

ΚΕΝΤΡΟΠΥΡΗΝΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ – ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Τσάμης Κ., Χονδρογιώργη Μ., Μαρκούλα Σ., Κυρίτσος Α., Σαρμάς Ι.
Εργαστήριο Νευρομυϊκών Παθήσεων, Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΙ
Νευροχειρουργικό Ινστιτούτο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη

Οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες είναι μια ετερογενής ομάδα κληρονομούμενων νευρομυϊκών παθήσεων. Περιγράφονται ως συγγενείς μυοπάθειες και χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση άφθονων πυρήνων στο κέντρο των μυϊκών ινών στις μυϊκές βιοψίες. Με βάση κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες διακρίνονται σε τρεις μορφές: φυλοσύνδετη, με περιγεννητική εμφάνιση και βαριάς μορφής μυοπάθεια, αυτοσωματική υπολειπόμενη, με εμφάνιση στην παιδική ηλικία και βαριά προς μέτρια μυοπάθεια, και αυτοσωματική επικρατή, με εμφάνιση στην ενήλικη ζωή και μέτριας βαρύτητας προς ήπια μυοπάθεια. Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό με εμφάνιση της κεντροπυρηνικής μυοπάθειας στην όψιμη ενήλικη ζωή, δίνοντας έμφαση στη νευροφυσιολογική και κυρίως ιστολογική διαγνωστική προσέγγιση.

Λέξεις ευρετηρίου: Κεντροπυρηνική μυοπάθεια, συγγενείς μυοπάθειες, μυϊκή βιοψία

LATE ONSET ADULT CENTRONUCLEAR MYOPATHY – A CASE REPORT

Tsamis K., Chondrogiorgi M., Markoula S., Kyritsis A., Sarmas I.
Laboratory of Neuromuscular Disorders, Department of Neurology, University Hospital of Ioannina
Neurosurgical Institute, School of Medicine, University of Ioannina

Abstract

Centronuclear myopathies are a heterogeneous group of inherited neuromuscular disorders. They are described as congenital myopathies, characterized by abundant central nuclei in muscle biopsy. The main forms of centronuclear myopathies recognized based on clinical presentation and genetic characteristics are the x-linked form, with severe perinatal myopathy, the recessive autosomal form, presenting with severe to moderate infantile myopathy, and the dominant autosomal form, with moderate to mild adult myopathy. We present here a case of late onset adult centronuclear myopathy, emphasizing in the neurophysiological and mainly histological diagnostic approaches used.

Key words: Centronuclear myopathy, congenital myopathies, muscle biopsy

Εισαγωγή

Οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες είναι μια ετερογενής ομάδα κληρονομούμενων νευρομυϊκών παθήσεων. Περιγράφονται ως συγγενείς μυοπάθειες και χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση άφθονων πυρήνων στο κέντρο των μυϊκών ινών στις μυϊκές βιοψίες. Με βάση τα κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά τους οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες διακρίνονται σε τρεις τύπους:

- Φυλοσύνδετος υπολειπόμενος τύπος, με περιγεννητική εμφάνιση και βαριάς μορφής μυοπάθεια. Χαρακτηρίζεται ως μυοϊνιδιακή μυοπάθεια [“X-linked

myotubular myopathy (XLMTM)] καθώς σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου MTM1 που κωδικοποιεί την μυοτουμπουλαρίνη (myotubularin) (1).

- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος, με εμφάνιση στην παιδική ηλικία και βαριά προς μέτρια μυοπάθεια. Υπολειπόμενες μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στα γονίδια BIN1 και RYR1 που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της ρυανοδίνης-2 στους σκελετικούς μύες (2, 3) καθώς και στο γονίδιο TTN που κωδικοποιεί την τιτίνη (4).
- Αυτοσωματικός επικρατής τύπος καθώς και σποραδικές μορφές, με εμφάνιση στην ενήλικη ζωή και

μέτριας βαρύτητας προς ήπια μυοπάθεια. Για τον τύπο αυτό έχουν περιγραφεί επικρατείς μεταλλάξεις στο γονίδιο DNM2 που κωδικοποιεί την δυναμίνη και στο γονίδιο BIN1 που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της ρυανοδίνης-2, όπως προαναφέρθηκε (5, 6).

