

ВРОДЕНА МИОТОНИЯ, ОБУСЛОВЕНА ОТ МУТАЦИЯ В *SCN4A* ГЕНА

С. Благоева^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, Т. Тодоров³, А. Тодорова^{3,4}, М. Господинова⁵, И. Търнев^{1,2,6}

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска”

² Медицински Университет – София

³ Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника”, София

⁴ Катедра „Медицинска Химия и Биохимия”, МУ-София

⁵ УМБАЛ „Иван Рилски”, МУ – София

⁶ Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

CONGENITAL MYOTONIA CAUSED BY A MUTATION IN THE *SCN4A* GENE

Stanislava Blagoeva^{1,2}, Teodora Chamova^{1,2}, Tihomir Todorov³,

Albena Todorova^{3,4}, M. Gospodinova⁵, Ivailo Tournev^{1,2,6}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „Alexandrovska”, Sofia, Bulgaria

² Medical University of Sofia

³ Genetic Medico-Diagnostic Laboratory „Genica”, Sofia, Bulgaria

⁴ Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Sofia Medical University, Sofia, Bulgaria

⁵ University Hospital „Ivan Rilski”, Sofia Medical University, Sofia, Bulgaria

⁶ Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Congenital myotonia caused by a mutation in the *SCN4A* gene is a specific inherited disorder of muscle membrane hyperexcitability caused by gain-of-function defects in mutant NaV1.4 subunits. This disorder is clinically presented by a myotonic phenomenon – abnormal delay in muscle relaxation following voluntary forceful contraction. Affected individuals describe muscular stiffness upon initiating movement. The stiffness remits with several repetitions of the same movement, giving rise to the so-called warm-up phenomenon.

We present a mother and a daughter with a heterozygous mutation c.1333G>A (NM_000334.4) in the *SCN4A* gene leading to the replacement of the amino acid valine with methionine at position 445 in the amino acid sequence encoded by the *SCN4A* gene and causing the atypical myotonia. They described muscular stiffness upon initiating movement, which is present since childhood. Treatment with Carbamazepine had beneficial effect in these cases.

KEY WORDS: *SCN4A* gene, myotonia, myotonic phenomenon.

РЕЗЮМЕ

Натриево-каналната вродена миотония е автозомно-доминантно заболяване обусловено от мутации в *SCN4A* гена, кодиращ NaV1.4 α -субединицата на скелетния мускулен натриев канал, локализиран в хромозома 17q23.1-25.3.6. При това разстройство, нарушеното функциониране на α -субединицата на натриевия канал води до увеличаване на сарколемната възбудимост, което клинично се представя с наличие на миотоничен феномен – затруднена релаксация, продължаваща няколко секунди, след силно мускулно съкращение. Основен клиничен признак е стегнатост на мускулатурата, особено след почивка, подобряваща се след физическа активност.

Представяме майка и дъщеря с хетерозиготна мутация

c.1333G>A (NM_000334.4) в *SCN4A* гена, водеща до замяна на аминокиселината валин с метионин на позиция 445 в аминокиселинната последователност, кодирана от *SCN4A* гена и обуславяща развитието на Натриево-канална вродена миотония. Начало на оплакванията е в детска възраст и се изразява в стегнатост на мускулатурата, която преминава след раздвижване. Проведена терапия с Карбамазепин с добър субективен ефект при двете пациентки.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *SCN4A* ген, миотоничен феномен, миотония.

ВЪВЕДЕНИЕ:

Недистрофичните миотонии са каналопатии, обусловени от мутации в гени, кодиращи йонни канали на скелетните мускули, водещи до клинични прояви на миотония или периоди на слабост (периодична парализа) (3).

Миотонията се дефинира като затруднена релаксация след силна мускулна контракция, като пациентите се оплакват от стегнатост и болки в мускулите (6). Миотоничната стегнатост намалява с последващите движения, т. нар. warm-up феномен. При парамитонията стегнатостта парадоксално се засилва при повтарящите се мускулни контракции и при охлаждане. Други фактори, които могат да засилят миотонията, са приложението на калий, емоционалният стрес, бременността, хипотиреоидизъм и деполяризиращи анестетици.

