

Kongenitální myopatia asociovaná s mutáciou v géne *RYR1*

MUDr. Patrícia Balážová, MUDr. Karin Viestová, MUDr. Miriam Kolníková, PhD.

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Kongenitálne myopatie predstavujú výrazne heterogénnu skupinu geneticky podmienených neuromuskulárnych ochorení s variabilným fenotypom a charakteristickým histopatologickým obrazom. V klinickom obraze pacientov dominuje svalová slabosť a hypotónia, ktorá sa často prezentuje už pri narodení (obraz tzv. floppy baby syndróm). Ochorenie má skôr neprogresívny alebo pomaly progresívny charakter. V minulosti sa diagnostika kongenitálnych myopatií zakladala predovšetkým na bioptickom vyšetrení svalov, ktoré v súčasnosti nahradili metódy molekulovej genetiky. V našej kazuistike prezentujeme prípad 15-ročného chlapca s manifestáciou hypotonického syndrómu v novorodeneckom období nasledovaného postupným rozvojom ťažkostí s chôdzou až úplnou stratou samostatnej hybnosti.

Kľúčové slová: kongenitálne myopatie, neuromuskulárne ochorenia, diagnostika, terapia.

Congenital myopathy associated with *RYR1* gene mutation (case report)

Congenital myopathies are a heterogeneous group of genetic neuromuscular disorders characterized by variable phenotype and characteristic histopathological picture. The clinical features of patients are muscle weakness and hypotonia, which is often present at birth and in the early months of life (floppy baby syndrome). The clinical course of disease is static or slowly progressive. In the past, diagnose of congenital myopathy was based on muscle biopsy, which has been replaced by methods of genetic testing. In our case report we presented a case of 15 years-old boy with a manifestation of hypotonic syndrome in the neonatal period, followed by difficulty walking and loss of ambulation.

Key words: congenital myopathies, neuromuscular disorders, diagnostics, therapy.

Úvod

Kongenitálne myopatie (CM) sú genetické svalové poruchy charakterizované klinicky hypotóniou, slabosťou a zvyčajne od narodenia statickým alebo pomaly progresívnym klinickým priebehom. Historicky boli CM klasifikované na základe hlavných morfológických znakov pozorovaných pri svalovej biopsii. V súčasnosti boli však identifikované rôzne gény, ktoré sú asociované s rôznymi fenotypovými a histologickými prejavmi týchto porúch. Diagnostika nie je vždy jednoduchá a skutočnosť komplikuje aj klinická variabilita ochorenia. Uvádza sa, že genetická objasnenosť CM sa pohybuje okolo 70 % a mutácie

v jednotlivých pre CM kauzálnych génoch môžu spôsobovať odlišné histologické nálezy aj klinické fenotypy, a to aj v jednej rodine. Výskyt kongenitálnych myopatií sa odhaduje na 1 : 25 000 a uvádza sa, že predstavuje 14 % všetkých prípadov novorodeneckej hypotónie (Cassandrini et al., 2017). Klasifikácia vrodenej myopatie sa neustále prehodnocuje, keďže sa identifikuje viac génov a spájajú sa s rôznymi fenotypovými a histologickými prejavmi. V súčasnosti sa používa delenie na základe histopatologického nálezu a rozlišuje sa 5 základných skupín (Lawal et al., 2018):

- nemalinová myopatia
- core myopatia – subtypy:

- *central core disease* (CCD)
- *multiminicore disease* (MmD)
- centronukleárna myopatia – subtypy:
 - *myotubular myopathy*
 - *autosomal centronuclear myopathy*
- kongenitálna disproporcija typu vlákien (CFTD – *congenital fiber-type disproportion myopathy*)
- myosin storage myopathy

V našej práci uvádzame pacienta zo skupiny „multiminicore disease“ s mutáciou v géne *RYR1*. *RYR1*-asociované kongenitálne myopatie patria medzi najčastejšie diagnostikované CM.



