КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ПРОУЧВАНЕНА ПАЦИЕНТ С НЕМАЛИНОВА МИОПАТИЯ

С. Благоева1,2, П. Антимов 1,2, Т. Чамова1,2, С. Чернинкова1, А. Танева1,2, О. Асенов1,2, И. Търнев1,2,3

1Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”
2 Катедра по неврология, Медицински Университет - София
3Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

РЕЗЮМЕ

Терминът вродена миопатия се отнася до група от клинично, генетично и хистологично хетерогенни заболявания, които засягат главно мускулната тъкан. Присъствието на специфични хистопатологични промени при мускулната биопсия разграничава тези състояния от другите невромускулни заболявания. Вродената миопатия е причинена от генетични мутации, отговорни за формирането на дефектни структурни протеини, локализирани в скелетната мускулатура. (8) Немалиновата миопатия се характеризира с наличие на малки пръчковидни включвания в мускулните влакна. Изградени са главно от алфа актинин, актин и други Z-лентови филаменти. (3) Смята се за най-честата форма на вродена миопатия (9) с честота 1:50 000 новородени. (15) Понастоящем има шест известни генетични причини за немалинова миопатия, от които *NEB* и *ACTA1* гените са с най-голямо значение. Мутациите в *NEB* се смятат за най-честа причина за развитието на заболяването. (6) Представяме български пациент на 15 г.в. с генетично потвърдена диагноза Немалинова миопатия вследствие на мутация в *NEB* гена.

Ключови думи: Немалинова миопатия, *NEB* ген, Z-лентови филаменти.

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC STUDY OF A PATIENT WITH NEMALINE MYOPATHY

S. Blagoeva[1,2], P. Antimov [1,2], T. Chamova[1,2], S. Cherninkova,
A. Taneva[1,2], O. Asenov[1,2], I. Tournev[1,2,3]

[1] Clinic of Nervous Diseases, University Hospital “Alexandrovska”, Sofia, Bulgaria
[2] Department of Neurology, Medical University of Sofia
[3] Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

The term congenital myopathy refers to a group of clinically, genetically and histologically heterogeneous disorders that primarily affect muscle tissue. The presence of specific histopathological changes in muscle biopsy distinguishes these conditions from other neuromuscular diseases. Congenital myopathy is caused by genetic mutations responsible for the formation of defective structural proteins localized in skeletal muscle. (8) Nemaline myopathy is characterized by the presence of small rod-like inclusions within muscle fibers. These structures are mainly composed of alpha-actinin, actin, and other Z-line filaments. (3) It is considered the most common form of congenital myopathy (9), with an estimated incidence of approximately 1:50,000 live births. (15) To date, six genes associated with the development of Nemaline myopathy have been identified, with the *NEB* and *ACTA1* genes being the most significant. Mutations in the *NEB* gene are considered the most common cause of the disease. (6) We present an 15-year-old Bulgarian patient with a genetically confirmed diagnosis of Nemaline myopathy caused by a mutation in the *NEB* gene.

Keywords: nemaline myopathy, *NEB* gene, Z-line filaments.

ВЪВЕДЕНИЕ

Немалиновата миопатия (НМ) е рядко генетично мускулно заболяване, което засяга скелетната мускулатура и е причина за развитието на мускулна слабост. Името произлиза от rod-like структурите, които се наблюдават при микроскопско изследване. Диагнозата немалинова миопатия е поставена за първи път през 1963 г. (12)

Смята се за най-честата форма на вродена миопатия (9) с честота 1:50 000 новородени, въпреки че може да е по-честа при определени популации - напр. при евреите Ешкенази или в общността на Амишите. (15)