Σε σειρές ασθενών με αυτοσωματική επικρατή και σποραδική μορφή περιγράφεται κλινικά ήπια μυοπάθεια που προσβάλλει κυρίως τους μύες των κάτω άκρων αλλά και των άνω άκρων ενώ είναι δυνατόν να προσβάλλονται τόσο οι κεντρομελικοί όσο και οι περιφερικοί μύες. Η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται τυπικά μεταξύ 20 και 50 ετών με δυσχέρεια στη βάδιση και η νόσος ακολουθεί ήπια προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία και σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από δεκαετίες είναι αδύνατη η ορθοστάτηση. Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών έχει ακόμα αναφερθεί οφθαλμοπληγία, βλεφαρόπτωση, πάρεση μυών του προσώπου, αναπνευστική δυσχέρεια καθώς και πολυνευροπάθεια ή έκπτωση νοντικών λειτουργιών (5, 7, 8). Τα ευρήματα της ιστολογικής εξέτασης από τις βιοψίες των ασθενών με επικρατή αυτοσωματική ή σποραδική κεντροπυρηνική μυοπάθεια, εκτός από τους πυρήνες στο κέντρο των μυϊκών ινών που δημιουργούν συσσωματώματα ή αλυσίδες, περιλαμβάνουν διαταραχή στο μέγεθος των μυϊκών ινών με εκλεκτική ατροφία των τύπου I μυϊκών ινών, εμφάνιση κενωτοπίων και διαταραχές του σαρκειλήμματος (9, 10).

Παρουσίαση περιστατικού

Ανδρας 80 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας για διερεύνηση δυσχέρειας βάδισης με έναρξη από 10ετίας περίπου, με προϊούσα επιδείνωση. Εκτός από την έκπτωση μυϊκής ισχύος στα κάτω άκρα, με συχνές πτώσεις κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα, ο ασθενής ανέφερε αίσθημα ήπιας αδυναμίας στα άνω άκρα τους τελευταίους μήνες, καθώς επίσης απώλεια βάρους και οπτικές ψευδαισθήσεις. Από το ατομικό ιστορικό του αναφέρθηκε αρτηριακή υπέρταση, υπερουριχαιμία, κεντρική υπερτροφία προσώπου και γλαύκωμα και από το οικογενειακό ιστορικό μητέρα με σημαντική δυσχέρεια βάδισης από ηλικίας 60 ετών, χωρίς σαφή διάγνωση. Η κλινική εξέταση ανέδειξε ήπια έκπτωση των νοντικών λειτουργιών με κυρίαρχη την απραξία (MMSE 24/30), έκπτωση της μυϊκής ισχύος της τάξης των 2/5 στα κάτω άκρα περιφερικά, 3/5 κεντρομελικά και 4/5 στα άνω άκρα, με διατήρηση της αισθητικότητας και νωθρές τενόντιες αντανάκλασεις. Στην αξονική τομογραφία απεικονίστηκαν διάχυτες μικροϊσχαιμικού τύπου αλλοιώσεις και ατροφία εγκεφάλου, ενώ ο έλεγχος της CPK και ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Με την παραπάνω κλινική εικόνα στη διαφορική διάγνωση συμπεριλήφθηκαν παθήσεις των περιφερικών νευρών και των μυών με υποξεία πορεία, οπότε η διερεύνηση συνεχίστηκε με νευροφυσιολογικό έλεγχο.

