

Martsolfov syndróm – tretí prípad v rodine

MUDr. Klaudia Demová, PhD.¹, MUDr. Simona Záležáková¹, MUDr. Ivica Róžová², MUDr. Peter Križan, CSc.²

¹Neonatologická klinika, FNŠP Nové Zámky

²Ambulancia lekárskej genetiky, Nemocnica Malacky

Martsolfov syndróm (MARTS1) je veľmi zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie, ktoré môže byť spôsobené bialelickými patogénnymi variantmi (mutáciami) v géne kódujúcom nekatalytickú podjednotku proteínu aktivujúceho GTPázu RAB3 (RAB3GAP2; OMIM: 609275) na chromozóme 1q41. Predkladáme kazuistiku nášho pacienta z rodiny, v ktorej sa vyskytli 3 prípady tohto syndrómu.

Kľúčové slová: Martsolfov syndróm, MARTS1, hypogonadizmus, katarakta, novorodenec

Martsolf syndrome – the third case in the family

Martsolf syndrome (MARTS1) is a very rare autosomal recessive disorder that can be caused by a biallelic pathogenic variants (mutations) in the gene encoding the non-catalytic subunit of the GTPase-activating protein RAB3 (RAB3GAP2; OMIM: 609275) on chromosome 1q41. We present the case report of our patient from a family in which 3 cases of this syndrome occurred.

Key words: Martsolf syndrome, MARTS1, hypogonadism, cataract, newborn

Pediatr. prax, 2024;25(3):120-122

Úvod

Prezentovaná kazuistika hranične nezrelého novorodenca má za cieľ zdôrazniť dôležitosť hodnotenia novorodenca s kraniofaciálnym dysmorfizmom, kataraktou a hypogonadizmom pre možnú genetickú záťaž, najmä v rodinách s príbuzenským manželstvom medzi rodičmi dieťaťa a pozitívnu rodinnou anamnézou. Martsolfov syndróm je zriedkavé autozomálne recesívne ochorenie charakterizované mikrocefáliou, mentálnou retardáciou, kataraktou a hypogonadizmom. Nešpecifické znaky Martsolfovho syndrómu veľmi komplikujú jeho diagnostiku. Napodobňuje okrem vrodenej infekcie TORCH aj ďalšie stavy, ktoré je potrebné vylúčiť.

Kazuistika

Prezentujeme hranične nezrelé dieťa z 1. rizikovej gravidity matky, ktorá bola hospitalizovaná pre hroziaci predčasný pôrod a hypoxiu plodu pri patologických prietokoch. Dieťa sa narodilo koncom panvovým v 34. týždni tehotnosti cisárskym rezom s pôrodnou hmotnosťou 2300 g (54. percentil a Z-skóre 0,11), dĺžkou 47 cm (82. percentil a Z-skóre 0,9) a obvodom hlavičky 32 cm (72. percentil a Z-skóre 0,58). Po vybavení vyžadovalo krátkodobé predýchanie vakom a maskou (bodovací systém podľa Apgarovej – 2/8/9 bodov). Parametre acidobázickej rovnováhy a hodnoty krvných plynov boli v norme.

Následná popôrodná adaptácia prebiehala primerane. Na základe klasifikácie podľa Fentonovej bolo dieťa ohodnotené ako eutrofické. Už pri narodení bol zjavný hypogonadizmus – mikropenis, retentio testis (obrázok 1), a faciálna dysmorfia – retrognácia, prominujúce čelo, širší koreň nosa (obrázok 2). Asymptomatická hypoglykémia bola korigovaná infúznou liečbou. Pre hyperbilirubinémiu na podklade nezrelosti dieťa vyžadovalo fototerapiu. U dieťaťa bol auskultačne zachytený systolický šelest na podklade atrioseptálneho defektu typu secundum detegovaného echokardiografickým vyšetrením. Ultrazvukový nález na mozgu bol veku primeraný, v chorioidálnych plexoch boli prítomné drobné cysty. V neurologickom obraze prevládala ľahká hypotónia kostrového svalstva. Pri skriningovom vyšetrení vrodenej katarakty bola u dieťaťa verifikovaná katarakta bilaterálne. V diagnostike sme sa zamerali predovšetkým na vylúčenie vrodenej infekcie TORCH ako novej príčiny prítomnej dysmorfie a katarakty. U dieťaťa boli prítomné prenesené protilátky od matky (TOXO – IgG, CMV – IgG, HSV – IgG a VZV – IgG). Dieťa bolo živé výlučne enterálne, spočiatku darcovským ženským mliekom, neskôr umelou mliečnou formulou, ktorú dobre tolerovalo, prospievalo na hmotnosti, pilo spontánne. Na 17. deň života bolo prepustené do domáceho prostredia a ambulantného sledovania.