Понастоящем има шест известни гена, мутации в които водят до Немалинова миопатия.Мутациите в *ACTA1* гена се откриват при 25–30% от пациентите с НМ. (7) При около половината от пациентите с тежка вродена слабост се откриват хетерозиготни доминантни мутации. (4) Липсата на семейна история е честа, тъй като много от тях възникват de novo. (11) Унаследяването при пациенти с *ACTA1* мутации обикновено е автозомно доминантно, а най-често се дължи на de-novo възникнали мутации. Редки рецесивни хомозиготни нулеви мутации обаче водят до липса на скелетен актин. По-голямата преживяемост на тези пациенти се отдава на наличието на изоформа на сърдечен актин в скелетната мускулатура. (10)

Мутациите в два тропомиозинови гена, TPM2 (2) и TPM3 (16) като причина за развитието на НМ, се съобщават при по-малко от 10 семейства. Макар и необичайно, полезна хистологична находка за НМ, причинени от мутация в TPM3 гена, е: пръчковидни натрупвания, наблюдаващи се единствено в тип 1 мускулни влакна, вероятно поради факта, че а-тропомиозин, основният генен продукт, не участва в изграждането на влакна тип 2.

В популационен изолат са открити още два гена, отговорни за развитието на немалинова миопатия – мутация в *TNNT1*, който кодира тропонин Т в общността на Амишите(5) и в едно семейство са установени мутации в *CFL2* гена, който кодира кофилин 2. (1)

Клиничният спектър на немалиновата миопатия е доста широк, вариращ от леки до тежки фенотипове. (15)

Спрямо тежестта на заболяването се обособяват следните клинични форми. (15)

1.Тежка вродена немалинова миопатия;

2. Междинна вродена немалинова миопатия;

3. Типична вродена НМ;

4. НМ с начало в детство/ НМ с ювенилно начало;

5. НМ с начало в зряла възраст;

6. Други форми с атипични клинични картина: с наличие на кардиомиопатия и офталмоплегия.

Децата, засегнати от тежки неонатални форми, които представляват около 16%от всички случаи, са хипостенични, хипотонични от раждането и имат затруднения в сукането и преглъщането. При тях се срещат артрогрипоза и дилатативна кардиомиопатия. Дихателната недостатъчност и развитие на аспирационна пневмония често водят до смъртен изход през първите седмици или първите месеци от живота. Най-често срещаната форма обаче е по-леката, която се характеризира със слабост на крайниците, аксиална слабост и слабост на лицевата мускулатура. Обикновено има непрогресиращ или бавно прогресиращ ход. Моторното развитие при тези пациенти е забавено. Слабостта на лицевата мускулатура е причина за развитието на отличителни черти на лицето (удължено лице, високо небце и аномалии на устните). Пациентите са сдизартрия и дисфагия. Въпреки че децата, засегнати от тази форма на миопатия, развиват мускулни контрактури и висок свод на стъпалата, повечето могат да ходят. Дихателното засягане е основният прогностичен фактор. (12) Фациесът при раждане на бебета с тежка немалинова миопатия може да бъде неразличим от характерния дизморфизъм при вродена миотонична дистрофия, включително темпорално изкривяване и обърната V-образна горна устна.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациент с нормално моторно и невропсихично развитие до 8 г.в., когато майката забелязала, че след продължително ходене се появяват отоци около глезените. По този повод е консултиран с ортопед и е установено скъсяване на Ахилесовите сухожилия. На 10 г.в. се появила слабост в дисталните отдели на горните крайници – затруднило се разгъването на пръстите на ръцете, а също на предмишниците в лакътните стави. На по-късен етап се появила слабост в проксималните мускули на четирите крайника. Затруднило се изправянето от клекнало положение и изкачването на стълби. Пациентът не може да отведе горните си крайници в раменните стави над 60 градуса.Постепенно се появили слабост на лицевата мускулатура, затруднения в преглъщането, често се задавял с течна храна. Говорът му станал по-тих. Посочените оплаквания бавно прогресирали във времето. Липсва анамнеза за фамилна обремененост за неврологични заболявания.

