



# Miopatía *central core* neonatal causada por mutación en el gen RYR1

## Neonatal central core myopathy caused by RYR1 gene mutation

Isaac Saba Barris,<sup>\*,†</sup> José Reynaldo Núñez del Prado Alcoreza,<sup>\*</sup> Alberto Orozco Gutiérrez,<sup>\*</sup> Eduardo Bracho Blanchet,<sup>\*</sup> Laura Gabriela Posada Sotos,<sup>\*</sup> Lucero Josefina Peraza Nieto<sup>\*,†</sup>

**Citar como:** Saba BI, Núñez del Prado AJR, Orozco GA, Bracho BE, Posada SLC, Peraza NLJ. Miopatía *central core* neonatal causada por mutación en el gen RYR1. Acta Med GA. 2024; 22 (4): 312-314. <https://dx.doi.org/10.35366/117522>

### Resumen

Las miopatías congénitas son un grupo diverso y heterogéneo de enfermedades que típicamente se manifiestan en el periodo neonatal. Las miopatías tipo *central core* se caracterizan por la actividad oxidativa focalmente reducida en la biopsia muscular. La mutación más común asociada con esta enfermedad es la mutación en el gen RYR1 que codifica para el receptor de rianodina 1 y que está involucrado en los canales de calcio localizados en la membrana del retículo sarcoplásmico de células de músculo estriado. Esto corresponde clínicamente a hipotonía, retraso motor, escoliosis, contracturas musculares, insuficiencia respiratoria y susceptibilidad a hipertermia maligna. La severidad de los síntomas varía dependiendo de la edad de presentación y de la expresión genética.

**Palabras clave:** miopatía, *central core*, RYR1, neonatal, hipotonía.

### Abstract

Congenital myopathies are a diverse and heterogeneous group of diseases that typically manifest in the neonatal period. Central core myopathies are characterized by focally reduced oxidative activity in muscle biopsy. The most common mutation associated with this disease is the mutation in the RYR1 gene that codes for the ryanodine receptor 1 that is involved in calcium channels located in the membrane of the sarcoplasmic reticulum of striated muscle cells. This corresponds clinically to hypotonia, motor delay, scoliosis, contractures, respiratory failure and susceptibility to malignant hyperthermia. The severity of symptoms varies depending on the age of presentation and genetic expression.

**Keywords:** myopathy, central core, RYR1, neonatal, hypotonia.

## INTRODUCCIÓN

La miopatía *central core* es parte del grupo heterogéneo de miopatías, principalmente causado por mutaciones en el gen RYR1. La miopatía causada por RYR1 *central core* es la miopatía neonatal más común. Este gen codifica para la proteína que se encarga de crear el receptor de rianodina, el cual está involucrado en la liberación de iones de calcio que se encuentran en resguardo en las células de músculo estriado, jugando un papel crítico en la relajación y la contracción muscular. En pacientes con dicha mutación,

este proceso es severamente afectado, causando hipotonía generalizada que incluye dificultad respiratoria. La sospecha diagnóstica se confirma por medio del estudio genético y de biopsia muscular que es indispensable para poder diferenciarla del resto de las miopatías.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las miopatías congénitas por *central core* son poco frecuentes, se han hecho múltiples estudios para estimar la prevalencia tanto en adultos como

\* Departamento de Pediatría, Hospital Angeles Pedregal. México.

† Residente de segundo año de Pediatría.

### Correspondencia:

Isaac Saba Barris

Correo electrónico: isaacsababarris@hotmail.com



en población pediátrica y se estiman de 0.23 a 0.71 por cada 100,000. Sin embargo, se realizaron más estudios solamente tomando en cuenta la población pediátrica en los cuales se estimó una prevalencia del 0.08 a 1.23 por cada 100,000.<sup>2</sup>

## GENÉTICA

El gen RYR1 se encuentra en el cromosoma 19q, locus 13.2. Se encarga de codificar un canal transmembrana de calcio que se encuentra en el retículo sarcoplásmico. El gen RYR1 es uno de los genes más grandes con una longitud de 160 kb y 106 exones. Dentro del gen se encuentran cuatro subunidades de 565 kDa que interactúan con ligandos y proteínas formando complejos macromoleculares. Una falla en la codificación puede causar la retención de Ca o la pérdida excesiva a través de canal. El patrón de herencia puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o *de novo*. En el caso de la herencia recesiva se ha asociado a formas más graves de la enfermedad.