Vzhľadom na somatofaciálnu dysmorfiiu, hypogonadizmus a kongenitálnu kataraktu bolo počas hospitalizácie vyjadrené podozrenie na genetické ochorenie. V spolupráci s ambulanciou lekárskej genetiky bolo indikované laboratórne vyšetrenie. Pri genetickom vyšetrení boli v prvom kroku metódou QF-PCR vo variante Complete u pacienta vylúčené aneuploidie chromozómov 21, 18 a 13 a potvrdené bolo mužské pohlavie. Podrobnou celogenómovou analýzou metódou Genome Screen neboli detegované žiadne chromozómové imbalancie (delécie/duplikácie).

Následne sme získali ďalšie informácie od príbuzných dieťaťa. Dve sestry v blízkom príbuzenstve pacienta (sestry pacientovho otca) mali rovnaké klinické znaky ako náš pacient (obrázok 3).

Z anamnestických údajov máme informáciu o ochorení dieťaťa narodeného v roku 2003, u ktorého bola diagnostikovaná kongenitálna katarakta, psychomotorická retardácia, diparetický syndróm, hypogonadizmus. Druhé dieťa, jej mladšia sestra, sa narodilo v roku 2004, v 36. t.g. spontánne záhlavím s pôrodnou hmotnosťou 1900 g (5. percentil) a dĺžkou 49 cm (80. percentil). V roku 2015 prekonalo febrilné kŕče, v roku 2018 bolo hospitalizované pre nepokoj pri akútnej pyelonefritíde. V zdravotnej dokumentácii zo spomínanej hospitalizácie bola ako vedľajšia diagnóza uvedená ťaž-

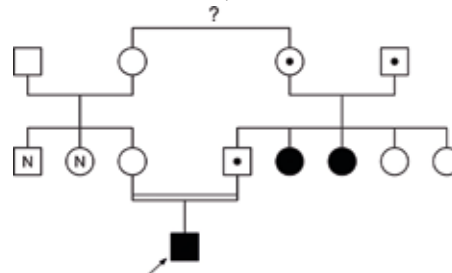
Obrázok 1. Náš pacient – fotodokumentácia



Obrázok 2. Náš pacient – fotodokumentácia



Obrázok 3. Rodokmeň pacienta



ká psychomotorická retardácia s kvadruparasticitou, rozvrat kostného metabolizmu s prítomnosťou patologických fraktúr a ťažká slabozrakosť na podklade atrofie zrakových nervov a afakie vľavo po operácii katarakty. Metódou masívneho paralelného sekvenovania (NGS, z angl. next generation sequencing) v roku 2015 bola u oboch sestier identifikovaná homozygotná forma mutácie v génoch COG8 a RAB3GAP2. Mutácia v géne COG8 vedie k veľmi vzácnnej forme glykozylačných porúch COG8-CDG. Kontrolným biochemickým skríningom u mladšieho dievčaťa bola glykozylačná porucha vylúčená. Konfirmačným vyšetrením v roku 2018 metódou priameho sekvenovania sa u dievčaťa potvrdil homozygotný stav variantu c.1040G>A (p. S347N) v géne RAB3GAP2. Segregačnou analýzou sa u oboch jej rodičov potvrdilo prenášačstvo tejto mutácie.

Doplnením anamnézy sme zároveň zistili, že rodičia nášho pacienta sú pravdepodobne v konsangvinnom vzťahu. Po získaní informácií pokračovalo genetické vyšetrenie cieleným sekvenovaním genomickej oblasti podľa Sangera, ktorým bol detegovaný rovnaký variant c.1040G>A (p.S347N) v géne RAB3GAP2 v homozygotnom stave. Ide o veľmi vzácny variant, ktorý sa podľa dostupných informácií v databázach vyskytol doposiaľ len v tejto rodine. Mutácie v géne RAB3GAP2 vedú k veľmi zriedkavému ochoreniu – Martsolfov syndróm 1 (OMIM 212720, ORPHA 1387). Genetický nález u postihnutých detí v opisanej rodine koreluje s klinickým obrazom Martsolfovho syndrómu.