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Patrícia Balážová, patricia.balazova@nudch.eu

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Limbová 1, 833 40 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 242–247

Článok prijat redakci: 31. 3. 2021

Článok prijat k publikaci: 26. 5. 2020

Tab. 1. Diagnostické znaky subtypov RYR1-asociovaných CM (upravené podľa Lawal et kol., 2018)

„Central core“ myopatia	„Multiminicore“ myopatia	„Core-rod“ myopatia	Centronukleárna myopatia	Kongenitálna disproporcía vlaknitého typu (CFTD)
Hypotónia a oneskorenie PMV	hypotónia stacionárny alebo pomaly progresívny priebeh	axiálna hypotónia často začína v detstve		stacionárna alebo veľmi pomaly progresívna slabosť
Zriedkavo postihnutie respiračného, kardiovaskulárneho systému	skoré postihnutie respiračného systému +/- kardiovaskulárne postihnutie	postihnutie respiračného systému	ľahké postihnutie respiračného systému	respiračná slabosť
Proximálna svalová slabosť v oblasti bedrových kĺbov	distálna svalová slabosť	difúzna svalová slabosť	difúzna a progresívna svalová slabosť	proximálna svalová slabosť
	oftalmoparéza		ptóza	oftalmoparéza
Ortopedické deformity (skolióza)	rigidita v oblasti chrbtice skolióza v skorom veku	mnohopočetné kontraktúry a skolióza	kontraktúry	výrazná slabosť mimických svalov
Myalgie	myalgie spojené s cvičením			mierne elevované CK

Etiopatogenéza ochorenia

Gén *RYR1* je lokalizovaný v oblasti 19q13.2, pričom kóduje ryanodínový receptor s funkciou kalciového kanála. Nachádza sa na sarkoplazmatickom retikule svalového vlákna kostrového svalstva. Jeho prítomnosť umožňuje uvoľnenie Ca^{2+} zo sarkoplazmatického retikula s následnou svalovou kontrakciou (Witherspoon et al., 2016).

Existujú viaceré izoformy ryanodínových receptorov – RyR1, RyR2 a RyR3 – so širokou expresiou na bunkách myokardu, mozgu, hladkých svalov, dendritických bunkách alebo B-lymfocytoch (Meissner et al., 2002). Mutácia v géne spôsobuje poruchu vápnikovej homeostázy s nedostatočne efektívnym procesom excitácie – kontrakcie svalového vlákna a zvyšujúceho sa mitochondriálneho oxidačného stresu (Lawal et al., 2018). Hoci ide o jednoduchý transmembránový proteín – variabilita fenotypu *RYR1*-asociovaných CM naznačuje zložitejšiu etiopatogenézu. Dostatočné porozumenie patomechanizmu umožní vytvorenie nových terapeutických možností (Witherspoon et al., 2016).

Klinický obraz

V klinickom obraze kongenitálnych myopatií dominuje svalová slabosť, hypotónia a atrofie s prevažne proximálnym postihnutím svalov, hlavne v oblasti bedrových kĺbov (Kraus et al., 2012). V novorodeneckom období sa môže závažná hypotónia s obrazom „floppy infant“ spájať s nedostatočným saním a závažnou respiračnou insuficienciou. Už v tomto období si možno všimnúť svalovú slabosť lokalizovanú v oblasti tváre, prejavujúcu sa ako hypomímia a mierne otvorené ústa s rôzne vyjadrenou bilaterálnou ptózou. U detí sa tiež

vykytuje kraniofaciálna dysmorfia zahŕňajúca pozdĺžnu tvár, dolichocefalický tvar hlavy a vysoké gotické podnebie – facies myopatica (North et al., 2014).

