

CENTRAL CORE DISEASE

MUDr. Ivan Buran, CSc.¹, MUDr. Tatiana Mičudová¹, doc. MUDr. František Ondriaš, CSc.²,
doc. MUDr. Michal Ondrejčák, CSc., MPH³

¹Neurologické oddelenie ŽNaP, Bratislava

²Patologické oddelenie NsP Ružinov, Bratislava

³Oddelenie klinickej genetiky ŽNaP, Bratislava

Uvádza sa kazuistika pacientky s niekoľko rokov progredujúcou svalovou slabosťou, hypotóniou svalstva dolných končatín, so zachovalými reflexami s myopatickým typom chôdze. V úvode bol prechodne dominujúci vertebrogénny algický syndróm. Bioptické vyšetrenie zistilo zmeny typické pre central core disease. Kazuistika je zaujímavá manifestáciou ochorenia v dospelosti a sporadickým výskytom.
Kľúčové slová: progredujúca slabosť, hypotónia svalov, zachovalé reflexy, typický bioptický nález.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(4): 247–249

Zoznam skratiek

CCD – central core disease

MH – malígna hypertemia

Úvod

CCD je neprogresívne alebo pomaly progresívne kongenitálne ochorenie svalov. Vo väčšine prípadov sa ochorenie prejaví už v detstve, ale sú popísané aj prípady s manifestáciou v dospelosti (1, 2, 6). Odhliadnuc od klinickej variability, charakteristické prejavy sú difúzna svalová slabosť, rozvoj kontraktúr a kostných deformít. Väčšina pacientov preukazuje slabosť dolných končatín so začiatkom v detstve, so zvýraznením ťažkostí pri chôdzi. Nachádza sa slabosť proximálnych svalov dolných končatín, slabosť svalstva trupu, mierna ochablosť svalstva tváre. Reflexy sú obvykle v norme alebo mierne znížené (5). Popisované sú tiež myalgie, svalové kontraktúry a krampy (12).

Central core disease z hľadiska genetiky je komplex geneticky determinovaných ochorení, u ktorých je kongenitálna myopatia často asociovaná so zvýšenou citlivosťou k prejavom MH (11). Časť pacientov s kongenitálnou myopatiou a rizikom MH má podobnú alebo identickú mutáciu ryanodínového receptorového génu RYR1, ktorý kóduje kanál uvoľňujúci kalcium na sarkoplazmatickom retikule (9). Gén je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 19. Popísaných bolo však viac mutácií ryanodínového génu (na chromozómoch 1, 3, 5, 7, 17) a objavujú sa ďalšie kandidátne gény. Lynch (7) identifikoval mutáciu, ktorá podmieňuje kongenitálnu myopatiu bez vplyvu na MH. V súčasnosti sa uskutočňuje intenzívny výskum korelácie jednotlivých génových mutácií s klinickým obrazom ochorenia (8). Boli popísané sporadické (10) a familiárne prípady, posledné s autozomálne dominantnou dedičnosťou.

Diagnóza CCD sa potvrdzuje bioptickým vyšetrením, ktoré zisťuje kolekciu abnormálnych myofibril v centre svalových vlákien (5). Táto oblasť preukazuje fokálnu stratu oxidatívnych enzýmov, najmä vo vláknoch typu I. V tomto type vlákien sa nachádza absencia mitochondrií, sarkoplazmatického retikula.

Cores môžu byť štrukturálne alebo neštrukturálne (1). Liečba nie je doteraz známa.

Kazuistika

Naša pacientka bola narodená v roku 1953. Opakovane bola hospitalizovaná kvôli bolesti v krížoch s prejavmi koreňovej lézie L5 a S1 vľavo, CT a NMR vyšetrenie preukázalo diskopatiu v úrovni L3–4.

Gynekologická operácia, desať rokov pred hospitalizáciou u nás, sa vykonala v celkovej narkóze bez komplikácií. Potom sa objavili poruchy s udrжанím moču, vyšetrením sa potvrdil gynekologický charakter ťažkostí.

