

NESCAV синдром: клиничен случай

Славяна Янева Стайкова^{1^}, Мая Атанасоска^{1,2^},
Спасимир Шишиньов¹, Любомир Балабански¹, Даниела
Мирчева¹, Ирена Брадинова^{1,3}, Радослава Вържарова^{1,4}

¹ ГМДЛ „CellGenetics“, София

² Катедра по генетика, Биологически факултет, Софийски
университет „Св. Климент Охридски“

³ СБАЛАГ „Майчин дом“, НГЛ, София

⁴ Катедра по Биология, медицинска генетика и микробиология,
Медицински факултет, Софийски университет
„Св. Климент Охридски“

[^] Споделен първи автор

Резюме

Въведение: NESCAV синдром (невродегенерация и спастичност със или без церебеларна атрофия или кортикално зрително увреждане) е автозомно-доминантно невродегенеративно разстройство, характеризиращо се с изоставане в развитието, прогресивна спастичност и поведенчески аномалии. Допълнително при заболяването може да се наблюдава оптична атрофия, аксонална периферна невропатия, гърчове, дисавтономия, атаксия и дистония.

Материал и методи: Представен е клиничен случай – момиче на три години с двустранна атрофия на зрителните нерви и изоставане в развитието с неуточнена етиология. За целта на изследването ДНК беше изолирана от кръвна проба. Извършено беше цялостно геномно секвениране (WGS) и таргетен биоинформатичен анализ на 3313 гена, асоциирани с очни и неврологични заболявания. Допълнително при пациентката беше извършен скрининг за наличие на варианти с очаквана загуба на функция (pLoF) в целия геном.

Резултати: При пациентката беше установен един патогенен вариант в хетерозиготно състояние в гена *KIF1A* (NM_001244008.2:c.760C>T, p.Arg254Trp, rs879253888), асоцииран с NESCAV синдром, който обяснява клиничния фенотип.

Дискусия: NESCAV синдром се проявява фенотипно при наличие на един патогенен алел на гена *KIF1A* в хетерозиготно състояние, независимо от пола на индивида. Клиничният фенотип при пациентката, както и фактът, че и двамата родители нямат изява на заболяването, предполагат, че патогенният вариант е възникнал *de novo*. Изясняването на генетичната диагноза на пациента дава възможност за коректна медико-генетична консултация на семейството и планиране на подходящи мерки за терапия на заболяването.

Ключови думи: NESCAV синдром, *KIF1A* ген, цялостно геномно секвениране, изоставане в развитието, оптична атрофия

Кореспонденция:

Славяна Янева Стайкова, бф
e-mail: sanniya_yan@hotmail.com

NESCAV syndrome: a clinical case

Slavyana Yaneva Staykova^{1^}, Maya Atanasoska^{1,2^},
Spasimir Shishinyov¹, Lyubomir Balabanski¹, Daniela Mircheva¹,
Irena Bradinova^{1,3}, Radoslava Vazharova^{1,3}

¹ CellGenetics Medical Genetic Laboratory, Sofia

² Sofia University “St. Kliment Ohridski”, Faculty of Biology,
Department of Genetics

³ UHOГ “Maichin dom”, National Genetics Laboratory, Sofia

⁴ Sofia University “St. Kliment Ohridski”, Faculty of Medicine,
Department of Biology, Medical Genetics and Microbiology

[^] Co-first Authors

Abstract

Introduction: NESCAV syndrome (Neurodegeneration and spasticity with or without cerebellar atrophy or cortical visual impairment) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder characterized by developmental delay, progressive spasticity and behavioural abnormalities. Additional features may include cortical visual impairment, often associated with optic atrophy, axonal peripheral neuropathy, seizures, dysautonomia, ataxia, and dystonia.

Material and methods: We report on a girl of age three years and two months, referred for genetic analysis based on clinical phenotype involving bilateral optic nerve atrophy in both eyes and developmental delay. For the purpose of the study, DNA was isolated from a blood sample. Whole-genome sequencing (WGS) and targeted bioinformatic analysis of 3313 genes associated with ocular and neurological disorders were performed. Additionally, the patient was screened for genome-wide predicted loss-of-function (pLoF) variants.

Results: One pathogenic heterozygous variant in the *KIF1A* gene was identified (NM_001244008.2:c.760C>T, p.Arg254Trp, rs879253888), associated with NESCAV syndrome, which is relevant to the patient's primary indication for testing.

