

Клинико-диагностические особенности младенческой печеночной недостаточности, обусловленной мутациями гена *TRMU*

Семенова Н.А.¹, Цыганкова П.Г.¹, Дадали Е.Л.¹, Строкова Т.В.², Таран Н.Н.², Кузьмичева И.А.³, Куцев С.И.¹

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

2 — Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

3 — Калужская областная клиническая больница
248007, г. Калуга, ул. Вишневого, 1

Мутации в гене *TRMU*, кодирующем одну из митохондриальных тРНК метилтрансфераз, были обнаружены при инфантильной гепатопатии, связанной с дефектом митохондриальной трансляции (OMIM#613070). Это заболевание является редким заболеванием с угрожающим жизни началом и во многих случаях с последующей спонтанной ремиссией. Своевременная диагностика и лечение таких больных имеют важное значение в клинической практике. В статье приводится описание пациента с печеночной недостаточностью, обусловленной мутациями в гене *TRMU*, и сравнение клинической картины с литературными данными.

Ключевые слова: митохондриальная гепатопатия, печеночная недостаточность, ген *TRMU*

Для цитирования: Семенова Н.А., Цыганкова П.Г., Дадали Е.Л., Строкова Т.В., Таран Н.Н., Кузьмичева И.А., Куцев С.И. Клинико-диагностические особенности младенческой печеночной недостаточности, обусловленной мутациями гена *TRMU*. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 95-96.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.95-96

Автор для корреспонденции: Семенова Наталья Александровна; **e-mail:** Semenova@med-gen.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Clinical and diagnostic features of infantile liver failure caused by TRMU gene mutations

Semenova N.A.¹, Tsygankova P.G.¹, Dadali E.L.¹, Strokova T.V.², Taran N.N.², Kuzmicheva I.A.³, Kutsev S.I.¹

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia

2 — Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety
Ustinsky Proezd, 2/14, Moscow, 109240, Russia

3 — Kaluga regional clinical hospital
Vishnevsky st., 1, Kaluga, 248007, Russia

Mutations in the *TRMU* gene encoding the mitochondrial tRNA-specific 2-thiouridylase were found in infantile hepatopathy related to mitochondrial translation defect (OMIM# 613070). This condition is rare mitochondrial disorder with a life-threatening onset and with spontaneous remission, therefore a prompt diagnosis and treatment of these patients has importance in clinical practice. Here we describe a patient, with liver failure due to mutations in *TRMU* gene and compare with patients from literature.

Key words: mitochondrial hepatopathy, Liver failure, transient infantile, *TRMU* gene

For citation: Semenova NA., Tsygankova P. G., Dadali E.L., Strokova T.V., Taran N.N., Kuzmicheva I.A., Kutsev S.I. Clinical and diagnostic features of infantile liver failure caused by *TRMU* gene mutations. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 95-96. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.95-96

Corresponding author: Semenova Natalia A.; **e-mail:** semenova@med-gen.ru

Funding. No financial support has been provided for this work.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Митохондриальные болезни являются клинически и генетически гетерогенной группой заболеваний, возникающих в результате дисфункции электрон-транспортной цепи и процесса окислительного фосфорилирования, что происходит

вследствие мутаций митохондриальной или ядерной ДНК. Известно, что дефекты митохондриальной трансляции приводят к прогрессирующим заболеваниям, однако, некоторые нозологии с нарушением модификации митохондриальных тРНК как, например, транзи-

торная печеночной недостаточность (OMIM# 613070), характеризуются спонтанным регрессом. Ген *TRMU* кодирует белок 5-метилямиметил-2-тиоуридилат метил-трансферазу, участвующий в модификации митохондриальных тРНК, играя важную роль в митохондриальной трансляции. В 2009 г. Zaharia с соавт. впервые описали 13 пациентов с аутосомно-рецессивной обратимой инфантильной печеночной недостаточностью (ПН), обусловленной мутациями гена *TRMU* [1]. У больных отмечалась ранняя ПН с лактат-ацидозом. Если ребенок переживал этот период, симптомы самопроизвольно купировались к 2-3 годам. В последующем, другими авторами было представлено еще несколько случаев [2,3], предложена терапия L-цистеином [4]. На сегодняшний день в литературе описан 21 пациент.

Методы

Представлен случай инфантильной ПН, обусловленной ранее описанными патогенными вариантами гена *TRMU* (OMIM#613070). Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась после смерти ребенка. Родители подписали информированное согласие на обследование. Консультирование включало анализ родословной и медицинской документации. Анализ ДНК ребенка проведен методом массивного параллельного секвенирования с использованием кастомной панели, включающей 47 генов, ассоциированных с наследственными гепатопатиями. Найденные варианты валидированы секвенированием по Сенгеру, подтверждено их трансположение. Проведено сравнение клинической картины обследованного пациента с данными литературы.

