



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3-4 / 2022 г.

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

Случай на Вероятен Синдром на Joubert (мутации в *CEP 120* ген) с атипично протичане

Антони Божков¹, Илияна Пачева^{2,3}, Иглика Соткова^{2,3},
Маргарита Панова^{2,3}, Елена Тимова³, Тихомир Тодоров⁴

¹ Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински
факултет, Медицински университет – Пловдив

³ Клиника по Педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

⁴ Лаборатория „Геника“, София

A case of probable Joubert syndrome (mutations in *CEP 120* gene) with an atypical course

Antoni Bozhkov¹, Iliana Pacheva^{2,3}, Iglia Sotkova^{2,3},
Margarita Panova^{2,3}, Elena Timova³, Tihomir Todorov⁴

¹ Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

² Department of Pediatrics and Medical Genetics, Faculty of Medicine,
Medical University of Plovdiv

³ Clinic of Pediatrics, University Hospital “St. George”, Plovdiv

⁴ Genika Laboratory, Sofia

Резюме

Синдромът на Joubert (JS) е рядко автозомно-рецесивно заболяване, което се характеризира с вродена цилиопатия, обуславяща церебро-ретино-рениален фенотип. Клинично се представя с атаксия, хипотония и изоставане в невро-психическото развитие и един от следните симптоми: неонатални респираторни нарушения, неправилни очни движения, включващи нистагъм и ололомоторна апраксия. „Белег на моларен зъб“ на КТ или МРТ е характерна находка за JS. До момента в литературата са описани повече от 40 гена, които водят до JS.

Представя се случай на момче на 3 години и 8 месеца от нормално протекла бременност, недоносно, страдащо от перинатална асфиксия. Има долохоцефална конфигурация на главата и дискретни дисморфични черти. На 1 г. и 10 м. дебютират епилептичните пристъпи – един при фебрилитет и още четири в афебрилно състояние, някои до епилептичен статус. Момчето е с лека мускулна хипотония, дискоординационен синдром, изоставане в НПР с аутистични прояви и епилепсия. Фамилно обременен с гърчове в детска възраст. Без данни за малформация от проведената МРТ на главен мозък. Метаболитен скрининг установява завишен пролин. След проведено цялостно екзомно секвениране се открива двойна хетерозиготна мутация в *CEP 120* гена и вероятно се подозира JS.

Случаят представлява интерес заради рядката причина за вероятен JS, без характерна МРТ находка. Изоставането в НПР с аутистични прояви и епилепсия са водещи и нов клиничен спектър на билелна мутация в *CEP 120* гена би могла да се добави в литературата. Цялостното екзомно секвениране при случаи с изоставане в НПР е важно за установяване на редки генетични диагнози и разширяване на фенотипния спектър на съответното заболяване, а също дава възможност за прогноза и за насочено проследяване на пациента.

Ключови думи: вероятен синдром на Joubert, атипично протичане, неврологична симптоматика

Кореспонденция:

Антони Божков
e-mail: antony_bojcov@abv.bg

Abstract

Joubert syndrome (JS) is a rare autosomal-recessive disease, which is characterized by congenital ciliopathy and presented with cerebellar-retinal-renal phenotype, clinical manifestations with ataxia, hypotonia, neuro-developmental delay and one of the following symptoms: neonatal respiratory failure, abnormal eye movements, including nystagmus, oculomotor apraxia. Molar tooth sign (MTS) appearance on brain CT or MRI is a basic finding in JS. By now more than 40 genes are described in the literature as responsible for JS.

We present a case of a boy aged 3 years and 8 months from a normal pregnancy, born preterm, suffered from perinatal asphyxia. He had dolichocephaly and discreet dysmorphic features. At 1 year and 10 months epileptic seizures debuted – one in case of fever and other 4 with afebrile, some to status epilepticus. The boy is with mild muscle hypotonia, discoordination syndrome, retardation in neuropsychological development with autistic manifestations and epilepsy. Family history of seizures in childhood. No evidence of malformation from performed brain MRI. Metabolic screening revealed elevated proline. After whole exome sequencing, double heterozygous mutations of *CEP 120* gene were found and probable JS was suspected.

The case is of interest because of the rare cause of probable JS without typical MRI finding of the disease. Retardation in neuropsychological development with autistic manifestations and epilepsy are leading and a new clinical spectrum of biallelic mutations in *CEP 120* gene could be introduced in the literature. Whole exome sequencing in case of neuropsychological retardation is important for establishing rare genetic disorders and expanding the phenotypic spectrum of the genetic diseases, and also enables prognosis and targeted follow-up of the patient.

