

<https://doi.org/10.18233/APM43No6pp353-3572375>

## Fenotipo de miopatía congénita *central core* autosómica dominante con alteraciones del gen *RYR1*. A propósito de un caso clínico

### Central core congenital myopathy autosomal dominant phenotype with *RYR1* gene mutation. On the purpose of a clinical case

Verónica Joomayra Quintana-Vega,<sup>1</sup> Eduardo Javier Barragán-Pérez,<sup>1</sup> Edwin Manolo Alarcón-De la Luz,<sup>2</sup> Ernesto Alarcón-Cabrera,<sup>3</sup> Stanislaw Sadowinski-Pine,<sup>4</sup> Jesús Aguirre-Hernández<sup>5</sup>

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** Durante las dos últimas décadas, el avance de técnicas de análisis molecular, así como de la terapia génica, han generado cambios en la manera de abordar las enfermedades neuromusculares. Las miopatías congénitas (MC) son un grupo heterogéneo de enfermedades clínicas y genéticas que afectan de forma primaria a la fibra muscular, en especial al aparato contráctil y a los diferentes componentes que condicionan su funcionamiento.

**PRESENTACIÓN DE CASO:** Niña de 9 años 3 meses con alteraciones ortopédicas desde los 2 meses: displasia de cadera, pie equino varo, cifoescoliosis dorsolumbar con estudio genético de mutación del gen *RYR1*, compatible con miopatía *central core*.

**CONCLUSIONES:** El diagnóstico temprano de esta patología permite mejorar la calidad de vida del paciente, así como un adecuado asesoramiento genético a los padres. El objetivo de la descripción del caso es conocer las principales manifestaciones diagnósticas y cómo realizar abordaje diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** miopatías, miopatías congénitas, *central core*.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** During the last two decades, advances in molecular analysis techniques, as well as in gene therapy, have generated changes in the way neuromuscular diseases are approached. Congenital myopathies (CM) are a clinically and genetically heterogeneous group of diseases that primarily affect the muscle fiber, especially the contractile apparatus and the different components that condition its normal functioning.

**CASE:** We present the case of a female patient 9 years and 3 months, with orthopedic alterations since she was 2 months old, hip dysplasia, clubfoot, thoracolumbar kyphoscoliosis with genetic study with mutation of the *RYR1* gene, compatible with central core myopathy.

**CONCLUSIONS:** The early diagnosis of this pathology allows to improve the quality of life of the patient, as well as an adequate genetic advice to the parents. The objective of the description is to know the main diagnostic manifestations and how to carry out a diagnostic approach.

**KEYWORDS:** myopathies, congenital myopathies, central core.

<sup>1</sup> Neuróloga Pediatra, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

<sup>2</sup> Neurólogo Pediatra, Hospital para el Niño de Toluca, Instituto Materno Infantil del Estado de México.

<sup>3</sup> Neurólogo Pediatra, Asociación Pro Personas Con Parálisis Cerebral.

<sup>4</sup> Departamento de Patología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

<sup>5</sup> Laboratorio de Investigación Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Recibido:** 25 de agosto de 2021

**Aceptado:** 26 de septiembre de 2022

#### Correspondencia

Verónica Joomayra Quintana Vega  
verito-qv@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Quintana-Vega VJ, Barragán-Pérez EJ, Alarcón-De la Luz EM, Alarcón-Cabrera E, Sadowinski-Pine S, Aguirre-Hernández J. Fenotipo de miopatía congénita *central core* autosómica dominante con alteraciones del gen *RYR1*. A propósito de un caso clínico. Acta Pediatr Méx 2022; 43 (6): 353-7.

## INTRODUCCIÓN

Las miopatías congénitas son un conjunto de enfermedades clínico-patológicas con características heterogéneas y hallazgos histopatológicos clásicos en la biopsia de músculo, que generalmente se presentan desde el nacimiento en pacientes con hipotonía.<sup>1</sup> Durante las últimas dos décadas, el avance de técnicas de análisis molecular, así como la terapia génica, han generado cambios en la manera de abordar las enfermedades neuromusculares.<sup>2</sup>

De acuerdo a los hallazgos histopatológicos de la biopsia de músculo, se reconocen tres principales categorías: miopatía nemalínica, *central core* y centro nuclear. Existe evidencia de sobreposición clínica y de características histológicas entre las formas clásicas, por lo que su diferenciación genética es parte esencial en el diagnóstico.<sup>3,4</sup>

A continuación, discutimos el caso de una paciente, donde el abordaje, desde el nacimiento, fue dirigido a las secuelas y manifestaciones clínicas tardías con posterior estudio genético.

