

# Kongenitální myastenický syndrom synaptického typu s mutací v COLQ genu

Dana Šišková

Dětská neurologie FTN a IPVZ

# Kazuistika - Jakub M. nar. 1994

- Rodiče zdrávi, 2 bratři (oba polovlastní z předchozích manželství rodičů) zdrávi
- Těhotenský diabetes na dietě
- Porod nekomplikovaný, PH 3 290 g.
- Slabě sál, krměn odstříkaným MM, pak dlouho **špatně kousal**, na mixované či mleté stravě
- Sociální kontakt včasný, **motorický vývoj opožděný**: v roce na 4, v 1,5 roce se sám posadil, před 2. rokem začal samostatně chodit

- 1 rok: drobný, symetrické oční štěrbiny, intermitentní **strabismus** conv. Výrazná povšechná **hypotonie** s dobře výbavnými reflexy
- **Vyšetření:** biochemie včetně laktátu a CK, metabolické vady, sono břicha, potní test, T hormony, Ab x KM, gliadinu...vše normální
- Oční: fundus normální, strabismus converg. o. sin. intermitentní
- Karyotyp 46XY, varianta na 10. chromozomu
- **EMG:** normální rychlosti vedení. Ve svalu několik MUP nad 1 mV, ale histogram v normě
- CT mozku: cavum septi pellucidi et Vergae
- Psychologické: pásmo lehké retardace

- 2 roky: začíná samostatně chodit
- Objektivně: gracilní. **Strabismus** converg. sin., levý bulbus nedotahuje T. **Facies myopatica** – hypomimie, pootevřená ústa. Hypotonie s poměrně živými rr. Pedes plani, rekurvace kolen, hyperlordóza, lehká skolioza
- **EMG**: Normální RV, ve svalu malé MUP
- Psychologické: průměr, neklid, poruchy pozornosti
- Kontrolní metabolické vyš.: opět normální

# Biopsie sval 9/96


- Svalová vlákna jsou klasicky typizovatelná, menší, bez dystrofických změn. Je šachovnicovité uspořádání. Svalová vlákna II. typu jsou snad o něco menší (nepříznačný nálezn i u centrálně podmíněných lézí). V ELMI a polotenkém řezu přítomnost i tukové tkáně.
- Dg.: myoaptie blíže nezařazená

# Další průběh

- 3,5 roku: špatně kouše. Chabé držení šíje. Rr. výbavné, gracilní habitus, bez kontraktur.
- 7 let: odklad ŠD. Stav stacionární, **semiptoza, bulby nedotahuje do krajních poloh T, více sin. Únava větší odpoledne**
- 8 let: 2.tř. **Semiptoza. Porucha okulomotoriky, nyní více ad dx. Únavnost větší odpoledne**
  - EMG: dekrement při RS
  - Protilátky x AChR neg.
- **Dg. Kongenitální myastenický syndrom**

# 2006

- Nová EMG – RS opět **dekrement** až 70% bez „U“ tvaru
- DNA analyza v Gennetu (doc. Seeman) na mutaci 1267delG v CHRNE genu – negativní (není Rom)
- Test s iv. **Syntostigminem** – výrazné **zhoršení** slabosti, neudrží se na nohou, má pocit ztížené ventilace – výsledek typický pro CMS synaptického typu s deficiencí AChE !!



Přímé sekvenování všech 17 exonů COLQ genu prokázalo 2 heterozygotní mutace (složený heterozygot):

- Missense v exonu 11: c.710G>A, p.G237D
- Frameshift v exonu 12: 797insC
  - Universita Ludvíka Maxmilána, Mnichov
- Zahájena léčba Ephedrinem 25-25-0 mg s příznivým efektem
  - (Bestue-Cardiel M. et al: Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency responsive to ephedrin, Neurology 65, July 2005)