Obrázok 1. Svalstvo dolných končatín bez trofických zmien, pri výraznej slabosti proximálnych svalových skupín. Pohľad zo prednej časti, jazva po biopsii v oblasti stehenného svalstva vľavo



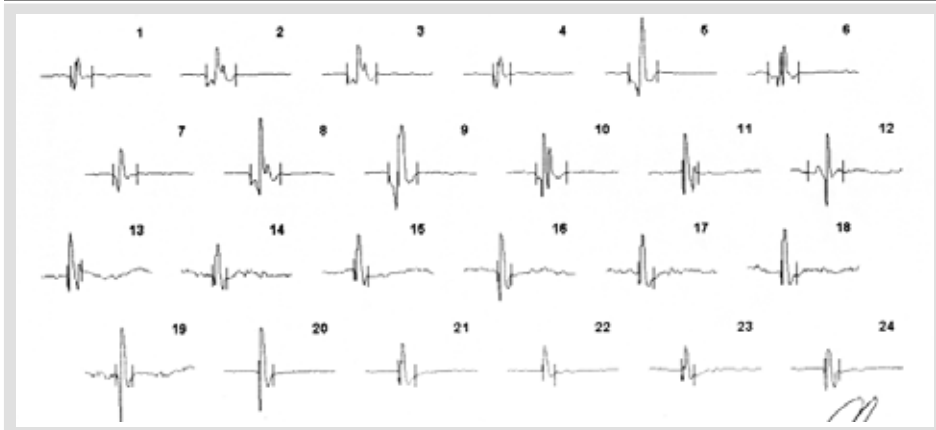
Pri prijatí na naše oddelenie v roku 2000 udáva postupnú, pomaly progredujúcu slabosť dolných končatín v priebehu troch rokov. V poslednom roku je chôdza možná iba s oporou. Sťažuje sa na zhoršenie tolerancie na fyzickú záťaž, niekedy máva kŕče a bolesti v dolných končatinách. Udáva tiež trpnutie horných končatín.

Objektívne pri prijatí: Nález na mozgových nervoch bol v norme. Na horných končatinách sa zistili živé reflexy, v zánikoch instabilita bez lateralizácie, dyzmetria pri cílení mierneho stupňa. Na dolných končatinách pri vyšetrení v ľahu bolo držanie končatín v extrarotácii, s nápadnou hypotóniou svalov

Obrázok 2. Svalstvo dolných končatín bez trofických zmien, pri výraznej slabosti proximálnych svalových skupín. Pohľad zo zadnej strany, jazva po biopsii v oblasti lýtkového svalstva vpravo



Obrázok 3. Mierne vyjadrená myogénna lézia



a výrazne zníženou svalovou silou najmä v proximálnych segmentoch, avšak bez trofických zmien a fascikulácií (obrázky 1 a 2).

Flexia v bedrovom kĺbe vľavo bola možná iba pri maximálnej extrarotácii v bedre, končatiny od podložky aktívne nezdvihla. Dorzálna i plantárna flexia v členku bola iba naznačená. Patelárne reflexy preukazovali obojstranne živú odpoveď, pri vybavovaní sediac na stole mali patelárne reflexy kyvadlovú odpoveď. Reflexy achillovej šľachy boli veľmi nízke, medioplantárny reflex bol prítomný. Pyramídové javy boli negatívne. Našla sa sporná taktilná hypestéza na dolných končatinách bez ohraničenia. Chôdza bola myopatická s kolísaním v bedrách, vstávanie zo sedú bolo možné s prvotnou maximálnou flexiou trupu a za pomoci rúk (myopatické šplhanie). Zistili sme poruchu kinetiky v krčnej oblasti. Neboli prítomné žiadne kostné deformity.

Röntgen driekovej chrbtice: Zúženie štrbiny L4–5 CT bez protrúzie disku.

Laboratórne výsledky: Bežná biochémia bola v norme. Zistilo sa mierne zvýšenie laktátu v pokoji i po námahe. Ostatné paraklické vyšetrenia ako vyšetrenie likvoru, EEG, echokardiografie a EKG, vrátane endokrinologického vyšetrenia boli v norme. EMG preukázala myogénnu léziu mierneho až stredného stupňa (obrázok 3). Stimulačná elektromyografia n. tibialis a n. peroneus a evokované potenciály z oblasti n. medianus a n. tibialis boli v norme, vrátane VEP a BAEP. Vykonala sa biopsia svalu z m. quadriceps s následujúcim nálezom: Dominujú svalové vlákna typu II, pričom svalové vlákna sú rôznej veľkosti. Prítomné sú iba ojedinelé megamitochondrie subsarkolemálne. Možná mitochondriálna myopatia. Pacientka udávala subjektívne zlepšenie po podávaní Coenzymu Q 10, E vitamínu.