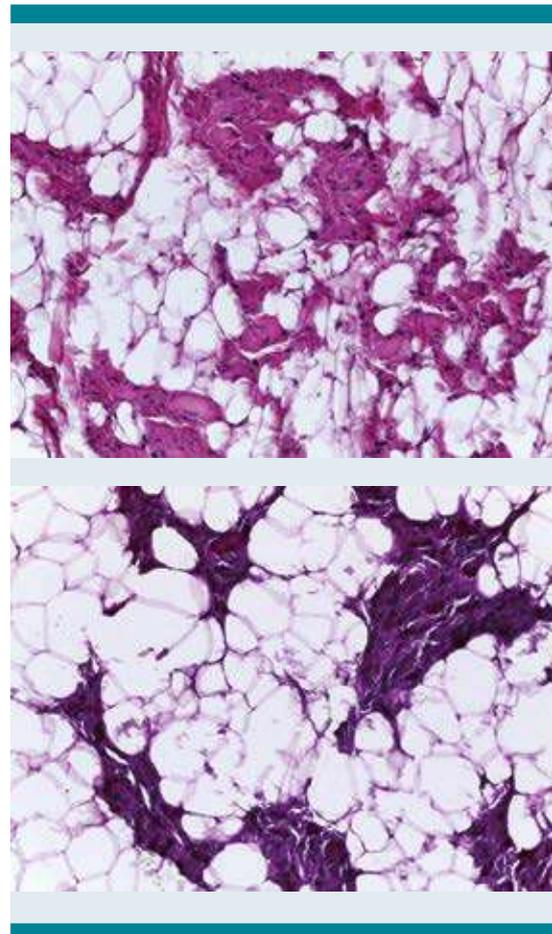
## CASO CLÍNICO

Niña de 9 años 3 meses, que a los 2 meses presentó displasia acetabular de cadera y requirió reducción cerrada a los 3 años; pie equino varo bilateral con tenotomía tipo vuilius a los 7 años y cifoescoliosis dorsolumbar. Actualmente, no logra marcha autónoma, con debilidad muscular de extremidades de predominio proximal.

Se realizaron varios estudios de laboratorio —dosaje de creatinfosfoquinasa (CPK)—, que reportaron valores normales para su edad. La biopsia muscular mostró daño avanzado con cambios distróficos músculo-esqueléticos, casi completamente reemplazado por tejido adiposo, entre el que se identificaron grupos pequeños de fibras musculares. Las fibras mostraron cambios dismórficos con pérdidas de estructuras, son

redondas y otras pequeñas eosinofílicas. No se observó infiltrado inflamatorio. (Fig. 1)

El estudio genético analizó 75 genes asociados con distrofias musculares, con filtros para cada base, un valor de calidad  $\geq$  Q30, y profundidad mínima de 10X; en posiciones con dos alelos y una frecuencia menor con valor igual o mayor a 0.2; también se revisó que las variantes estuvieran en regiones codificadoras o en regiones cruciales para un *splicing* correcto, que las variantes tuvieran efectos en la secuencia codificada (cambios sin sentido, de sentido equivocado, creación o supresión de codones de inicio, alteraciones en el codón de paro, e



**Figura 1.** Imagen biopsia bilateral de músculo.

*indels*). Adicionalmente, se excluyeron las variantes con frecuencia igual o mayor a 0.01 en el proyecto de los 1000 genomas. Se encontró una variante heterocigota en *RYR1* de tipo sentido equivocado (*p.Arg4861His*). (Cuadro 1)

## DISCUSIÓN

Los importantes avances en el campo de las miopatías congénitas y su identificación molecular han obligado a una revisión y actualización constante de este grupo de enfermedades; tan solo en los últimos años, se han identificado seis nuevos genes descritos en miopatías congénitas. (Cuadro 2)

El espectro clínico de las miopatías congénitas suele ser amplio y con una gran variabilidad, como el caso de nuestro paciente, lo que ocasionó retardo en el diagnóstico durante años, con secuelas marcadas y mala calidad de vida; de ahí la importancia de la identificación y conocimiento temprano de genes asociados con estas patologías, pues existen resultados positivos con

cierta terapia genética<sup>5</sup> en modelos animales de miopatía miotubular, lo que ha sentado las bases para el desarrollo de ensayos en pacientes.<sup>6</sup>

A la espera de que la llegada de estos tratamientos pueda modificar la historia natural de la enfermedad, surge la importancia de hacer cada vez más diagnósticos moleculares y ofrecer a los pacientes diferentes posturas y tratamientos multidisciplinarios.

