

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ

ВАЖНОСТ НА 6-МИНУТНИОТ ТЕСТ НА ОДЕЊЕ ВО ДИЈАГНОСТИКА НА РЕТКА МЕТАБОЛИЧКА МИОПАТИЈА – ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ НА КАРНИТИН ПАЛМИТОИЛ ТРАНСФЕРАЗА 2 ДЕФИЦИТ

Наталија Ангелкова¹, Елена Шукарова-Ангеловска¹, Мирјана Кочова¹, Филип Дума¹, Весна Саболиќ¹, Христина Манџуковска¹

¹ Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Ангелкова Н, Шукарова-Ангеловска Е, Кочова М, Дума Ф, Саболиќ В, Манџуковска Х. Важност на 6-минутниот тест на одење во дијагностика на ретка метаболичка миопатија – приказ на случај на карнитин палмитоил трансфераза 2 дефицит. Арх Ј Здравје 2017; 9 (2):12-17

Клучни зборови: 6-минутен тест на одење, карнитин палмитоил трансфераза 2 дефицит.

***Кореспонденција:** д-р Наталија Ангелкова, Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Македонија. Е-маил: angelkovan@gmail.com

Примено: 13-окт-2017; **Ревидирано:** 30-ноем-2017; **Прифатено:** 15-дек-2017; **Објавено:** 30-дек-2017

Печатарски права: © 2017 Наталија Ангелкова. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Дијагнозата на ретките невромускулни заболувања е понекогаш пролонгирана заради различното време на почеток на симптомите, различната клиничка слика и ограничените дијагностички можности. Обработката на пациентот започнува со невролошки преглед, по што следат специфични лабораториски тестови и неврофизиолошки испитувања. Во ера на молекуларната медицина, генетската анализа овозможува да се избегнат некои од инвазивните испитувања, како на пример мускулната биопсија. Прикажуваме момче со блага форма на метаболичка миопатија со карнитин палмитоил трансфераза 2 (CPT II) дефицит, која е дијагностицирана врз основа на временска функционална проценка. Детето имало забавен моторен развој, со замор и мускулна болка во тек на вежбање или подолго одење. Немало епизоди на миоглобинурија во тек на вежбање или во тек на фебрилни болести. Невролошкиот преглед покажа проксимална мускулна слабост. Серумската креатин киназа и серумското ниво на лактати беа над нормалните граници. Серумскиот профил на ацил карнитини беше нормален. Кратките функционални тестови како 10 метри одење/трчање покажаа уредни резултати. Nord Star Ambulatory Assessment – тестирањето покажа потешкотии во рамнотежата и при скокање. Сомнение за вродена миопатија се постави по изведување на подготраен функционален тест – 6-минутниот тест на одење кога поминатата дистанца беше 327 метри со успорување и замор. Електроневромиографијата и ехокардиографијата кај детето покажаа нормални наоди. Дијагнозата беше потврдена со секвенционирање на CPT II генот со регистрирање на c.338C>T (p.Ser113Leu) мутација во хомозиготна форма која е карактеристична за CPT II дефицит.

PUBLIC HEALTH

IMPORTANCE OF 6-MINUTE WALK TEST IN DIAGNOSTICS OF RARE METABOLIC MYOPATHY - A CASE REPORT OF CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE II DEFICIENCY

Natalija Angelkova¹, Elena Sukarova-Angelovska¹, Mirjana Kocova¹, Filip Duma¹, Vesna Sabolic¹, Hristina Mandzukovska¹

¹ University Clinic for Children's Diseases, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Angelkova N, Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Duma F, Sabolic V, Mandzukovska H. Importance of 6-minute walk test in diagnostics of rare metabolic myopathy - a case report of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Arch Pub Health 2017;9 (2):12-17(Macedonian)

Key words: 6 minutes walking test, carnitine palmitoyltransferase II deficiency

***Correspondence:** D-r Natalija Angelkova, University Clinic for children diseases, Medical Faculty, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: angelkovan@gmail.com

Received: 13-Oct-2017; **Revised:** 30-Nov-2017; **Accepted:** 15-Dec-2017; **Published:** 30-Dec-2017