Тези заболявания могат да се класифицират на базата на засегнатите йонни канали като (Sansone, V.A. и съавт 2016; Cannon, S.C. и съавт. 2015):

- Вродена миотония (хлорна каналопатия, *CLCN1* гена)
- Натриево-канална вродена миотония (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Хиперкалиемична периодична парализа (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Вродена парамитония (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Влошаваща се от калий миотония (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Синдром на Schwartz-Jampel (модулиращото влияние на перлекана върху *CLCN1* и *SCN4A* гените).

Натриевите каналопатии са автозомно-доминантни алелни заболявания, обуславяни от мутации в гена *SCN4A*, кодиращ α -субединицата на натриевия канал, локализиран на хромозома 17q23.1-25.3.6. Нарушеното функциониране на α -субединицата на натриевия канал води до увеличаване на сарколемната възбудимост, което клинично се представя с наличие на миотоничен феномен. Към тази група се отнасят

натриево-канална вродена миотония, хиперкалиемична периодична парализа, калий-зависимата миотония и вродената парамияотония. Въпреки припокриващите се фенотипи, всяко едно от тези заболявания има типични клинични характеристики. Над 50 мутации в *SCN4A*-гена са свързани с миотония или периодична парализа.

Натриево-канална вродена миотония се характеризира със скованост на мускулите, особено след почивка, подобряваща се след неколкостранно повтаряне на едно и също движение – warm-up феномен, без епизоди на периодична парализа. Миотонията може да флукутира и при упражнения да се провокира мускулна болка. Заболяването може да започне от раждането до ранно детство и се представя със забавено отпускане на клепачите след кихане или по време на плач, по-тежко са засегнати долните крайници – има затруднение при изправяне от седнало положение и при изкачване на стълби, необичайно силно развити мускули в крайниците, но явна мускулна хипертрофия в ранна детска възраст е рядка. Детето изглежда непохватно и има затруднения с движенията след почивка. Продължителността на живота е нормална и засегнатите лица могат да водят удовлетворяващ начин на живот.

При конгениталната парамияотония – началото е от раждането. Клиничните признаци са миотония, задълбочаваща се от неколкостранни съкращения (парадоксална миотония). Тежестта на миотонична скованост, в много от случаите зависи от температурата на околната среда, като се наблюдава влошаване на оплакванията при по-ниски температури. Най-често засегнати от миотония са клепачите, лицето и ръцете, вероятно защото тези мускулни групи са по-податливи на охлаждане. При изразено охлаждане или след тежки физически натоварвания, пациентите с вродена парамияотония може да имат епизоди на слабост, типични за хиперкалиемичната периодична парализа. (1)

При хиперкалиемичната периодична парализа – началото на заболяването е от ранно детство до второто десетилетие. Клинично се проявява с епизоди на слабост, обикновено сутрин, продължаващи от 10 мин. до около 1 час, много рядко до 1-2 дни. По време на пристъпите нивото на серумния К е на или над горната граница. Някои пациенти имат признаци на миотония преди или в началото на епизодите, миотонията при тези пациенти засяга лицето и ръцете, други показват признаци на парамияотония, а при трети миотоничните признаци отсъстват. Провокиращи тестове за епизодите са почивка след упражнения, гладуване и орален прием на К. Хиперкалиемичната периодична парализа се счита за относително доброкачествено заболяване, но последните проучвания показват, че възприятието на пациентите за качеството им на живот е нарушено.

При калий-зависимата миотония – миотоничната скованост може да бъде лека – флукутираща миотония, при която миотонията флукутира в различни дни и се провокира от физически упражнения тежка – проявяваща се с персистираща, генерализирана миотония, с нарушение на дишането и преглъщането и мускулна хипертрофия, особено в областта на шията и рамената. Миотонията и при двете форми се засилва от прилагането на деполяризиращи агенти.

Основният подход в терапията на вродените миотонии е блокирането на Na⁺ канали. Медикаментите, които намират приложение в терапията на ВМ, са Carbamazepine и Mexiletine. При непоносимост към Mexiletine, може да се прилага Flecainide (5). Други терапевтични възможности включват Tocainide, Clomipramine и Imipramine (10). Наблюдава се широк

спектр на чувствителност при пациентите и различна степен на повлияване на симптоматиката.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

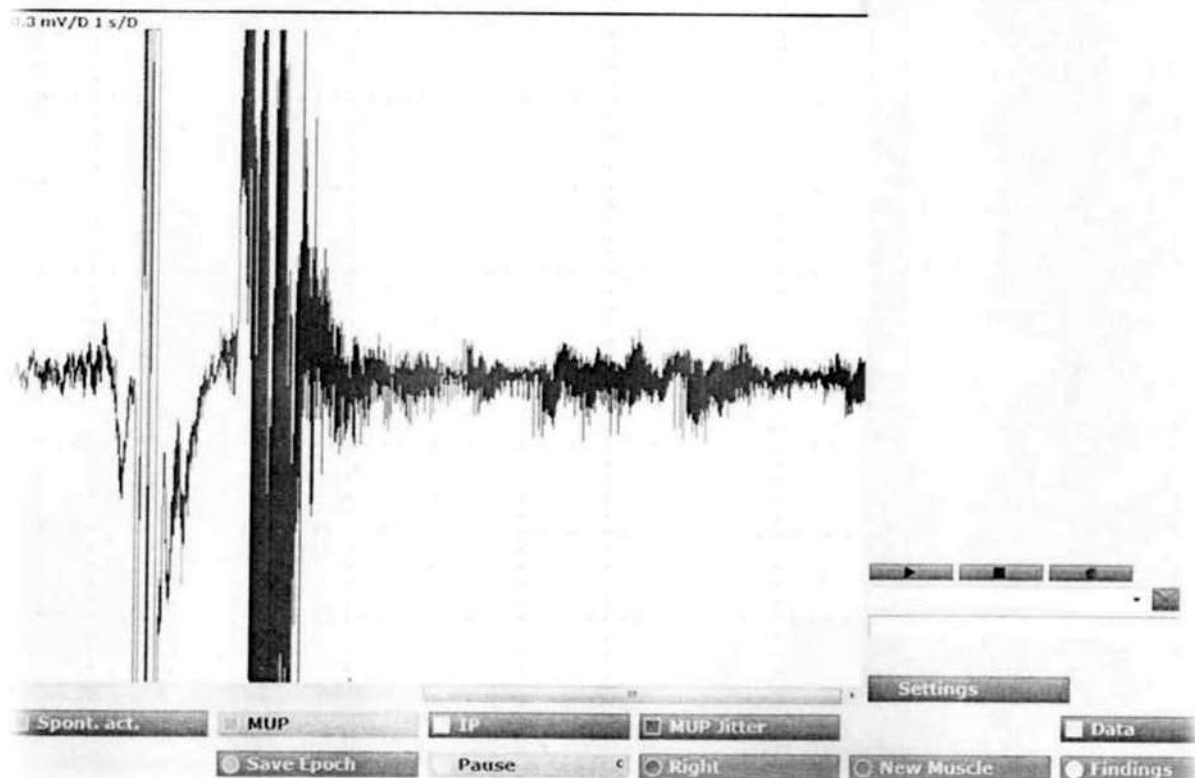
Представяме момиче на 12 г., с нормално моторно и невропсихично развитие. То е фамилно обременено с майка със сходна клинична картина и оплаквания от скованост и схващане на мускулатурата след силна контракция, и след почивка, които не прогресират във времето. Началото на оплакванията е от 11 г.в.

