

Hypotonický kojeneček s abnormitou kůže – kazuistika šestiletého chlapce s diagnózou kongenitální svalové dystrofie typ Ullrich

MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Zuzana Libá, Ph.D.², MUDr. Martin Kynčl³, prof. MUDr. Pavel Seeman²

¹MRC Centre for Neuromuscular Diseases, Institute of Genetic Medicine, Newcastle upon Tyne, UK

²Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Klinika zobrazovacích metod FN Motol, Praha

Prezentujeme kazuistiku šestiletého chlapce s kongenitálním hypotonickým syndromem v kombinaci s poruchou sání a opožděním motorického vývoje. Kromě hypotonie byla patrná výrazná distální hypermobilita kloubů, dále keratosis pilaris a později i mírné kontraktury flexorů kolen. Dalším příznakem onemocnění byla vrozená luxace kyčlí. Mentální vývoj byl normální. Aktivita kreatinkinázy byla lehce zvýšená (5,8 μ kat/L). Vzhledem k fenotypu a typickému nálezu na MRI svalů dolních končetin pro myopatii typ Ullrich jsme nechali provést molekulárně genetické vyšetření všech 3 genů pro kolagen VI, které prokázalo již popsanou kauzální mutaci v COL6A3 genu C6210 + 1 G > A, jedná se o de-novo mutaci. Stanovení diagnózy umožnilo predikci průběhu a rizik onemocnění, umožnilo genetické poradenství rodině. Pravděpodobně se jedná o první případ molekulárně geneticky potvrzené kongenitální svalové dystrofie typu Ullrich v ČR.

Klíčová slova: hypotonický kojeneček, hypermobilita kloubu, keratosis pilaris, kolagen VI, kongenitální svalová dystrofie.

Floppy baby with skin abnormality – a case report of 6 years old boy with diagnosis of congenital muscular dystrophy type Ullrich

Authors presented case report of 6 years old boy with congenital generalised hypotonic syndrome accompanied by feeding problems and delayed motor milestones. Except the hypotonic syndrome boy expressed distal laxity, keratosis pilaris, and later mild contractures of knee flexors. Another sign of the disease were congenital hip dislocation. Mental development was normal. Blood level of kreatinkináze was mildly elevated (5.8 μ kat/L). Due to the phenotype and the pattern in muscle MRI images of lower limbs genetic testing of COL6 gene was indicated and revealed causal in literature already described de-novo mutation in COL6A3 gene C6210 + 1G > A. Clarifying of the diagnosis enabled prediction of prognosis, possible risk and genetic counselling. It is probably the first case report of genetically proven congenital muscular dystrophy type Ullrich in the Czech Republic.

Key words: floppy baby, distal laxity, keratosis pilaris, collagen VI, congenital muscular dystrophy type Ullrich.

Pediatr. praxi 2014; 15(3): 161–163

Úvod

Příčiny hypotonie v časném kojeneckém věku jsou velmi různorodé. Od získaných příčin charakteru dětské mozkové obrny, po vrozené chromozomální odchylky, metabolické poruchy až po vzácná vrozená nervosvalová onemocnění charakteru kongenitálních myopatií, kongenitálních svalových dystrofií, spinálních svalových atrofií a ještě vzácnějších kongenitálních myastenických syndromů. Diferenciální diagnostika vrozených nervosvalových onemocnění je založena na klinickém obraze a výsledcích pomocných vyšetření (1–6). V klinickém obraze dominuje hypotonický syndrom, poruchy příjmu stravy, dechové obtíže a skolióza, dále mohou být patrné kontraktury svalů, vzácněji i abnormita srdce a centrálního nervového systému (2). Z pomocných vyšetřovacích metod je důležitá hodnota aktivity kreatinkinázy (CK) v séru, elektrofyziologické vyšetření, nově i magnetická rezonance svalů a v poslední době stále dostupnější DNA testy (1–6). Přesné zařazení onemocnění stanovením genetické odchylky

je zásadní, neboť umožní predikci průběhu onemocnění a jeho možná rizika; hlavně rizika kardiální a respirační insuficience, rizika maligní hypertermie. Stanovení genetické odchylky dále nabídne možnost genetického poradenství, včetně možnosti prenatalní, či dokonce preimplantační diagnostiky. V neposlední řadě u vrozených myastenických syndromů a některých metabolických myopatií, jako například u Pompeho choroby, je možnost léčby (3, 7).