Copyright: © 2017, Natalija Angelkova. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Diagnosis of rare inherited neuromuscular disorders is sometimes delayed due to variations in time of onset, different clinical appearance and limited diagnostic possibilities. The management of patients starts with neurological examination, followed by specific laboratory tests and neurophysiologic assessment. In the era of molecular medicine, molecular biology tools are useful in avoiding some of the invasive investigations such as muscle biopsy. We present a boy with a mild form of metabolic myopathy due to carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency diagnosed upon timed functional assessment. A child had delayed developmental milestones, associated with fatigue and muscle pain during exercising and longer walks. There were no episodes of myoglobinuria during exercise or during febrile illnesses. Neurological examination revealed proximal muscle weakness. Serum creatine kinase (CK) and serum lactate were above normal limits. Serum acylcarnitine profile was normal. Short timed functional tests such as 10 meters walk/run test showed normal results. Nord Star Ambulatory Assessment showed difficulties in balance and jumping. Diagnosis of myopathy was suspected after performance of 6-minute walk test, when the passed distance was 327 meters with slowing and fatigue. EMG and echocardiography were within normal range. Diagnosis was established by sequencing of the CPT II gene which revealed c.338C>T (p.Ser113Leu) mutation in homozygous form as characteristic CPT II deficiency profile.

Вовед

Вродените миопатии кои се условени со метаболички нарушувања може да се манифестираат со примарно јасна клиничка слика на мускулна слабост, помал степен на волеви движења и задоцнување во моторниот развој. Најтешките форми покажуваат сериозно нарушување на моторните функции до степен на инвалидитет и рана смртност. Во најблага форма може да се манифестираат со замор по оптоварување, мускулни крампи или болка. Тоа се автозомно рецесивно наследни болести кои се манифестираат со дефицит или комплетно отсуство на ензими коишто учествуваат во метаболизмот на јаглехидратите или мастите. Ензимскиот дефицит условува намалување на количеството на аденозинтрифосфат (АТР) во мускулите, што значи намалена енергија за мускулната активност. При состојби на зголемена потреба од енергија се провоцираат мускулни крампи и мијалгија поради недоволна енергетска поткрепа. Поради брзиот катаболизам на јаглехидратите, кратки брзи и интензивни активности ги провоцираат симптомите на некомплетниот јаглехидратен метаболизам. Кај дефектите во метаболизмот на масти, симптомите се провоцираат со пролонгирана мускулна активност и континуирана потреба од енергија. Кај сите метаболички условени мускулни болести, покрај зголеменото ниво на креатин фосфокиназа (СРК), се јавува и миоглобин во серум и урина како деградационен продукт на ексцесивна мускулна активност. Негово високо ниво претставува оптоварување на гломеруларниот апарат и возможно е да доведе до акутна бубрежна инсуфициенција поради ексцесивна рабдомиолиза. Ренално оштетување се спречува со хидрација на пациентот со дилуција и алкализација на урината. Потребна е внимателна нега кај фебрилни состојби и при поголем физички напор^{1,2}. Карнитин палмитоил трансфераза е ензим којшто учествува во метаболизмот на масните киселини во митохондриите, со транспорт на комплексот ацетил коензим А – масна киселина преку митохондријалната мембрана за да учествува во бета- оксидацијата на масните киселини. Недостатокот на овој ензим ќе доведе до недоволна или

отсутна трансформација на ацил карнитин во ацил карнитин естри поради што настапува нивна задршка во мускулите³.

Генот одговорен за синтеза на карнитин палмитоил трансфераза 2 (СРТ 2) се наоѓа на 1p32 хромозомот. Мутации во овој ген доведуваат до недостаток на ензимот, кој може да се манифестира во 3 клинички форми за кои се одговорни различни мутации^{3,4}.

Миопатската форма се јавува во раното детство со појава на мускулна слабост и болка при подолго оптоварување. Вредностите на серумската СРК се уредни во мирни периоди; покачени во периоди на оптоварување со физичка активност или инфекции кои се манифестираат со покачена температура^{3,4}.

Покрај наведените биохемиски маркери и електрофизиолошките испитувања - електроневромиографија (ЕМГ), во проценката на примарните мускулни заболувања се користат функционални временски тестови кои ја квантифицираат мускулната активност. Такви се кратките тестови кои одредуваат време за кое пациентот поминува 10 метри со одење и трчање. Временскиот Gowers-ов тест и Nord Star Ambulatory Assessment ја прикажуваат мускулната активност на одредени мускулни групи.