Ο νευρογραφικός έλεγχος ανέδειξε φυσιολογικές τιμές για την αισθητική και κινητική αγωγιμότητα άνω και κάτω άκρων. Στο ηλεκτρομυογράφημα παρατηρήθηκε στο σύνολο των ελεγχθέντων μυών αυτόματη μυϊκή δραστηριότητα, με σπάνια έως αρκετά θετικά και ινδικά δυναμικά, καθώς και διαγράμματα εκούσιας μυϊκής σύσπασης με πολυφασικές κινητικές μονάδες μικρού εύρους. Έτσι, η διαφορική διάγνωση περιορίστηκε στις παθήσεις των μυών και προχωρήσαμε σε μυϊκή βιοψία.

Για την μυϊκή βιοψία ελήφθη ιστοτεμάχιο από τον τετρακέφαλο μυ (έξω πηλτύ) του αριστερού κάτω άκρου (στον οποίο δεν είχε γίνει ηλεκτρομυογράφημα). Το ιστοτεμάχιο καταψύχθηκε σε υγρό άζωτο, πραγματοποιήθηκαν τομές πάχους 8μm σε ψυκτικό μικροτόμο και ακολουθήσαν ιστολογικές χρώσεις (Αιματοξυλίνη/Εοσίνη και Τρίχρωμη Gomori), ιστοχημικές χρώσεις (NADH, SDH, modified-SDH, Esterase, Acid Phosphatase, Alkaline Phosphatase) και ανοσοϊστοχημεία (Myosin fast/slow/neonatal, Titin, Desmin). Η προετοιμασία του ιστοτεμαχίου και οι χρώσεις που πραγματοποιούνται στο εργαστήριό μας περιγράφονται με λεπτομέρεια στο βιβλίο των Dubowitz και Swery (11).

Από τις ιστολογικές χρώσεις διαπιστώθηκε διαταραχή στο μέγεθος των μυϊκών ινών με διακύμανση της διαμέτρου αυτών στις εγκάρσιες τομές από 10μm μέχρι 80μm καθώς και κεντροπυρηνώση στην πλειονότητα των μυϊκών ινών, ανεξάρτητα από το μέγεθός τους (Εικ. 1α, 1β). Οι πυρήνες παρουσιάζονται ευμεγέθεις και δημιουργούν συσσωματώματα ή αλυσίδες στο κέντρο των μυϊκών ινών (Εικ. 1γ, 1στ). Ο ιστοχημικός έλεγχος ανέδειξε σημαντικό αριθμό μυϊκών ινών με διαταραχή στην κυτταροαρχιτεκτονική, επίταση της NADH χρώσης στο κέντρο τους (Εικ. 1δ), συσώρευση υλικού θετικού στην εστεράση στην περιφέρεια (Εικ. 1ε) και πυρήνες με έντονα θετική αντίδραση για την όξινη φωσφατάση (Εικ. 1στ). Επίσης, στην NADH χρώση η ατροφία των μυϊκών ινών φαίνεται να περιορίζεται στις τύπου I μυϊκές ίνες με έντονη χρώση (Εικ. 1δ).

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με αντισώματα έναντι myosin fast και slow επιβεβαίωσε την ατροφία των τύπου I μυϊκών ινών (Εικ. 2α) χωρίς αντίστοιχα ευρήματα στις τύπου II μυϊκές ίνες (Εικ. 2β). Με την χρώση για myosin neonatal δεν βρέθηκε σημαντικός αριθμός μυϊκών ινών που να την εκφράζουν, εύρημα ενδεικτικό του ότι το μικρό μέγεθος των μυϊκών ινών αντιστοιχεί περισσότερο σε ατροφικές ίνες παρά σε αναγεννώμενες. Επίσης, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για τίτνη και δεσμίνη ανέδειξε ομοιόμορφη χρώση των μυϊκών ινών χωρίς ποιοτικά ή ποσοτικά παθολογικά ευρήματα στην εντόπιση των πρωτεϊνών, ανέδειξε ωστόσο διαταραχές του σαρκειλήμματος όπως κατακερματισμό των κυτταρικών μεμβρανών ή διάσχιση των μυϊκών ινών (Εικ. 2γ, 2δ).

