



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2017 г.

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

Клиничен случай на новородено момиче с Ichthyosis congenita, резултат от мутация в ALOX12B гена

Катя Ковачева¹, Зорница Камбурова¹, Тихомир Тодоров², Албена Тодорова²,
Виктория Атанасова³, Невена Пеикова³, Ивана Станков¹, Ваня Петрова¹

¹ Сектор „Медицинска генетика“, Медицински университет – Плевен,
Плевен

² ГМДЛ „Геника“, София

³ Отделение по Неонатология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен

Резюме

Понятието Автозомно рецесивна вродена ихтиоза (АРВИ) се отнася за група от редки заболявания на кератинизацията, класифицирани като несиндромна форма на ихтиоза. Тази група е изключително хетерогенна, както клинично, така и генетично (открити са девет гена, асоцииращи с АРВИ). Най-често АРВИ се извява клинично при раждане под формата на Colloidium baby, с честота 1:50000 до 1:100000 раждания за Европа. Постнатални усложнения и смърт се описват съответно в 40% и 11% от случаите на тази форма. За българската популация липсват публикувани данни относно честотата и мутационния спектър на АРВИ.

Представяме случай на новородено момиче с Colloidium baby. Бебето е родено преждевременно (в 36-37 г.с.) с опъната, лъскава кожа и малформативни стигми: ектропион, малки лошо моделирани уши, къса шия, брахидактилия с недоразвити нокти. Кожният статус показва типична за вродената ихтиоза еволюция: десквамация на повърхностния слой на едри ламели с подлежаща ранима кожа, образуване на дълбоки, сълязаци рагади, с лимфна течност. В следващите дни, във връзка с развит стафилококов сепсис, състоянието на новороденото се влошава и то експира на 5-ия ден след раждане.

Поради бързия ход на усложненията, завършили с летален изход при детето, не е взет биологичен материал за генетична диагностика. Молекулярно-генетичният анализ при майката, започнал с директно секвениране на TGM1 гена (с най-голям дял по литературни данни в етиологията на АРВИ), не установи генетични дефекти. Изследването на следващия по честота ген - ALOX12B, показва наличие на мутация с.1562A>G (в хетерозиготно състояние). Същият молекулен дефект се потвърди и при бащата. Поставянето на точна клинична и генетична диагноза при случаи на вродена ихтиоза дава възможност за навременна и адекватна генетична консултация и ефективна профилактика (пренатална диагностика) на заболяването в засегнатите семейства.

Представеният от нас случай ще допринесе за обогатяване на знанията относно честота и генетичния спектър на вродената ихтиоза в българската популация.

Ключови думи: вродена ихтиоза, Ichthyosis congenita, Colloidium baby, ALOX12B

Clinical case of a newborn girl with Ichthyosis congenital – result of a mutation in ALOX12B gene

Katya Kovacheva¹, Zornitsa Kamburova¹, Tihomir Todorov², Albena Todorova², Victoria Atanasova³, Nevena Peikova³, Ivana Stankov¹, Vania Petrova

¹ Section of Medical Genetics, Medical University of Pleven, Pleven

² GMDL „Genika“, Sofia

³ Division of Neonatology, UMHAT “Dr. Georgi Stranski”, Pleven

Abstract

Autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) is a group of non-syndromic disorders of keratinization that is characterized with clinical and genetic heterogeneity. The main skin phenotypes are Lamellar Ichthyosis, Congenital Ichthyosiform Erythroderma and Harlequin Ichthyosis. Genetic analysis has implicated nine genes involved in the etiology. Most of the patients with ARCI are born enveloped in a collodium membrane (Collodium baby) and the incidence of this phenotype is between 1:50000 to 1:100000 for the European population. Collodium baby is usually associated with a premature delivery, increased perinatal morbidity (40%) and mortality (10%). Concerning Bulgarian population, there is no published data about the incidence of this disorder and the common mutations.

We report a case of a female baby with the phenotype of Colloidium baby. The neonate (born in 36-37 g.w.) was covered by a translucent parchment like membrane. She also had dysmorphic features: ectropion, small wrinkled ears, short neck, brachydactyly with hypoplastic nails. The skin status showed typical for the disorder evolution: desquamation of the surface that revealed erythroderma. In the next few days the baby was getting worse and died at the 5-th day after birth due to Staphylococcal sepsis.

