

## Zespół Perraulta – cechy kliniczne i podłoże genetyczne

### Perrault syndrome – clinical features and genetic background

Monika Oldak<sup>1,2EF</sup>, Piotr H. Skarżyński<sup>3,4,5EF</sup>

Wkład autorów:

- A Projekt badania
- B Gromadzenie danych
- C Analiza danych
- D Interpretacja danych
- E Przygotowanie pracy
- F Przegląd literatury
- G Gromadzenie funduszy

<sup>1</sup> Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Genetyki, Warszawa/Kajetany

<sup>2</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Biostruktury, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Warszawa

<sup>3</sup> Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Telemedycyny, Warszawa/Kajetany

<sup>4</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski, Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawa

<sup>5</sup> Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

#### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Zespół Perraulta to choroba genetycznie uwarunkowana, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się ona niedosłuchem zmysłowo-nerwowym występującym u osób obu płci oraz dysfunkcją jajników u kobiet z karyotypem 46,XX, a u niektórych pacjentów stwierdza się zaburzenia neurologiczne. Obecnie poznanych jest pięć genów *HSD17B4*, *HARS2*, *LARS2*, *CLPP* i *TWNK* (poprzednia nazwa *C10orf2*), których mutacje bialleliczne mogą prowadzić do powstania zespołu Perraulta.

**Cel pracy:** Przedstawienie aktualnej wiedzy na temat zespołu Perraulta.

**Materiał i metody:** Przegląd literatury dotyczącej zespołu Perraulta.

**Wyniki i wnioski:** Identyfikacja mutacji w obu allelach jednego z pięciu genów związanych z zespołem Perraulta potwierdza rozpoznanie kliniczne. U większości pacjentów nie udaje się zdefiniować molekularnie podłoża genetycznego tego zespołu, co wskazuje na jego dużą heterogenność genetyczną.

**Słowa kluczowe:** zespół Perraulta • niedosłuch • dysfunkcja jajników • gen • mutacja

#### Abstract

**Background:** Perrault syndrome is a genetically-determined disorder inherited in an autosomal recessive pattern. It is characterised by sensorineural hearing loss in individuals of both sexes, and ovarian dysfunction in women having a 46XX karyotype, and in some patients, neurological disorders are present. At present, biallelic mutations in five different genes *HSD17B4*, *HARS2*, *LARS2*, *CLPP* and *TWNK* (previous symbol *C10orf2*) are known to be causative for Perrault syndrome.

**Aim of the study:** Presentation of the current knowledge on Perrault syndrome.

**Material and methods:** Literature review of Perrault syndrome.

**Results and conclusions:** Identification of biallelic mutations in one of the five genes related to Perrault syndrome confirms the clinical diagnosis. In the majority of patients, the genetic basis of Perrault syndrome is not molecularly defined, which indicates its high genetic heterogeneity.

**Key words:** Perrault syndrome • hearing loss • ovarian dysfunction • gene • mutation

Adres autora: Monika Oldak, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Genetyki, ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: m.oldak@ifps.org.pl

Zgłoszono: 22.03.2017  
Zaakceptowano: 29.04.2017  
Opublikowano: 12.05.2017

**Tabela 1.** Cechy charakterystyczne zespołu Perraulta  
**Table 1.** Characteristic features of Perrault syndrome

Zespół Perraulta	Przebieg	Niedosłuch zmysłowo-nerwowy	Dysfunkcja jajników	Objawy neurologiczne	Podłoże genetyczne
typ 1	stabilny	+	+	–	<i>HSD17B, HARS2, LARS2, TWNK, CLPP</i>
typ 2	postępujący	+	+	+	<i>HSD17B, TWNK, CLPP</i>

### Charakterystyka kliniczna

Głównymi cechami zespołu Perraulta są niedosłuch, który występuje u osób płci męskiej i żeńskiej, i dysfunkcja gonad ograniczona wyłącznie do kobiet. U chorych mężczyzn nie opisywano zaburzeń płodności. Niedosłuch u pacjentów z zespołem Perraulta jest obustronny, zmysłowo-nerwowy, o różnym stopniu ubytku słuchu w zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów. Zwykle wystąpienie niedosłuchu w okresie prelingwalnym (niedosłuch wrodzony) wiąże się z głębokim ubytkiem słuchu, natomiast niedosłuch pojawiający się we wczesnym dzieciństwie jest umiarkowany i ma charakter postępujący. Początkowo zaburzenie słuchu dotyczy raczej niskich częstotliwości i krzywa w audiometrii tonalnej przybiera kształt wznoszący. Nie obserwuje się upośledzenia funkcji przedsionka [1].