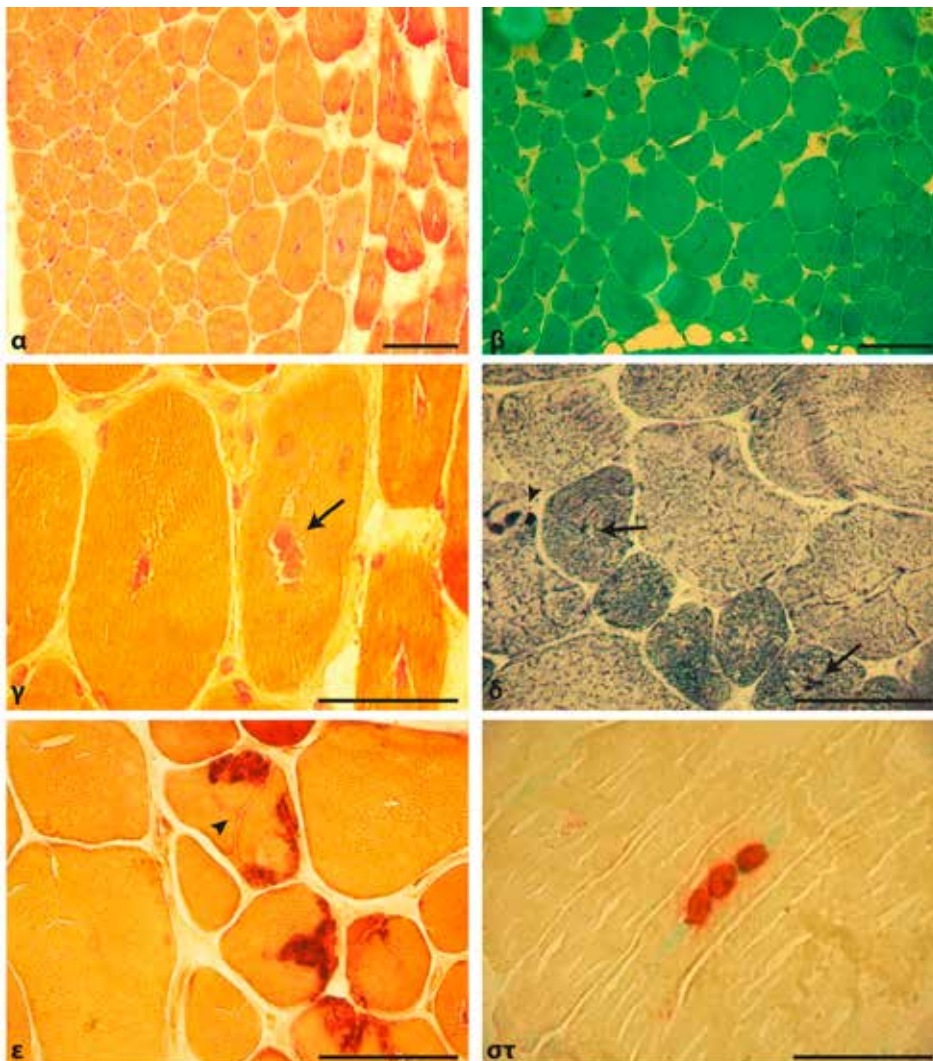
Με την ιστολογική εξέταση μπήκε η διάγνωση της συγγενούς κεντροπυρηνικής μυοπάθειας και σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα καθορίστηκε η μορφή

της νόσου ως σποραδική μυοπάθεια ενηλίκων όψιμης έναρξης με αργή εξέλιξη (ή αυτοσωματική επικρατής λόγω της μητέρας με αδυναμία χωρίς διάγνωση). Έτσι, ενημερώθηκαν ο ασθενής και οι συγγενείς για τη φύση της νόσου και αποφασίστηκε η περαιτέρω συμπτωματική και υποστηρικτική αντιμετώπιση, χωρίς να είναι αναγκαία η γενετική επιβεβαίωση.