Discussion: Phenotypic manifestation of NESCAV syndrome occurs in the presence of one pathogenic variant in the *KIF1A* gene in heterozygous state, regardless of the individual's sex. The patient's clinical phenotype and the fact that both parents are unaffected by the disorder suggest that the pathogenic variant has occurred *de novo*. Clarification of the patient's genetic diagnosis enables for precise medical genetic counseling of the family and allows for appropriate decision-making on disease management.

Keywords: NESCAV syndrome, *KIF1A* gene, whole-genome sequencing, developmental delay, optic atrophy

Correspondence:

Ms. Slavyana Yaneva Staykova, PhD
e-mail: sanniya_yan@hotmail.com

Въведение

Кинезин-свързаните протеини (KIFs) представляват голямо суперсемејство от микротубуло-зависими белтъци, участващи в множество специфични двигателни процеси като транспорт на мембранни везикули, органели, протеинови комплекси и иРНК. По този начин KIFs играят важни роли в процесите на митоза, мейоза и аксонален транспорт. Белтъкът KIF1A (Kinesin family member 1A), кодиран от *KIF1A* гена, принадлежи към семейството на кинезин-3 протеините. KIF1A е неврон-специфичен антерограден моторен белтък, съставен от N-терминален моторен домейн с АТФаза активност и свързващи микротубулите домейни, който транспортира мембранни органели по протежение на аксоналните микротубули [1].

Патогенни варианти в *KIF1A* нарушават способността на белтъка да транспортира синаптични везикули, съдържащи синаптофизин и синаптотагмин, което води до четири различни неврологични заболявания: (i) наследствена сензорна невропатия тип IIC (HSNIIC, MIM # 614213); (ii) автозомно рецесивна спастична параплегия тип 30 (SPG30, MIM # 610357); (iii) автозомно доминантна спастична параплегия тип 30 (SPG30, MIM # 610357); и iv) невродегенерация и спастичност със или без церебеларна атрофия или кортикално зрително увреждане (NESCAV синдром, MIM # 614255). Към ноември 2022 в медицинската литература са описани не повече от петстотин клинични случая на индивиди, засегнати от заболявания, причинени от патогенни варианти в *KIF1A*.

NESCAV синдромът, преди познат като автозомно доминантно умствено изоставане тип 9, се причинява от *de novo* патогенни предимно missense варианти в гена *KIF1A* [2-4]. Представява невродегенеративно разстройство с изява в ранна детска възраст. Клиничните характеристики включват умерено до тежко интелектуално увреждане, езиково и двигателно забавяне, поведенчески проблеми, хипотония, спастична паразеза, хиперрефлексия, постнатална микроцефалия и периферна невропатия. Ядрено-магнитният резонанс показва атрофия на зрителния нерв и различна степен на атрофия на мозъка, като най-силно е засегнат малкият мозък [5].

Материал и методи

Касае се за момиче на три години и два месеца, насочено за генетичен анализ по повод диагноза „Двустранна атрофия на зрителните нерви“ и изоставане в развитието с неуточнена етиология. ДНК беше изолирана от кръвна проба, взета от пациентката. Извършено беше цялостно геномно секвениране (установяване на последователността на бази в ДНК) по технологията DNBSAQ на секвенатор от ново поколение BGISEQ-500 (BGI, Hong Kong). При биоинформатична

обработка от генерираните данни бяха извлечени и анализирани целите последователности на 3313 гена, асоциирани с очни и неврологични заболявания. Допълнително при пациентката беше извършен скрининг за наличие на варианти с очаквана загуба на функция (pLoF) в целия геном. Всички координати на генетични варианти бяха изписани съгласно картирането по версия GRCh37/hg19 на човешкия референтен геном.

Постигнати бяха следните характеристики на секвенирането: общ размер на таргетните райони: 41.67Mb; средна дълбочина на покритие: 46.18X; дял от генома с дълбочина на секвенирането $\geq 10X$: 98.81%. Всички варианти бяха описани по номенклатурата на HGVS (v. 20.05) и бяха класифицирани според клиничната си значимост по препоръките на ACMG-AMP след консултация с различни бази данни [6].

