

Miopatías RYR1 en la infancia: correlación fenotipo-genotipo e incidencia

Natalia del Arco-Guzmán, Sara Lobato-López, Rocío Calvo-Medina, Rafael Vera-Medialdea, César Ruiz-Pérez, José M. Ramos-Fernández

Introducción. Las miopatías relacionadas con el receptor de rianodina de tipo 1 (RYR1-RM) constituyen la categoría más frecuente de miopatías congénitas. La introducción de técnicas genéticas ha cambiado el paradigma diagnóstico y sugiere la prioridad de estudios moleculares sobre biopsias. Este estudio busca explorar las características clinicoepidemiológicas de pacientes con variantes del gen *RYR1* en un hospital pediátrico de tercer nivel con el objetivo de ampliar la comprensión de la correlación genotipo-fenotipo en las RYR1-RM.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, descriptivo y transversal, de pacientes menores de 14 años con síntomas miopáticos y variantes potencialmente patógenas del gen *RYR1* entre enero de 2013 y diciembre de 2023, considerando variables como sexo, edad, desarrollo motor, variantes genéticas, patrón de herencia y otras manifestaciones. Todas las variables fueron tabuladas frente a la variante genética.

Resultados. De los nueve pacientes incluidos, la incidencia estimada fue de aproximadamente 1/10.000 nacidos vivos. La mediana en el momento del diagnóstico fue de 6 años, con una variabilidad fenotípica significativa. Se observaron síntomas comunes, como debilidad y retraso del desarrollo motor. Las variantes genéticas afectaron al gen *RYR1* de manera diversa, y hubo cinco variantes previamente no descritas. La biopsia muscular se realizó en cinco pacientes, en dos de ellos de tipo miopatía *central core*; en uno, *multiminicore*; en uno, desproporción congénita de fibras; y en otro, de patrón inespecífico.

Conclusiones. Las RYR1-RM de nuestra serie ofrecieron variabilidad fenotípica y de afectación, con una incidencia en nuestra área de en torno a 1/10.000 recién nacidos. La mayoría de los casos fueron varones, de variantes *missense* dominantes. Aportamos cinco variantes genéticas no descritas con anterioridad.

Palabras clave. Canal de liberación de calcio del receptor de rianodina. Estudios de asociación genética. Incidencia. Miopatía de núcleo central. Músculo. Patrones de herencia.

Introducción

Las miopatías relacionadas con el receptor de rianodina de tipo 1 (RYR1-RM) son la clase más común de miopatías congénitas. Antes de los avances en genética, el diagnóstico se realizaba a través de la clínica y la biopsia muscular [1-6]. Hoy crece la tendencia que apoya la realización del estudio molecular antes de la biopsia muscular [7,8], lo que puede permitir un diagnóstico más simple y rápido [9], y cada vez con mayor frecuencia se diagnostican en la infancia [10].

El gen *RYR1*, ubicado en el cromosoma 19q 13.2, codifica la proteína rianodina (Figura), una proteína de gran tamaño (5.038 aminoácidos), que es el principal canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico regulado por ligandos, que controla los niveles citoplásmicos de calcio y que contribu-

ye al mecanismo excitación-contracción muscular. Este gen grande abarca más de 159 kb, codificadas en 106 exones, dos de los cuales son de empalme alternativo.

Las variantes genéticas que afectan al gen *RYR1* presentan una gran variabilidad genotípica, pero también fenotípica, desde pacientes prácticamente asintomáticos hasta cuadros más graves, como la susceptibilidad a la hipertermia maligna, el golpe de calor por esfuerzo, el síndrome de rabdomiolisis-mialgia, el síndrome de King-Denborough y la parálisis periódica atípica. Además, estos cuadros pueden mostrar alteraciones histológicas diferentes y los fenotipos pueden solaparse entre sí. Los subtipos histopatológicos de RYR1-RM incluyen la enfermedad *central core* [11], la enfermedad *multiminicore*, la miopatía centronuclear, la miopatía nemalínica y la desproporción congénita de fibras.

Sección de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga (N. del Arco-Guzmán, S. Lobato-López, R. Calvo-Medina, R. Vera-Medialdea, C. Ruiz-Pérez, J.M. Ramos-Fernández). Grupo de Investigación Pediátrica IBIMA. Málaga, España (R. Calvo-Medina, J.M. Ramos-Fernández).

Correspondencia:

Dr. José M. Ramos Fernández. Hospital Regional Universitario de Málaga (Hospital Materno-Infantil). C/ Arroyo de los Ángeles, s/n. E-29010 Málaga.

E-mail:

dr.jmramos@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

05.02.24.

Conflicto de intereses:

No existen.

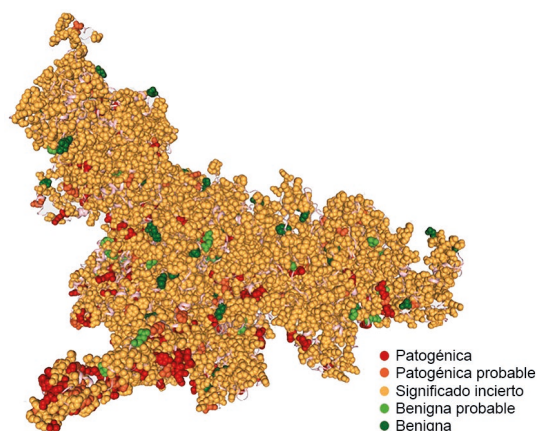
Cómo citar este artículo:

Del Arco-Guzmán N, Lobato-López S, Calvo-Medina R, Vera-Medialdea R, Ruiz-Pérez C, Ramos-Fernández JM. Miopatías RYR1 en la infancia: correlación fenotipo-genotipo e incidencia. Rev Neurol 2024; 78: 179-83. doi: 10.33588/rn.7807.2023348.

© 2024 Revista de Neurología



Figura. Modelo de la proteína RYR1 con la representación de las variantes descritas en la actualidad. Con permiso de varsome.com [14].



El objetivo del presente estudio es recoger las características clinicoepidemiológicas de una serie de pacientes con variantes del gen *RYR1* en un hospital pediátrico de tercer nivel e intentar ampliar el conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo de las RYR1-RM.

Pacientes y métodos

Planteamos un estudio observacional, descriptivo y transversal en el que incluimos a todos los pacientes menores de 14 años con síntomas miopáticos y variantes patógenas o probablemente patógenas del gen *RYR1* en un hospital terciario desde enero de 2013 hasta diciembre de 2023.

Las variables recogidas fueron sexo, edad de inicio de los síntomas y tiempo de seguimiento, desarrollo motor, variante genética, patrón de herencia, desarrollo de escoliosis, insuficiencia respiratoria, episodios de hipertermia maligna, edad gestacional, peso al nacer y niveles de creatina cinasa iniciales. El desarrollo del lenguaje y los trastornos del aprendizaje asociados se recogieron en función de la necesidad de inclusión en rehabilitación por los equipos de atención temprana y/o los equipos de orientación educativa escolar, respectivamente.

El estudio se supeditó a las normas éticas de nuestro hospital. Se realizó un análisis descriptivo de variables cualitativas, con mediana y rango total o rango intercuartílico para las cuantitativas. Se analizó cada variante genética respecto a la patoge-

nidad recogida en las bases de datos actualizadas y se hizo una correlación con el fenotipo clínico del paciente. Para el análisis de la incidencia se contrastó con los datos acumulados de nacimientos según el Instituto Nacional de Estadística.

Resultados

Encontramos a nueve pacientes con los criterios de inclusión para el estudio; ocho de ellos eran varones y una era mujer. La incidencia estimada fue de en torno a 1 por cada 10.000 recién nacidos vivos. La edad mediana en el momento del diagnóstico fue de 6 años (rango intercuartílico: 3,5-7 años) y un tiempo de seguimiento previo hasta el diagnóstico genético definitivo de 5 años (rango intercuartílico: 2,25-9,25 años). La edad gestacional de los pacientes fue de una mediana de 40 semanas (rango: 39-42), la mediana de peso al nacer fue de 3.120 g (rango: 2.920-3.800 g) y la marcha fue a los 20 meses de mediana (rango: 12-25).

Los síntomas más frecuentes fueron la debilidad y el retraso del desarrollo motor (7/9). Hubo torpeza motora en todos los casos. Asimismo, en 7/9 pacientes se evidenció disminución de los reflejos osteotendinosos; en 6/9, hipotonía; y en 5/9, hipotrofia muscular. Únicamente un paciente tenía ptosis palpebral y facies amímica. No hubo en nuestra serie en el tiempo de seguimiento ningún caso con hipertermia maligna, escoliosis ni insuficiencia respiratoria.

La creatina cinasa fue normal en todos los casos, con una mediana de 131 U/L (rango intercuartílico: 55-203,5). Se realizó un electromiograma a siete pacientes, todos ellos con patrón miopático no distrófico. Se realizó una biopsia muscular a cinco pacientes, y su histología fue en dos de ellos de tipo miopatía *central core*; en uno, *multiminicore*, en uno, desproporción congénita de fibras; y en uno, de patrón inespecífico.

Con respecto a la genética, todas las mutaciones fueron diferentes entre sí (Tabla). En cuatro casos, las variantes estaban descritas previamente. En el resto de los casos es la primera aportación a la bibliografía científica. En todos los casos se hizo un estudio de segregación a los progenitores, y se encontró una mutación *de novo* en el caso 1 y un paciente con herencia autosómica recesiva (ambos padres portadores sanos). En 8/9 pacientes, la mutación fue de tipo *missense*, y en un caso, *nonsense*, en el paciente con herencia autosómica recesiva y con retraso del desarrollo motor sin aparente afectación cognitiva.

Tabla. Resumen de las variantes alélicas del gen, su descripción clinicopatológica y su herencia.

Caso	Sexo	Variante	Exón	Tipo	Herencia	Descrita	Clasificación	Marcha (meses)	Retraso del lenguaje	Trastorno del aprendizaje	Biopsia
1	V	c.14498T>C	101	Missense	De novo AD	No	Probable patógena	20	No	No	No realizada
2	V	c.6178G>T	38	Missense	AD	Sí	Benigna	20	Sí	Sí	Desproporción de fibras
3	V	c.14489C>G	100	Missense	AD	No	Probable patógena	19	No	No	No realizada
4	V	c.12634T>G	91	Missense	AD	No	VUS	24	No	No	Central core
5	V	c.6721C>T	41	Nonsense	AR	Sí	Patógena	24	No	No	Multiminicore
6	V	C.136T>C	2	Missense	AD	No	VUS	12	No	No	Cambios inespecíficos
7	M	c.3291C>T	25	Missense	AD	Sí	Probable patógena	12	Sí	Sí	No realizada
8	V	c.9772G>A	66	Missense	AD	No	VUS	25	Sí	Sí	Central core
9	V	c.12335C>T	90	Missense	AD	Sí	Probable patógena	20	Sí	Sí	No realizada

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; VUS: variante de significado incierto.

Discusión

El gen *RYR1* posee tres zonas, el extremo N-terminal, la zona central y el extremo C-terminal (desde el exón 90 hasta el 106). La mayoría de las mutaciones se encuentra en esta última parte, y se trata de cambios de tipo *missense*, como ocurre en nuestra serie, en la que acontece en 4/9.

La pérdida de función, sobre todo a nivel del extremo C-terminal, que altera la apertura del canal e impide el correcto aumento de calcio citosólico, es más grave en cuanto a afectación miopática y con una menor susceptibilidad a la hipertermia maligna, puesto que no puede acumularse masivamente calcio citosólico [12,13]. En este sentido, en nuestra serie no existe ningún caso de hipertermia maligna en el tiempo de seguimiento ni tampoco en los familiares de los casos presentados.

El gen *RYR1* tiene una gran cantidad de polimorfismos, así como mutaciones causales: hay 2.095 variantes públicas frente a 975 variantes públicas únicas informadas en la base de datos LOVD (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/RYR1>; consultado en diciembre de 2023), lo que hace que la evaluación de la patogenicidad de la variante identificada sea una cuestión crucial. Ello explica

que identificáramos nueve variantes distintas y que cinco no se hubieran descrito previamente. Las de herencia autosómica dominante suelen asociarse a susceptibilidad a hipertermia maligna (principalmente las que afectan a las zonas N-terminal y central del gen) y miopatía *central core* (sobre todo las que afectan a la zona C-terminal, con mayor afectación miopática y menor predisposición a la hipertermia maligna) [13]. Los dos casos presentados con este patrón histológico tienen la mutación en la zona C-terminal. El único caso con herencia recesiva muestra un patrón *multiminicore* y su mutación se asienta en la zona central de gen. Por otro lado, las variantes patógenas de herencia autosómica recesiva se asocian, además, a fenotipos más variables, como la miopatía *multiminicore*, la miopatía centronuclear y la miopatía por desproporción de fibras, como en nuestra serie (Tabla).

Es llamativa la predominancia de varones en nuestra serie, lo cual no tiene una explicación plausible y no concuerda con lo previamente publicado [8,10]. Ni la edad gestacional ni el peso al nacer parecen influidos por la presencia de la miopatía.

En nuestra serie existe variabilidad en la sintomatología de los pacientes (Tabla). Con respecto al desarrollo académico, se observa que cuatro de los

pacientes no alcanzaron el nivel de sus compañeros, lo que coincidió con trastorno en el desarrollo del lenguaje. Estas fueron variantes con mutaciones sobre la región central del gen.

Se desconocen las razones de la variabilidad intrafamiliar, pero los modificadores genéticos en genes distintos de *RYR1* pueden ser responsables de ello [13,14]. Así se explican los casos dominantes heredados de progenitores aparentemente sanos o paucisintomáticos que pueden desarrollar con el tiempo hipertermia maligna como única forma de manifestación [12,15].