Diskusia

Warburg Micro a Martsolfov syndróm sú zriedkavé klinicky a geneticky sa prekrývajúce poruchy spôsobené mu-

táciami v génoch RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB18 a TBC1D20 (1). Bialelické patogénne varianty v géne RAB3GAP2 spôsobujú Warburg Micro syndróm 2 (OMIM 614225) a Martsolfov syndróm 1 (OMIM 609275), charakterizované vrodenu kataraktou, intelektuálnym postihnutím a hypogonadizmom (2). Pri týchto poruchách existujú dôkazy o lokusovej heterogenite, nakoľko obidve ochorenia môžu byť spôsobené mutáciami vo viacerých kauzálnych génoch (3).

Warburg Micro syndróm je ťažká porucha charakterizovaná očnými (mikroftalmus, mikrorohovka, vrodená katarakta, optická atfia) neurovývojovými (mikrocefália, kortikálne gyrálne abnormality – polymikrogýria, hypoplázia corpus callosum, ťažká porucha učenia, spastická mozgová obrna) a endokrinnými abnormalitami (2, 4).

Martsolfov syndróm 1 je veľmi zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie spôsobené bialelickými patogénnymi variantmi v géne kódujúcom nekatalytickú podjednotku proteínu aktívujúceho GTPázu RAB3 (RAB3GAP2; OMIM: 609275) na chromozóme 1q41. Jeho prevalencia sa udáva < 1/1 000 000. Po prvýkrát tento syndróm prezentoval v roku 1978 Martsolf et al. Opisali rodinu, v ktorej 2 bratia mali ťažkú mentálnu retardáciu, sivý zákal, nízky vzrast, primárny hypogonadizmus a menšie digitálne a cefalické abnormality. Rodičia boli bratranec a sesternica poľsko-židovského pôvodu a mali 1 zdravú dcéru (5). Aj v prípade nášho pacienta bol prítomný príbuzenský vzťah otca dieťaťa k postihnutým dievčatám, ako aj príbuzenský vzťah rodičov dieťaťa.

Martsolfov syndróm má prekrývajúci sa, ale menej závažný fenotyp ako Warburg Micro syndróm. Pozorované abnormality oka sú podobné, ale bez

atrofie zrakového nervu a kortikálneho poškodenia zraku. Vedú teda k miernejšiemu funkčnému poškodeniu zraku. Mikrocefália a mentálne postihnutie sú tiež menej výrazné a progresívna spasticita môže byť obmedzená na dolné končatiny (6, 7, 8, 9, 10). Pri Martsolfovom syndróme je infantilná hypotónia nasledovaná predovšetkým pomaly progresujúcou spasticitou dolných končatín. Hypogonadizmus, ak je prítomný, sa prejavuje pri oboch syndrómoch, u mužov ako mikropenis a/alebo kryptorchizmus a u žien ako hypoplastické labia minora, hypoplázia klitorisu a malý introitus (11). V literatúre bolo doteraz opísaných menej ako 20 prípadov. Ochorenie sa typicky prejavuje kombináciou ťažkej mentálnej retardácie, kongenitálnej katarakty a hypogonadotropného hypogonadizmu (12). K ďalším príznakom okrem hypotalamo-hypofyzárnej insuficiencie môže patriť nízky vzrast, mikrocefália, brachycefália, mierna kraniofaciálna dysmorfia (krátke filtrum, mikrognácia, hypoplázia sánky, nízka zadná vlasová línia, veľké uši, hypertelorizmus), hypotónia, kardiomyopatia, úzke ruky a nohy, abnormality prstov a zvýšená laxita šliach, spastická diplegia, skolióza, abnormality bedrového kĺbu. Náš novorodenec mal známky somatofaciálnej dysmorfie, hypogonadizmus a kongenitálnu kataraktu. Podobné známky boli prítomné aj u dvoch dievčat, sestier otca dieťaťa. Martsolfov syndróm však napodobňuje okrem vrodenej infekcie TORCH aj ďalšie stavy, ktoré je potrebné vylúčiť – Warburg Micro syndróm, Smithov-Lemliho-Opitzov syndróm, CAMAK syndróm (katarakta, mikrocefália, artrogrypóza, kyfóza), CAMFAK syndróm (katarakta, mikrocefália, artrogrypóza, neprospevanie, kyfóza), COFS syndróm (cerebro-okulo-facio-skeletal), Cockaynov syndróm, Marinescov-Sjögrenov syndróm a iné (11,