Получените ДНК последователности бяха сравнени с публикувани последователности на контроли (известни като референтни последователности). В резултат на този анализ беше съставен списък на откритите варианти. Използвани бяха следните бази данни за търсене на информация за вариантите и полиморфизмите: Human Gene Mutation Database (HGMD), dbSNP Short Genetic Variations, OMIM, NHLBI Exome Sequencing Project (ESP), Exome Variant Server, The Genome Aggregation Database (gnomAD), ClinVar.

Резултати

В настоящото изследване се касае за момиче на три години и два месеца, родено от първа патологична бременност (интраутеринна ретардация на плода) в 37 г.с. с тегло 2170 гр., ръст 43 см, обиколка на глава 31 см. Детето постъпва в болница за първи път на две години и четири месеца със забавяне в моторното развитие, изговаря единични гуми и осъществява единичен зрителен контакт, фиксира и следи забавено. Заема активен седеж с редуцирана тораколумбална кифоза и лека флексия на долни крайници в коленните стави. Ходи странично, на лице е тазова флексия. Мускулен тонус – повишен за антигравитационна мускулатура на долните крайници при изразена обща хипотония.

Детето е преглеждано многократно от редица офталмолози, като му е поставена диагноза „Двустранна атрофия на зрителните нерви на двете очи“. Проведен е ЯМР на глава и орбити – без патологични промени. Поради изоставане в двигателното развитие детето е консултирано с детски невролог, който поставя диагноза „Детска церебрална парализа“.

През 2022 г. по преценка на лекуващите лекари е проведен таргетен анализ на 314 гена, асоциирани с ретинална дистрофия, както и анализ на митохондриалния геном (Blueprint Genetics), при който не са установени патогенни варианти, обясняващи клиниката при пациентката.

Поради липса на находки от предходните генетични изследвания се пристъпи към цялостно геномно секвениране. След консултация с редица бази данни за таргетен биоинформатичен анализ бяха подбрани 3313 гени, асоциирани с очни и неврологични заболявания. Беше установен един патогенен missense вариант в хетерозиготно състояние в гена *KIF1A* (NM_001244008.2:c.760C>T, NP_001230937.1:p.Arg254Trp, rs879253888), асоцииран с NESCAV синдром (Таблица 1 и Фигура 1).

Обсъждане

Генът *KIF1A* за пръв път е асоцииран със заболяване през 2011 г., когато Hamdan et al. предполагат, че *de novo* мутации в синаптичните гени обясняват важна част от случаите на спорадично несиндромно интелектуално увреждане (NSID) [9]. Те секвенират 197 гена, кодиращи глутаматни рецептори, при 95 спорадични случаи на пациенти, диагностицирани с NSID. В резултат на проучването е идентифициран един пациент с *de novo* патогенен вариант в гена *KIF1A* (T99M; 601255.0004). Пациентът е от женски пол, на възраст 3

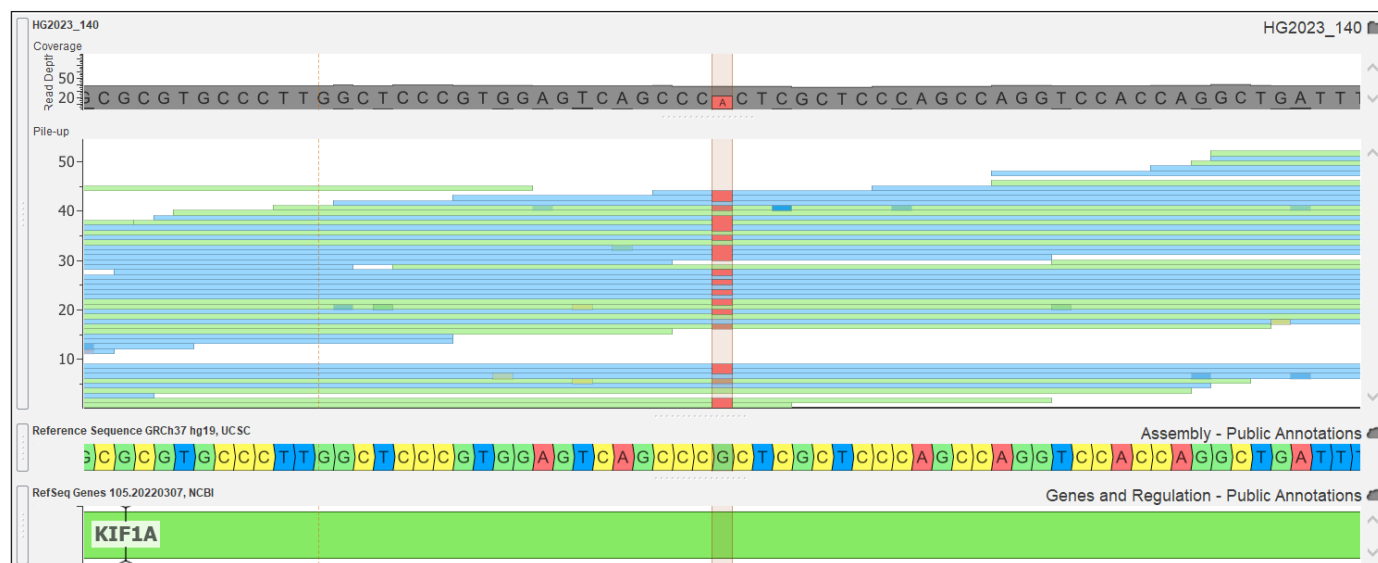
години и 5 месеца с тежка умствена изостаналост, аксиална хипотония с периферна спастичност и лека атрофия на вермиалната област на малкия мозък при ЯМР на мозъка; без данни за епилепсия.