Pri niektorých subtypoch CM (aj pri *RYR1*-asociovaných CM) sa v priebehu detstva vyvinie oftalmoparéza. Napriek možnému závažnému priebehu v neonatálnom období má ochorenie zvyčajne stacionárny alebo len mierne progresívny charakter. V anamnéze väčšiny pacientov možno zaznamenať oneskorený psychomotorický vývoj (Cassandrini et al., 2017). Pomerne frekventované sú komplikácie muskuloskeletálneho systému vo forme kyfaskoliózy so skorým nástupom, výrazná rigidita chrbtice, luxácie bedrového kĺbu alebo početné kontraktúry (North et al., 2014). Pri niektorých subtypoch CM sa stretávame aj s postihnutím kardiovaskulárneho systému, ktoré sa prejavuje abnormalitami prevodového systému, insuficienciou chlopní alebo prítomnosťou kardiomyopatie (Kraus et al., 2012).

Diagnostika

Diagnostika kongenitálnych myopatií sa zakladá na podrobnej anamnéze (podobný priebeh ochorenia v rodine, detailná perinatálna a postnatálna anamnéza, psychomotorický vývoj dieťaťa) a klinickom obraze pacienta, v kombinácii s výsledkami svalovej biopsie, magnetickej rezonancie svalov a molekulovo-genetického vyšetrenia.

V laboratórnych parametroch môže byť nález mierne elevovanej hladiny kreatínkinázy (CK). Napriek tomu, že elektromyografia (EMG) je dôležitým prostriedkom v diagnostike neuromuskulárnych ochorení, v prípade kongenitálnych myopatií sa stretávame s myogénnym

alebo neurogénnym nálezom (v niektorých prípadoch nemalinovej myopatie). V niektorých prípadoch však aj s normálnym EMG nálezom.

V súčasnosti možno využiť v diagnostickom procese aj zobrazovacie metódy, ako je MR alebo USG svalov, ktoré nám môžu odhaliť špecifický vzorec postihnutia svalového tkaniva. Identifikácia špecifického vzorca postihnutia môže zúžiť okruh zvažovaných diagnóz a presnejšie cieľiť genetické vyšetrenie. V detskom veku je však potrebné zhodnotiť aj riziká spojené s celkovou anestéziou a sedáciou (Ehler, 2019).

Pri *RYR1*-asociovaných kongenitálnych myopatiách je opisované charakteristické postihnutie m. gluteus maximus, predného kompartmentu stehenného svalstva (m. adductor magnus, m. sartorius, m. vastus lateralis, m. intermedius, m. vastus medialis s relatívnym ušetrením m. rectus femoris), v prípade svalov lýtky sú postihnuté prevažne m. soleus, m. gastrocnemius lateralis a peroneálna skupina svalov (Cassandrini et al., 2017).

Metódy molekulovej genetiky otvorili nové možnosti v diagnostike kongenitálnych myopatií. Vzhľadom na variabilný obraz subtypov kongenitálnych myopatií je v súčasnosti výhodnejšie využívanie metódy NGS (next-generation sequencing), ktorá zároveň umožňuje odhaliť aj nové patologické sekvenčné varianty. Je nutné si uvedomiť, že rôzne mutácie v rovnakom géne dávajú rozličný histopatologický obraz a tiež mutácie v rôznych génoch môžu mať rovnaký histopatologický obraz – táto skutočnosť do istej miery limituje presné stanovenie diagnózy. V týchto prípadoch možno využiť bioptické vyšetrenie svalu s cieľom upresnenia diagnózy.

Terapia

Kauzálna terapia ochorenia aktuálne neexistuje. Liečba je tak prevažne symptomatická, pričom manažment pacienta s kongenitálnou myopatiou vyžaduje multidisciplinárny prístup. Do popredia sa dostáva rehabilitačná starostlivosť s cieľom prevencie vzniku kontraktúr a vzhľadom na možné postihnutie respiračných funkcií aj pneumologické sledovanie. Rovnako ako pri mnohých iných neuromuskulárnych ochoreniach je dôležité zachytenie epizód nočných hypoventilácií pomocou polysomnografie, s včasným začatím neinvazívnej ventilácie. Odporúča sa tiež pravidelné monitorovanie deglutinačných ťažkostí. U pacientov s výrazným postihnutím respiračných funkcií je vhodná aktívna imunizácia proti pneumokokom a chrípke. S cieľom manažmentu skoliózy a kontraktúr pacienti vyžadujú aj ortopedické sledovanie. Kardiologické vyšetrenie môže odhaliť možné komplikácie ako prevodové poruchy srdca, kardiomyopatie alebo chlopňové insuficiencie opísané v klinickom obraze kongenitálnych myopatií (Kraus, 2012). I keď k postihnutiu kardiovaskulárneho systému pri RYR1-CM dôjde častejšie následkom respiračného zlyhania spojeného so vznikom cor pulmonale (Wang et al., 2012).

