

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2020 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Клинична картина и генетични корелации при български пациенти с мутации на SPATA 5 ген

Малина Станчева¹, Албена Тодорова^{2,3},
Тихомир Тодоров², Славена Атемин^{2,3}, Зорница Павлова^{2,3},
Иван Туртуриков^{2,3}, Таня Кадийска², Евелина Маринова¹,
Диана Попова⁴, Ясмин Аланай⁵

¹ Медико-дентален център „Медива“, София

² Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“

³ Катедра по медицинска химия и биохимия,
Медицински университет – София

⁴ УМБАЛ „Царица Йоанна“

⁵ Acibadem University, Турция

Резюме

Синдромът с епилепсия, глухота, умствено изоставане (EHLMRS, OMIM 616577) е рядко заболяване, което се дължи на мутации на SPATA5 гена, локализиран на хромозома 4q28, с автозомно-рецесивно унаследяване. EHLMRS се характеризира с умствено изоставане, рефрактерна епилепсия, микроцефалия, нарушения в мускулния тонус, невро-сензорна глухота. Повечето от пациентите нямат самостоятелна походка, не могат да седят без подкрепа и имат недоразвита реч. Други признаци са проблеми в храненето, изоставане на растежа, кортикални нарушения на зрението, спастичитет, сколиоза, имунен дефицит и тромбоцитопения.

Авторите съобщават за два клинични случая с EHLMRS и нов вероятно патогенен мисенс вариант с.1831C>T на SPATA5 гена.

Ключови думи: SPATA 5, умствено изоставане, невро-сензорна загуба на слуха

Clinical presentation and genetic correlations of two Bulgarian patients with mutations affecting the SPATA 5 gene

Malina Stancheva¹, Albena Todorova^{2,3}, Tihomir Todorov²,
Slavena Ateemin^{2,3}, Zornitsa Pavlova^{2,3}, Ivan Tourtourikov^{2,3},
Tanya Kadiyska², Evelina Marinova¹,
Diana Popova⁴, Yasmin Alanay⁵

¹ Medico-Dental Center “Mediva”, Sofia

² Genetic Medico-Diagnostic Laboratory “Genica”, Sofia

³ Department of Medical Chemistry and Biochemistry,
Medical University of Sofia

⁴ University Hospital “Tsaritsa Yoanna”, Sofia

⁵ Acibadem University, Turkey

Abstract

Epilepsy, hearing loss, mental retardation syndrome (EHLMRS, OMIM 616577) is a rare disorder due to mutations in the SPATA5 gene on chromosome 4q28 with an AR inheritance. EHLMRS is characterized by intellectual disability, intractable epilepsy, microcephaly, abnormal muscle tone and sensorineural hearing loss. Most affected individuals are nonambulatory, cannot sit unassisted, and have no speech development. More variable features include feeding difficulties, poor growth, cortical visual impairment, spasticity, scoliosis, immunodeficiency and thrombocytopenia.

The authors report two clinical cases with EHLMRS and a new likely pathogenic disease causing missense variant c.1831C>T of the SPATA5 gene.

Keywords: SPATA 5, developmental delay, sensorineural hearing loss

Кореспонденция:

Д-р Малина Станчева, гм
e-mail: malinastancheva@yahoo.com

Correspondence:

Dr. Malina Stancheva, MD, PhD
e-mail: malinastancheva@yahoo.com

Въведение

Синдромът с епилепсия, глухота, умствено изоставане (EHLMRS, OMIM 616577) е рядко заболяване, което се дължи на мутации на SPATA5 гена, локализиран на хромозома 4q28, с автосомно-рецесивно унаследяване. Описан е през 2015 г. от Тапака и сътр. [1].

SPATA5 (Spermatogenesis Associated 5) е представител на АТФ-аза асоциирана протеинова фамилия (AAA), която участва в различни клетъчни процеси. Първоначалните данни в медицинската литература установяват, че SPATA5 е локализиран във вътрешния матрикс на митохондриите и е свързан с тяхната морфология и функция [2]. Към настоящия момент са били докладвани около 30 пациенти, идентифицирани чрез пълно геномно секвениране.