13). Liečba ochorenia je symptomatická a podporná. Najideálnejší je multidisciplinárny prístup zahŕňajúci spoločnú starostlivosť lekárskeho špecialistov, ktorú koordinuje pediater. Dôležitou súčasťou efektívnej starostlivosti je aj psychosociálna podpora rodiny.

Záver

Nález variantu c.1040G>A (p.S347N) v géne RAB3GAP2 v homozygotnom stave u nášho pacienta bol kauzálny ku klinickému stavu dieťaťa. Dieťa ostáva v sledovaní v špecializovaných ambulanciách so zameraním na psychomotorický vývin. Liečba ochorenia je však vzhľadom na charakter vzniku len podporná a symptomatická.

Konflikt záujmov: Autori nie sú v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Abdel-Hamid MS, Abdel-Ghaffar SF, Ismail SR, et al. Micro and Martsolf syndromes in 34 new patients: Refining the phe-

notypic spectrum and further molecular insights. Clin Genet. 2020;98(5):445-456.

2. Borck G, Wunram H, Steiert A, et al. A homozygous RAB3GAP2 mutation causes Warburg Micro syndrome. Hum Genet. 2011;129(1):45-50.

3. Aligianis I, Eamonn RM. 'RAB3GAP1 and RAB3GAP2 and the Warburg Micro and Martsolf Syndromes', in Charles J Epstein, Robert P Erickson, and Anthony Wynshaw-Boris (eds). Inborn Errors Of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis (New York, NY, 2008; online ed. Oxford Academic, 31 Oct. 2023). Available from: <<https://doi.org/10.1093/oso/9780195306910.003.0146>>. Accessed 8 May, 2024.

4. Dursun F, Güven A, Morris-Rosendahl D. Warburg Micro syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(3-4):379-382.

5. Martsolf JT, Hunter AG, Haworth JC. Severe mental retardation, cataracts, short stature, and primary hypogonadism in two brothers. Am J Med Genet 1978;1(3):291-299.

6. Bora E, Cankaya T, Alpman A, et al. A new case of Martsolf syndrome. Genet Couns. 2007;18(1):71-75.

7. Ehara H, Utsunomiya Y, Ieshima A, et al. Martsolf syndrome in Japanese siblings. Am. J. Med. Genet. 2007;Part A(143A):973-978.

8. Hennekam RC, van de Meeberg AG, van Doorne JM, Dijkstra PF, Bijlsma JB. Martsolf syndrome in a brother and sister: clinical features and pattern of inheritance. Eur. J. Pediatr. 1988;147(5):539-543.

9. Sanchez JM, Barreiro C, Freilij H. Two brothers with Martsolf's syndrome. J. Med. Genet. 1985;22(4):308-310.

10. Handley M, Morris-Rosendahl D, Brown S, et al. Mutation Spectrum in RAB3GAP1, RAB3GAP2, and RAB18 and Genotype-Phenotype Correlations in Warburg Micro Syndrome and Martsolf Syndrome. Hum Mutat. 2013;34(5):686-696.

11. Handley M, Sheridan E. RAB18 Deficiency. 2018 Jan 4. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475670/>>.

12. Aligianis IA, Morgan NV, Mione M, et al. Mutation in Rab3 GTPase-activating protein (RAB3GAP) noncatalytic subunit in a kindred with Martsolf syndrome. Am. J. Hum. Genet. 2006;78(4):702-707.

13. Gupta N, Thakur S, Handley MT, Bokaria R, Saxena R, Kohli S. A genetic syndrome that mimics congenital TORCHinfection. Genetic Clinics. 2016;9(1):2-8. Available from: <https://www.iamg.in/genetic_clinics/full_text.php?id=195>.

MUDr. Klaudia Demová, PhD.

Neonatologická klinika, FNŠP
Nové Zámky
Slovenská 11 A, 940 34 Nové Zámky
klaudia.demova@nspnz.sk