Keywords: probable Joubert syndrome, atypical manifestations, neurological symptoms

Correspondence:

Mr. Antoni Bozhkov
e-mail: antony_bojcov@abv.bg

Въведение

Синдромът на Joubert (JS) е рядко автосомно рецесивно заболяване [1-2]. Дължи се на мутации в различни гени – до момента докладвани над 40 гена [3-6]. Характеризира се с атаксия, мускулна хипотония, изоставане в нервно-психическото развитие (НПР) и една от следните характеристики: респираторни нарушения в неонаталния период, абнормни очни движения, включващи нистагъм и окуломоторна апраксия [7]. При този генетичен синдром е нарушена функцията на цилиите на клетките, имащи значение за клетъчното взаимодействие и сигнализация [8]. Много характерна е образната КТ/ МРТ находката – „белег на моларен зъб“ в резултат на Вермисна хипоплазия и аномално развитие на мозъчния ствол [9]. При част от пациентите има бъбречно, чернодробно засягане, очни промени като ретинална дегенерация и скелетни аномалии [10].

Представя се случай на момче на 3 години и 8 месеца с доказан генетично JS, вследствие мутация в *CEP 120* ген, който е отговорен за по-малко от 1% от случаите на JS. Диагнозата е поставена на възраст 3 години и 1 месец чрез цялостно екзомно секвениране.

Представяне на клиничния случай

Анамнеза

Касае се за дете на възраст 3 години и 8 месеца. Родено от първа нормално протекла бременност, по оперативен механизъм в 32 г. с., с тегло 2250 гр. Бил на изкуствена белодробна вентилация за 5 дни и в кувъз в продължение на 10 дни. Имунизирано по календар. С изоставане в НПР: проходил на 18 м. в., все още с тромава походка. На 2 г. в.

произнасял 2-3 гуми, рядко изпълнявал команди. Все още не е проговорил. Не контактува добре с връстниците си. Има епизоди с хиперпнея, които с възрастта станали по-редки.

На 1 г. 10 м. възраст при фебрилитет 39,2 0 прави първи епилептичен пристъп с отклоняване на погледа нагоре, изпъване на тялото, клонични потрепвания с леви крайници и периорална цианоза. Хоспитализиран в детска клиника. Установена долхоцефална конфигурация на главата. С дискретна дисморфия, по-къс врат. Данни за лекостепенна мускулна хипотония и забавена груба и фина моторика. Непостоянен хоризонтален нистагъм. Леко изоставане в НПР с налични аутистични прояви като недобър очен контакт, липса на адекватна комуникация, някои стереотипни игри. КОР – 51 при ADOS-6. На 1 г. 11м. в. с нов подобен пристъп, без фебрилитет. Първоначална ЕЕГ – в норма, повторна ЕЕГ – леки възбудни промени задномозъчно повече в ляво. Проведени изследвания за етиологично уточняване: ЯМР на главен мозък на 1 г. 11 м. – липсва малформация на ЦНС (Фигура 1); Chromoseq – не са установени хромозомни микроабрации; метаболитен скрининг – установен завишен пролин от аминокиселинен профил, нормални органични киселини. Започнато лечение с валпроат. На 2 г. 7 м. в. с генерализиран тонично-клоничен гърч. На 3 г. в. в хода на инфекция с фебрилитет по време на сън направил вторично генерализиран епилептичен пристъп до епилептичен статус, продължил около 40 мин. Прибавен леветирацетам и редуциран валпроат заради предполагаема хиперпролинемия. При достигане на субтерапевтично серумно ниво на валпроат е с рецидив на епилептичните пристъпи. Проведено цялостно екзомно секвениране – откриване на два хетерозиготни варианта на в *CEP120* гена (Таблица 1).



Фигура 1. МРТ на главен мозък: FLAIR секвенция – не се илюстрира типичния образ на „моларен зъб“

Завишени отново валпроат и леветирацетам. Постигнат 8-месечен период без епилептични пристъпи. Провежда занимания с логопед, психолог и специален педагог. В динамика – преодоляна мускулна хипотония, но се задържа тромава походка на широка основа, нарушен баланс на тялото: при смяна на посоки – залитане. Задържащо се изоставане в ННР, най-изразено в говорното развитие. Проследени очни дъна и абдоминална ехография – б.о.

