onset muscular dystrophy without facial involvement: possible allelism to facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 4: 477-482
- KISSEL JT. (1999). Facioscapulohumeral dystrophy. *Semin Neurol*, 19: 35-43
- LAING NG, LAING BA, MEREDITH C *et al.* (1995). Autosomal dominant distal myopathy: linkage to chromosome 14. *Am J Hum Genet*, 56: 422-427
- LANDOUZY L, DEJERINE J. (1885) De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire débutant, dans l'enfance, par la face sans altération du système nerveux). *C R Acad Sci (Paris)*, 98: 53-55.
- MILANOV I, ISHPEKOVA B. (1997). Differential diagnosis of scapulo-peroneal syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 37: 73-78
- TAWIL R, FIGLEWICZ DA, GRIGGS RC, WEIFFENBACH B AND THE FSH CONSORTIUM. (1998). Facioscapulohumeral dystrophy: a distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. *Ann Neurol*, 43: 279-282
- VAN DER KOOIJ AJ, VISSER MC, ROSENBERG N, VAN DEN BERG-VOS R, WOKKE JHJ, BAKKER E, DE VISSER M (2000). Extension of the clinical range of facioscapulohumeral dystrophy: report of six cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69: 114-116
- WILHELMSEN KC, BLAKE DM, LYNCH T *et al.* (1996). Chromosome 12-linked autosomal dominant scapuloperoneal muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 39: 507-520.