През 2014 г. Okamoto et al. докладват 8-годишно момче с NESCAV синдром в резултат на *de novo* хетерозиготна T99M мутация в *KIF1A* гена. Детето манифестира с аксиална хипотония, периферна спастичност и глобално изоставане в развитието със силно нарушено интелектуално развитие и липса на реч [3]. На 4-годишна възраст момчето развива генерализирани припадъци. Допълнителни симптоми включват оптична атрофия и нистагъм. Образното изследване на мозъка показва уголемени вентрикули, хипоплазия на corpus callosum, тънка хипофизна жлеза и атрофичен церебеларен вермис. Това е първият пациент с NESCAV синдром, при когото се установява зрително засягане.

Впоследствие Estmaeeli Nieh et al., 2015 и Ohba et al., 2015 съобщават за общо 11 неродствени пациенти с *de novo* възникнали патогенни варианти, причиняващи NESCAV синдром, като при всички индивиди се наблюдава

Таблица 1. Описание на идентифицирания патогенен вариант в гена *KIF1A* при пациентката

Ген	Наименования на варианта по HGVS	Функционално последствие	rs ID (dbSNP)	Популационна честота (gnomAD Exomes v2.1.1.)	Генотип	Класификация по ACMG	Отговаря на следните критерии по ACMG [6]
<i>KIF1A</i>	NM_001244008.2:c.760C>T NP_001230937.1:p.Arg254Trp	missense	rs879253888	0	хетерозигот	патогенен вариант	PS3, PS4_Moderate, PM1, PM2, PM5, PP2, PP3 и PP5



Фигура 1. Визуализация на патогенния вариант *KIF1A*:c.760C>T, p.Arg254Trp. Замяната е отбелязана в червено

зрително засягане, най-често оптична атрофия, нистагъм, хиперметропичен астигматизъм и окуломоторна апраксия [8, 10].

През 2016 г. Hotchkiss et al. докладват NESCAV синдром при 2 неблизкороствени момчета на възраст 15 и 6 години. При децата се наблюдава ранна аксиална хипотония, глобално изоставане в развитието със забавена реч и оптична атрофия [11]. При 15-годишното дете се развиват генерализирани тонично-клонични припадъци през пубертета, докато при другия пациент не са докладвани гърчове.

Van Beusichem et al., 2020 съобщават за двама пациенти на 18 и 15 години с изоставане в развитието още от ранна детска възраст, затруднено придвижване и интелектуален дефицит [12]. Образното изследване на мозъка показва атрофия на малкия мозък само при единия пациент.

Към момента в гена *KIF1A* са описани 1951 генетични варианта (UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome & PubMed): 104 патогенни, 74 вероятно патогенни, 1073 варианти с неясна клинична значимост, 666 вероятно бенигнени и 34 бенигнени. Missense вариантите съставляват 70,79% от всички патогенни и вероятно патогенни варианти. Установено е, че NESCAV синдромът се причинява от *de novo* патогенни предимно missense варианти в моторния домейн (kinesin motor) на гена *KIF1A*. Тези мутации нарушават способността на *KIF1A* белтъка да транспортира синаптични везикули, съдържащи синаптофизин и синаптотагмин, което води до разнообразна неврологична симптоматика.