Изследвания

Таблица 1. Резултати от ДНК анализ

Ген	Вариант (UCSC, hg19)	Промяна на ниво транскрипт	Промяна на ниво аминокиселини	Тип на варианта	Зиготност
<i>CEP120</i>	Chr.5:g.122758670A>C	NM_153223.3: c.23T>G	p.Leu8Trp	Missense вариант	Хетерозигот (бащин произход)
<i>CEP120</i>	Chr.5:g.122700222G>C	NM_153223.3: c.2548C>G	p.Arg850Gly	Missense вариант	Хетерозигот (майчин произход)

Обсъждане

Касае се за дете на 3 г. в., от нормална бременност, родено преждевременно, с първа степен недоносеност, преживяло перинатална асфиксия, с долихоцефалия и дискретна дисморфия, лека мускулна хипотония с дискоординационен синдром, изоставане в ННР с аутистични черти и епилептичен синдром. Първоначално обсъждана диагноза развитийна епилептична енцефалопатия за етиологично уточняване, на която са провеждани генетични изследвания – сhtomoseq и цялостно екзомно секвениране, чрез които е достигната генетична диагноза билалелни мутации в *CEP120*, каквито има много малко описани в литературата (до края на 2020 г. 9 пациенти от 9 фамилии) със значителна фенотипна вариабилност (случай с JS, с Йеюнна торакална асфиктична дистрофия, Мескел синдром, оро-фациален-дигитален синдром) [3-6]. Нашият случай няма нито една от тези типични клинични прояви, но най-много се доближава до JS по неврологична симптоматика, но без типична образна МРТ находка, която е ключ към диагнозата на този синдром [9]; липса на скелетни аномалии, ретинални и бъбречни прояви, които може да се срещат при JS. Епилепсията при нашия случай е също рядко описвана при JS и не е типична за синдрома, но е описвана при различни генетични варианти с прости, комплексни парциални, първично генерализирани тонично-клонични и абсанси, включително с начало в неонаталния период. Възможна друга причина за епилепсията при нашия пациент е понесената хипоксично-исхемична енцефалопатия, а не да е свързана с генетичния синдром,

но липсата на епилептиформени промени в ЕЕГ прави по-малка тази вероятност. Водеща симптоматика при нашия случай е изоставането в ННР с нарушение в поведението с аутистични прояви, а не атаксията и окуломоторната апраксия. Изложеното по-горе дава основание да се обсъжда нова фенотипна изява на билалелни *CEP120* мутации: асоцииран интелектуален дефицит с епилепсия без да влиза в групите описани досега синдроми при нарушения в този ген.

Заклучение

JS е наследствена цилиопатия, свързана с мутации в повече от 40 гена, чиито фенотип ще продължи да се обогатява с описание на нови случаи. Някои от гените, отговорни за JS като например *CEP120*, могат да имат голямо фенотипно разнообразие с по-леко клинично протичане, без типична образна находка. Всеки нов случай обогатява генотип-фенотипната корелация на съответния генетичен синдром. Нашият случай прибавя нова фенотипна изява на генетичен дефект в *CEP120* гена и дава основание билалелни *CEP120* мутации да бъдат посочени като причина за асоцииран интелектуален дефицит с епилепсия, неописвано до момента в литературата. Генетичната диагноза е важна за прогноза, проследяване и пренатална диагностика при следваща бременност.

Библиография

1. Parisi MA, Doherty D, Chance PF et al. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). Eur J Hum Genet. 2007 May;15(5):511-21.
2. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. Neurology. 1969 Sep;19(9):813-25.
3. Gana S, Serpieri V, Valente EM. Genotype-phenotype correlates in Joubert syndrome: A review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2022 Mar;190(1):72-88.
4. Bachmann-Gagescu R, Ishak GE, Dempsey JC et al. Genotype-phenotype correlation in CC2D2A-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. J Med Genet. 2012 Feb;49(2):126-37.
5. Barroso-Gil M, Olinger E, Ramsbottom SA et al. Update of genetic variants in CEP120 and CC2D2A-With an emphasis on genotype-phenotype

- correlations, tissue specific transcripts and exploring mutation specific exon skipping therapies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Dec;9(12):e1603.
6. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis.* 2019 Jul 4;4(1-2):25-49.
 7. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol.* 1999 Sep;14(9):583-90; discussion 590-1.
 8. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017 Sep;18(9):533-547.
 9. Rehman IU, Bett Z, Husen Y, et al. The 'molar tooth sign' in Joubert syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2009 Dec;59(12):851-3.
 10. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet.* 2015 Aug;52(8):514-22.