От неврологичния статус са налице данни за миопатен синдром - по-изразен за проксималните мускули на горни и долни крайници и аксиалната мускулатура, фациес миопатика смускулна слабост на m. orbicularis oris и mm. orbicularis oculi, двустранна симетрична птоза. Невъзможно самостоятелно изправяне от клекнало положение. Походка миопатна – клатушкаща се. Изследването на сухожилните рефлекси показва хипорефлексия за стило-радиалните, бицепсовите, трицепсовите и коленните рефлекси. Налице са скапуле алате двустранно, ригиден гръбнак и сколиоза. Налице са флексионни контрактури на интерфалангеалните стави и лакътните стави. Скъсени са Ахилови сухожилия. Установяват се набелязани пекторални гънки. Налице е булбарен синдром с дисфония и дисфагия.

От проведените лабораторните изследвания се установява завишена стойност на Креатинкиназа 315 U/I (норма 20-190). От проведената електромиография се установяват данни за миогенна увреда от m. deltoideus dextra и m. rectus femoris dextra, като в покой е налице изразена денервация от остри положителни вълни и фасцикулации. От функционалното изследване на дишането се установяват данни за лек рестриктивен тип дихателна слабост. Проведената ехокардиография показва данни за горно гранична дебелина на лява камера, при нормални стойности на останалите параметри. От рентгенографията на торакални прешлени се установява S-образна дясноконвексна сколиоза. Невроофталмологичното изследване установи симетрична птоза, двустранен chalazion palpebrae superior. Инсуфициенция на двата mm. orbiculares oculi.

При пациента се проведе цялостно екзомно секвениране, което откри два хетерозиготни варианта в NEB гена, потвърждаващи диагнозата: Немалинова миопатия тип 2, унаследяваща се автозомно-рецесивно.

Обсъждане:

Касае се за момче с мускулна слабост, засягаща лицевата мускулатура, проксимална мускулатура на горните крайници и в по-малка степен проксималната мускулатура на долните крайници, ранни контрактури на лакътни и коленни стави, ригиден гръбнак, криловидни лопатки, миопатна, клатушкаща се походка, ЕМГ данни за миогенна увреда с денервация в покой, леко повишена КК в серум, със снижени вентилаторни показатели от смесен тип. По този повод е проведено молекулярно-генетично изследване, при което се откриват два хетерозиготни патологични варианта в NEB гена, каквито са установени при пациенти с Немалинова миопатия тип 2, унаследяваща се автозомно-рецесивно. Това е първият описан случай на пациент сНемалинова миопатия тип 2в България.

В световната литература са докладвани случаи на пациенти с Немалинова миопатия, причинени от мутации в NEB гена, водещи до разнообразен фенотип. При пациент от Индия се наблюдава сходен на българския пациент фенотип, с развитие на оплакванията в детска възраст, но без засягане на екстраокуларните и булбарните мускули, с установени удължено, безизразно лице и висок свод на небцето (13). При пациенти от арабски произход е докладвана вродена форма на Немалинова миопатия с двустранна генерализирана артрогрипоза с флексионни контрактури на лакътните и коленните стави, вродено еквиноварусно ходило вдясно. В ранна детска възраст е наблюдавано затруднено преглъщане на храна и повтарящи се респираторни инфекции. (14)

1.Agrawal, P.B., Greenleaf, R.S., Tomczak, K.K., et al. Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the CFL2 gene encoding cofilin-2. Am J Hum Genet. 2007, 80, 162–167.

2.Donner K, Ollikainen M, Ridanpaa M, et al. Mutations in the beta-tropomyosin (TPM2) gene – a rare cause of nemaline myopathy. Neuromuscul Disord. 2002;12:151–158.

3.Fardeau, M., Tome, F. Congenital myopathies. In: Engler AG, Franzini Armstrong C, editors. Myology. New York: McGraw-Hill. 1994, 1487–1533.

4.Feng, J.J., Marston, S. Genotype-phenotype correlations in ACTA1 mutations that cause congenital myopathies. Neuromuscul Disord. 2009, 19, 6–16.