Обективно от неврологичния статус са налице акционни и перкуссионни миотонични феномени, както и warm up феномен. От лабораторните изследвания: креатин киназа (СРК) – серум 115 (норма 20-180). При иглената електрмиография (ЕМГ) от m. biceps brachii dextra се отвеждат миотонични феномени в покой (фигура 1). При ЛМК – АП с нормална А, продължителност и конфигурация. От функционалното изследване на дишането (ФИД) се установява лек рестриктивен тип нарушение на дишането – FVC 65.1, FEV1 75.7. При пациентката е налице нормална ЕКГ и нормална ехокардиографска находка.

При майката на момичето, която при последното проследяване е на 40 г., оплакванията са с давност от детска възраст (около 12 г.). От тогава се установява скованост и схващания на мускулите предимно на долните крайници, проявяващи се при инициране на бързи движения, траещи няколко секунди и преминаващи след раздвижване (продължителни упражнения) и многократни повторения на едно и също движение. След раждане на първото дете се засилили схващанията на мускулите на цялото тяло, появили се схващания на езика при говорене, затруднило се преглъщането и фините движения на ръцете, поради сковаността и чувството на стегнатост на мускулатурата.

Обективно са налице акционни и перкуссионни миотонични феномени, както и warm up феномен, изразена хипертрофия на мускулатурата на горни и долни крайници – псевдоатлетичен хабитус. От лабораторните изследвания: СРК – в серум 1700 (норма 20-180). При иглена ЕМГ от мускули – deltoideus, biceps brachii, tibialis anterior в покой – от всички изследвани мускули се регистрират миотонични феномени. От проксималните мускули – миогенни промени. При пациентката се установява нормална ЕКГ и нормална ехокардиографска находка.

Проведен е молекулярно-генетичен анализ, включващ секвениране на кодиращите региони на таргетните гени, както и екзон/интронните граници, мутации които могат да водят до сплайсинг дефекти. Резултати: Проведеното цялостно екзомно секвениране при пациент 1 доведе до откриване патогенен хетерозиготен вариант – c.1333G>A (NM_000334.4) в *SCN4A* гена водещ до замяна на аминокиселината валин с метионин на позиция 445 в аминокиселинната последователност, кодирана от *SCN4A* гена. Вариантът е откриван сред 138 000 контроли по проекта gnomAD, като неговата популационна честота е оценена на 0.0004% (няма докладвани хомозиготни носители). В съответствие с препоръките на ACMG/AMP за интерпретация на вариантите (Richards et al. 2015) този вариант се класифицира като патогенен (категория: PM2, PP5, PP2 и PP3). Директното секвениране по Sanger при пациентката потвърждава варианта c.1333G>A в *SCN4A* гена в хетерозиготно състояние. Вариантът е унаследен от майката на пациентката, която има подобна клинична симптоматика. Бащата на пациентката не е наличен за генетични изследвания.



Фигура 1. Иглена ЕМГ- при пациент 1 на 12 г.миотоничен феноменот от m. biceps brachii dextra.

Проведена е терапия с Карбамазепин 2 x 50 мг. при пациент 1 и Карбамазепин 2 x 200 мг. при пациент 2 с добър субективен ефект. Пациентките съобщават за намаляване на сковаността и схващанията на мускулатурата и подобряване на движението.

ОБСЪЖДАНЕ

Представените болни са с клинична картина, характеризираща се с непрогресираща скованост на мускулатурата, най-силно проявена в долните крайници и дисталните отдели на ръцете, без наличието на преходна слабост, преминаваща след раздвижване. Наблюдава се значителна клинична вариабилност при пациентите с мутация в *SCN4A*- гена, водеща до развитието на Натриево-канална вродена миотония (4, 7). Една част от пациентите са безсимптомни, въпреки че имат електромиографски данни за вродена миотония. Най-честият симптом е миотония на краката, влошаваща се от ниски температури и се изразява в намалена способност за бягане, забавена походка, чести падания, миотония на клепачите, двойно или замъглено зрение, страбизъм, епизоди на стридор или задушаване. При някои пациенти е налице постоянна проксимална мускулна слабост, изолирана диатална слабост и болезненост на мускулатурата (7). Макар и рядко, при някои пациенти се срещат преходни паралитични епизоди. Оплакванията не прогресират във времето, но е възможно умерено влошаване на симптомите.