Болестта дебютира в кърмаческия период. До настоящия момент са установени следните симптоми от страна на нервната система: умствено изоставане с недоразвита реч, аутизъм, аксиална хипотония, спастично повишен мускулен тонус на крайниците, дистония, глухота, кортикални нарушения на зрението с липсващ или редуциран очен контакт, микроцефалия. При някои пациенти се установява абнормна ЕЕГ, рефрактерна на лечение епилепсия (миоклонични, тонично-клонични пристъпи). МРТ на глава показва мозъчна атрофия, забавена миелинизация [1, 3-5]. Установени са гастроинтестинални проблеми (хранене със сонда, ГЕРБ, ХСМ, гастроентерити), лицев дизморфизъм (ретрогнатия, големи уши) и скелетни нарушения (дизплазия и дислокации на тазобедрената става).

Описани са 25 различни варианти на гена, 14 мисенс, 5 нонсенс, 3 варианта с промяна на рамката на четене, 2 делеции

и 1 интронен сплайс сайт вариант. Най-често докладвания вариант е ин-фрейм делеция (с.989-991del p.Thr330del), която се намира при 6 от 18 фамилии и при 8 от 30 пациенти [6]. Такава и сътр. наблюдават интерфамилната клинична хетерогенност при пациенти с един и същ генотип [1].

Понастоящем няма етиологично лечение.

Материали и методи

Авторите представят 2 субса: Момче на 12 години (пробанг) и момиче на 1 година и 10 месеца, пациенти на Медико-гентален център „Медица“, София (Фигура 1). Използвани са следните методи:

- Клинични;
- Психологични методи (скрининг тест на детското развитие Denver II, Developmental profile 3 тест, САВ (Clinical assessment of behavior) тест);
- Радиологични методи: МРТ на глава;
- Неврофизиологични методи: ЕЕГ;
- Отоневрологични методи: отоакустични емисии;
- Алергологични методи: специфични IgE антитела;
- Ендокринологични методи: хормонален анализ;
- Микроскопско, химично, имунологично и микробиологично изследване на фекална маса;
- Пълно геномно секвениране на пробанга;
- Сегрегационен анализ на семейството (по Sanger et al.) и генетичен метаболитен скрининг панел.

Геномна ДНК на децата и техните родители е била екстрахирана от пълна кръв получено е информирано съгласие за провеждане на изследванията.



Фигура 1. Пациенти с EHLMRS

Таблица 1. Клинични симптоми на двамата пациенти

Известни клинични симптоми в литературата при пациенти с мутации на SPATA 5 ген	Пациент 1	Пациент 2
Пол	М	Ж
Фамилна анамнеза	+	+
Кръвно родство на родителите	-	-
Бременност/раждане	Ранна токсикоза/нормално	SC/седалищно предлежание
Дебют в кърмаческия период	+	+
Микроцефалия	-	+
Глухота	-	+ (при раждането)
Умствено изоставане	+	+
Аутизъм	+	-
Мускулен тонус	+	-
Аксиална хипотония	+	+
Хиперрефлексия	+	-
Епилепсия	-	-
ЕЕГ	Абнормна	Нормална
MPT на глава	+	-
Мозъчна атрофия	+	Не е правен MPT
Хипоплазия на корпус калозум	+	-
Забавена миелинизация	-	-
Очни симптоми	-	-
		Интермитираща хетеротропия
ГЕРБ	-	-
ХСМ	-	-
Гастроентерит	+	+
Ортопедични симптоми	-	-
Дизплазия на тазобедрената става	-	-
Дислокация на тазобедрената става	-	-
Лицев дизморфизъм	-	-
Ретрогнатия	-	-
Големи уши	-	-

Резултати

Клиничните симптоми на пациентите са показани на таблица 1. Пълното геномно секвениране на пациент 1 показва наличие на два хетерозиготни мисенс варианта на SPATA5 гена с майчин и бащин произход: с.554G>A (NM_145207.2) (p.Gly185Glu) and с.1831C>T (NM_145207.2) (p.Pro611Ser), класифицирани според Richards et al. като варианти с неясно значение (Фигура 2). Резултатите от сегрегационния анализ на пациент 2 показват носителство на същите SPATA5 варианти. Като допълнителна находка съобщаваме за идентифициран нов вариант с.1389C>G (NM_015025.2) с неясно значение на MYT1L гена с майчино унаследяване.

Резултатите от генетичния метаболитен скрининг панел са показани на таблица 2.

Дискусия

Авторите представят два клинични случая с мутации на SPATA5 гена, които до настоящия момент не са описани в българската медицинска литература. Началото на заболяването е в кърмаческия период, подобно на описаните в литературата [1, 3].