Vrozené svalové dystrofie jsou charakterizovány hypotonickým syndromem v prvních 6 měsících života v kombinaci s charakteristickými dystrofickými změnami ve svalové biopsii (1). Prevalence vrozených svalových dystrofií je udávána mezi 0,68–2,5/100 000, což odpovídá cca stu případů v České republice (1). Svalová dystrofie typ Ullrich podmíněná mutací v genech pro kolagen VI je dle literatury druhým nejčastějším typem svalové dystrofie v evropských zemích (1, 8).

Kolagen VI je důležitou součástí extracelulární matrix svalu, kde interaguje s bazální membránou

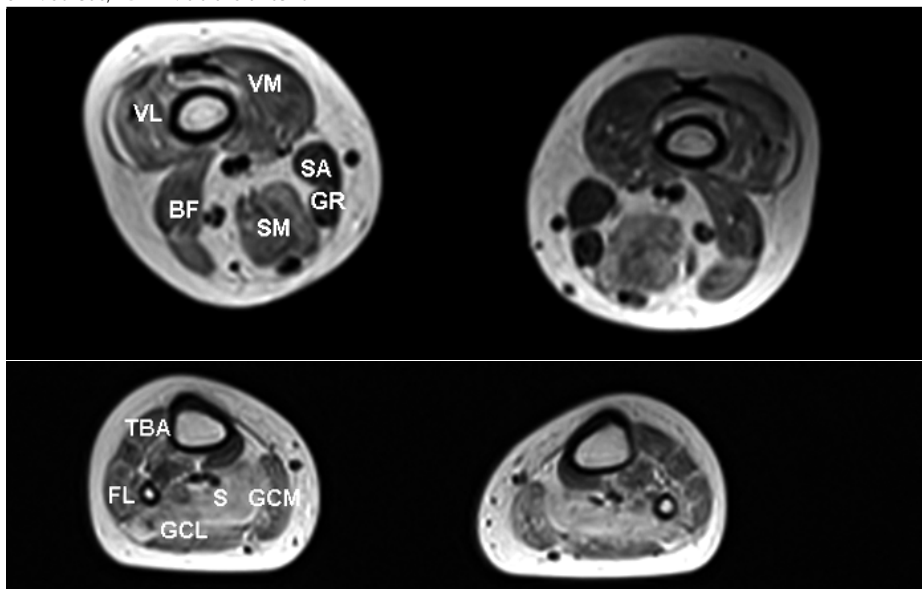
všech svalových vláken. Mutace v jednom ze 3 genů (COL6A1, COL6A2, COL6A3) může mít autosomálně recesivní i dominantní typ dědičnosti, dle typu mutace je i relativně široké spektrum klinických příznaků (1): od těžké kongenitální formy typ Ullrich s projevy onemocnění již v časném kojeneckém věku (do 6. měsíce věku), až po klinicky lehčí fenotyp s pozdějším nástupem obtíží – tzv. „husí“ kůže – keratosis pilaris s maximem na extenzorových oblastech horních i dolních končetin a tendence k tvorbě keloidu. Dalším typickým projevem je výskyt kontraktur svalů. U kongenitální svalové dystrofie typ Ullrich je charakteristickým znakem i atypicky vyčnívající pata a zmnožení podkožní vrstvy tuku v oblasti chodidel.

Nejčastějším průběhem Ullrichovy svalové dystrofie je pozvolná progres kontraktur a svalové slabosti se ztrátou schopnosti samostatné chůze během druhé dekády věku a časná respi-

Obrázek 1. Kožní změny ve věku 5 let. V oblasti tváří je patrný typický erytém, dále je patrná výrazná hypermobilita kloubů, atypicky vyčnívající pata se zvýrazněním podkožního tuku na plosce, v oblasti tváří a holení jsou kožní změny charakteru keratosis pilaris



Obrázek 2. Snímky MRI svalů DKK T1W. V oblasti stehenních svalů patrné difúzní postižení s relativně zachovalými svaly m. sartorius a m. gracilis. V oblasti lýtkových svalů predominantně postižen m. soleus VL m. vastus lateralis; VM m. vastus medialis; BF m. biceps femoris; SM m. semimebranosus, GR m. gracilis, GCM m. gastrocnemius caput medialis, GCL m. gastrocnemius caput lateralis; FL m. fibularis longus; S m. soleus; TBA m. tibialis anterior



rační insuficience s nutností noční dechové podpory během konce první nebo počátku druhé dekády věku (často ještě ve fázi, kdy pacient je schopen samostatné chůze) (10). Kontrakturny se vyskytují hlavně v oblasti flexorů paží a kolen, dále v oblasti dlouhých flexorů prstů a v pozdějším věku je typická i rigidita páteře (10). Postižení srdce u této diagnózy není popisováno.