2. hospitalizácia – marec 2003

Subjektívne prejavy pretrvávajú, pacientka ich hodnotí ako mierne zlepšenie oproti predchádzajúcemu pobytu u nás. Udáva priaznivú odozvu na odporúčenú liečbu coenzymom Q 10.

Objektívny nález bol bez zmeny prejavov, laktátový test a CPK boli v norme, EMG nález bol nezmenený. Echokardiografia bola v norme. Druhý raz sa vykonala biopsia z oblasti svalstva dolných končatín na inom pracovisku ako minule. Nález sa hodnotil ako štruktúrna myopatia typu central core disease (obrázky 4, 5, 6).

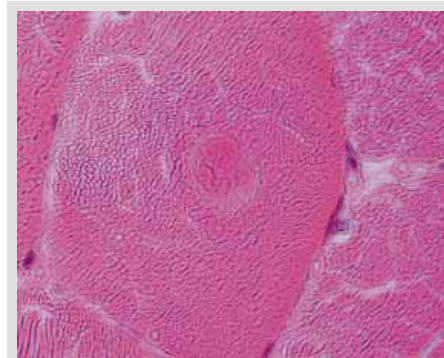
Genealogickým vyšetrením sa konštatoval solitárny výskyt v rodine a nonkonsanguinita. Pracovisko má kontakt so zahraničím pre plánované molekulárne biologické vyšetrenie.

Diskusia

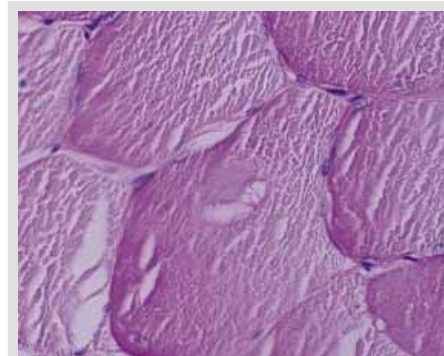
Manifestácia ochorenia central core disease až v dospelom veku nie je častá (2, 8, 11). Preto jeho diagnostika nemusí byť jednoduchá, najmä ak je združená s prejavmi iného ochorenia, ako v prípade našej pacientky, kde istý čas dominovali prejavy lumboischiadického syndrómu. V dobe hospitalizácie na našom oddelení bolo vyšetrenie funkcie driekovej chrbtice bez deficitu, CT nepreukazovalo protrúziu disku a sfinkterové ťažkosti sa verifikovali ako gynekologický problém. Prejavy trpnutia horných končatín sa dajú vysvetliť poruchou funkcie v oblasti krčnej chrbtice. Porucha taktilnej citlivosti na dolných končatinách nebola presvedčivá a nezistila sa ani jednoznačná etiológia. Mierne zvýšenie laktátu pri prvej hospitalizácii viedlo k úvahe o možnej mitochondriálnej myopatii, ale klinický obraz a priebeh (pri druhej hospitalizácii bola hladina laktátu v norme) a histologické vyšetrenie túto možnosť nepotvrdili. Predominanciu postihnutia vlákien II typu v prvom histologickom vyšetrení nekomentujeme, opierame sa o vyšetrenia v druhom slede, keď sa o predominancii vlákien v histológii v tomto slova zmysle patológ nevyjadroval.

Diagnostiku central core disease sťažuje skutočnosť, že nejde o svalovú dystrofiu, prevláda svalová slabosť, ako to bolo aj u našej pacientky. Sú popísané i myalgie a krampy (12). Reflexy sú variabilné – môžu byť normálne, znížené alebo chýbajú. Elektromyografický nález tiež nie je jednoznačný, popisované

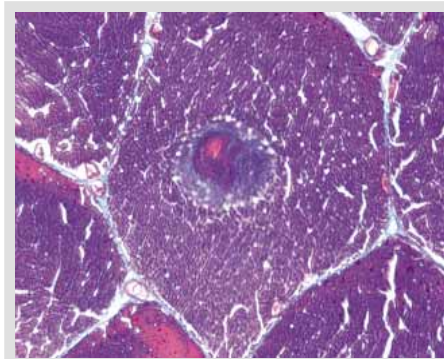
Obrázok 4. Farbenie Hematoxilin eosin: Dominuje obraz centrálnej regresie až do obrazu koagulačnej nekrózy



Obrázok 5. Farbenie PAS: Obraz odlučovania nekrotického tkaniva, v centre svalu zostáva reziduálna štrbinovitá dutina



Obrázok 6. Farbenie modrým trichrómom s potvrdením centrálne prebiehajúceho regresívneho procesu



sú ako myogénne, tak neurogénne zmeny (1, 8, 11). Aktivita sérovej kreatinkinázy býva normálna alebo mierne zvýšená. Ochorenie postupuje pomaly, niekedy sa kombinuje s prejavmi kardiomyopatie a je možná asociácia s výskytom malígnej hypertermie. Prejavy kardiomyopatie ani prejavy malígnej hypertermie pri anestézii počas gynekologickej operácie sa u našej pacientky nezistili.