The genetic material from neonate had not been obtained, because of the complications and early death. The parents had been genetically tested. The analysis of mother started with the sequencing of TGM1 gene (the most common gene involved in the etiology of ARCI) did not reveal genetic defects. The following analysis of ALOX12B gene detected c.1562A>G (in heterozygous state) and the same mutation was confirmed in the father.

The achievement of a precise clinical and genetic diagnosis in cases with ARCI gives better opportunity for adequate genetic counseling of the affected families and effective prevention (prenatal diagnosis) of the disease.

The reported case of Colloidium baby will contribute to enrichment of the knowledge about incidence and genetic spectrum of congenital ichthyosis in Bulgarian population.

Keywords: Ichthyosis congenita, Colloidium baby, ALOX12B

Кореспонденция:

Доц. г-р Катя Ковачева, гм
e-mail: katiakovach@gmail.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Katya Kovacheva, MD, PhD
e-mail: katiakovach@gmail.com

Въведение

Вродените ихтиози (ВИ) са група Менделираци заболявания, с различен тип на унаследяване, които се характеризират с нарушена бариерна функция на кожата и абнормна десквамация. Вродената ихтиоза е клинично и генетично хетерогенна група от заболявания с обща честота 1:200 000 за Европа [1].

Последният консенсус, относно класификацията на Ихтиозата, разграничава 2 основни форми на заболяването: несиндромни форми, които се характеризират само с кожни прояви и синдромни форми, при които има симптоми и от други органи и системи [1]. Сред несиндромните форми се разграничават 4 групи: чести ихтиози, автозомно рецесивни вродени ихтиози (АРВИ), кератинопатични ихтиози и други рядко срещани се ихтиози.

АРВИ от своя страна също е хетерогенна група, характеризираща се с различна степен на десквамация и еритема, дължаща се на абнормална кератинизация. Диагноза на АРВИ се поставя на базата на кожните изменения при раждането и в ранното детство [1, 2]. Клиничният спектър на АРВИ включва: Lamellar Ichthyosis (LI), Congenital Ichthyosiform Erythroderma (CIE) и Harlequin Ichthyosis (AI). АРВИ е клинично и генетично хетерогенна група заболявания. Първоначално се е смятало, че LI и CIE са различни заболявания, но има описани пациенти с междинен фенотип, освен това двете състояния могат да бъдат причинени от мутации в един и същи ген. В допълнение, една и съща мутация дори в рамките на едно семейство може да доведе до различен фенотип [1].

Досега са известни девет гена, които асоциират с този тип ВИ – TGM1, ALOXE3, ALOX12B, ABCA12, CYP4F22, CERS3, PNPLA1, LIPN and NIPAL4 (ICHTHYIN) [3,4].

TGM1 е локализиран в 14q11.2 хромозомата и има 15 екзона. Мутациите в този ген водят до Ламеларна ихтиоза (LI) и малък процент от случаите на Вродена ихтиозоформена еритродермия (CIE).

ALOX12B, ALOXE3 – локализирани са в 17p13.1, притежават подобна структура и съдържат по 15 екзона. Кодират съответно липооксигеназа-12 и липооксигеназа-3. Те имат ключова роля във формирането на епидермалната бариера и липидния метаболизъм. Двата гена са идентифицирани за първи път през 2002 г.[5]. Досега се установени повече от 30 мутации в ALOX12B гена и около 10 - в ALOXE3. Генетичните дефекти в тези гени са отговорни за 14-17% от случаите на АРВИ и водят предимно до CIE.

NIPAL4- локализиран е в 5q33 и е познат като ихтин ген. Дефектът в този ген води до клинична картина на CIE или LI.

CYP4F22-локализиран в 19p13.12. Мутациите в FLJ39501 и CYP4F22 са идентифицирани в пациенти с LI.

Имат 12 екзона и кодират цитохром P450 (фамилия 4, суб-фамилия F, полипептид-2 -CYP4F22).

ABCA12 генът се намира в 2q34. През 2003 г. е докладван като отговорен за някои случаи на ламеларна ихтиоза. Този ген е известен като кератиноцитен липиден транспортер и загубата на функцията на този ген води до дефектен транспорт на липиди в кератиноцитите. Мутациите в този ген са отговорни за най-тежката форма на вродената ихтиоза - Harlequin ichthyosis.

Най-често АРВИ се изяснява клинично при раждане под формата на Collodion baby /CB/. Децата се раждат с мембрана приличаща на целуфан, т.нар. колоидна мембрана, която постепенно отпада в рамките на първите седмици след раждането и се открива конкретния фенотип – най-често като LI или CIE. Честотата на CB е от 1:50 000 до 1:100 000 раждания. В около 45% от всички случаи на CB се описват усложнения в неонаталния период, а в около 11% – се отбелязва повишена смъртност, в първите няколко седмици от живота [4].