Результаты

Пробанд – девочка 10 месяцев, единственный ребенок в неродственном браке здоровых родителей. Родилась в срок 4200 г/57 см, АПГАР 9/9. С 2-х месяцев мама ребенка отметила увеличение размера щек дочери. В 10 м обследована в стационаре с подозрением на гиперкортицизм. При осмотре: масса 7,86 кг (SDS: -1,53), длина 67 см (SDS: -1,83). Гиперстенического телосложения, подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, по кушингоидному типу, матронизм. Печень увеличена. Самостоятельно не садится, не ползает. В биохимическом анализе крови: гипогликемия, повышение трансаминаз, холестаза с высокой ГГТ, гиперхолестеринемия, гипокальциемия, гипофосфатемия. Лактат в крови не измерялся. При УЗИ выявлено увеличение печени с диффузными изменениями ее паренхимы. Гиперкортицизм исключен, заподозрен гликогеноз 1 типа. Через 2 недели состояние ухудшилось. С жалобами на повышение температуры, рвоту, потерю сознания госпитализирована в отделение реанимации. Спустя 4 дня ребенок умер от полиорганной недостаточности. При патологоанатомическом исследовании выявлен мелкоузловой цирроз печени, а также идиопатический артериальный генерализованный кальциноз.

У всех описанных пациентов выявлено повышение трансаминаз от 3-х до 30 норм, холестаза, высокая ГГТ, гипогликемия, гиперхолестеринемия. Уровень лактата крови значительно повышен, в одном случае достиг 41,9 ммоль/л. Увеличение печени без спленомегалии. Гистологическая картина представлена мелкоузловым циррозом. Внепеченочные проявления в виде гипотиреоза, микроцефалии, задержки моторного развития. Данных за гипокальциемию, артериальный кальциноз в литературе не встретилось.

Анализ результатов NGS-секвенирования ДНК пациентки выявил в гене *TRMU* в компаунд-гетерозиготном состоянии два ранее описанных варианта с.706-1G>A и с. 835G>A(p.Val279Met). Оба варианта встречались ранее у пациентов в компаунд-гетерозиготном состоянии с другой мутацией [1]. Эти дети имели схожую клинику, смерть наступила до 6 месяцев. При анализе клинико-генетических данных прослеживается корреляция. Среди умерших детей 7 из 9 имели один аллель с мутацией сдвига рамки считывания, сплайсинга или нонсенс-мутацию. У 2-х других – гомозиготная мутация p.Met1Lys, предиктивно имеющая тяжелые последствия для белка [1]. При этом, дети с гомозиготной мутацией p.Tyr77His имели 100%-выживаемость и спонтанную ремиссию. Возможно, наличие двух миссенс-мутаций, за исключением p.Met1Lys, имеет лучший прогноз, чем наличие хотя бы одной мутации фреймшифта или сплайсинга. С другой стороны, описаны два sibsa, имеющих аллели с нонсенс-мутацией в гетерозиготном состоянии. Один из них пережил острый период, получая L-цистеин [4]. Терапия L-цистеином имеет патогенетическую точку приложения, но требует дополнительного подтверждения.

Мутации гена *TRMU* приводят к развитию острой ПН у младенцев, имеющую схожую клиническую симптоматику с другими наследственными болезнями обмена, в особенности с гликогенозами и другими митохондриальными гепатопатиями. Уточнение диагноза с применением современных методов NGS-секвенирования должно проводиться во всех случаях младенческих гепатопатий, принимая во внимание возможность самопроизвольного выздоровления и терапевтической коррекции.

Литература/References

1. Zaharia A., Shaag A., Pappo O., et al. Acute infantile liver failure due to mutations in the *TRMU* gene. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3):401–407.
2. Schara U., von Kleist-Retzow J.C., Lainka E., et al. Acute liver failure with subsequent cirrhosis as the primary manifestation of *TRMU* mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):197–201
3. Gaignard P., Gonzales E., Ackermann O., et al. Mitochondrial Infantile Liver Disease due to *TRMU* Gene Mutations: Three New Cases. *JIMD Rep.* 2013;11:117–123.
4. Soler-Alfonso C., Pillai N., Cooney E., et al. L-Cysteine supplementation prevents liver transplantation in a patient with *TRMU* deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;19:100453. Published 2019 Jan 25