U všetkých pacientov s kongenitálnymi myopatiami je riziko vzniku malígnej hypertermie spojennej s klinickým obrazom hypertermie, svalovej rigidity a hypermetabolizmu ako následku použitia anestetík (volatilné plyny) či depolarizujúcich myorelaxancií (typu sukcinylcholínu). Riziko vzniku malígnej hypertermie je treba zvážiť u každého pacienta s podozrením na kongenitálnu myopatiu, u ktorého:

- je pozitívna rodinná anamnéza malígnej hypertermie,
- údaj o predošlom probléme s anestéziou,
- potvrdená RYR1 mutácia.

U každého pacienta s podozrením na diagnózu kongenitálnej myopatie by tak mal byť pred celkovou anestéziou zvolený potrebný manažment. Všeobecne možno povedať, že u takýchto pacientov je vhodné vyhnúť sa použitiu volatilných anestetík (izofluran, desfluran, sevofluran) a depolarizujúcich svalových relaxancií (Wang et al., 2012). U pacientov s podozrením na myopatiu

možno realizovať *in vitro* kontrakčný test (až po dosiahnutí hmotnosti 30 kg) alebo priamo genetické vyšetrenie RYR1 génu s cieľom identifikácie možnej mutácie (vyhradené najmä pre detských pacientov s váhou pod limitom pre IVKT). V prípade podozrenia na malígnu hypertermiu (MH) dispozíciu odporúčame konzultáciu s anesteziológom ohľadom špecifického prístupu, resp. v Českej republike je k dispozícii Národné centrum pre diagnostiku malígnej hypertermie, ktoré poskytuje poradenstvo o diagnostike a manažmente MH (Vojtíšková, 2017).

Kazuistika

Aktuálne 15-ročný chlapec prichádza prvýkrát v roku 2017 na Kliniku detskej neurológie LF UK a NÚDCH v Bratislave s anamnézou pomaly progredujúcej poruchy chôdze, svalovou slabosťou a myalgiami na dolných končatinách. Pacient je z prvej fyziologickej gravidity, narodený v termíne, spontánne záhlavím, s pôrodnou hmotnosťou 3 000 g. V anamnéze je údaj o manifestácii výrazného hypotonického syndrómu spojeného s ťažkou hypoxiou už v perinatálnom období. V novorodeneckom období bolo doplnené sonografické vyšetrenie mozgu, bez patologického nálezu. Následne pokračoval normálny psychomotorický vývoj (samostatný sed v 8. mesiaci života, chôdza bez opory pred 15. mesiacom) až do 15. mesiaca života, keď si rodičia všimli ťažkosti s chôdzou a slabosť končatín v kombinácii s hypotóniou. V 3. roku života bol pozorovaný vznik konvergentného strabizmu a porucha hybnosti bulbov – pre uvedené nálezy bolo dieťa zaradené do oftalmologického sledovania. Doplnená magnetická rezonancia mozgu bola s normálnym nálezom. Pri magnetickej rezonancii miechy bol nález vretenovitého rozšírenia canalis centralis bez postkontrastnej opacifikácie charakteru hydrosyringomyélie vo výške Th7 až Th9 oblasti miechy (kraniokaudálne v dĺžke cca 4 cm, s maximálnou hrúbkou v transversálnej rovine do 4 mm).