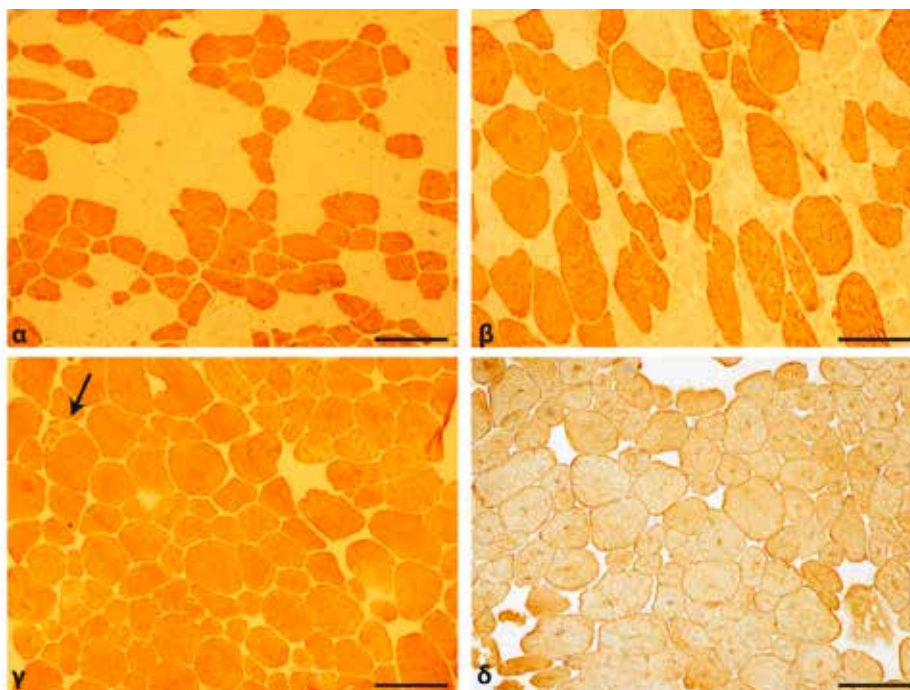
Συμπεράσματα

Στο περιστατικό που παρουσιάζουμε παραπάνω δίνεται έμφαση στη διαγνωστική προσέγγιση και την ολοκλήρωση αυτής με τη μυϊκή βιοψία που έθεσε την τελική διάγνωση της κεντροπυρηνικής μυοπάθειας. Έτσι, αποκλείστηκαν φλεγμονώδεις παθήσεις

Εικόνα 1. Αποτελέσματα ιστολογικής και ιστοχημικής εξέτασης στην κεντροπυρηνική μυοπάθεια. α) Χρώση Αιματοξυλίνη/Εοσίνη. Διακύμανση της μέσης διαμέτρου των μυϊκών ινών στις εγκάρσιες τομές (αριστερά) από 10μm μέχρι 80μm και ευμεγέθεις πυρήνες στο κέντρο στην πλειονότητα των μυϊκών ινών. Αλυσίδες πυρήνων στο κέντρο των μυϊκών ινών παρατηρούνται σε ίνες σε λοξή-επιμήκη διατομή στο δεξί τμήμα της εικόνας. β) Χρώση τρίχρωμη Gomori. Επισημαίνεται η ευρεία διακύμανση στο μέγεθος των μυϊκών ινών και η κεντροπυρήνωση. Κλίμακα για α και β 100μm. γ) Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση μυϊκές ίνες από την 1α. Με βέλος σημειώνεται αλυσίδα πυρήνων στο κέντρο μυϊκής ίνας. δ) Χρώση NADH. Ατροφία των μυϊκών ινών με έντονη χρώση (τύπου I μυϊκές ίνες). Επίσης, διαταραχή της κυτταροαρχιτεκτονικής με υπέρχρωση στο κέντρο ορισμένων μυϊκών ινών (βέλη) και συσσώρευση υλικών αποδόμησης σε κενोटόπια σε άλλες μυϊκές ίνες (κεφαλή βέλους). ε) Χρώση Εστεράση. Συσσώρευση υλικού θειτικού στην εστεράση στην περιφέρεια μυϊκών ινών και κατακερματισμός του σαρκελήμματος και διάσχιση σε ορισμένες από αυτές (κεφαλή βέλους). στ) Χρώση Όξινη Φωσφατάση. Πυρήνες με έντονα θετική αντίδραση για την όξινη φωσφατάση στο κέντρο μυϊκής ίνας σε επιμήκη διατομή. Κλίμακα για γ, δ, ε και στ 50μm.



