

Mutación del receptor de rianodina y su relación con la hipertermia maligna

Ana Barrés Fernández, Ángela Moreno Palomino, Maravillas Fullana Tur, Ara Almécija Muñoz, Cristina Villar Vera, Lucia Monfort Belenguer

Este caso clínico no presenta ningún conflicto de intereses

Residente de 3er año
Servicio Pediatría
Hospital Clínico Universitario de Valencia

II CONGRESO DIGITAL AEP
3, 4 Y 5 DE JUNIO DE 2021



Remitido desde CS a Neuropediatría:
Retraso de desarrollo motor.

EN: **Debilidad proximal MMII.**

Gowers positivo. ROT hipoactivos. Marcha con base de sustentación aumentada.
Peso: 9 kg (Z -2,76); Talla: 79 cm (Z -2,70); IMC 14,42 (Z -1,39).

2 años



SIGNO GUÍA DEBILIDAD/HIPOTONÍA DE MIEMBROS INFERIORES

1. Anamnesis.
2. Exploración clínica.

Diagnóstico 50%

¿Central, periférica o mixta?

3. Exploraciones complementarias

Características	Hipotonía central 60-80%	Hipotonía periférica 15-30%
Debilidad	Ausente	Presente
Reflejos osteotendinosos	Aumentados	Disminuidos o ausentes*
Signo de Babinski (reflejo plantar extensor)	Presente	Ausente
Fasciculaciones	Ausentes	Posibles
Déficit sensorial (auditivo/visual)	Posible	Ausente**
Encefalopatía, convulsiones	Posible	Ausente**
Dismorfias	Posible	Raras
Retraso desarrollo psicomotor	Presente	Presente (solo retraso motor)

1. Screening infeccioso (IAS).
2. Estudio metabólico
3. EEG-aEEG.
4. Neuroimagen cerebral
5. Evaluación oftalmológica, ecocardiograma, ecografía abdominal.
6. Estudio genético.

1. CK
2. EMG + TER + VCN
3. Biopsia muscular
4. Resonancia muscular
5. Estudio genético específico

Adaptado de Prasad A, Prasad C & De Vivo M, et al.

Tabla 1. Suárez, Bernardita, and Gabriela Araya. "Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia." *Revista Médica Clínica Las Condes* 29.5 (2018): 502-511.

*ROT pueden estar normales en defectos de unión neuromuscular.
**Pueden estar presentes en algunas enfermedades neuromusculares con compromiso SNC.
***Transitoriamente elevada período recién nacido.

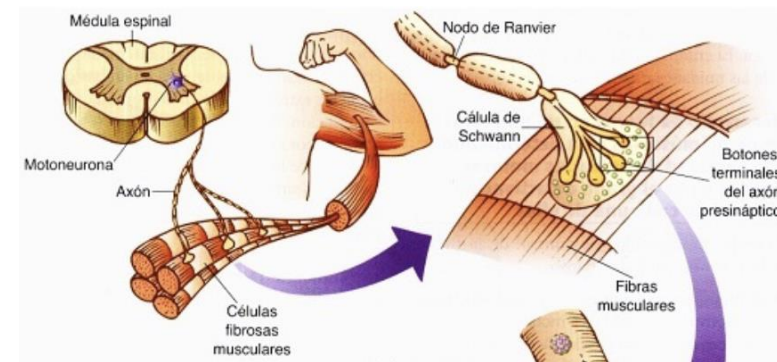
Localizar la lesión a nivel periférico

	ASTA ANTERIOR	NERVIO PERIFÉRICO	UNIÓN NEUROMUSCULAR	MÚSCULO
TONO	↓	↓	↓	↓
FUERZA	↓	↓	↓	↓
R. PRIMITIVO	∅	∅	∅	∅
ROT	∅	∅	Normal o ↓	↓
FASCICULACIONES	+++	∅	∅	∅
MASA MUSCULAR	Atrofia proximal	Atrofia distal	N.o atrofia difusa	Atrofia proximal o pseudohipertrofia distal
EMG	Fasciculaciones y fibrilaciones	Fibrilaciones	Respuesta decreciente (miastenia), creciente y BSAP (botulismo)	Potenciales de unidad motora de breve duración y pequeña amplitud y potenciales polifásicos miopáticos
BIOPSIA	Patrón denervación	Patrón denervación	Normal	Patrón* miopático

*Puede ser el único signo, como en la miopatía de núcleos centrales, la miopatía nemalínica, la miopatía microtubular o la desproporción congénita del tipo de fibras.