Шестминутниот тест на одење е валидиран во 2002 година од Американското респираторно здружение при следење на пациентите со пулмонална хипертензија (критериуми на American Thoracic Society). Се применува и кај пациенти со тешка форма на срцево и белодробно оштетување, кај болни со опструктивна белодробна болест и астма. Кај пациентите со невромускулни болести е индициран за регистрација на моторниот статус; се одредува брзина и издржливост при минувањето на дистанца за одредено време^{5,6}.

Според инструкциите на испитувачот, на коридор на тврда подлога во должина од 25 метри се оди 6 минути со нормално темпо. Пред тестот се изведуваат антропометриски мерења: телесна тежина изразена во килограми и телесна висина изразена во сантиметри. Пред и по изведениот тест се одредуваат витални параметри: пулс (број на удари во минута), број на респирации во минута, кис-

лородна сатурација изразена во проценти оксигениран хемоглобин измерена со пулсоксиметрија. Во најголем број од случаите тестот се изведува до крај - до 6 минути. Се мери поминатата дистанца за 6 минути. Доколку не е исполнет тестот во целост поради пад, слабост, замор, се забележува во кој момент е прекинат тестот. Причини за прекин на тестот може да се: градна болка, диспнеа која не се стабилизира по кратко време, мускулни крампи во нозете, колебање кај испитаникот, бледило, слабост. Ако се појават вакви потешкотии кои се исклучиво ретки, изведувачите интервенираат и даваат помош.

Резултатот добиен при изведување на шестминутниот тест на одење кај нашиот случај беше конклузивен за понатамошната генетска анализа и конечната дијагноза кај пациентот. Целта на овој труд е да прикажеме случај со блага клиничка слика на миопатска форма на СРТ 2 дефицит.

Приказ на случај

Прикажуваме машко дете од уредна контролирана бременост, со нормални фетални движења во тек на бременоста и со уреден перинатален период. Психомоторниот развој се карактеризира со лесно задоцнување во моториката - појава на вертикализација и движење со помош кон средината на втората година и проодување самостојно на 20-месечна возраст. Качување по скали, подолготрајна прошетка предизвикува болка и одбивање на активности.

На 6-годишна возраст момчето имаше нормален физички раст, со антропометриски карактеристики ТТ на 75-ти перцентил, ТВ на 60-ти перцентил за возраста. Соматскиот статус како и статусот по органи и системи беше уреден. Од невролошкиот статус: крањалните нерви беа со уреден наод, комуникацијата и когницијата беа соодветни за возраста. Детето имаше нормална положба на телото во простор, стабилно стоење и одење. Мускулната сила на горните и долните

екстремитети изнесуваше меѓу 4 и 5, нешто послаба на проксималните мускулни групи. Тетивните рефлекси беа уредни. Тестовите за површен и длабок сензибилитет и координација беа уредни.

Иницијалните развојни испитувања покажуваа дефицит само во моторна сфера, додека менталните капацитети на детето беа уредни. Серумското ниво на СРК беше над горната граница на нормала (220 IU/l при граници од 80 до 160IU/l). Лактатите во серум изнесуваа 2,2 mmol/l (0,5-1,8 mmol/l). Ваквите биохемиски маркери укажуваа на примарно мускулно засегане.

Карнитин и ацил карнитин профил во серум според тандем мас спектрометрија беа уредни.

Електорневромиографијата покажа уредна волева контракција на мускулите, со уредна спроводливост на сензорните и моторните испитувани нерви.

Со цел да се процени мускулната сила и издржливост при оптоварување беа спроведени временски функционални тестови.

Патека во должина од 10 метри беше помината за 5 секунди со одење и за 3 секунди со трчање - уредни брзини доколку се споредат со оние кај деца на иста возраст и нормални моторни постигања.

Времетраење за изведување на Gowers-овиот тест (вертикализација од лежечка положба) изнесувше 3 секунди.