Понастоящем в базата данни ClinVar са докладвани 212 болестотворни варианта в *KIF1A* гена – 108 вероятно патогенни и 104 патогенни. Болшинството от патогенните варианти представляват еднонуклеотидни замени (n=157). Четирнадесет missense мутации водят до поява на преждевременен стоп кодон. Описани са 24 делеции/инсерции на един или повече нуклеотида и 17 варианта, засягащи екзон-интронните граници (12 сплайс донорни и 5 сплайс акцепторни варианта).

NESCAV синдромът (NESCAVS) се характеризира с широка фенотипна вариабилност, както и прогресивен характер на заболяването. Клиничният фенотип на пробанда, описан в настоящия доклад, включва цялостно изоставане в развитието, забавена реч, хипотония, затруднена подвижност и оптична атрофия, което напълно съответства с очакваната клиника при пациенти с NESCAV синдром. Това, което отличава нашия клиничен случай от болшинството досега докладвани индивиди със заболяването, е липсата на находки при ЯМР – към настоящия момент при пробанда не се наблюдават прогресивна церебеларна атрофия и изтъняване на corpus callosum. Макар и по-рядко, в научната литература са описвани и пациенти без мозъчни аномалии [12]. Не може да се изключи и възможността липсата на такъв тип находки

при изследваното лице да се дължи на ранната възраст на диагностициране на болестта, както и на фенотипната вариабилност, характерна за NESCAV синдрома.

Заклучение

Представеният доклад подчертава важното място, което заема цялостното геномно секвениране при диагностиката на комплексни случаи с неврологична симптоматика и припокриваща се фенотипна изява. Понастоящем описаният клиничен случай на NESCAV синдром е първият докладван и генетично доказан случай на това рядко заболяване в България.

Точната и навременна диагноза не само гарантира, че засегнатите от NESCAV синдром индивиди и техните семейства са наясно с потенциалните усложнения в резултат от състоянието, но може да спомогне за планиране на подходящи мерки за терапия на заболяването. Ранната рехабилитация на пациенти с NESCAVS може да преготврати влошаване на симптомите и да подобри хода на заболяването.

Библиография

1. Riviere JB, Ramalingam S, Lavastre V, et al. *KIF1A*, an axonal transporter of synaptic vesicles, is mutated in hereditary sensory and autonomic neuropathy type 2. *Am J Hum Genet.* 2011;89(2):219-30.
2. Tomaselli PJ, Rossor AM, Horga A, et al. A *de novo* dominant mutation in *KIF1A* associated with axonal neuropathy, spasticity and autism spectrum disorder. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22(4):460-3.
3. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, et al. *KIF1A* mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet.* 2014;59(11):639-41.
4. Langlois S, Tarailo-Graovac M, Sayson B, et al. *De novo* dominant variants affecting the motor domain of *KIF1A* are a cause of PEHO syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6):949-53.
5. Nemani T, Steel D, Kaliakatsos M, et al. *KIF1A*-related disorders in children: A wide spectrum of central and peripheral nervous system involvement. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25(2):117-24.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
7. Boyle L, Rao L, Kaur S, et al. Genotype and defects in microtubule-based motility correlate with clinical severity in *KIF1A*-associated neurological disorder. *HGG Adv.* 2021;2(2).
8. Ohba C, Haginoya K, Osaka H, et al. *De novo* *KIF1A* mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance. *J Hum Genet.* 2015;60(12):739-42.
9. Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, et al. Excess of *de novo* deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2011;88(3):306-16.
10. Esmaeeli Nieh S, Madou MR, Sirajuddin M, et al. *De novo* mutations in *KIF1A* cause progressive encephalopathy and brain atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2(6):623-35.
11. Hotchkiss L, Donkervoort S, Leach ME, et al. Novel *De Novo* Mutations in *KIF1A* as a Cause of Hereditary Spastic Paraplegia With Progressive Central Nervous System Involvement. *J Child Neurol.* 2016;31(9):1114-9.
12. Van Beusichem AE, Nicolai J, Verhoeven J, et al. Mobility Characteristics of Children with Spastic Paraplegia Due to a Mutation in the *KIF1A* Gene. *Neuropediatrics.* 2020;51(2):146-53.