Tabla adaptada de Peredo DE, Hannibal MC. *The floppy infant: evaluation of hypotonia*. *Pediatr Rev*. 2009 Sep;30(9):e66-76 y Kliegman, R. M., Geme, J. S., Blum, N., Shah, S. S., & Tasker, R. C. (Eds.). (2020). *Nelson. Tratado de pediatría*. Elsevier Health Sciences.

Miopatía congénita	Miopatía Centronuclear
	Miopatía Nemalínica
	Miopatía central core/muliminicore
Distrofia muscular Congénita (Elevación CK)	Distrofia muscular congénita tipo 1A (MDC1A)
	Distrofia muscular relacionadas a colágeno VI: Ullrich/Bethlem
	Distrofia muscular con espina rígida (SEPN1)
	Distrofia relacionada a -Distroglicano
	Distrofia relacionada a RYR-1
	Distrofia relacionada Lamina A/C
Distrofia miotónica (Elevación CK)	Distrofia miotónica congénita



Fuente: Fuente: Chicharro López, J. y Fernández Vaquero, A. *Fisiología del ejercicio*. Madrid: Ed. Panamericana, 2006

II CONGRESO DIGITAL AEP
3, 4 Y 5 DE JUNIO DE 2021



Remitido desde CS:
Retraso de desarrollo motor.
- EN: Debilidad proximal. Gowers positivo. ROT hipoactivos. Marcha con base de sustentación aumentada.
- Peso: 9 kg (Z -2,76); Talla: 79 cm (Z -2,70); IMC 14,42 (Z -1,39).

NEUTROPENIA

Clasificación:
- **Grave** (< 500/mmc); **Crónica** (> 6 meses).

Anamnesis:
- **Antecedentes de infecciones:** 2 infecciones banales.
- **Ingesta de fármacos:** No.
- **Hábitos nutricionales:** Mal comedor.
- **No guardería**, pero contacto habitual con niños.
- **A. Familiares de neutropenia:** No. No cosanguinidad.

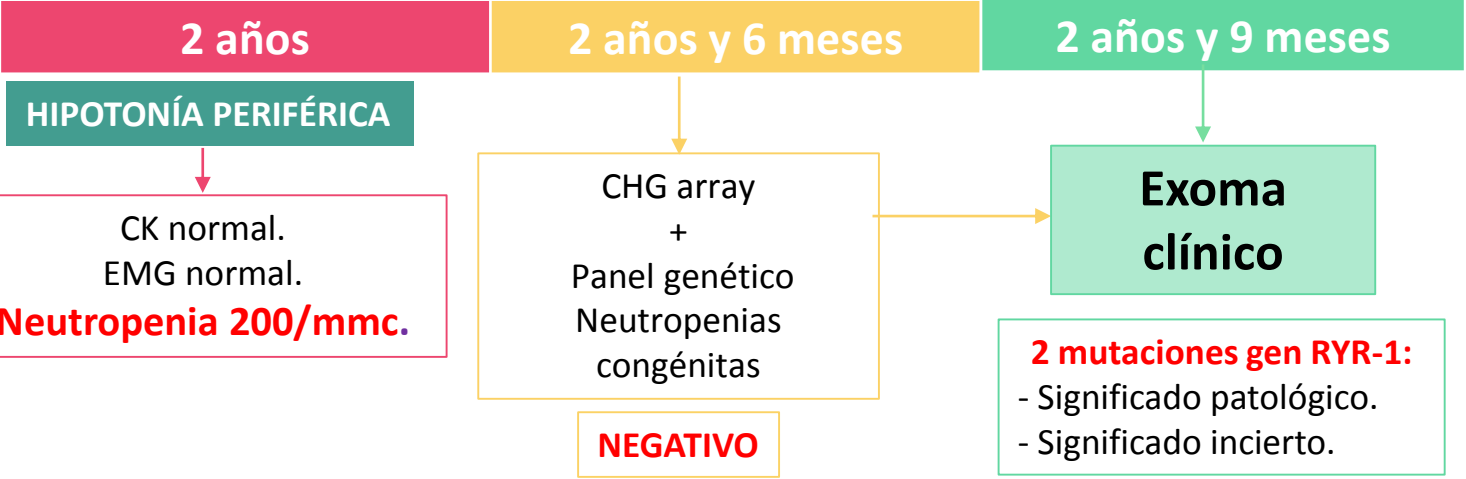
Pruebas complementarias: Guía SEHOP 2012 Protocolo Neutropenias. Normales.