Spektrum dysfunkcji jajników u kobiet z zespołem Perraulta obejmuje przedwczesne wygasanie czynności jajników i dysgenезję gonad. Przedwczesne wygasanie czynności jajników objawia się wtórnym brakiem miesiączki przed 40 rokiem życia, obniżonym stężeniem estrogenów i podwyższonym stężeniem hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy. Na drugim, skrajnym biegunie dysfunkcji jajników u pacjentek z zespołem Perraulta jest dysgenезja jajników – zaburzenie rozwojowe polegające na utracie komórek rozrodczych i otaczających je komórek warstwy ziarnistej i osłonki pęcherzyka. Jajniki są dysplastyczne, pasmowate albo nie można ich zobrazować, macica jest mała i hipoplastyczna. W surowicy obniżone jest stężenie estrogenów, które wtórnie prowadzi do wzrostu stężenia hormonów gonadotropowych: lutropowego (LH) i folikulotropowego (FSH), rozpoznawany jest hipogonadyzm hipergonadotropowy [2].

Zespół Perraulta po raz pierwszy został opisany w 1951 r. i znany jest również pod nazwami: dysgenезja jajników z głuchotą zmysłowo-nerwową albo dysgenезja gonad XX i głuchota (XX odnosi się do prawidłowego kariotypu pacjentów) [3]. Oprócz tych dwóch kardynalnych cech, u niektórych osób z zespołem Perraulta rozpoznawane są różne zaburzenia neurologiczne, świadczące prawdopodobnie o toczącym się procesie neurodegeneracyjnym, który może być efektem zaburzonej homeostazy mitochondriów lub peroksysomów. Należą do nich trudności w uczeniu się i opóźniony rozwój [4], ataksja mózdkowa [4–7], osłabienie mięśni kończyn dolnych, obwodowa neuropatia ruchowo-czuciowa [4,6–8], obniżone napięcie mięśniowe i odruchy, a także ograniczone ruchy gałek ocznych, oczopląs, porażenie mięśni gałkoruchowych. W roku 2004 Fiumara i wsp. [7] zaproponowali wyróżnienie typu I zespołu

Perraulta, który jest stabilny i pozbawiony objawów neurologicznych, i typu II z postępującym zajęciem układu nerwowego [9] (tabela 1).

### Diagnostyka różnicowa

W literaturze zespół Perraulta opisano dotychczas u nie więcej niż 100 pacjentów [10]. Nie są opracowane kryteria diagnostyczne, dlatego rozpoznanie zespołu Perraulta stawia się na podstawie: a) obecności niedosłuchu u mężczyzn i kobiet, b) obecności dysfunkcji jajników u kobiet z prawidłowym kariotypem żeńskim (46,XX) i c) wywiadu rodzinnego zgodnego z autosomalnym recesywnym tokiem dziedziczeniem choroby [2,11]. Niedosłuch jest pierwszym objawem zespołu Perraulta, dlatego oparte wyłącznie na cechach klinicznych rozpoznanie zespołu Perraulta w przypadku chłopców nie jest brane pod uwagę, o ile pacjent nie ma siostry z tym zespołem. W przypadku dziewczynek rozpoznanie zespołu Perraulta jest zwykle przesunięte w czasie do momentu wystąpienia opóźnionego dojrzewania płciowego, czyli wieku nastoletniego.