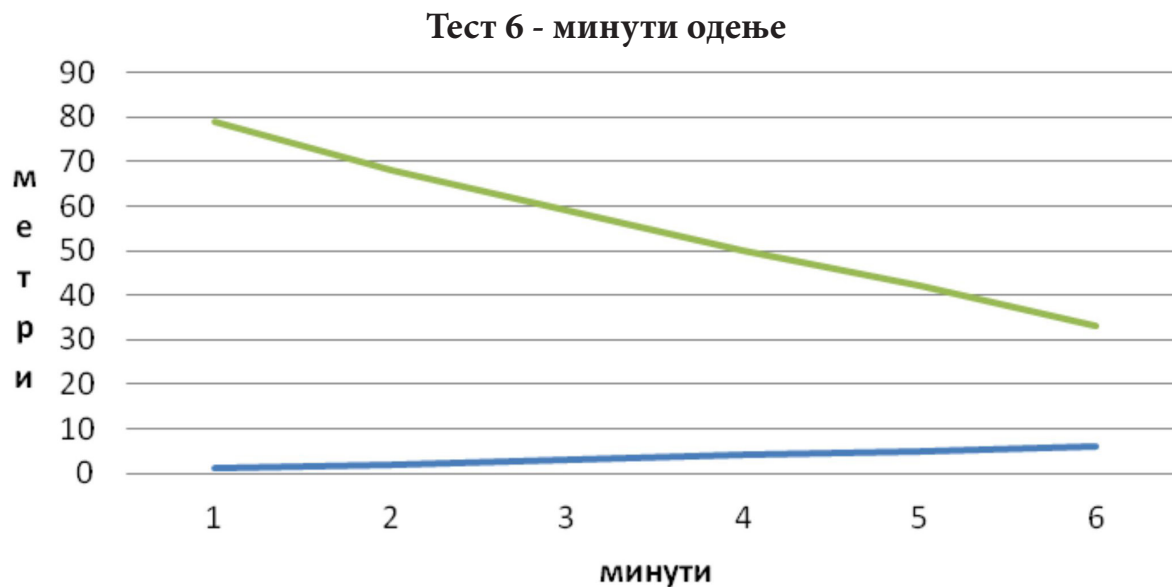
Nord Star Ambulatory Assessment - тестирањето покажа потешкотии во рамнотежата и при скокањето.

Шестминутен тест на одење

На обележаната патека долга 25 метри се регистрираше должината на поминатата дистанца од страна на нашиот пациент за време од 6 минути. Поминатата дистанца изнесуваше 327 метри. По првите 2 минути од тестот настапи замор и nelaгодност во долните екстремитети заради што тој беше завршен со постепено успорување на движењето од првата до шестата минута. Поминатите дистанци за секоја минута изнесуваа 75...68...59...50...42...33-м/мин.

Табела 1. Дистанца во метри помината за секоја минута при 6-минутен тест на одење

Минути	1	2	3	4	5	6
Метри	75	68	59	50	42	33

**Графикон 1.** Дистанца во метри помината за секоја минута при 6-минутен тест на одење

Овој наод потврди потенцирана мускулна замореност преку намалувањето на брзината на одење со секоја следна минута. Сметајќи го одењето по хоризонтална подлога како секојдневна активност, наодот насочуваше на примарна мускулна болест со енергетски дефицит и слабеење на моторната функција при пролонгирано оптоварување. Вакви карактеристики имаат примарните миопатии кои се должат на дефекти во енергетскиот метаболизам поради што испитувањата се насочија во правец на

генетски условени метаболички миопатии.

Се пристапи кон молекуларна анализа во Генетската лабораторија во Македонската академија на науки и уметности. Со анализа на СРТ II генот се покажа мутацијата с.(338C>T); (338C>T) (p.Ser113Leu) во хомозиготна форма кај детето карактеристична СРТ II за дефицит. Обата родители беа хетерозиготи за истата мутација.

Дискусија

Постојат 3 фенотипски форми на СРТ II дефицит: летална неонатална форма, тешка инфантилна хепато-кардиомускулна форма и класична миопатска форма. Сите три форми на болеста се должат на мутации во генот лоциран на 1p32 хромозомот, а се манифестираат според различното резидуално серумско ниво на СРТ II и капацитетот за оксидација на масните киселини⁸.

Леталната неонатална форма се мани-

фестира со значајна мускулна слабост, миокардиопатија, некетотична хипогликемија и буржна дисгенезија (OMIM 608836).

Тешката инфантилна хепато-кардиомускулна форма (OMIM 600649) се манифестира со мултиорганско засегање и со висока смртност во првата година од животот.