Characteristic	Categories	Score value
Age at diagnosis	Between 3 months and 1 year	-2
Family history/consanguinity	Yes	6
Any associated morbidity	Yes	6
Severe infections ^a	Yes	3
Stomatitis or gingivitis	Yes	3
Monocytes > 1.5 × 10 ⁹ /l	Yes	3
Hemoglobin < 90 g/l or platelets < 150 × 10 ⁹ /l	Yes	3
Score	In a given patient, the score is the sum of the different components	

Bejjani et al. Pediatric Blood&Cancer (2017)

Score:

- * -2 y 0 puntos: excluye el origen congénito.
- * **1 y 5 puntos: probabilidad de neutropenia congénita 20%.**
- * **6 y 9 puntos: 60% de probabilidad.**
- * >= 10 puntos probabilidad es del 100%.



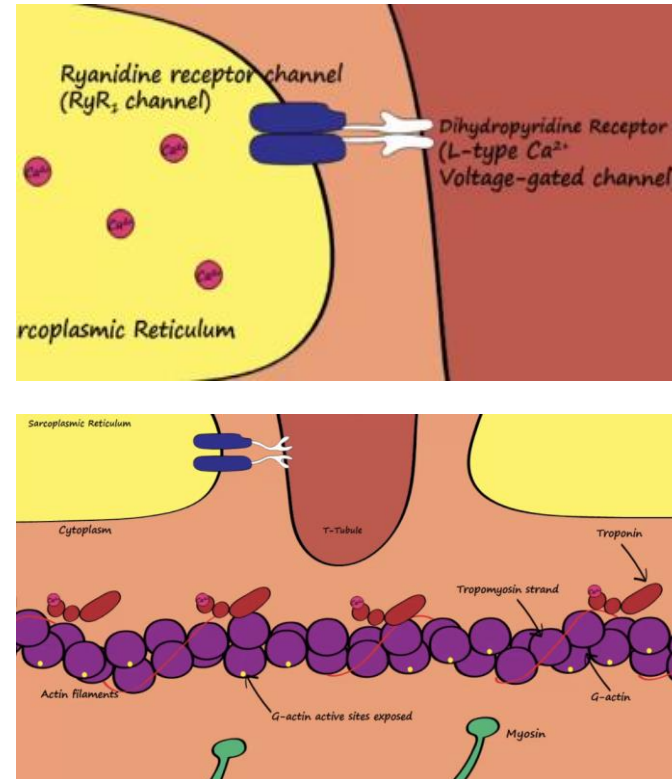
MIOPATÍAS RELACIONADAS CON EL RECEPTOR DE RIANODINA

¿Qué función tiene el receptor de rianodina?

La mutación del receptor de rianodina 1 (RYR-RM) es la miopatía congénita (MC) más frecuente.

Las MC son unos trastornos neuromusculares hereditarios **no distróficos** (no elevan CK y pueden tener un EMG normal).

Herencia autosómica dominante o herencia autosómica recesiva. Casos de novo.



Fuente: <https://www.youtube.com/watch?v=3Wc7l-H5stQ>

GEN RYR-1
(19q 13.2)

Músculo
esquelético

Acoplamiento
excitación-
contracción

ACTINA (G)

+

MIOSINA

II CONGRESO DIGITAL AEP
3, 4 Y 5 DE JUNIO DE 2021



MIOPATÍAS RELACIONADAS CON EL RECEPTOR DE RIANODINA

- Las mutaciones abarcan un **espectro heterogéneo de subtipos** acompañados de una **gravedad variable** de la enfermedad.
- Clásicamente los subtipos se han relacionado con la clínica y la histología.
- Actualmente esta en auge la **correlación genotipo-fenotipo**.