Представяме клиничен случай на новородено дете с фенотип на Collodion baby (CB), резултат от мутация в ALOX12B гена, доказана при родителите в хетерозиготно състояние.

Клиничен случай

Касае се за случай на новородено момиче, от не-кръвнородствен брак на 19-годишна майка и 35-годишен баща. Детето е родено преждевременно, по оперативен механизъм, поради сегалищно предлежание. Ранната кардиопулмонална адаптация протекла нормално. Антропометричните параметри при раждане съответстват на степента на незрялост: тегло – 2690гр., ръст – 44см., обиколка на глава – 34,5см. При раждането са налице опъната, лъскава кожа и малформативни стигми: ектропион, малки лошо моделирани уши, къса шия, брахидактилия с недоразвити нокти. След консултация с дерматолог е поставена диагноза Collodion baby, Ichthyosis lamellaris congenita.

В следващите дни, състоянието на детето постепенно се влошава. Кожният статус в динамика показва типична за ВИ еволюция: десквамация на повърхностния слой на едри ламели, с подлежаща ранима кожа, образуване на дълбоки разгади, сълзящи с лимфна течност. От параклиниката е налице левкоцитоза с олевяване, изолиран е златист стафилокок от кожен секрет. От 5-ия постнатален ден се отбелязва прогресиращо влошаване в общото състояние, с развитие на клиника на фугурянтен стафилококов сепсис, усложнен с дисеминирана интравазална коагулация. Детето отказва храна, повръща жълти материци, влошава се дихателната функция, появява се склередем. От параклиниката: регистрира се депресия на трите кръвни реда и вираж

на С-реактивния протеин. Спрямо е ентралното хранене и към терапевтичния план са включени антикоагуланти, биопродукти, актуализирана антибиотична терапия. Детето е интубирано и поставено на апаратна вентилация. Състоянието на детето остава тежко, кърви обилно от стомах и бял дроб и въпреки пълния обем на реанимационни действия то екзитура на 5-ия ден след раждането. Предвид бързия ход на усложненията завършили с летален изход, при пациента не е взет биологичен материал за генетична диагностика на заболяването.

При поставена клинична диагноза Вродена несиндромна ихтиоза, с оглед осигуряване на адекватна профилактика при следващи бременности на семейство, е предприета молекулярна диагностика на родителите и търсене на генетичния дефект довел до това състояние. Молекулярно-генетичният анализ започва с изследване за носителство при майката. Секвенираха се кодиращите участъци и екзон-интронните граници на TGM1 гена (с най-голяма честота в етиологията на АРВИ, по литературни данни за други популации). Не бяха открити генетични дефекти. Анализът продължи със секвениране на ALOX12B гена - втория по честота засегнат ген при АРВИ. Получените генетични резултати показаха наличие на мутация в ALOX12B гена: с.1562A>G, р.Тур521Сус (в хетерозиготно състояние). При последващото генетично изследване на бащата се доказва хетерозиготно носителство на същия генетичен дефект.

Генетичният анализ на родителите доказва, че и двамата са хетерозиготни носители на един и същ молекулярния дефект в гена ALOX12B: патологичния вариант с.1562A>G, р.Тур521Сус – missense мутация (замяна на G с A на 1562 място в полинуклеотидната верига), водещо до замяна на тирозина с цистеин на 521 място в полипептидната верига.

На семейството беше проведена медико-генетична консултация, като с оглед високия генетичен риск 25% за болно дете, бяха дадени препоръки за провеждане на пренатална диагностика при следващи бременности.

Обсъждане

Терминът „collodion baby“ е използван за първи път от Hallorau и Watelet през 1884 г. за да опишат новородени деца с пергаментно-подобна мембрана покриваща цялото тяло. Колоидната мембрана в литературата е описана, като вродена преходна кератинизираща обвивка. Тя обикновено е блестяща, опъната и силно затегната, което предизвиква различни усложнения като ектропиум, еклабиум, псевдо-контрактури на крайниците, водещи до ограничаване на техните движения. Хрущялът на ушите и носа е недоразвит. Колоидната мембрана води до нарушено сукане / поради еклабиума/, ограничена дихателна функция и до хипо-

или хипертермия. Мембраната е нееластична и движенията предизвикват рагади, като след 2-4 седмици тя се излющва на големи ламели. Много често усложнения са вторичните инфекции, вследствие на нарушена цялост на кожата [6,7].