Hoci nebol k dispozícii žiadny závažný údaj z pre- a perinatálneho obdobia života, klinický stav u pacienta sa hodnotil ako zmiešaná forma detskej mozgovej obrny, napriek tomu, že u pacienta dominoval hypotonický syndróm.

V čase prvej hospitalizácie na našej klinike chlapec navštevoval základnú školu s výborným prospechom. V klinickom obraze pacienta dominovali najmä ťažkosti charakteru slabosti na dolných končatinách, rýchla únava (aj pri bežnej chôdzi), neschopnosť kráčať po schodoch či vstať z drepu alebo ľahu s intermitentne udávanými bolesťami v lýtkach. Ťažkosti s prehĺtaním neuvádzal. V neurologickom náleze u pacienta bola prítomná tichá dyslalická reč, slabosť šijového svalstva, bilaterálna semiptóza, inkompletná externá oftalmoplégia, hypomímia, výrazný hypotonus s prevažne proximálnou svalovou slabosťou pri hypo- až areflexii šlachovookosticových reflexov. Zároveň boli bilaterálne prítomné kontraktúry Achillových šliach, scapulae alatae a sinistrokonvexná skolióza v Th/L oblasti. Nápadná bola myopatická chôdza, pacient nebol schopný chôdze po pätách ani po špičkách. V laboratórnych parametroch boli hodnoty CK, AST, ALT, LD, GMT v referenčných hodnotách. EMG vyšetrenie u chlapca ukázalo myogénny nález vo vyšetrovaných svaloch (m. tibialis anterior dx., m. deltoideus sin.) s normálnymi parametrami v kondukčných štúdiách. Kardiologické vyšetrenie bolo s normálnym nálezom, pričom spirometria odhalila ťažkú reštrikčnú ventilačnú poruchu. Na základe klinického obrazu a priebehu ochorenia sa u pacienta indikovalo skríningové vyšetrenie na Pompeho chorobu spolu s genetickým vyšetrením na spinálnu muskulárnu atrofiu (SMA) a myotonickú dystrofiu typu I. Všetky vyšetrenia boli s negatívnym nálezom. V roku 2019 prišiel pacient na opätovnú rehospitalizáciu s výrazne zhoršeným klinickým obrazom a tracheostómiou. Od začiatku roka nie je schopný samostatnej chôdze, pričom s oporou prejde približne 2–3 metre. Rovnako sa nevie sám posadiť. Progresia sa pozoruje aj v prípade skoliózy a zároveň pribudli početné kontraktúry.

U pacienta sme v spolupráci s Centrom molekulárnej biológie a génovej terapie vo FN Brno doplnili analýzu panelu génov spojených s neuromuskulárnymi ochoreniami (vyšetrených bolo približne 300 génov), ktorá odhalila jeden patogénny sekvenčný variant (c.9579C>G; p.Cys3193Trp) a jeden sekvenčný variant nejasného významu (c.3556A>G; p.Gly1186Ser) v géne RYR1 v heterozygotnej forme.

INZERCE

INZERCE

Uvedený patogénny variant je asociovaný s viacerými fenotypmi kongenitálnych myopatií. Podľa OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): Central core disease, King-Denborough syndrome, Minicore myopathy with external ophthalmoplegia, Congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber. Následne bola vyšetrená aj DNA z periférnej krvi oboch rodičov, pričom u otca sa zistil patogénny sekvenčný variant c.9579C>G v heterozygotnej forme a u matky sekvenčný variant nejasného významu v géne *RYR1* c.3556G>A v heterozygotnej forme. Naš pacient je tak zrejme na základe uvedených výsledkov zložený heterozygot s dvomi heterozygotnými mutáciami v géne *RYR1*. Z klinického obrazu by najskôr mohlo ísť o „multiminicore“ myopatiu. S cieľom upresnenia fenotypu *RYR1*-asociovej kongenitálnej myopatie je u dieťaťa plánované doplnenie svalovej biopsie. Napriek tomu, že MR a USG vyšetrenie svalov predstavuje pri kongenitálnych myopatiách významný článok

diagnostického algoritmu – v prípade nášho pacienta sa v úvode diagnostiky nevyužili pre nedostatočné skúsenosti s touto metodikou na našom pracovisku. MR vyšetrenie svalov by u pacienta pravdepodobne odhalilo charakteristické postihnutie jednotlivých svalových skupín na dolných končatinách opisované v celej skupine *RYR1*-asociovaných kongenitálnych myopatií, avšak výsledok by nepomohol upresniť subtyp kongenitálnej myopatie.