Genotype-phenotype correlations in recessive *RYR1*-related myopathies

Kimberly Amburgey¹, Angela Bailey¹, Jean H Hwang², Mark A Tarnopolsky³, Carsten G Bonnemann⁴, Livija Medne⁵, Katherine D Mathews⁶, James Collins⁷, Jasper R Daube⁸, Gregory P Wellman⁹, Brian Callaghan¹⁰, Nigel F Clarke^{2,11*} and James J Dowling^{1*}

Correlation of phenotype with genotype and protein structure in *RYR1*-related disorders

Joshua J. Todd¹ · Vatsala Sagar² · Tokunbor A. Lawal¹ · Carolyn Allen¹ · Muslima S. Razaqyar¹ · Monique S. Shelton¹ · Irene C. Chrimer¹ · Xuemin Zhang¹ · Mary M. Cosgrove¹ · Anna Kuo¹ · Ruhi Vasavada³ · Minal S. Jain³ · Melissa Waite³ · Dinusha Rajapakse² · Jessica W. Witherspoon¹ · Graeme Wistow² · Katherine G. Meilleur¹

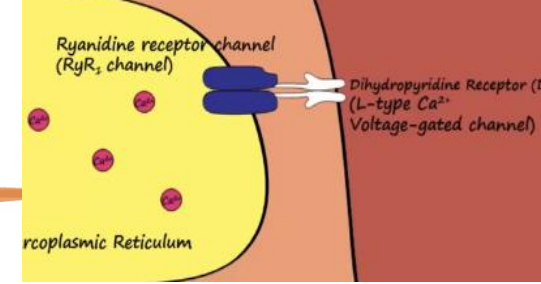
Received: 28 July 2018 / Revised: 17 August 2018 / Accepted: 18 August 2018 / Published online: 28 August 2018
© The Author(s) 2018

	ENFERMEDAD DE CUERPOS CENTRALES
TONO	Hipotonía en la infancia y retraso en el desarrollo psicomotor
AFECTACIÓN RESPIRATORIA Y BULBAR	La afectación respiratoria, bulbar y cardíaca es infrecuente
DEBILIDAD	Debilidad proximal s/t en cintura pélvica
AFECTACIÓN FACIAL Y OCULAR	Puede haber estrabismo en casos dominantes
TRAUMATOLÓGICO	Deformidades ortopédicas (escoliosis) y laxitud ligamentosa
MIALGIAS	Mialgia y/o debilidad por esfuerzo con o sin rabdomiólisis
HIPERTERMIA MALIGNA	Alta susceptibilidad a la hipertermia maligna

II CONGRESO DIGITAL AEP
3, 4 Y 5 DE JUNIO DE 2021



HIPERTERMIA MALIGNA



Trastorno de la regulación del Ca^{2+} del músculo esquelético.
Autosómica dominante. Penetrancia incompleta.
Expresividad variable.



Mutaciones

Gen RYR1.

Gen CACNA1S (DHP)

Gen STAC3 *Zaharieva et al., 2018*



Agentes desencadenantes

Relajantes musculares despolarizantes: Succinilcolina.

Derivados Halogenados (anestésicos volátiles):
Halotano, sevoflurano, isoflurano, desflurano.

Factores no farmacológicos: temperatura ambiental y corporal elevada, estrés.

Criterios clínicos para diagnóstico de HM

Acidosis respiratoria	$\text{ETCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ con ventilación adecuada. Signo precoz.
Manifestaciones cardíacas	Taquicardia sinusal, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular sin otra causa.
Acidosis metabólica	Déficit de base $> -8 \text{ mEq/L}$, $\text{pH} < 7.25$
Rigidez muscular	Rigidez muscular generalizada, espasmo del músculo masetero.
Destrucción muscular	$\text{CK} > 10.000 \text{ unidades/L}$, coluria, exceso de mioglobina en la orina o el suero, potasio $> 6 \text{ mEq/L}$.
Elevación de la temperatura	Elevación rápida de la temperatura, $T^\circ > 38,8 \text{ }^\circ\text{C}$. Signo tardío.
Otros signos	Reversión rápida de la crisis con dantroleno, concentración sérica de CK elevada en reposo.
Historia familiar	Consistencia con herencia autosómica dominante.