При двата докладвани случая има известна клинична хетерогенност, докладвана от Тапака et al. [1]. Клиничните симптоми при пробанда, подобно на посочените в литературата показват тежка умствена изостаналост с недоразвита реч, алалия. Установява се палеоцеребеларен синдром с локомоторна атаксия, аксиална хипотония и периферна хипертония със спастицитет. При втория сибс се установява мускулна хипотония и задръжка в нервно-

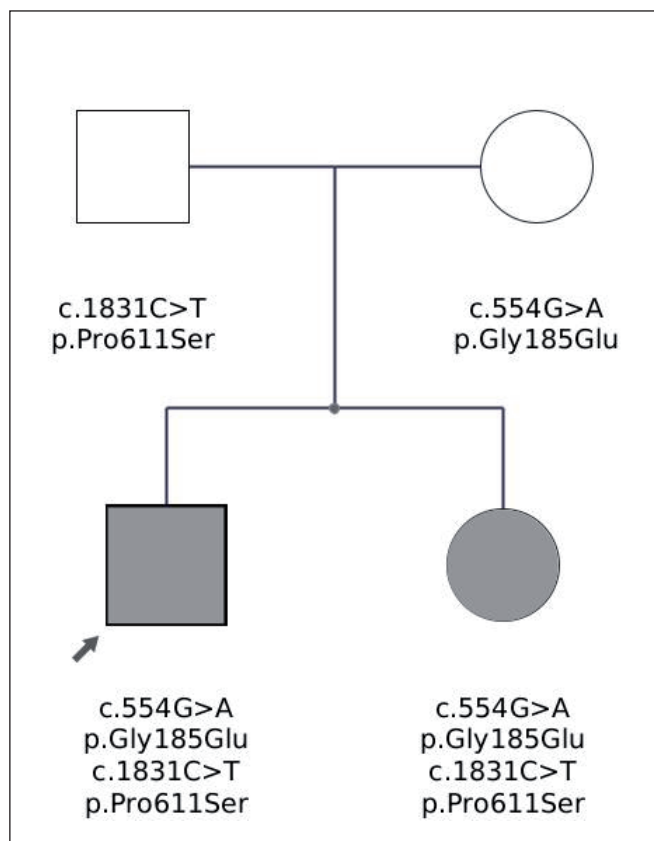
Таблица 2. Резултати от генетичен метаболитен скрининг

Ген	Вариант	Пациент 1	Пациент 2	Предразположение
COMT	c.472G>A	G/G	G/G	Повишено разграждане на допамин и катехоламини
TPH1	c.803+221C>A	A/A	A/A	Намален синтез на серотонин
MAOA	c.891G>T	G	G/T	Риск за акумулация на токсични субстанции
SLC6A4	5-HTTLPR	L/S	L/S	Забавен транспорт на серотонин
ACAT	c.579+159G>A	G/A	G/A	Намален енергиен синтез
NBPF3	c.134-3113C>T	C/T	C/T	Ниски нива на активен витамин B6
MTHFR	c.677C>T	C/T	T/T	Намалена метилация
MTHFR	c.1298A>C	A/C	A/A	Намалена метилация
MTRR	c.66A>G	A/G	A/G	Повишени нива на хомоцистеин, ниски нива на вит. B12
VDR	c.2T>C	T/C	T/C	Повишен риск за дефицит на Vit.D
BHMT	c.716G>A	G/A	G/A	Риск за нарушения в метилационния цикъл
SHMT	c.1420C>T	C/T	C/T	Риск за нарушения в метилационния цикъл
AHCU	c.889-179C>T	C/T	C/T	Риск за нарушения в метилационния цикъл
AHCU	c.112C>T	C/C	C/C	Риск за нарушения в метилационния цикъл
CBS	c.699C>T	T/T	C/T	Риск за нисък синтез на глутатион, серин и дефицит на Vit.B6 и повишена концентрация на амоняк и сулфитни йони
GPX1	c.599C>T	T/T	T/T	Намален антиоксидантен капацитет
SOD2	c.47T>C	T/C	T/C	
NAT2	g.18415371G>A	A/A	G/A	
PEMT	c.568G>A	A/A	A/A	Повишен риск за холинов дефицит

психическото развитие. Авторите потвърждават находката от абнормен ЕЕГ запис при първия субс, докладван в 73% от засегнатите индивиди [1,3]. МРТ на глава показва фронтална или перисилвиева мозъчна атрофия, което корелира с данните в литературата [3]. При вторият субс се установяват също

познати симптоми като микроцефалия и интермитираща хетеротропия [1, 6-7].