W diagnostyce różnicowej zespołu Perraulta należy wziąć pod uwagę przyczyny izolowanego niedosłuchu oraz dysfunkcji jajników, ale bez przeprowadzenia badań genetycznych ustalenie rozpoznania w tych przypadkach jest niezwykle trudne. Mutacje w ponad 90 różnych genach mogą prowadzić do rozwoju izolowanego niedosłuchu [12].

Bardzo ważne w diagnostyce różnicowej zespołu Perraulta jest wykluczenie zespołu Turnera i innych aberracji obejmujących chromosom X. Podstawą do tego jest wynik badania cytogenetycznego. Jedną z charakterystycznych cech zespołu Turnera jest dysgenезja gonad, prawie połowa pacjentek z zespołem Turnera ma niedosłuch, który typowo (inaczej niż w zespole Perraulta) dotyczy wysokich częstotliwości [13]. Podłoże genetyczne tzw. czystej dysgenезji gonad, czyli dysgenезji gonad z prawidłowym kariotypem, pozostaje nadal słabo poznane. U pacjentek identyfikowane są mutacje w genie *FSHR* (OMIM \*136435) [14], *BMP15* (OMIM \*300247) [15], *PSMC3IP*; (OMIM \*608665) [16] albo *MCM9* (OMIM \*610098) [17].

Pierwotna niewydolność jajników związana z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników jest również niezwykle heterogenna genetycznie. Poszukując jej przyczyn, należy uwzględnić możliwość obecności premutacji w genie *FMRI* (OMIM \*309550), którego mutacje prowadzą do zespołu łamliwego chromosomu X, jak również obecność mutacji w genach: *DIAPH2* (OMIM \*300108), *POF1B* (OMIM \*300603), *FOXL2* (OMIM \*605597), *BMP15* (OMIM \*300247), *NOBOX* (OMIM \*610934), *FIGLA*

(OMIM \*608697), *NR5A1* (OMIM +184757), *STAG3* (OMIM \*608489), *HFM1* (OMIM \*615684), *MCM8* (OMIM \*608187), *ERCC6* (OMIM \*609413) czy mutacji w genie *SYCE1* (OMIM\*611486). Pierwotna niewydolność jajników może być też konsekwencją zaburzenia procesu steroidogenezy – mutacja genu *CYP17A1* (OMIM \*609300). Do niewydolności jajników może dochodzić również w przebiegu chorób autoimmunologicznych [2].

### Uwarunkowanie genetyczne

Zespół Perraulta dziedziczy się jak cechę autosomalną recesywną. Potwierdzenie klinicznego rozpoznania zespołu Perraulta jest możliwe na podstawie znalezienia mutacji w obu allelach jednego z pięciu genów, tj. *HSD17B4*, *HARS2*, *CLPP*, *LARS2* albo *TWNK* odpowiedzialnych za rozwój tego zespołu [10,18,19]. Rodzice chorego dziecka są obligatoryjnymi nosicielami mutacji w genie odpowiedzialnym za powstanie zespołu Perraulta. U nich objawy choroby nie występują, ale ryzyko wystąpienia zespołu Perraulta u ich kolejnego potomstwa wynosi 25%. Zdrowe potomstwo osoby chorej, podobnie jak jej rodzice, jest również obligatoryjnym nosicielem mutacji powodującej zespół Perraulta. Jeżeli znana jest mutacja powodująca zespół Perraulta w danej rodzinie, to zalecane jest kaskadowe wykonywanie badań genetycznych w celu identyfikacji nosicieli mutacji u członków rodziny.