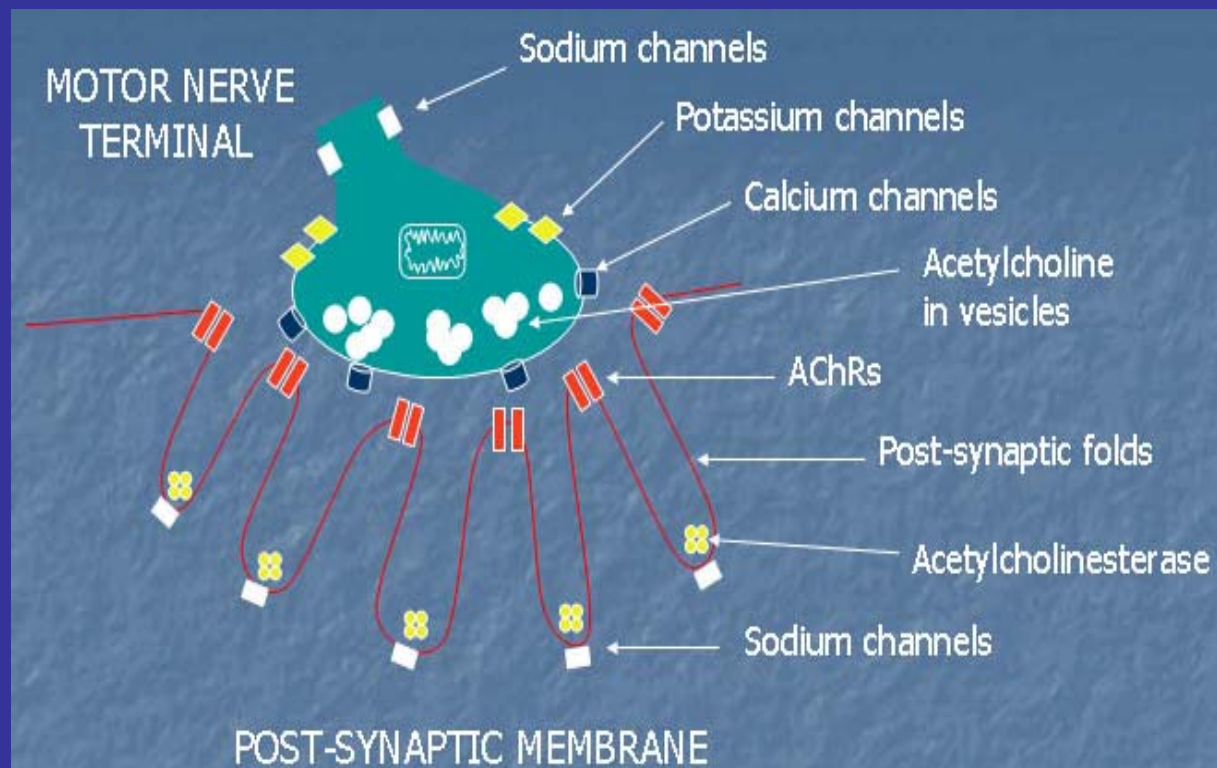
# Spektrum kongenitálních myastenických syndromů

□ Hereditární defekty proteinů NMJ

■ Presynaptické

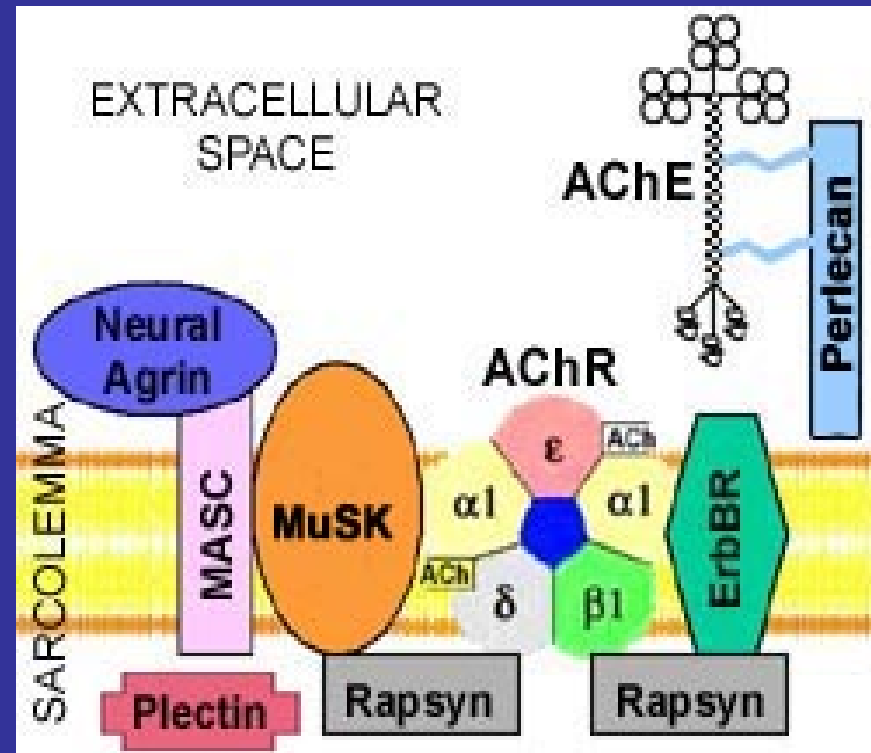
■ Synaptické

■ Postsynaptické



# Deficience AChE způsobené mutacemi COLQ genu (synaptický CMS)

- 2. nejčastější příčina CMS
- Gen v 3p25 oblasti, AR
  - Zatím popsáno asi 20 mutací
- Kolagenní trojšroubovice
- Na jeden konec se váže tetramer AChE podjednotek
- Druhým koncem kotvena v bazální lamině



# Klinický obraz CMS synaptického typu s mutacemi v COLQ genu

- Začátek před 2. rokem života
- Opoždění motorických dovedností
- Slabost generalizovaná, faciální, šíjová, extraokulární, symetrická, někdy respirační
- Reflexy normální či snižené
- Někdy pomalá FR
- Skolioza u starších
- „Tensilonový“ test zhoršuje slabost !!
- Léčba ephedrinem