Fuente: Escobar, D. J. Hipertermia maligna. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2011 22(3), 310-315.

HIPERTERMIA MALIGNA

¿Cómo se diagnostica?

Prueba de **contracción in vitro con cafeína-halotano (IVCT)**, que determina los umbrales de contracción.

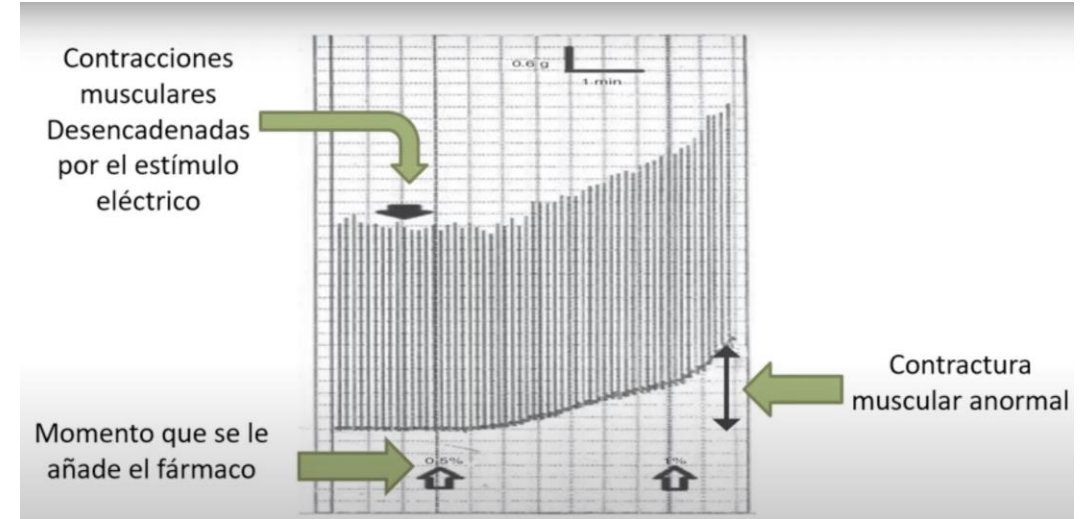
Si la prueba genética es positiva no es necesaria la realización de esta prueba y se diagnostica como **SUSCEPTIBLE A HIPERTERMIA MALIGNA**.

GEN	VARIANTE†	CIGOSIDAD	CLASIFICACIÓN
RYR1 NM_000540.2	Chr19:g.38451842C>T c.1201C>T; p.Arg401Cys	Heterocigosis	Patogénica
	Chr19:g.38455498A>G c.1624A>G; p.Asn542Asp	Heterocigosis	Variante de Significado Incierto

† Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society [1] (hg38).

CONCLUSIÓN

Se ha identificado la presencia de dos variantes en el gen *RYR1* en posible heterocigosis compuesta: una patogénica y otra de significado incierto. En caso de confirmarse la fase *trans* de ambas variantes (en diferentes cromosomas, generalmente cada una heredada de diferente progenitor), este resultado sería compatible con un diagnóstico genético de enfermedad de los cuerpos centrales en el paciente, de herencia autosómica recesiva. Asimismo, la variante patogénica identificada (p.Arg401Cys) se asocia en heterocigosis a Susceptibilidad a hipertermia maligna tipo 1, de herencia autosómica dominante. No se ha identificado la presencia de ninguna variante clínicamente relevante que pueda explicar, con la información disponible en la actualidad, el cuadro clínico de neutropenia en el paciente.