Значителен научен интерес представляват резултатите от неврометаболитните изследвания, които показват тенденция за усилена деградация на допамин, намалена синтеза



Фигура 2. Сегрегационен анализ на SPATA5 варианти

и транспорт на серотонин, холин, намалена метилация, намален антиоксидантен капацитет и витаминен недостиг, с което могат да бъдат обяснени аутистичните черти в поведението при пробанда. При неговата сестра, с установено подобно генетично предразположение, която остава под клинично наблюдение, все още не са регистрирани подобни симптоми. Необходими са допълнителни наблюдения и изследвания за асоциацията на аутизма с дефицит на SPATA5, въпреки че този симптом е вече докладван при пациенти с EHLMRS.

Авторите не установяват невросензорна загуба на слуха, установена при 77%, с изключение на изолирана находка на негативен тест от отоакустичните емисии, проведена при раждането на втория сибс, която не се потвърждава при контролни изследвания.

Установеният вариант c.554G>A (NM_145207.2 (p.Gly185Glu)) с майчин произход е бил съобщен в двойно хетерозиготно състояние при пациенти с микроцефалия, умствено изоставане, двустранна глухота и рефрактерна на лечение миоклонична епилепсия, което доказва нейната патогенност [4]. Вторият вариант c.1831C>T (NM_145207.2 (p.Pro611Ser)), с бащин произход, все още не е докладван в двойно хетерозиготно състояние. Същият се предлага като нов причиняващ заболяване мисенс вариант на SPATA5 гена. Находката от нисък холин във фекалната проба, корелира с данните от неврометаболичните изследвания за наличие на

PEMT c.568G>A генотип, показващ риск за холинов дефицит.

Резултатите от проведените неврометаболични изследвания бяха в основата на индивидуализираната за всеки пациент терапевтична програма и са от съществено значение за прогнозата на втория сибс. Приложени бяха хранителни добавки, съдържащи мултивитаминови, метилирани вит. B12 и фолиева киселина, панкреатични ензими, биоактивен ензимен концентрат, произведен по патентован метод на каскадна ферментация за стимулиране на енергийния синтез, сублингвален глутатион, фосфатидилхолин, пребиотици и пробиотици, безлактозна диета. Проведени бяха две костномозъчни трансплантации при пробанда. Наблюдението на клиничните случаи продължава.

Заклучение

Авторите описват първите два клинични случая в нашата литература с EHLMRS, идентифицирани благодарение на пълно геномно секвениране. Необходими са наблюдения и от други автори, за да бъде доказана патогенността на мисенс варианта c.1831C>T на SPATA5 гена. Биалелните варианти на SPATA5 гена, засягащи митохондриите, трябва да бъдат търсени при пациенти с невродегенеративни заболявания клиничната картина на които наподобява митохондриална болест. Препоръчва се при подобни комплексни клинични случаи индивидуализиран терапевтичен подход, базиран на проведените неврометаболични изследвания.

Благодарности

Проучването е подкрепено от Фондацията HelpKarma и доброволни дарения от граждани и организации.

Библиография

1. Tanaka AJ, Cho MT, Millan F, et al. Mutations in SPATA5 Are Associated with Microcephaly, Intellectual Disability, Seizures, and Hearing Loss. *Am J Hum Genet.* 2015 Sep 3;97(3):457-64.
2. Liu Y, Black J, Kiesel N, et al. SPFA, a new AAA-protein specific to early spermatogenesis and malignant conversion. *Oncogene.* 2000; 19:1579-88.
3. Abou Jamra R, Wohlfart S, Zweier M, et al. Homozygosity mapping in 64 Syrian consanguineous families with non-specific intellectual disability reveals 11 novel loci and high heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:1161-6.
4. Puusepp S, Kovacs-Nagy R, Alhaddad B, et al. Compound heterozygous SPATA5 variants in four families and functional studies of SPATA5 deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2018;26 (3):407-419.
5. Rauch A, Wiczorek D, Graf E, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet.* 2012; 380:1674-82.
6. Buchert R, Nesbitt AI, Tawamie H, et al. SPATA5 mutations cause a distinct autosomal recessive phenotype of intellectual disability, hypotonia and hearing loss. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11:130
7. Kurata H, Terashima H, Nakashima M, et al. Characterization of SPATA5-related encephalopathy in early childhood. *Clin Genet.* 2016;90:437-44.