Por ejemplo, Agrawal *et al.* sugieren que entre el 60 y el 80 % de los diagnósticos de miopatías centro nucleares se realizan de forma genética.<sup>7</sup> Un reciente estudio danés mostró que 56 % de 107 casos de miopatías congénitas mayores de 5 años recibió un diagnóstico genético. La tasa de diagnóstico fue en 83 % de los casos con una biopsia de músculo de características específicas y 29 % con histología no específica.<sup>8</sup>

En una cohorte pediátrica de 125 casos con miopatía congénita, las mutaciones más frecuentes

**Cuadro 1.** Estudio genético del paciente

Gen	Localización	Variante (transcrito canónico)	Genotipo	Clasificación	Herencia
<i>RYR1</i>	Exón 101/106	ENST00000359596.7:c.14582G>A ENSP00000352608.2:p.Arg4861His GRCh37 (hg19) chr19: 39071080 GRCh38 (hg38) chr19: 38580440	Heterocigoto	Variante patogénica	Autosómica dominante

**Cuadro 2.** Nuevos genes en miopatías congénitas, 2015-2018

Gen	Hallazgos
<i>MYL1</i>	Se identificaron 2 variantes recesivas en bandas con pérdida de la función en miopatías severas.
<i>MYO18B</i>	Variantes recesivas se identificaron en un paciente con miopatía nemalínica y cardiomiopatía en una familia con Klippel-Feil y miopatía.
<i>MYPN</i>	Mutaciones recesivas se asociaron a inicio en la infancia, miopatía lentamente progresiva con cuerpos nemalínicos (incluso bastones intranucleares) y capuchones en el músculo esquelético. Las biopsias mostraban una reducción importante de miopadina. Algunos pacientes igual mostraban alteración cardíaca.
<sup>a:</sup> <i>PPA2</i>	Variante recesiva asociada con muerte súbita en la infancia y adultos.
<i>PYROXD1</i>	Variante recesiva identificada en 5 familias con miopatía de inicio temprano caracterizado por hipotonía generalizada y la presencia de interiorización nuclear y agregados miofibrilares en la biopsia.
<sup>a:</sup> <i>RYR3</i>	Variante recesiva sin sentido identificada en paciente con miopatía nemalínica de inicio en la infancia.

<sup>a:</sup> Solo en bandas aisladas, se requieren casos familiares para respaldar *PPA2* y *RYR3* como miopatías congénitas.

fueron en el gen *RYR1*<sup>9</sup> (44/125), en el que se reporta inicio neonatal en el 76 %, requiriendo hasta el 30.4 % soporte ventilatorio y 25.3 % apoyo nutricio vía nasogástrica. Del total de la cohorte, el 74 % logró deambulaci3n independiente, el 62 % desarroll3 una marcha de forma tardía; el 9 % dependió de silla de ruedas, en el 40 % de los pacientes se report3 una escoliosis de severidad variable, donde solo 1/3 requiri3 cirugía. El 12% falleci3 en el primer a3o asociado con mutaciones *ACTA1*, *MTM1* o *KLHL40*.

Debe destacarse que todos los pacientes con una mutaci3n heterocigota en *RYR1* sobrevivieron y no requirieron apoyo ventilatorio, incluyendo aquellos con cuadros severos de hipotonía neonatal; sin embargo, los casos recesivos requirieron con más frecuencia el uso de gastrostomía para su alimentaci3n, en comparaci3n con los casos dominantes ( $p=0.0028$ )<sup>9</sup>.

El gen *RYR1* codifica para un canal de calcio localizado en el retículo sarcoplásmico de la membrana del músculo esquelético. Este gen es crucial para la estabilidad del canal, así como proteínas accesorias. El gen *RYR1* abarca un espectro heterogéneo de subtipos clínicos e histopatológicos acompañados de una severidad variable de la enfermedad. Los subtipos histopatológicos incluyen las miopatías core central, multiminicore y centronuclear. Los fenotipos clínicos son diversos, incluyen relaciones entre susceptibilidad a hipertermia maligna, golpe de calor, rabdomiólisis, síndrome King Denborough y períodos de parálisis atípica.<sup>10</sup>

El diagnóstico diferencial en las mutaciones del gen *RYR1* se establece entre tres miopatías: la enfermedad del núcleo central, la *multiminicore* y las miopatías centronucleares. La primera se presenta en el período neonatal. Los principales hallazgos clínicos son hipotonía y debilidad muscular, que suelen ser más prominentes en las extremidades proximales, debilidad facial leve, disfagia o dificultad respiratoria, anorma-

lidades musculoesqueléticas como dislocaci3n congénita de cadera, cifoescoliosis, contracturas articulares, deformidades de los pies, aunque no tienen ptosis. La segunda, también conocida como miopatía *minicore*, tiene una clínica con manifestaciones similares al *core central*, pero además pueden presentar insuficiencia ventricular derecha y miocardiopatía y una forma oftalmopléjica. Por último, las miopatías centronucleares que incluyen la miopatía miotubular ligada al cromosoma X que se presenta en varones, consiste en debilidad e hipotonía relativamente leves, que pueden pasar desapercibidas en el período neonatal y pueden llegar a causar insuficiencia respiratoria. Por ello, la clínica es muy heterogénea en este grupo de miopatías, aunque existen ciertas características clínicas distintivas que permiten orientarse por una u otra, como en el caso de nuestra paciente.<sup>11</sup>

Para el diagnóstico, además de la biopsia de músculo y genético, se han descrito el uso de estudios de imagen como la resonancia magnética (RM) y ultrasonido de músculo, que pueden mostrar patrones que involucren o respeten ciertos grupos musculares características de este tipo de miopatías como, por ejemplo: la conservaci3n de los vastos laterales.