Fuente: Hipertermia maligna en Brasil: análisis de la actividad del hotline en 2009. Rev. Bras. Anesthesiol. 2013, vol.63, n.1, pp.20-26



Mutations in RYR1

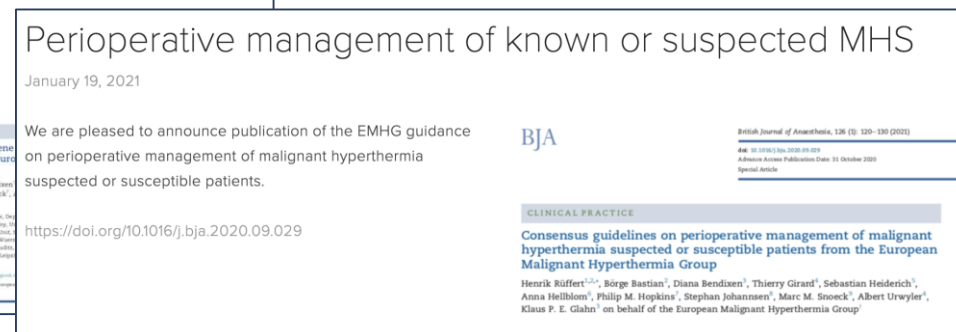
#	Exon	Nucleotide	Aminoacid
10	12	c.1201C>T	p.Arg401Cys

II CONGRESO DIGITAL AEP
3, 4 Y 5 DE JUNIO DE 2021



CONCLUSIONES

- Ante un niño con **signos de alarma en el desarrollo motor** es importante **sospechar una patología subyacente** y derivarlo a una **consulta especializada**.
- Ante un paciente con sospecha de miopatía no filiada es crucial pensar en la posible predisposición a hipertermia maligna.
- Si el paciente se tiene que someter a una intervención que precise anestesia hay que:
 - Avisar al equipo quirúrgico, evitar fármacos desencadenantes (succinilcolina y derivados halogenados).
 - Utilizar anestesia regional o non-trigger.
 - Tener presente la utilidad del dantroleno para tratar eventos de hipertermia.



II CONGRESO DIGITAL AEP
3, 4 Y 5 DE JUNIO DE 2021



BIBLIOGRAFÍA

1. Fejerman, N. (2007). Neurología pediátrica. Ed. Médica Panamericana.
2. Suárez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad muscular hereditaria en la infancia. Rev.Med.Clin.Condes. 2018; 29(5) 502-511
3. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev.* 2009 Sep;30(9):e66-76. doi: 10.1542/pir.30-9-e66.
4. Guía SEHOP 2012 de Neutropenia. <https://www.sehop.org/>
5. Bejjani N, Beaupain B, Bertrand Y, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J. How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12). doi: 10.1002/pbc.26722.
6. Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, Groves SJ, Newbury-Ecob R, Clayton N et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013. 12;8:23. doi: 10.1186/1750-1172-8-23.
7. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2018 Mar;11(3):239-246. doi: 10.1080/17474086.2018.1426454
8. Amburgey K, Bailey A, Hwang J, Tamopolsky MA, Bonnerman CG, Medne L, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive RYR1-related myopathies. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013; 8:117.
9. Todd JJ, Sagar V, Lawal TA, Allen C, Razaqyar MS, Shelton MS, et al. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders. *J Neurol.* 2018;265(11):2506-2524. doi: 10.1007/s00415-018-9033-2
10. Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):885-899. doi: 10.1007/s13311-018-00677-1.
11. Klein A, Lillis S, Munteanu I, Scoto M, Zhou H, Quinlivan R, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat.* 2012;33(6):981-8. doi: 10.1002/humu.22056.
12. Quinlivan RM, Muller CR, Davis M, et al. Central core disease: clinical, pathological, and genetic features. *Arch Dis Child.* 2003;88(12):1051-1055. doi:10.1136/adc.88.12.1051
13. Hiser W, Kresak J. Central core disease. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/musclecentralcoredisease.html>. Accessed February 20th, 2021
14. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, Halsall J, Hopkins P. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat.* 2006;27(10):977-89. doi: 10.1002/humu.20356.
15. Escobar, D. J. Hipertermia maligna. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2011 22(3), 310-315.
16. Hipertermia maligna en Brasil: análisis de la actividad del hotline en 2009. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2013, vol.63, n.1, pp.20-26
17. <https://www.emhg.org/>
18. <https://www.mhaus.org/healthcare>
19. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, Wappler F; European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2010 Oct;105(4):417-20. doi: 10.1093/bja/aeq243.
20. Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:174-82. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.174.



II CONGRESO DIGITAL AEP
3, 4 Y 5 DE JUNIO DE 2021