Класичната миопатска форма е релативно бенигна според својот клинички тек. Се манифестира со епизоди на мускулна слабост и рабдомиолиза при напор и фебрилност. За овој тип ми-

опатија е карактеристична мутацијата c.338C>T (p.Ser113Leu), која се потврдува како најчеста од вродените причини за рабдомиолиза и миоглобинурија. Во нормална секојдневна активност пациентите имаат уредна мускулна сила и нормален опсег на активности. При нивно подолго траење или при напор може да е провоцираат болки, слабост, а при значаен напор или болест може да се јави миоглобинурија. Рабдомиолиза може да биде предизвикана од пролонгирана физичка активност, долго изложување на ладно, фебрилна болест или подолго гладување каде се јавува потреба од зголемена оксидација на масните киселини и ексцесивно ослободување енергија. Почесто е засегнат машкиот пол (80% од случаите). Нивото на серумска СРК може да биде нормално или умерено зголемено при епизоди на оптоварување. Ацил карнитинскиот профил може да биде нормален или со променет сооднос меѓу палмитоил карнитин (C16:0) и (C18:1) олеил карнитин (C18:1). ЕМГ наодите во ран период може да се уредни за подоцна да се појават миопатски промени. Кај 60-80% од случаите при мускулна биопсија се наоѓаат значајни инфилтрати од масти во мускулното ткиво^{7,8}.

Во нашиот случај беше потврдена c.338C>T (p.Ser113Leu) мутацијата, но досега не се регистрирани епизоди на миоглобинурија ниту при фебрилни состојби, ниту при физичко оптоварување. Кај европската популација (кавказка) СРТ II мутацијата c.338C>T (p.Ser113Leu) се манифестира рабдомиолиза кај 60% од случаите⁹. Во Јапонија најчеста мутација е F383Y10.

Нарушувањата во метаболизмот на масти, поточно дефицит на ензими кои учествуваат во оксигенацијата на масните киселини се ретки состојби. Нема објавени податоци за точна инциденција на болеста во Европа или регионот, ниту во светот. Во Македонија во моментот се следат уште 2 случаи со миопатска форма на СРТ 2 дефицит. Заедно со нашиот случај сите 3 пациенти имаат блага форма на болеста, со повремени мускулни крампи; кај еден од нив се регистрирани епизоди на миоглобинурија кои се третираат во хоспитални услови.

Заклучок

Во дијагнозата на метаболичките вродени мускулни нарушувања значајни се податоците од анамнезата за прогресивна слабост, замор при физички напор, мускулни крампи, миоглобинурија. Со функционалните тестови на оптоварувањето секојдневна активност, на неинвазивен начин може да се претпостави нарушување во метаболизмот на јаглехидратите (гликогенози) или масните (карнитин дефицит) и да се добие насока за понатамошна дијагностичка постапка. Биохемиските маркери заедно со неврофизиолошките испитувања и функционалните временски тестови (6-минутниот тест на одење) може да помогнат во донесување заклучок и насочување кон молекуларна понатамошна потврда на вродената метаболичка миопатија. Генетскиот доказ, заедно со претходно наведените испитувања, ја исклучуваат потребата од инвазивни процедури, како на пример мускулна биопсија.

Референци:

1. Reilly MM, Hanna MG. Genetic neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(suppl II):ii12-21.
2. Siguake E, Rakheja D, Kitson K, Bennett M. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Clinical, Biochemical, and Molecular Review. *Lab Invest* 2003; 83:1543-54.
3. Bonnefont JP, Demaugre F, Prip-Buus C, Saudubray JM, Brivet M, Abadi N, Thuillier L. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. *Mol Genet Metab* 1999;68(4):424-440.
4. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004;25(5-6):495-520.
5. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.

6. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-399.
7. Papazian Ó, Rivas-Chacón R. Metabolic myopathies *Rev Neurol* 2013; 6:57 Suppl 1:S65-73.
8. Lehmann D, Motlagh L, Robaa D, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Review of Enzymatic Controversy and Clinical Features. *Int J Mol Sci* 2017;18(1). pii: E82.
9. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: genotype-phenotype analysis of 50 patients. *J Neurol Sci* 2014; 338: 107-111.
10. Yasuno T, Kaneoka H, Tokuyasu T, et al. Mutations of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) in Japanese patients with CPT II deficiency. *Clin Genet* 2008; 73: 496-501.