Diskusia a záver

Pri náleze hypotonického syndrómu a svalovej slabosti s manifestáciou v neonatálnom období je nutné v diagnostickom procese uvažovať o neuromuskulárnom ochorení.

Do úvahy pripadá viacero porúch, najmä však: spinálna muskulárna atrofia, kongenitálna myopatia, kongenitálny myastenický syndróm (CAVE u niektorých pacientov s kongenitálnymi myopatiami možno pozorovať krátkodobé zlepšenie klinického obrazu pri podávaní py-

ridostigmínu), metabolické myopatie (najmä Pompeho choroba), myotonická dystrofia typ I alebo kongenitálna muskulárna dystrofia (časťo prítomná elevácia CK viac ako 5-krát nad referenčnú normu) (Claeys et al., 2020).

Samotné kongenitálne myopatie predstavujú heterogénnu skupinu neuromuskulárnych ochorení, ktoré sa vyznačujú výraznou klinickou, genetickou a histologickou variabilitou. Možnosti molekulárnej genetiky umožnili v niektorých prípadoch CM odhaliť kauzálne mutácie génov kódujúcich štruktúrne proteíny svalového vlákna. Mutácia v géne *RYR1* sa podľa súčasných poznatkov spája s viacerými spomínanými fenotypmi kongenitálnych myopatií, pričom sú uvedené autozomálne dominantné aj recesívne varianty dedičnosti. Pri recesívnych formách sa často pozoruje závažnejší klinický obraz so skorým začiatkom, výraznejšia svalová slabosť a postihnutie extraokulárneho a bulbárneho svalstva (Amburgey et al., 2013).

LITERATÚRA

1. Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, Tarnopolsky MA, Bonnemann CG, Medne L, Mathews KD, Collins J, Daube JR, Wellman GP, Callaghan B, Clarke NF, Dowling JJ. Genotype-phenotype correlations in recessive *RYR1*-related myopathies. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 117.
2. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, Lenzi S, Fiorillo C, Baldacci J, Minetti C, Astrea G, Bruno C, Santorelli FM; Italian Network on Congenital Myopathies: Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1): 101.
3. Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62: 297–302.
4. Ehler E, (Ed.). Neuromuskulární choroby v kazuistikách. Praha: Maxdorf 2019: 240 s.
5. Kraus J, Vajsar J, Zámečník J. Kongenitální myopatie. *Neurol. praxi*. 2012; 13(4): 188–194.
6. Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(4): 885–899.
7. Meissner G. Regulation of mammalian ryanodine receptors. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2002; 7: d2072–80.
8. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, Amburgey K, Quijano-Roy S, Beggs AH, Sewry C, Laing NG, Bonnemann CG; International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014; 24(2): 97–116.
9. Vojtíšková J. Maligní hypertermie. *Pediatr. praxi*. 2017; 18(6): 368–372.
10. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F, Bellini J, Weiss H, Guillet M, Amburgey K, Apkon S, Bertini E, Bonnemann C, Clarke N, Connolly AM, Estournet-Mathiaud B, Fitzgerald D, Florence JM, Gee R, Gurgel-Giannetti J, Glanzman AM, Hofmeister B, Jungbluth H, Koubourlis AC, Laing NG, Main M, Morrison LA, Munns C, Rose K, Schuler PM, Sewry C, Storhaug K, Vainzof M, Yuan N. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012; 27(3): 363–382.
11. Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of *RyR1* pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathol Commun*. 2016; 4(1): 121.