Udział różnych genów w patogenezie zespołu Perraulta wskazuje na jego dużą heterogenność genetyczną. Produkty genów powiązanych z zespołem Perraulta są aktywne w mitochondriach i peroksysomach, dlatego objawy tego zespołu, zwłaszcza komponenta neurologiczna, mogą przypominać chorobę mitochondrialną albo peroksysomalną. Na terenie peroksysomów aktywny jest produkt genu *HSD17B4* (OMIM \*601860), który pełni funkcję enzymu uczestniczącego w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych [20]. Produkty pozostałych czterech genów są aktywne w mitochondriach. Białko kodowane przez gen *HARS2* (OMIM\* 600783) jest enzymem niezbędnym do powstania histydylo-tRNA [21], a białko kodowane przez *LARS2* (OMIM \*604544) jest syntetazą leucylo-tRNA [12]. Kodowane przez gen *CLPP* (OMIM \*601119) białko jest elementem zależnym od ATP kompleksu proteolitycznego w mitochondriach [22]. Natomiast gen *TWNK* koduje białko Twinkle, mające aktywność prymazy i helikazy, które bierze udział w replikacji mitochondrialnego DNA [23].

### Piśmiennictwo:

1. Pierce SB, Gersak K, Michaelson-Cohen R, Walsh T, Lee MK, Malach D i wsp. Mutations in *LARS2*, encoding mitochondrial leucyl-tRNA synthetase, lead to premature ovarian failure and hearing loss in Perrault syndrome. *Am J Hum Genet*, 2013; 92: 614–20.
2. Newman WG, Friedman TB, Conway GS. Perrault Syndrome, 1993.
3. Perrault M, Klotz B, Housset E. [Two cases of Turner syndrome with deaf-mutism in two sisters]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*, 1951; 67: 79–84.
4. Jenkinson EM, Clayton-Smith J, Mehta S, Bennett C, Reardon W, Green A i wsp. Perrault syndrome: further evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol*, 2012; 259: 974–76.
5. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, Kawamura I. The Perrault syndrome: clinical report and review. *Am J Med Genet*, 1988; 31: 623–29.
6. Kobe C, Kracht LW, Timmermann L, Bachmann J, Schmidt MC. Perrault Syndrome with progressive nervous system involvement. *Clin Nucl Med*, 2008; 33: 922–24.
7. Fiumara A, Sorge G, Toscano A, Parano E, Pavone L, Opitz JM. Perrault syndrome: evidence for progressive nervous system involvement. *Am J Med Genet A*, 2004; 128A: 246–49.
8. Linssen WH, Van den Bent MJ, Brunner HG, Poels PJ. Deafness, sensory neuropathy, and ovarian dysgenesis: a new syndrome or a broader spectrum of Perrault syndrome? *Am J Med Genet*, 1994; 51: 81–82.

Uwagę zwraca fakt, że mutacje w jednym z wyżej wymienionych genów identyfikowane są tylko u około 1/3 badanych rodzin. W pozostałych rodzinach nie udaje się ustalić podłoża genetycznego choroby. Można to wiązać z obecnością mutacji w regionach tych pięciu genów, które rutynowo nie są analizowane, np. w sekwencjach regulatorowych, intronowych, albo z obecnością mutacji w innych genach dotychczas niepowiązanych z zespołem Perraulta, albo z niewłaściwym rozpoznaniem klinicznym.

### Podsumowanie

Pacjenci z podejrzeniem zespołu Perraulta powinni być konsultowani wielospecjalistycznie. Wynik badania audiologicznego pozwala ocenić rodzaj i stopień niedosłuchu i wdroyć odpowiednie postępowanie polegające na stymulacji akustycznej albo elektrycznej narządu słuchu. Wczesna interwencja daje pacjentom możliwość poprawy słyszenia, prawidłowego rozwoju i rozumienia mowy oraz poprawę funkcji poznawczych. Najpierw powinno się wykonać próbę uzyskania korzyści ze stymulacji akustycznej aparatami słuchowymi, niemniej należy od razu przygotowywać rodzinę na to, że docelowo będzie zastosowana stymulacja elektryczna implantem ślimakowym. W przypadku potwierdzenia choroby, bez względu na poziom niedosłuchu, zaleca się stosowanie elektrody nie krótszej niż 25 mm. Optymalna długość to 28 mm, nawet w przypadku niedosłuchu mniejszego niż głęboki. Ma to związek z progresywnym charakterem niedosłuchu i nieodwracalną głuchotą. Do rozważenia pozostaje ewentualna operacja bilateralna w trybie sekwencyjnym. Niezwykle ważna jest diagnostyka ginekologiczna i wczesne rozpoczęcie terapii hormonalnej, która indukuje proces dojrzewania płciowego. Długoterminowe stosowanie terapii hormonalnej, o ile nie ma do niej przeciwwskazań, obniża ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy. Dokładne badanie neurologiczne i psychoneurologiczne umożliwia identyfikację, czasem dyskretnych, zaburzeń neurologicznych, które nie są stałym objawem tego zespołu. Wczesne badania genetyczne pozwalają na potwierdzenie klinicznego rozpoznania choroby i mogą mieć korzystny wpływ na wczesne postępowanie audiologiczno-ginekologiczno-neurologiczne zarówno u pacjentów, jak i pozostałych i przyszłych członków rodziny.