Kazuistika

Nyní šestiletý chlapec je jediným dítětem nepříbuzných zdravých rodičů. Chlapec je z první, fyziologické gravidity. Porod byl spontánní, v termínu. Ihned po porodu byla zjištěna fraktura pravé klavikuly a generalizovaná hypotonie s oboustrannou vrozenou luxací kyčlí. Od počátku vývoje měl chlapec obtíže s příjmem stravy, nebyl schopen sát, byl krmen z láhve. Motorický vývoj byl opožděný, chlapec se přetočil ze zad na bři-

cho od 8. měsíce věku, samostatně seděl od 12. měsíce věku. Sám se postavil u opory od 14. měsíce věku. Chůze s oporou byl schopen od 3. let věku a samostatně chůze na krátkou vzdálenost je schopen od 4. roku. Mentální vývoj byl a je zcela normální. Od počátku vývoje je patrná výrazná hypermobilita distálních kloubů, v oblasti tváří a holení jsou kožní změny charakteru keratosis pilaris, v oblasti tváří je typický erytém. Chlapec má i atypicky vyčnívající paty a zvýrazněný podkožní tuk v oblasti chodidel (obrázek 1). V péči naší kliniky ve FN Motol je chlapec od věku 4,5 roku. V objektivním neurologickém nálezů v tomto věku byla kromě již popsaných kožních změn patrná generalizovaná svalová slabost s maximem v oblasti pletenců a šijových svalů, 4+/5, respektive 3+/5 MRC (Medical Research Council) škály, pedes planovalgii, povšechná hyporeflexie a mírné kontrakturny flexorů kolen.

Z vyšetření biochemie séra byly opakovaně lehce zvýšené CK 5,9 μ kat/L (norma do 2,27) i myoglobin 130 μ g/L (N do 50). Elektromyografie ve věku 4,5 roku ukázala myogenní změny v oblastech vyšetřených svalů (m. tibialis anterior a m. vastus lateralis). Kardiologické vyšetření bylo s normálním nálezem. Spirometrie ve věku 4,5 roku prokázala snížení respiračních funkcí; FVC 63 % predikční hodnoty vzhledem k věku. V kojeneckém věku byla provedena i MRI míchy a mozku s normálním nálezem. Vzhledem k fenotypu a podezření na kongenitální myopatii byla ve věku 5 let provedena MRI svalů dolních končetin, která pro velmi dobrou spolupráci chlapce nevyžadovala celkovou anestezii. MRI obraz prokázal v oblasti stehenních svalů predominantní postižení předního segmentu s relativně zachovalým m. rectus femoris, dále byly relativně zachovány svaly m. sartorius, gracilis a m. adductor longus. V oblasti lýtkových svalů byl nejvíce postižen m. soleus (obrázek 2). Na základě fenotypu a nálezů na MRI svalu DKK jsme indikovali molekulárně genetické vyšetření *COL6* genů. V době indikace toto vyšetření nebylo v ČR dostupné a bylo provedeno v DNA laboratoři Guy's Hospital v Londýně. Byla prokázána mutace v genu *COL6A3* v 16. intronu C6210 + 1 G > A. Tato mutace byla již dříve publikovaná jako kauzální s AD typem dědičnosti (9). Následně byla vyšetřena i DNA z periferní krve obou rodičů, která tuto patogenní mutaci ani u jednoho z rodičů neprokázala, u chlapce se tedy nejspíše jedná o de-novo vzniklou mutaci.

Diskuze

Prezentovaný případ je typickým klinickým obrazem kongenitální svalové dystrofie typu Ullrich: hypotonický syndrom s nástupem v časném kojeneckém věku v kombinaci s bilaterální luxací kyčlí, typickými kožními změnami charakteru hypermobility kloubů, keratosis pilaris, atypicky tvarovanými patami a kontrakturnami šlach. Typický je i průběh onemocnění, relativně stacionární průběh s postupujícím motorickým vývojem během prvních let života (10).