В представения от нас случай, детето се ражда преждевременно в 36-37 г.с. с типичния за „collodion baby“ фенотип (обвито в колоидна мембрана), като екзитура пет дни след раждането, поради развития фугроантен стафилококов сепсис, усложен с дисеминирана интравазална коагулация. Това е в съответствие с литературните данни [7], според които състоянието на СВ, най-често води до преждевременно раждане, увеличена перинатална заболяемост и смъртност. Неонатални усложнения се описват в 45% от случаите на СВ и включват: увеличени загуби на транспидермална вода (7 пъти повече отколкото при нормален статус на кожата), температурна нестабилност, хипотермия, дехидратация с хипертермия, хипохидроза, кожни и системни инфекции, ектропион, кератит, запушване на външния слухов канал. Тези усложнения определят и рисковете за смърт в първите седмици от живота (11% от случаите).

АРВИ е не само клинично, но и генетично хетерогенна група от заболявания. Досега са открити девет гена, мутации в които асоциират с това заболяване.

По литературни данни [3,8], мутации в TGM1 са отговорни за 34%-55% от всички случаи на АРВИ и 90% от тежките случаи АРВИ. Мутации в ALOX гените са отговорни за около 17% от случаите на АРВИ и основно се асоциират с CIE или с междинни CIE/LI фенотип

В проучване на Fischer et al., в кохорта от 520 независими семейства с АРВИ от Френската популация, при директно секвениране на 6 гена за АРВИ са идентифицирани мутации в 78% от изследваните пациенти: 32% в ген TGM1, 16% в NIPAL4, 12% в ALOX12B, 8% в CYP4F22, 5% в ABCA12, и 5% в ALOXE3 [3].

За българската популация, не разполагаме с данни относно честотата и спектъра на мутациите в гените, водещи до АРВИ. В нашия случай, поради невъзможност за генетичен анализ на болното дете, предприехме търсене на генетичния дефект при родителите. Изхождайки от литературни данните за най-често засегнатите гени при АРВИ, нашият подход за молекулярна диагностика започна със секвениране на TGM1 гена, като след отрицателния резултат се премина към изследване на ALOX12B. При двамата родители се доказва носителство на един и същ молекулен дефект в този ген. Във връзка с това, чрез генеалогичен анализ беше отхвърлено кръвно-родство между тях, както и възможност за проява на „ефект на родоначалника“ (поради произход на двамата от селища с различно географско положение).

В рамките на осъществената медико-генетична консултация, родителите бяха информирани за високия риск от 25% за повторяемост на заболяването при последващо родените деца, както и за възможността за предаване на патологичния генетичен вариант (под формата на здраво носителство) в поколението, с вероятност от 50%. Така, откритият генетичен дефект в родителите дава възможност за успешна профилактика на това тежко заболяване в конкретното семейство, чрез извършване на пренатална диагностика по време на следващите бременности.

Заклучение

Collodion baby е една от най-тежките форми на изява на ВИ, с висок риск за усложнения и смъртност в неонаталния период. Представеният от нас клиничен случай на СВ, резултат от мутация в ALOX12B гена, обогатява знанията за честотата и молекулярно-генетичния спектър на ВИ в България.

Библиография

1. Rodríguez-Pazos L, M. Ginarte, A. Vega et al. Ictiosis congénitas autosómicas recesivas. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:270-84.
2. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardou C, Bodemer, C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:607-41
3. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2009;129:1319-1321.
4. Suresh I, Jyotsna AS, Katyal M et al. Jaundice in a baby with self-improving collodion ichthyosis and ALOX12B mutation- a challenging scenario. *Int J Res Dermatol* 2015;1:28-31.
5. Krebsová A, Küster W, Lestringant GG et al. Identification, by homozygosity mapping, of a novel locus for autosomal recessive congenital ichthyosis on chromosome 17p, and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2001;69:216-22.
6. Hassan MK, Saha AK, Begum P et al. A Case Report on Congenital Ichthyosis - Collodion Baby. *Faridpur Med. Coll. J.* 2016;11(1):00-00
7. Srivastava P, Srivastava A, Srivastava P et al. Congenital Ichthyosis - Collodion Baby Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016;10(6):SJ01-SJ02
8. Muruz6bal RS, Irurzun AL, Bayona IY et al. Bebū colodiyn autorresolutivo: nueva mutaciyn en elgen ALOX12B. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:433-435.