9. Morino H, Pierce SB, Matsuda Y, Walsh T, Ohsawa R, Newby M i wsp. Mutations in Twinkle primase-helicase cause Perrault syndrome with neurologic features. *Neurology*, 2014; 83: 2054–61.
10. Demain LA, Urquhart JE, O'Sullivan J, Williams SG, Bhaskar SS, Jenkinson EM i wsp. Expanding the genotypic spectrum of Perrault syndrome. *Clin Genet*, 2017; 91(2): 302–12
11. Kim MJ, Kim SJ, Kim J, Chae H, Kim M, Kim Y. Genotype and phenotype heterogeneity in Perrault syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013; 26: e25–27.
12. Bonnefond L, Fender A, Rudinger-Thirion J, Giege R, Florentz C, Sissler M. Toward the full set of human mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases: characterization of AspRS and TyrRS. *Biochemistry*, 2005; 44: 4805–16.
13. Oliveira CS, Ribeiro FM, Lago R, Alves C. Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. *Am J Audiol*, 2013; 22: 226–32.
14. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J i wsp. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell*, 1995; 82: 959–68.
15. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet*, 2004; 75: 106–11.
16. Zangen D, Kaufman Y, Zeligson S, Perlberg S, Fridman H, Kanaan M i wsp. XX ovarian dysgenesis is caused by a PSMC3IP/HOP2 mutation that abolishes coactivation of estrogen-driven transcription. *Am J Hum Genet*, 2011; 89: 572–79.
17. Wood-Trageser MA, Gurbuz F, Yatsenko SA, Jeffries EP, Kotan LD, Surti U i wsp. MCM9 mutations are associated with ovarian failure, short stature, and chromosomal instability. *Am J Hum Genet*, 2014; 95: 754–62.
18. Lerat J, Jonard L, Loundon N, Christin-Maitre S, Lacombe D, Goizet C i wsp. An application of NGS for molecular investigations in Perrault syndrome: Study of 14 families and review of the literature. *Hum Mutat*, 2016; 37: 1354–62.
19. Oldak M, Ozieblo D, Pollak A, Stepniak I, Lazniewski M, Lechowicz U i wsp. Novel neuro-audiological findings and further evidence for TWNK involvement in Perrault syndrome. *J Transl Med*, 2017; 15: 25.
20. van Grunsven EG, van Berkel E, Ijlst L, Vreken P, de Klerk JB, Adamski J i wsp. Peroxisomal D-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: resolution of the enzyme defect and its molecular basis in bifunctional protein deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; 95: 2128–33.
21. Pierce SB, Chisholm KM, Lynch ED, Lee MK, Walsh T, Opitz JM i wsp. Mutations in mitochondrial histidyl tRNA synthetase HARS2 cause ovarian dysgenesis and sensorineural hearing loss of Perrault syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011; 108: 6543–48.
22. Jenkinson EM, Rehman AU, Walsh T, Clayton-Smith J, Lee K, Morell RJ i wsp. Perrault syndrome is caused by recessive mutations in CLPP, encoding a mitochondrial ATP-dependent chambered protease. *Am J Hum Genet*, 2013; 92: 605–13.
23. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, Nikali K, Yuan QP, Tariq M i wsp. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet*, 2001; 28: 223–31.