5.Johnston, J.J., Kelley, R.I., Crawford, T.O., et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. Am J Hum Genet. 2000, 67, 814–821.

6.Lehtokari, V.L., Pelin, K., Sandbacka, M., et al. Identification of 45 novel mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. Hum Mutat. 2006, 27, 946–956.

7.Monique, M.R., et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. Ann Neurol. 2001, 50, 312–320.

8.North, K.N., Wang, C.H., Clarke, N., Jungbluth, H., Vainzof, M., Dowling, J.J., et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. Neuromuscul Disord. 2014, 24, 97–116.

9.Norwood, F.L., Harling, C., Chinnery, P.F., et al. Prevalence of genetic muscle disease in northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain. 2009, 132, 3175–3186.

10.Nowak,. KJ., Sewry, C.A., Navarro, C., et al. Nemaline myopathy caused by absence of alpha-skeletal muscle actin. Ann Neurol. 2007, 61, 175–184.

11.Nowak KJ, Wattanasirichaigoon D, Goebel HH, et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. Nat Genet. 1999;23:208–212.

12.Romero, N.B., Clarke, N.F. Congenital myopathies. 2013, 113, 1321–1336.

13.Shiji ,C. , Shruti, T., et al. Nemaline Myopathy With a Compound Heterozygous Mutation: A Case Report. 2024, 16.

14.Skrypnyk, C., Husain, A.A., et al. Case report: Homozygous variants of NEB and KLHL40 in two Arab patients with nemaline myopathy. 2023, 14, 1098102.

15.Wallgren-Pettersson,. C, Laing, N.G. Report of the 70th ENMC international workshop: nemaline myopathy. Neuromuscul Disord. 2000,10, 299–306.

16.Wattanasirichaigoon, D., Swoboda, K.J., Takada, F., et al. Mutations of the slow muscle alpha-tropomyosin gene, TPM3, are a rare cause of nemaline myopathy. Neurology. 2002, 59, 613–617.

Адрес за кореспонденция: д-р Станислава Благоева, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”, бул. Георги Софийски №1. E-mail: stassi_94@abv.bg

МЕТАБОЛИТНА МИОПАТИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НА МУТАЦИЯ В PNPLA2 ГЕНА

С. Благоева[1,2], П. Антимов [1,2,] Т. Чамова[1,2], И. Търнев[1,2,3]

[1]Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”
[2]Катедра по неврология, Медицински Университет - София
[3]Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

РЕЗЮМЕ

Метаболитните миопатии представляват хетерогенна група от генетично обусловени заболявания, които могат да възникнат във всяка възраст. Характеризират се с дефекти в биохимичните пътища, свързани със съхранение, метаболизиране и използване на субстратите, необходими за генериране на мускулна енергия. Скелетната, сърдечна и гладко-мускулната дисфункция, както и засягането на централната нервна система и ендокринната система, допринасят за многообразните прояви на метаболитните миопатии. (4) Основните симптоми на метаболитните миопатии са миалгия, мускулни спазми, непоносимост към упражнения, кактои непрогресираща или прогресираща мускулна слабост, засягаща тазовата, скапуларната, аксиалната мускулатура и мускулатурата на крайниците. (6)

Представяме клиничен случай на жена с генетично потвърдена диагноза Метаболитна миопатия вследствие на мутация в *PNPLA2* гена, водеща до развитието на миопатен синдроми чернодробна стеатоза.

Ключови думи:
Метаболитна миопатия,*PNPLA2* ген,субстрати.

METABOLIC MYOPATHY ASSOCIATED WITH A PNPLA2 GENE MUTATION.

S. Blagoeva[1,2], P. Antimov [1,2], T. Chamova[1,2], I. Tournev[1,2,3]

[1]Clinic of Nervous Diseases, University Hospital “Alexandrovska”, Sofia, Bulgaria
[2]Department of Neurology, Medical University of Sofia
[3]Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria