

X-viazaný deficit enzýmu fosforyláza b kináza (PhK b) ako vzácna príčina únavového syndrómu a myalgií – kazuistika

Ivan Martinka¹, Mária Pietrzyková², Peter Špalek¹,
Ján Benetin¹, Iveta Mečiarová³, Igor Borský⁴

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB– Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava

²Ambulancia klinickej genetiky, UN Staré Mesto, Univerzitná nemocnica Bratislava

³Oddelenie patológie, Unilabs sr.o., Bratislava

⁴Dr. Magnet, sr.o., UN Bratislava-Ružinov

Úvod: Glykogenóza typu IX je spôsobená deficitom enzýmu fosforyláza b kináza (PhK), ktorý zohráva ústrednú úlohu v kaskáde štiepenia glykogénu. PhK je tvorená zo štyroch podjednotiek kódovaných rôznymi gémi, ich mutácie spôsobujú svalový alebo hepatálny typ PhK deficitu. Mutácia v géne PHKA1 kódujúcom alfa-podjednotku spôsobuje extrémne vzácny X-viazaný svalový typ PhK deficitu (glykogenóza IXd), prejavujúci sa niektorými z nasledujúcich príznakov: intolerancia cvičenia, myalgie, svalové kŕče, myoglobínúria, progredujúca svalová slabosť. V kazuistike referujeme o pacientovi s touto vzácnou príčinou ponámahových myalgií a únavového syndrómu.

Kazuistika: 31-ročný pacient, s anamnézou stuhnutosti svalov, intolerancie námahy a ponámahových myalgií od r. 2011. V r. 2012 bol vyšetrovaný v našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia (NMO). Opakovane bola zistená elevácia hladín CK v sére (10–30 ukat/l). Natívna EMG (m. vastus lateralis vpravo) bola s myogénnym nálezom. Histopatologicky sa zistil nešpecifický, skôr ľahko myogénny nález. Stav sa hodnotil ako primárne myogénne ochorenie pravdepodobne z okruhu muskulárných dystrofií. Molekulárno-genetické vyšetrenie na myotonické dystrofie bolo negatívne. Skrining suchej kvapky krvi na myopatiu pri m. Pompe bol negatívny. V r. 2021 bol znovu vyšetrený v našej ambulancii pre progresiu stavu. Sťažoval sa na permanentné myalgie, intoleranciu bežnej námahy. MRI svalov stehien bolo bez významných signálových zmien. Molekulárno-genetickým vyšetrením panelu génov pre myopatie sa zistil hemizygotný patogénny variant c.2215C>T (Arg739Ter) v géne PHKA1. Ide o nonsense variant, ktorý považujeme za kauzálny voči pacientovým svalovým ťažkostiam, u pacienta sme potvrdili X-viazanú svalovú glykogenózu typu IX. **Záver:** X-viazaný deficit enzýmu PhK podmienený mutáciou v PHKA1 géne je vzácnou príčinou ponámahových myalgií, intolerancie námahy, svalových kŕčov. Po vylúčení častejších príčin treba toto ochorenie zahrnúť do diferenciálno-diagnostickej úvahy vyššie uvedených symptómov.

Kľúčové slová: ponámahové myalgie, intolerancia námahy, kŕče, X-viazaný deficit enzýmu PhK podmienený mutáciou v PHKA1 géne, glykogenóza typu IXd

X-linked phosphorylase b kinase (PhK b) deficiency as a rare cause of fatigue syndrome and myalgia – case report

Introduction: Type IX glycogenosis is caused by enzyme phosphorylase b kinase (PhK) deficiency, which plays a central role in the glycogen cleavage cascade. PhK is made up of 4 subunits encoded by different genes, whose mutations cause a muscle or hepatic type of PhK deficiency. A mutation in the PHKA1 gene encoding the alpha-subunit causes an extremely rare X-linked muscle type of PhK deficiency (glycogenosis IXd), manifested by some of the following symptoms: exercise intolerance, myalgia, muscle cramps, myoglobinuria, progressive muscle weakness. Our work is a case report of a patient with this rare cause of exercise myalgia and fatigue syndrome.

Case report: 31-years old patient, with a history of muscle stiffness, exercise intolerance and post-exercise myalgia since 2011. He was investigated in our Centre for neuromuscular disorders in 2012. Repeated serum CK levels elevation (10-30 ukat /l) was found in laboratory workup. Native EMG from right vastus lateralis muscle was with mildly myogenic changes. Histopathological findings in muscle biopsy were non-specific, rather slightly myogenic. We concluded that the condition impresses as a primary myogenic disease, very likely from the range of muscular dystrophies. Molecular genetic testing for myotonic dystrophies was negative. Screening of a dry blood spot on Pompe disease was also negative. In the year 2021 the patient came back to our department because of the condition progression. He complained to permanent myalgia, exercise intolerance. Thigh muscles MRI was without significant signal changes. Molecular genetic examination of panel of myopathy genes revealed a hemizygous pathogenic variant c.2215C>T (Arg739Ter) in the PHKA1 gene. This is a nonsense variant, which we consider to be causal to the patient's muscle problems and we have confirmed X-linked muscle glycogenosis type IX.

Conclusion: X-linked deficiency of the PhK enzyme caused by a mutation in the PHKA1 gene is a rare cause of exercise myalgia, exercise intolerance and muscle cramps. After excluding more common causes, this disease should be included in the differential diagnosis of the above symptoms.

Key words: exercise myalgia and intolerance, muscle cramps, X-linked deficiency of PhK enzyme caused by mutation in PHKA1 gene, glycogenosis type IXd

Úvod

Glykogenózy (glycogen storage diseases, GSD) sú dedičné metabolické poruchy s deficitom aktivity enzýmu alebo transportného proteínu, ktoré majú za následok buď abnormálnu štruktúru glykogénu, alebo jeho abnormálny obsah v tkanivách^(1,2).

Príčina týchto chorôb je nulová alebo nedostatočná syntéza funkčných proteínov (enzýmov alebo transportérov), ktoré sa zúčastňujú glykogenolýzy alebo glykogenosyntézy. Podľa toho, o ktorý enzým ide, možno glykogenózy rozdeliť na niekoľko typov, ktoré sa líšia klinickým priebehom, ako aj biochemickým nálezom a prognózou (GSD I-IX)^(1,2).

Glykogenóza typu IX je podmienená deficitom enzýmu fosforyláza b kináza (PhK). Tento enzým zohráva kľúčovú regulačnú úlohu v glykogenolýze⁽³⁾. Aktivuje ďalší enzým glykogen fosforylázu, ktorý katalyzuje odštiepenie glukóza-1-fosfátu z reťazca glykogénu³. Glukóza-1-fosfát sa môže ďalej premeniť na glukóza-6-fosfát, ktorý môže vstúpiť do glykolýzy alebo iných metabolických procesov⁽⁴⁾.

GSD IX v skutočnosti nie je jedným ochorením, ale skupinou chorôb, ktoré sa líšia typom postihnutého génu, dedičnosťou, klinickými prejavmi⁵. Rozlišujeme pečenej a svalové formy PhK deficitu⁽⁵⁾.

Naša práca je kazuistikou pacienta s veľmi vzácnym X-viazaným deficitom PhK na podklade mutácie v géne *PHKA1*, ktorý sa prejavoval progredujúcimi myalgiami, intoleranciou námahy.

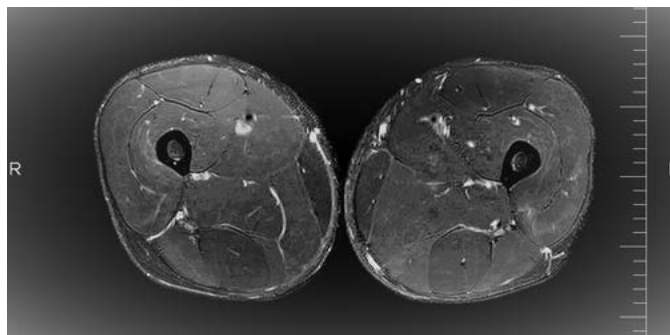
Kazuistika

Aktuálne 31-ročný pacient, bez závažnejšej rodinnej a osobnej anamnézy, sa v roku 2011 začal sťažovať na stuhnutosť svalov DKK, ponámahové myalgie, intoleranciu väčšej námahy, pocit slabosti dolných končatín (pomáhal si do schodov rukami). Opakovane mal zvýšené hladiny kreatínkinázy v sére (10–30 ukat/l).

V r. 2012 bol hospitalizovaný na našej klinike za účelom diagnostického doriešenia. V objektívnom náleze bolo prítomné ľahké oslabenie pletencov dolných končatín, ostatný neurologický nález bol v norme. Natívne EMG (m. vastus lateralis vpravo) bolo s ľahko myogénnym nálezom (AP kratšieho trvania, rozštepý hrotov). Histopatologickým vyšetrením vzorky svalu (m. vastus lateralis vľavo) sa zistil obraz nešpecifických zmien s predominciou vlákien 2. typu, bez prítomnosti zápalového komponentu. Morfológia bola nešpecifická a podľa hodnotenia patológa išlo o zmeny favorizujúce primárne myogénne ochorenie. Stav sme uzavreli ako primárne myogénne ochorenie, pravdepodobne z okruhu svalových dystrofií. Diferenciálne diagnosticky a realizovanými vyšetreniami (MR, svalová biopsia) sa vylúčila chronická polymyozitída. Skrining suchej kvapky krvi na m. Pompe bol negatívny. Molekulárno-genetickým vyšetrením sa nepotvrdila myotonická dystrofia typu 1 a 2. Pacient bol prepustený do domácej starostlivosti, prestal chodiť na kontroly.

Opätovne sa objavil v roku 2021 v ambulancii nášho Centra pre neuromuskulárne ochorenia. Udával progresiu stavu. Sťažoval sa na intenzívne pokojové bolesti všetkých svalov tela s maximom v oblasti predných svalov stehien, paravertebrálnych svalov, svalov ramien. Zvýraznila sa intolerancia námahy. Udával bolesti váhonosných kĺbov. Objektívny nález bol bez výraznejšej zmeny oproti prvému vyšetreniu. Pretrvávala elevácia hladín kreatínkinázy (11,54 ukat/l). MRI vyšetrením svalov stehien sa zistil súmerný nález s primeranou intenzitou signálu, diskrétné signálové zmeny v zadnom kompartmentne (najmä m.

Obrázok 1. MRI svalov stehien u nášho pacienta s mutáciou v *PHKA1* a X-viazaným svalovým deficitom enzýmu fosforyláza kinázy (mierne signálové zmeny v m. semimembranosus a m. gracilis)



semitendinosus) a v niektorých adduktoroch stehna (m. gracilis) (obrázok 1). U pacienta sme realizovali molekulárno-genetické vyšetrenie na panel génov pri myopatiách. Zistil sa hemizygotný variant c.2215CT, p.(Arg739Ter) v géne *PHKA1*. Ide o nonsense variant, ktorý prediktívne vedie ku skráteniu proteínu. Variant je v ClinVar databáze uvedený ako pravdepodobne patogénny, podľa ACMG kritérií je hodnotený ako patogénny. Tento nález považujeme za kauzálny voči pacientovým svalovým ťažkostiam a potvrdili sme u neho X-viazanú svalovú glykogenózu typu IXd spôsobenú defektom v tomto géne. Pre silné bolesti sme ordinovali gabapentín s miernym ústupom bolestí.

Diskusia

Deficit enzýmu PhK vedie k rozvoju glykogenózy typu IX. V skutočnosti ide o niekoľko ochorení, ktoré sa navzájom líšia mutovaným génom, typom dedičnosti, klinickým obrazom, prognózou^(5,6). Enzým PhK je tvorený zo štyroch podjednotiek: alfa, beta, gama, delta. Každá podjednotka je kódovaná iným génom. Mutácie týchto génov podmieňujú jednotlivé subtypy GSD IX:

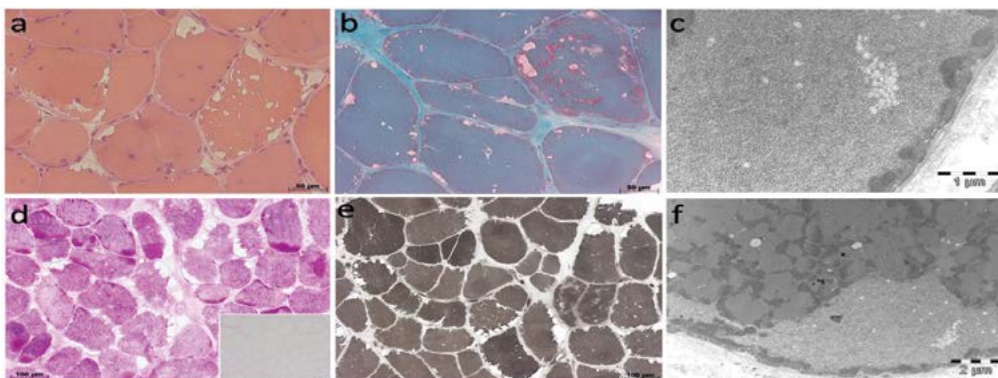
- Gén *PHKA1* kóduje alfa-podjednotku PhK enzýmu vo svale. Mutácie v tomto géne spôsobujú X-viazaný svalový deficit (GSD IXd)⁽⁵⁾.
- Gén *PHKA2* kóduje tiež α -podjednotku PhK enzýmu, expriovaná je mimo svalov. Mutácie v tomto géne vedú k rozvoju X-viazanej pečenej formy GSD IX⁽⁷⁾.
- Gén *PHKB* kóduje β -podjednotku PhK enzýmu v pečeni i svale. Jeho defekt vedie k autozomálne recesívne dedičnej zmiešanej svalovej a pečenej forme GSD IX⁽⁸⁾.
- Gén *PHKG2* kóduje γ -podjednotku PhK enzýmu. Jeho mutáciou vzniká autozomálne recesívne dedičná pečenej forma GSD IX⁽⁹⁾.

Formy GSD IX podmienené deficitom génov kódujúcich α -podjednotku PhK enzýmu vo svale a v pečeni sú jedinými gonozomálne dedičnými glykogenózami⁽¹⁾, všetky ostatné GSD sú autozomálne recesívne dedičné^(1,2).

Čisto svalová forma PhK deficitu (GSD IXd) je podstatne zriedkavejšia ako pečenej formy. Toto ochorenie sa môže manifestovať kedykoľvek od včasného detstva do neskoršej dospelosti širokým spektrom príznakov^(5,10). Vo včasnom detstve sa môže ochorenie prejavovať miernym oneskorením motorických míľnikov⁽¹¹⁾. Fenotypová variabilita je značná. Medzi príznaky patria ponámahové myalgie, krampy, patologická unaviteľnosť, intolerancia námahy⁽¹²⁾, myoglobínúria a rabdomyolýza⁽⁵⁾,

Obr. 2: Kryorezy zo svalovej biopsie u pacienta s GSD IXd

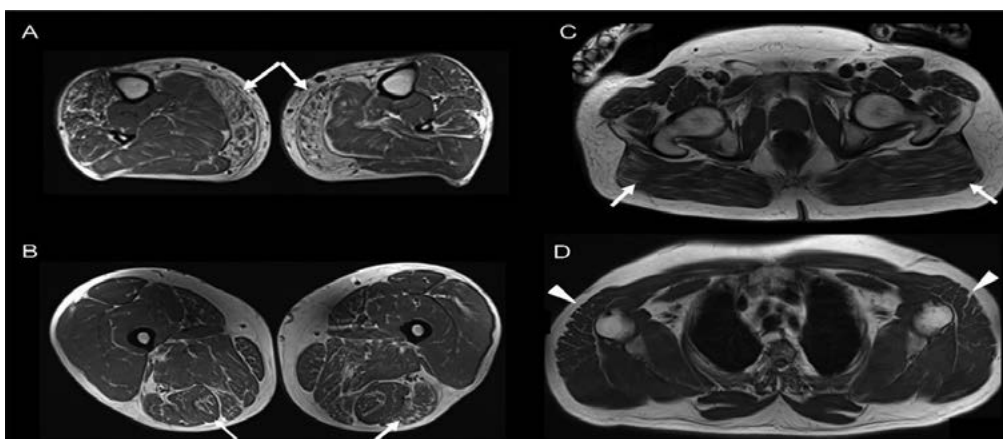
(a, b): Svalové vlákna obsahujú vakuoly najmä v subsarkolemálnych oblastiach (hematoxylin–eozín (a) a modifikované farbenie Gomoriho trichrómom (b)). (d): Vakuoly obsahujú výrazne PAS pozitívny materiál. Tento PAS+ materiál je úplne vo vakuolách natrávený – nedochádza k akumulácii patologického glykogénu vo vakuolách. (e): Vakuoly sú prítomné v oboch typoch vlákien, typu 1 a typu 2. (c, f): Ultraštruktúrálné nálezy – veľké oblasti svalových vlákien obsahujú zrnitý materiál zodpovedajúci voľnému glykogénu. Tento materiál je umiestnený vo vnútri svalových vlákien a blízko sarkolemy (c a f).



(prevzaté od: Bisciglia M, Froissart R, Bedat-Millet AL et al. A novel PHKA1 mutation associating myopathy and cognitive impairment: Expanding the spectrum of phosphorylase kinase b (PhK) deficiency. J Neurol Sci 2021;424:117391)

Obrázok 3. MRI svalov u pacienta s GSD IXd

A) Predkolenia: tuková prestavba mm. gastrocnemii a mierna tuková prestavba m. tibialis anterior a extenzorov nohy. B) Stehná: tuková prestavba m. biceps femoris, m. semitendinosus a m. semimembranosus s prevahou na ľavej strane. C) Panvový pletenec : ľahká tuková prestavba mm. glutei. D) Ramená: ľahká tuková prestavba mm. deltoidei.



(prevzaté od: Bisciglia M, Froissart R, Bedat-Millet AL et al. A novel PHKA1 mutation associating myopathy and cognitive impairment: Expanding the spectrum of phosphorylase kinase b (PhK) deficiency. J Neurol Sci 2021;424:117391)

proximálna pletencová slabosť predilekčne postihujúca panvový pletenec⁽¹³⁾. U niektorých pacientov bola popísaná progredujúca slabosť pletencov so svalovými atrofiami⁽¹⁴⁾. V kontraste s tým sa môže u iných pacientov deficit manifestovať len celoživotnou asymptomatickou eleváciou sérovej hladiny CK⁽⁵⁾. Postihnutie pečene a ani myokardu u GSD IXd nebýva prítomné⁽⁵⁾. Ako raritný príznak bol popísaný progredujúci kognitívny deficit^(15,16), nedá sa však jednoznačne vylúčiť aj iná skrytá príčina tohto prejavu. U nášho pacienta vznikli príznaky na začiatku 3. dekády, manifestácia bola typická: ponámahové myalgie, stuhnutosť, intolerancia väčšej námahy, mierna pletencová svalová slabosť dolných končatín. Pri progresii udával permanentné bolesti prakticky všetkých svalových skupín už bez zjavnej väzby na námahu alebo cvičenie, čo doposiaľ nebolo popísané. Svalová slabosť za posledných 10 rokov neprogredovala.

V laboratórnom skríningu sa zvyčajne u pacientov s GSD IXd zisťuje mierna elevácia CK, hodnoty nezvyknú prekračovať 30 $\mu\text{kat/l}$ ⁽⁵⁾. Ostatné laboratórne nálezy bývajú typicky v norme. U nášho pacienta sme zaznamenali zvýšené hladiny CK v rozmedzí 10–30 $\mu\text{kat/l}$. Natívna EMG môže zobrazit ľahké myogénne zmeny vo vyšetrených svaloch, u niektorých pacientov však môže byť nález normálny⁽⁵⁾. Mierne zmeny myogénnej proveniencie boli v natívnej EMG zaznamenané aj u nášho pacienta. Vo svalovej biopstickej vzorke sa histopatologickým vyšetrením zisťuje subsarkolemálna depozícia PAS+ materiálu (**obrázok 2**), biochemickým vyšetrením sa potvrdí vysoký obsah glykogénu s normálnou štruktúrou⁽⁵⁾. Imunohistochemicky je zaznamenaná nízka aktivita PhK vo svaloch⁽⁵⁾. Môže sa objaviť aj sekundárne znížená aktivita glykogén myofosforylázy, keďže PhK reguluje aktivitu tohto enzýmu⁽⁵⁾. U nášho pacienta sa takýto typický nález

nezachytil. Dôvodov môže byť viacero. V úvode sa predpokladala ako možná diagnóza chronická polymyozitída alebo iníciaálne štádium muskulárnej dystrofie. Je možné, že diskretné zmeny poukazujúce na depozíciu PAS+ materiálu mohli byť prehliadané. V roku 2012 nebolo dostupné bežne MRI svalov, ktoré by umožnilo identifikovať najviac postihnuté svaly. Odber mohol byť preto realizovaný z minimálne postihnutého svalu. Nedá sa vylúčiť ani chyba pri spracovaní materiálu vedúca k deštrukcii glykogénu vo vzorke, pričom ako jediným patologickým nálezom zostali diskretné zmeny myogénneho pôvodu. MRI vyšetrením svalov sa u pacientov s GSD IXd môže zachytiť generalizované ľahká tuková prestavba (svaly gluteí, stehien, lýtok, mm. deltoidei)⁽¹⁶⁾ (**obrázok 3**). U nášho pacienta sa na MRI svalov stehien zachytili diskretné signálové zmeny v zadnom kompartmente (najmä m. semitendinosus) a v niektorých adduktoroch stehna (m. gracilis) (**obrázok 1**).

Definitívna diagnóza sa u GSD IXd stanoví na základe molekulárno-genetického vyšetrenia *PHKA1* génu, kde sa zistí patogénna mutácia⁽⁵⁾. U prvého probanda v rodine je zvyčajne diagnóza stanovená na základe vyšetrenia panelu génov na myopatie, nakoľko toto ochorenie je veľmi raritné a cieľené vyšetrenie tohto génu nie je indikované v prvej línii. U ďalších probandov v rodine však už býva indikované cieľené dovyšetrovanie tohto génu. U nášho pacienta sa potvrdil nonsense variant c.2215CT, p.(Arg739Ter) v géne *PHKA1* v hemizygotnom stave. Podľa databáz je tento variant patogénny. Anamnéza, klinický obraz, výsledky laboratórných a paraklinických vyšetrení (okrem svalovej biopsie – vysvetlenie vyššie) korelujú s fenotypom GSD IXd, preto u pacienta považujeme túto mutáciu za príčinu jeho klinických ťažkostí.

Kauzálna liečba ochorenia nie je možná. Odporúča sa rehabilitácia, fyzikálna terapia, cvičenie. Je dôležité vyhýbať sa nadmernému cvičeniu a pri cvičení v spolupráci s nutričným špecialistom zabezpečiť optimálny prísun energetických zdrojov⁽⁵⁾. Treba sa vyhýbať ordinácii liekov zvyšujúcich riziko vzniku rabdomyolýzy – napr. statíny⁽⁵⁾. U nášho pacienta sme pre výrazné myalgie narúšajúce jeho koncentráciu pri bežných denných aktivitách ordinovali gabapentín s miernym efektom.

Prognóza je relatívne dobrá. Ochorenie nevedie k upútaniu na lôžko, môže však v závislosti od klinického fenotypu interferovať s normálnymi dennými, spoločenskými, športovými a pracovnými aktivitami⁽⁵⁾.

Záver

X-viazaný deficit enzýmu PhK podmienený mutáciou v *PHKA1* géne je vzácnou príčinou ponámahových myalgíí, intolerancie námahy, svalových kŕčov. Po vylúčení častejších príčin treba toto ochorenie zahrnúť do diferenciálno-diagnostického úvahy uvedených klinických symptómov.

Vyhlásenie o bezkonfliktosti: Nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka, PhD
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB–Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava
Ružinovská 6, 826 01 Bratislava
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

Literatúra

- Kanungo S, Wells K, Tribett T, el-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med* 2018; 6(24): 474.
- Marion RW, Paljevic E. The glycogen storage disorders. *Pediatr Rev* 2020; 41(1): 41-44.
- Ellingwood SS, Chang A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol* 2018; 238(3): R131-R141.
- Agius L, Centelles J, Cascante M. Multiple glucose 6-phosphate pools or channelling of flux in diverse pathways? *Biochem Soc Trans* 2002; 30(2): 38-43.
- Herbert M, Goldstein JL, Rehder C, Austin S, Kishnani PS, Bali DS. Phosphorylase kinase deficiency. 2011 May 31 [updated 2018 Nov 1]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Beauchamp NJ, Dalton, A, Ramaswami U et al. Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype. *Molec Genet Metab* 92: 88-99, 2007.
- Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K et al. Clinical and Molecular Variability in Patients with *PHKA2* Variants and Liver Phosphorylase b Kinase Deficiency. *JIMD Rep* 2017; 37: 63-72.
- Beyzaei Z, Ezgu F, Geramizadeh B, Alborzi A, Shojazadeh A. Novel mutations in the *PHKB* gene in an Iranian girl with severe liver involvement and glycogen storage disease type IX: a case report and review of literature. *BMC Pediatr* 2021; 21(1): 175.
- Burwinkel B, Rootwelt T, Kvittingen EA, Chakraborty PK, Kilimann MW. Severe phenotype of phosphorylase kinase-deficient liver glycogenosis with mutations in the *PHKG2* gene. *Pediatr Res* 2003; 54(6): 834-839.
- Kishnani P, Chen YT. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 ed. Amsterdam: Elsevier; 2010.
- Roscher A, Patel J, Hewson S et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab*. 2014; 113: 171-176.
- Preisler N, Ørngreen MC, Echaniz-Laguna A et al. Muscle phosphorylase kinase deficiency: a neutral metabolic variant or a disease? *Neurology* 2012; 78: 265-268.
- Wuyts W, Reyniers E, Ceuterick C et al. Myopathy and phosphorylase kinase deficiency caused by a mutation in the *PHKA1* gene. *Am J Med Genet* 2005; 133 A: 82-84.
- Burwinkel B, Tanner MS, Kilimann MW. Phosphorylase kinase deficient liver glycogenosis: progression to cirrhosis in infancy associated with *PHKG2* mutations (H144Y and L225R). *J Med Genet* 2000; 37: 376-377.
- Echaniz-Laguna A, Akman HO, Mohr M et al. Muscle phosphorylase b kinase deficiency revisited. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 125-127.
- Bisciglia M, Froissart R, Bedat-Millet AL et al. A novel *PHKA1* mutation associating myopathy and cognitive impairment: Expanding the spectrum of phosphorylase kinase b (PhK) deficiency. *J Neurol Sci* 2021; 424: 117391.