Stanovení diagnózy v našem případě umožnilo predikci průběhu, a to hlavně zvýšeného rizika noční hyposaturace a nutnost pravidelných kontrol dechových funkcí i ve fázi, kdy je chlapec schopen samostatné chůze. Stanovení diagnózy minimalizovalo kardiální rizika a umožnilo genetické poradenství rodině, včetně predikce rizika při plánování dalšího potomka. V našem případě se jedná o de-novo mutaci, tudíž rizika pro další potomky těchto rodičů jsou nezvýšená, pokud se nejedná o gonadální mozaicismus u jednoho z rodičů, proto je i při nízkém riziku doporučeno prena-

tální vyšetření plodu na přítomnost mutace nalezené u pacienta.

Tato kazuistika je zajímavá nejen fenotypem chlapce, ale je i ukázkou narůstajícího významu magnetické rezonance svalu v diferenciální diagnostice vrozených svalových onemocnění. MRI svalu v tomto případě potvrdila klinické podezření na kolagenopatii a ušetřila chlapce nutností provedení svalové biopsie, kterou by vzhledem k věku bylo nutné provést v celkové anestezii. V tomto případě by dokonce svalová biopsie nebyla diagnosticky přínosná, neboť v České republice se imunohistochemické vyšetření kolagenu VI neprovádí. Nález by byl nespecifický, nejčastěji bývá s nálezem charakteru predominance vláken typu I, nález centrálních jader, event. nálezu zmnožení intersticiálního vaziva (10).

MRI svalu má u kolagenopatií typu VI velmi typický obraz (11, 12). Maximum postižení svalu je vždy na vnější oblasti svalu, centrální část svalu bývá relativně zachovaná (11, 12). MRI obraz nejspíše souvisí s patogenezí onemocnění, kdy je primárně postižena fascie svalu. Dalším příkladem vrozených svalových dystrofií s typickým nálezem na MRI svalu je například svalová dystrofie typu LGMD1C, 2A (11).

Dle literární prevalence kongenitální svalová dystrofie typ Ullrich by měla být druhým nejčastějším typem svalové dystrofie (1, 8). Toto je však v rozporu s faktem, že dle znalostí autorů je tato kazuistika prvním geneticky potvrzeným případem. Vzhledem k relativně typickému fenotypu kombinace hypotonie a kožních změn by klinické zařazení nemělo být obtížné. Nově, od loňského roku, je v České republice dostupné molekulárně genetické vyšetření všech tří kauzálních genů pro kolagen VI (FN Brno, RNDr. L. Fajkusová, CSc.), tudíž nezbyvá než tuto diagnózu zařadit do diferenciální diagnostiky hypotonických syndromů kojence v kombinaci s kožními abnormitami a luxací kyčlí.

Autoři děkují rodině chlapce za spolupráci při diagnostice a za souhlas s publikací a kolegům z domovských pracovišť za spolupráci.

*Podpořeno MZ ČR RVO, FN v Motole
00064203 a evropským grantem číslo
No. 305444 (RD-Connect) jako součást programu
Union Seventh Framework (FP7/2007–2013).*

Literatura

1. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 635–649.

2. North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromusc Disord* 2014; 24: 97–116.
3. Hantai D, Nicole S. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromusc Disord* 2014; 24: 97–116.
4. Vajsar J, Kraus J. Kongenitální svalové dystrofie. *Neurol. praxi* 2012; 13(4): 195–197.
5. Kraus J, Vajsar J, Zámečník J. Kongenitální myopatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(4): 188–194.
6. Haberlová J, Hedvičáková P. Spinální svalové atrofie v dětském věku. *Neurol. praxi* 2002; 4: 180–182.
7. Chien YH, Hwu WL. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics: Targets & Therapy* 2007; 1(3): 195–201.
8. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132: 3175–3186.
9. Yonekawa T, Komaki H, Okada M, et al. Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 0: 1–7.
10. Lampe AK, Bushby KMD. Collagen VI related muscle disorders. *J Med Genet* 2005; 42: 673–685.
11. Straub V, Carlier PG, Mercuri E, et al. TREAT-NMD workshop: Pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI 25–26 February 2011, Rome, Italy. *Neuromusc Disord* 2012; 22: S42–S53.
12. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromusc Disord* 2005; 15: 303–310.

Článek doručen redakci: 31. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2014

MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.

*MRC Centre for Neuromuscular Diseases,
Institute of Genetic Medicine, Newcastle upon Tyne
jana.haberlova@gmail.com*