Spoločný menovateľ u väčšiny je porucha na chromozóme 19q13 (1). Patognostická je prítomnosť central cores v histologickom náleze (3, 4). U našej pacientky bola v klinickom obraze nápadná extrémna hypotónia svalov, najmä dolných končatín, pomaly progredujúca slabosť dolných končatín bez nápadných trofických zmien, so zachovanými pate-

lárnymi i achilovými reflexami. Ihlová elektromyografia bola nešpecifická, čo u tohto typu myopatie nie je podstatné. Rozhodujúci nález bol bioptický.

Predložená kazuistika má byť upozornením na skutočnosť, že rozhodujúci pri diagnostike je klinický obraz, ktorý ak nie je v súlade s ďalšími vyšetreniami, núti k diferenciácii i vzácnejších diagnóz, čo niekedy uchráni pacientov pred zaradením do skupiny neorganických ochorení. Rozhodujúce je niekedy sledovať pacienta v dlhšom časovom priestore. Diagnózu u našej pacientky sťažovala menej obvyklá manifestácia prejavov v dospelosti.

MUDr. Ivan Buran, CSc.

Neurologické oddelenie ŽNaP

Šancova 110, 832 99 Bratislava

e-mail: buran_ivan@novapharm.sk

Literatúra

1. Bethlem J. Myopathies. Amsterdam, New York, Oxford. Elsevier. 1980: 81–88.
2. Bisceglia M, Fusilli S, Apollo F, Atino V, Simone P. Central core disease. Report of 2 cases in adults. *Pathologica* 91, 1999: 441–446.
3. Broman M, Islander G, Muller CR, Ranklev-Twetman E. Malignant hyperthermia and central core disease causative mutation in Swedish patients. *Acta anesthesiol. Scand.* 51, 2007: 50–53.
4. Engel WK. Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types. A new approach to human neuromuscular diseases. *Arch. Neurol.* 22, 1970: 97.
5. Gdynia HJ, Sperfeld AD, Haneman CO. Central core myopathy: A juvenile and adult disease. *Nervenarzt.* 78, 2007: 387–392.
6. Gukati S, Salhotra A, Sharma MC, Sarkar C, Kalra V. Central core disease. *Indian J. Pediatr.* 71, 2004: 1021–1024.
7. Lymch PJ, Tong J, Lehane M, Mallet A, Giblin L, Heffron JJ, Vaughan P, Lennan DH, Mc Carthy T. A mutation in the transmembrane / luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca²⁺ release channel function and severe central core disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 30, 1999: 4164–4169.
8. Maříková T, Kraus J, Mazanec R, Zámečník J. Neurogenetika svalových dystrofií a kongenitálnych myopatií. *Maxdorf Jesseni-us.* 2004: 323.
9. Meckelson JR, Gallant EM, Littere LA, Johnson KM, Rempel WE, Lusi CF. Abnormal sarcoplasmic reticulum ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *J. Biol. Chem.* 263, 1988: 9310–9315.
10. Monier N, Romero NB, Lerale J, Landrieu P, Nivoche Y, Fardeau Lunardi J. Familial and sporadic forms of central core disease are associated with mutation in the C terminal domain of the skeletal ryanodine receptor. *Hum. Mol. Genet.* 10, 2001: 2581–2592.
11. Quinlivan RM, Muller CR, Davis M, Laing NG, Evans GA, Dwyer J, Dove J, Roberts AP, Sewry CA. Central core disease: clinical, pathological and genetic features. *Arch. Dis. Child.* 88, 2003: 1051–1055.
12. Sobreira C, Marques WJr, Barreira AA. Myalgia as the revealing symptom of multicore disease and fibre type disproportion myopathy. *J. Neurol. Psychiatry* 74, 2003: 1317–1319.