El paciente 4 presentó una variante no descrita heredada de un progenitor con síntomas cuyos predictores *metascores in silico* apuntan a patogenicidad, afecta a una región del empalme y no está recogida en bases de datos. El paciente 8 presentaba una variante *missense* en una región codificante exónica no descrita de significado desconocido heredada de un progenitor paucisintomático con una frecuencia alélica de 0,000076 con predictores *in silico* de patogenicidad. En ambos pacientes, 4 y 8, la biopsia confirmó la histología de una miopatía *central core*. Por otro lado, en el caso 2 hay descripciones contradictorias y en varias bases de datos figura como una variante benigna [14], pero en nuestro caso su estudio histológico mostró una desproporción congénita de fibras para una clínica de hipotonía, debilidad y patrón miopático neurofisiológico.

Las limitaciones del estudio incluyen el tiempo de seguimiento insuficiente para definir una historia natural completa y el escaso número de pacientes. Son necesarios estudios multicéntricos a largo plazo para una mejor definición de la historia natural en relación con las variantes genéticas detectadas.

Conclusiones

Las RYR1-RM de nuestra serie ofrecieron variabilidad fenotípica y de afectación, con una incidencia en nuestra área de en torno a 1/10.000 recién nacidos. La mayoría de los casos fueron varones con

variantes *missense* recesivas. Aportamos cinco variantes genéticas no descritas con anterioridad.

Bibliografía

1. D'Amico A, Bertini E. Congenital myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 73-9.
2. Piña-Garza JE, James KC. Fenichel's clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
3. Saade D, Neuhaus S, Foley A, Bönnemann C. The use of muscle ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis of congenital disorders of muscle in the age of next generation genetics. *Semin Pediatr Neurol* 2019; 29: 44-54.
4. Wallgren-Pettersson C. Nemaline and myotubular myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9: 132-44.
5. Butterfield RJ. Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25: 1640-61.
6. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al; International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 97-116.
7. Harmelink M. Differentiating congenital myopathy from congenital muscular dystrophy. *Clin Perinatol* 2020; 47: 197-209.
8. Lawal TA, Todd JJ, Witherspoon JW, Bönnemann CG, Dowling JJ, Hamilton SL, et al. Ryanodine receptor 1-related disorders: an historical perspective and proposal for a unified nomenclature. *Skelet Muscle* 2020; 10: 32.
9. Fiszler D, Shaw MA, Fisher NA, Carr IM, Gupta PK, Watkins EJ, et al. Next-generation sequencing of RYR1 and CACNA1S in malignant hyperthermia and exertional heat illness. *Anesthesiology* 2015; 122: 1033-46.
10. 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: 2506-24.
11. Wu S, Ibarra MC, Malicdan MC, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, et al. Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain* 2006; 129: 1470-80.
12. Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riazi S. Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. *Anesthesiology* 2018; 128: 159-67.
13. Fusto A, Cassandrini D, Fiorillo C, Codemo V, Astrea G, D'Amico A, et al. Expanding the clinical-pathological and genetic spectrum of RYR1-related congenital myopathies with cores and minicores: an Italian population study. *Acta Neuropathol Commun* 2022; 10: 54.
14. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics* 2019; 35: 1978-80.
15. Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. Updated 2020 Jan 16. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

RYR1 myopathies in childhood: phenotype-genotype correlation and incidence

Introduction. Ryanodine receptor type 1-related myopathies (RYR1-RM) represent the most prevalent category of congenital myopathies. The introduction of genetic techniques has shifted the diagnostic paradigm, suggesting the prioritization of molecular studies over biopsies. This study aims to explore the clinical and epidemiological characteristics of patients with RYR1 gene variants in a tertiary pediatric hospital, intending to enhance the understanding of the genotype-phenotype correlation in RYR1-RM.

Patients and methods. An observational, descriptive, and cross-sectional study was conducted on patients under 14 years old with myopathic symptoms and potentially pathogenic RYR1 gene variants from January 2013 to December 2023. Variables such as gender, age, motor development, genetic variants, inheritance pattern, and other manifestations were considered. All variables were tabulated against the genetic variant.

Results. Of the nine included patients, the estimated incidence was approximately 1 in 10,000 live births. The median age at diagnosis was six years, with significant phenotypic variability. Common symptoms such as weakness and delayed motor development were observed. Genetic variants affected the RYR1 gene diversely, including five previously undescribed variants. Muscle biopsy was performed in five patients, revealing central core myopathy in two, multiminicore in one, congenital fiber-type disproportion in one, and a nonspecific pattern in another.

Conclusions. RYR1-RM in our series exhibited phenotypic and involvement variability, with an incidence in our area of around 1 in 10,000 live births. Most cases were male, with dominant missense variants. We contribute five previously undescribed genetic variants.

Key words. Genetic association studies. Incidence. Inheritance patterns. Muscle. Myopathy central core. Ryanodine receptor calcium release channel.