Según Klein et al. describen que la RM muscular es un potente predictor de la afectaci3n de *RYR1* en pacientes con una miopatía congénita, especialmente si tienen una mutaci3n dominante o mutaciones recesivas sin oftalmoparesia.<sup>12</sup>

A pesar de la necesidad médica, aún no existe la terapia dirigida al gen *RYR1*, la mayoría de los estudios aún están en fase de investigaci3n y se pueden dividir en dos categorías: 1) fármacos con mecanismo de acci3n, que pueden detener el efecto deletéreo del estrés oxidativo en el medio celular, posterior a las modificaciones sufridas por la transducci3n de *RYR1*, (N-actil cisteína, Salbutamol/albuterol); 2) fármacos que actúan directamente en el gen *RYR1* o la modula-

ción con proteínas, que determinan la función de *RYR1* (Dantroleno, carvedilol, piridostigmina); no obstante, ambas terapias aún se encuentran en investigación.<sup>6,10</sup>

En la actualidad, no existe un único criterio para clasificar a las enfermedades neuromusculares, ya que puede hacerse desde el punto de vista fisiopatológico, histológico, clínico, o con base en el patrón de herencia, por lo que surge un interés en la clasificación de acuerdo con la biología molecular.

## CONCLUSIONES

El entendimiento del espectro clínico e histopatológico de las miopatías congénitas, así como la sobreposición en estas características, nos motiva a buscar alternativas diagnósticas y terapéuticas dirigidas a estos pacientes. El rápido avance en diagnósticos genéticos y moleculares nos obliga a cambiar nuestro conjunto de habilidades para tener un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como para buscar manejos multidisciplinarios en favor de nuestros pacientes.

## REFERENCIAS

1. Monnier, N., Romero, N.B., Lerale, J., Landrieu, P., Nivoche, Y., Fardeau, M. et al. Familial and sporadic forms of central core disease are associated with mutations in the C-terminal domain of the skeletal muscle ryanodine receptor. *Human Molecular Genetics Oxford*, 2001;10(22):2581–2592. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.22.2581>
2. Nance, J.R., Dowling, J.J., Gibbs, E.M., Bönnemann, C.G. Congenital Myopathies: An Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12: 165–174. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0255-x>
3. Laing NG, Dye DE, Wallgren-Pettersson C, Richard, G., Monnier, N., Lillis, S. et al. Mutations and polymorphisms of the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Hum Mutat*. 2009;30:1267–77.
4. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, Mackenzie, A.E. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet*. 2013;14(10):681–91. [10.1038/nrg3555](https://doi.org/10.1038/nrg3555)
5. Gonorazky HD, Bönnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:549–64. [10.1016/B978-0-444-64076-5.00036-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00036-3)
6. Maani N, Karolczak S, Dowling JJ. Genetic therapy for congenital myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(5):727–737. [10.1097/WCO.0000000000000978](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000978).
7. Agrawal PB, Pierson CR, Joshi M, Liu, X., Ravenscroft, G., Moghadaszadeh, B., et al. SPEG interacts with myotubularin, and its deficiency causes centronuclear myopathy with dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2014;95(2):218–26. [10.1016/j.ajhg.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.07.004)
8. Witting, N., Werlauff, U., Duno, M., Vissing, J. Phenotypes, genotypes, and prevalence of congenital myopathies older than 5 years in Denmark. *Neurol Genet*. 2017;3(2):e140. [10.1212/NXG.0000000000000140](https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000140)
9. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb, S.A., Maggi, L., Gowda, V. et al. Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology*. 2015;84(1):28–35. [10.1212/WNL.0000000000001110](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001110)
10. Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):885–899. doi: [10.1007/s13311-018-00677-1](https://doi.org/10.1007/s13311-018-00677-1). PMID: 30406384; PMCID: PMC6277304.
11. Jungbluth H. Multi-minicore Disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jul 13;2:31. doi: [10.1186/1750-1172-2-31](https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-31). PMID: 17631035; PMCID: PMC1947955.
12. Klein A, Jungbluth H, Clement E, Lillis, S., Abbs, S., Munot, P. et al. Muscle magnetic resonance imaging in congenital myopathies due to ryanodine receptor type 1 gene mutations. *Archives of neurology*. 2011;68(9):1171–9.