От проведения молекулярно-генетичен анализ – цялостно екзомно секвениране, се установи патогенен хетерозиготен вариант в *SCN4A* гена кодиращ скелетен мускулен натриев канал, който е известен и описан и при други пациенти (7). Патогенните хетерозиготни варианти в *SCN4A* гена са доказана причина за развитието на автозомно-доминантна Хипер-

калиемична периодична парализа тип 2 (OMIM: 170500), Атипична вродена миотония, която реагира на Ацетазоламид (OMIM: 608390), Парамиотония конгенитата (OMIM: 168300). Фенотипните различия на заболяванията причинени от мутации в *SCN4A* гена, а именно отсъствието на типичните епизоди на мускулна слабост, характерни за хиперкалиемичната периодична парализа, както и липсата на парадоксална миотония – задълбочаваща се от неколкостратни мускулни съкращения, предполагат изключване на тези заболявания в диференциално диагностичен план и поставяне на диагноза Натриево-канална вродена миотония. Проведената терапия с постепенно титриране на дозата на Карбамазепин, доведе до облекчаване на симптоматиката и подобряване на движенията и качеството на живот, наблюдавани и при двете пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божилова, Р., Гергелчева, В., Божинова, В. Парамиотония конгенитата – съвременни разбирания и представяне на случай. Българска неврология, 2002, 2, 155-159.
2. Търнев, И., Божинова, В., Ишпекова, Б. Неврология. Под редакцията на акад. д-р Иван Миланов, дмн. Медицина и Физкултура. Наследствени болести на нервната система и мускулите. София, 2012, 671-675.
3. Cannon, S.C. Ion-channel defects and aberrant excitability in myotonia and periodic paralysis. Trends Neurosci, 1996, 19.
4. Cannon, S.C. Channelopathies of skeletal muscle excitability, 2015, 5.
5. Desaphy, J.F., Modoni, A., Lomonaco, M., Camerino, C. Dramatic improvement of myotonia permanens with flecainide atwo-case report of a possible bench-to-bedsidepharmacogenetics strategy. Eur J ClinPharmacol, 2013, 69.
6. Heatwole, R., Statland, M., Logigian, L. The diagnosis and treat-

- ment of myotonic disorders. Muscle Nerve, 2013, 47, 632-648.
7. Huang, C., Lai, H., Lin, P., and Lee, M. Changes of Resurgent Na⁺ Currents in the Nav1.4 Channel Resulting from an SCN4A Mutation Contributing to Sodium Channel Myotonia. Int. J. Mol. Sci, 2020, 21, 2593.
 8. Nojszewska, M., Lusakowska, A., Gawela, M., Sierdzinski, J., Sulek, A., Krysak, W., Elert-Dobkowska, E., Seroka, A., Kaminska, A., Kostera-Pruszycka, A. The needle EMG findings in myotonia congenita, 2019, 1050-6411.
 9. Novak, K., Norman, J., Mitchell, J., Pinter, M., Rich, M. Sodium channel slow inactivation as a therapeutic target for myotonia congenital, 2015, 77, 320-332.
 10. Sansone, A., Burge, J., McDermott, MP., Smith, P., Herr, B., Tawil, R., Pandya, S., Kissel, J., Ciafaloni, E., Shieh, P., Ralph, W., Amato, A., Cannon, C., Trivedi, J., Barohn, R., Crum, B., Mitsumoto, H., Pestronk, A., Meola, G., Conwit R., Hanna, G., Griggs, C. Muscle Study Group. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. Neurology, 2016, 86.
 11. Sansone, A. The Dystrophic and Nondystrophic Myotonias. Continuum. Muscle and Neuromuscular Junction Disorders, 2016, 22, 1889-1915.
 12. Sparber, P., Sharova, M., Filatova, A., Shchagina, O., Ivanova, E., Dadali, E., and Skoblov, M. Recessive myotonia congenita caused by a homozygous splice site variant in CLCN1 gene: a case report. Sparber et al. BMC Medical Genetics, 2020, 21, 197.