Εικόνα 2. Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής εξέτασης στην κεντρονυρική μυοπάθεια. α) Myosin fast. Ατροφία των τύπου I μυϊκών ινών. β) Myosin slow. Φυσιολογική απεικόνιση των τύπου II μυϊκών ινών. γ) Titin. Ομοιόμορφη χρώση των μυϊκών ινών. Με βέλος σημειώνεται μυϊκή ίνα με κατακερματισμένο σαρκερίτημα. δ) Desmin. Χρώση των μυϊκών ινών χωρίς ποιοτικά ή ποσοτικά παθολογικά ευρήματα στην εντόπιση της πρωτεΐνης. Κλίμακα για α, β, γ και δ 100μm



των μυών και άλλες μυοπάθειες, οπότε αποφεύχθηκαν αναποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις και άσκοπες γενετικές εξετάσεις υψηλού κόστους. Η χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα της μυϊκής βιοψίας θέτει με αξιοπιστία τη διάγνωση, χωρίς περιθώρια για αμφισβήτηση και χωρίς ανάγκη για περαιτέρω επιβεβαίωση με μοριακό γενετικό έλεγχο.

Βιβλιογραφία

1. Laporte J, Hu LJ, Kretz C, Mandel JL, Kioschis P, Coy JF, et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nature genetics*. 1996;13(2):175-82.
2. Nicot AS, Toussaint A, Tosch V, Kretz C, Wallgren-Pettersson C, Iwarsson E, et al. Mutations in amphiphysin 2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nature genetics*. 2007;39(9):1134-9.
3. Jungbluth H, Zhou H, Sewry CA, Robb S, Treves S, Bitoun M, et al. Centronuclear myopathy due to a de novo dominant mutation in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2007;17(4):338-45.
4. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, Schmitz-Abe K, DeChene ET, Swanson LC, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology*. 2013;81(14):1205-14.
5. Bohm J, Biancalana V, Malfatti E, Dondaine N, Koch C, Vasli N, et al. Adult-onset autosomal dominant centronuclear myopathy due to BIN1 mutations. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 12):3160-70.
6. Bitoun M, Maugenre S, Jeannet PY, Lacene E, Ferrer X, Laforet P, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nature genetics*. 2005;37(11):1207-9.
7. Echaniz-Laguna A, Biancalana V, Bohm J, Tranchant C, Mandel JL, Laporte J. Adult centronuclear myopathies: A hospital-based study. *Revue neurologique*. 2013;169(8-9):625-31.
8. Jeannet PY, Bassez G, Eymard B, Laforet P, Urtizberea JA, Rouche A, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology*. 2004;62(9):1484-90.
9. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2014;24(2):97-116.
10. Toussaint A, Cowling BS, Hnia K, Mohr M, Oldfors A, Schwab Y, et al. Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies. *Acta neuropathologica*. 2011;121(2):253-66.
11. Dubowitz V, Sewry C. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 3rd ed: Elsevier; 2007.