La mutación puede causar enfermedad de *central core*, *multi-mini core*, miopatía centro nuclear, desproporción congénita tipo fibra y más recientemente se encontró que puede causar rabdomiólisis, mialgia o parálisis atípica periódica.<sup>3</sup>

## CUADRO CLÍNICO

La miopatía *central core* neonatal se puede sospechar desde el embarazo al presentarse hipomotilidad fetal y polihidramnios. En casos recesivos extremos se puede presentar acinesia fetal.<sup>4</sup> Los recién nacidos con esta miopatía al nacimiento presentan hipotonía generalizada y dificultad respiratoria que requiere apoyo ventilatorio.

Estas características clínicas son el pivote para la sospecha diagnóstica. La distribución de la debilidad suele ser proximal, pero afecta también el músculo axial. Los neonatos pueden o no nacer con displasia de cadera, escoliosis y deformidades en los pies. La gran mayoría de los pacientes presentan laxitud marcada de los ligamentos.<sup>5</sup> En casos recesivos también pueden llegar a presentar oftalmoplejía. Conforme va creciendo el neonato se comienza a ver ptosis, la escoliosis se vuelve más notoria y la debilidad de las extremidades continúa siendo severa. Estos neonatos presentan dificultad para succionar y deglutir, teniendo un alto riesgo de broncoaspirar, causando comorbilidades que podrían llegar hasta la muerte, por lo cual se necesita asistirlos con una sonda nasogástrica hasta poder establecer alguna vía definitiva.

La dificultad respiratoria continúa a lo largo de la vida de estos pacientes, algunos logran mantenerse con apoyo mínimo respiratorio y algunos van a necesitar

una vía aérea definitiva, así como apoyo de presión positiva continua. La debilidad muscular de estos pacientes suele ser no progresiva y se ha demostrado que la fisioterapia mejora significativamente la calidad de vida. Es importante recalcar que las funciones mentales de estos pacientes no están afectadas y suelen tener un neurodesarrollo normal.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se debe sospechar con la clínica del paciente. Durante el periodo neonatal se pueden encontrar hipomotilidad fetal y oligohidramnios en el ultrasonido.<sup>2</sup> Al nacimiento se pueden realizar ultrasonidos musculares en los cuales se encuentra infiltración grasa en músculo y músculos delgados. El diagnóstico definitivo se hace con estudio genético confirmatorio y biopsia muscular. La miopatía *central core* se caracteriza por manchado debido a un proceso oxidativo en la histología de la biopsia con una falta de mitocondrias y áreas claras llamadas *cores*. Estas lesiones pueden abarcar algunas áreas o la totalidad del músculo. Se puede realizar una resonancia magnética, la cual igualmente muestra infiltración grasa en músculos; sin embargo, no es necesaria para el diagnóstico. Por último, la creatinina fosfoquinasa sérica suele ser normal, pero se han reportado casos de elevaciones entre 4 y 26 veces el límite normal.<sup>6</sup>

## COMPLICACIONES

La mutación del gen RYR1 da una predisposición a hipertermia maligna, mialgias de esfuerzo y rabdomiólisis.<sup>7</sup> La debilidad de la musculatura respiratoria accesoria condena a estos pacientes a requerir apoyo de oxígeno de por vida, algunos requerirán más que otros y pueden sobrevivir ya sea con puntas nasales o, en algunos casos, requerir ventilación por presión positiva. La debilidad de los músculos de la deglución hace necesaria en la mayoría de los casos una gastrostomía para poder alimentar a los pacientes, ya que si se intenta la vía oral podría presentar broncoaspiraciones que podrían ocasionar neumonías. La supervivencia está directamente ligada a las intervenciones tanto del equipo médico como del cuidado familiar; no se tiene una edad esperada de vida, sin embargo, no suelen sobrevivir más de los dos años.

## TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico para la miopatía por RYR1, el tratamiento se basa en medidas de soporte para poder maximizar la calidad de vida de los pacientes. Se ha estudiado el uso de salbutamol, acetilcisteína para mejorar

la función pulmonar; sin embargo, no han demostrado una mejoría significativa.<sup>8,9</sup> Se ha evidenciado que el ejercicio aeróbico ayuda a mejorar la fuerza y la calidad de vida de los pacientes con esta miopatía.<sup>10</sup> Se están estudiando terapias genéticas para mitigar los efectos de esta miopatía; no obstante, hasta el momento no se ha encontrado una cura.<sup>4,9</sup>

## CONCLUSIÓN

Aunque la miopatía causada por RYR1 *central core* es la miopatía neonatal más común, sigue siendo poco estudiada y con muy mal pronóstico. La importancia de esta enfermedad consiste en que los pacientes afectados por esta entidad suelen ser diagnosticados tarde y son poco estudiados. Muchos neonatos con dificultad respiratoria que fallecieron en los primeros días pudieron haber sido subdiagnosticados con esta enfermedad; ya que si no se da un manejo de soporte adecuado muchos mueren en el periodo neonatal. Es importante en un neonato con dificultad respiratoria con mala evolución tener presente las manifestaciones fetales como hipomotilidad y al nacer la presencia de hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa para sospechar la presencia de esta entidad. Los médicos que están en contacto con estos neonatos deben conocer esta enfermedad y sospecharla para poder mejorar la calidad de atención de estos niños y desarrollar más alternativas terapéuticas y mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Ogasawara M, Nishino I. A review of core myopathy: central core disease, multiminicore disease, dusty core disease, and core-rod myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2021; 31 (10): 968-977. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.015.
2. Huang K, Bi FF, Yang H. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of congenital myopathy. *Front Neurol.* 2021; 12: 761636. doi: 10.3389/fneur.2021.761636.
3. Todd JJ, Razaqyar MS, Witherspoon JW, Lawal TA, Mankodi A, Chrimer IC et al. Novel variants in individuals with RYR1-related congenital myopathies: genetic, laboratory, and clinical findings. *Front Neurol.* 2018; 9: 118. doi: 10.3389/fneur.2018.00118.
4. Gineste C, Laporte J. Therapeutic approaches in different congenital myopathies. *Curr Opin Pharmacol.* 2023; 68: 102328. doi: 10.1016/j.coph.2022.102328.
5. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. Core myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18 (4): 239-249. doi: 10.1016/j.spen.2011.10.005.
6. Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW, Chrimer IC, Razaqyar MS, Punjabi M et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies. *Neurology.* 2020; 94 (13): e1434-e1444. doi: 10.1212/WNL.0000000000008872.
7. Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RyR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4 (1): 121. doi: 10.1186/s40478-016-0392-6.
8. Messina S, Hartley L, Main M, Kinali M, Jungbluth H, Muntoni F, Mercuri E. Pilot trial of salbutamol in central core and multi-minicore diseases. *Neuropediatrics.* 2004; 35 (5): 262-266. doi: 10.1055/s-2004-821173.
9. Rendu J, Brocard J, Denarier E, Monnier N, Piétri-Rouxel F, Beley C et al. Exon skipping as a therapeutic strategy applied to an RYR1 mutation with pseudo-exon inclusion causing a severe core myopathy. *Hum Gene Ther.* 2013; 24 (7): 702-713. doi: 10.1089/hum.2013.052.
10. Hedermann G, Vissing CR, Heje K, Preisler N, Witting N, Vissing J. Aerobic training in patients with congenital myopathy. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0146036. doi: 10.1371/journal.pone.0146036.