Адрес за кореспонденция:

д-р Станислава Благоева,

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”,

бул. Георги Софийски №1.

E-mail: stassi_94@abv.bg

ПОЛИМИКРОГИРИЯ ПРИ ПАТОГЕННИ ВАРИАНТИ В COL18A1 ГЕНА, АСОЦИИРАНИ С KNOBLOCH СИНДРОМ ТИП 1

Д. Денева¹, В. Божинова¹, И. Александрова^{1,2}, Р. Въжарова^{3,4}

¹ Клиника по нервни болести за лечение на деца, УМБАЛНП „Св. Наум”

² Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ – София

³ Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски”

⁴ СБАЛГАР „Д-р Малинов”, Генетична лаборатория

POLYMICROGYRIA IN CASES OF PATHOGENIC VARIANTS IN COL18A1 GENE, ASSOCIATED WITH KNOBLOCH SYNDROME TYPE 1

D. Deneva¹, V. Bojinova¹, I. Aleksandrova^{1,2}, R. Vazharova^{3,4}

¹ Clinic of Child neurology, Multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry „St. Naum” Accredited university hospital, Sofia

² Chair of neurology, Medical faculty Medical university, Sofia

³ Chair of biology, medical genetics and microbiology, Medical faculty, University of Sofia „St. Kliment Ochridski”

ABSTRACT

Knobloch syndrome is a rare and clinically heterogeneous autosomal recessive disease caused by mutations in the COL18A1 gene, that is located on the long arm of chromosome 21 (chr 21q22.3). The gene encodes collagen XVIII, which is an important component of basement membranes. Pathogenic variants of COL18A1 are found in homozygotes and compound heterozygotes. Knobloch syndrome is characterized by typical ocular abnormalities and cranial dysraphism. Besides these features, central nervous system involvement is rare, although there are increasing reports of concomitant migration disorders, delayed psycho-motor development and epilepsy.

We present a case of a 2 years and 4 months old boy with speech delay, ataxia, large amplitude horizontal nystagmus and occipital dermal sinus. MRI of the brain shows bilateral polymicrogyria, enlarged cisterna magna, spinocerebellar hypoplasia and occipital dermal sinus. Exome sequencing identified two likely

pathogenic variants in the COL18A1 gene in a heterozygous state, suggesting that the boy is a compound heterozygote.

KEY WORDS: Knobloch syndrome, COL18A1, Polymicrogyria

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Knobloch е рядко и клинично хетерогенно автозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на мутации в COL18A1. Генът е разположен в дългото рамо на хромозома 21 (21q22.3) и кодира alpha-1-субединиците на колаген тип XVIII, за който е установено, че е важен компонент на базалните мембрани. Синдромът на Knobloch се характеризира с типични очни аномалии и краниален дисрафизъм. Други находки от централната нервна система са редки, но се увеличават съобщенията за съпътстващи миграционни аномалии, забавено психо-моторно развитие и епилепсия. Заболяването се проявява при хомозиготни и съставни хетерозиготни носители на патологични алели в COL18A1.

Представяме случай на момче на 2 г. и 4 месеца със забавено говорно развитие, атаксия, едър хоризонтален нистагъм и окципитален дермален синус. От МРТ на главния мозък се установяват данни за двустранна полимикрогирия, мегацистерна магна, спино-церебеларна хипоплазия, окципитален дермален синус. При екзомно секвениране са установени два вероятно патогенни варианта в гена COL18A1 в хетерозиготно състояние, което предполага, че момчето е съставен хетерозигот.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Knobloch syndrome, COL18A1, Polymicrogyria