

Paper of the month, Dezember 2018

SACS variants are a relevant cause of autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy

Vill K, Müller-Felber W, Gläser D, Kuhn M, Teusch V, Schreiber H, Weis J, Klepper J, Schirmacher A, Blaschek A, Wiessner M, Strom TM, Dräger B, Hofmeister-Kiltz K, Tacke M, Gerstl L, Young P, Horvath R, Senderek J.

Hum Genet. 2018 Dec; 137 (11-12):911-919. doi: 10.1007/s00439-018-1952-6

Die Gruppe der hereditären motorischen und sensorischen Neuropathien (HMSN) stellen ein Spektrum monogener Störungen des peripheren Nervensystems dar, klinisch typischerweise einhergehend mit distaler Atrophie und Muskelschwäche, fehlenden Muskeigenreflexen, Fußdeformitäten, Gangstörung und zumeist milden sensorischen Defiziten. Die genetische Einordnung stellt aufgrund der klinischen und genetischen Heterogenität nach wie vor häufig eine Herausforderung dar. Es sind mittlerweile mehr als 80 Gene mit erblichen Neuropathien assoziiert, dennoch ist bislang ein relevanter Anteil der Patienten ohne klare genetische Diagnose.

In Rahmen dieser Studie identifizierten die Autoren neun Patienten aus sechs Familien mit dem Phänotyp einer HMSN, die pathogene Mutationen im SACS-Gen aufwiesen, entweder homozygot oder compound heterozygot. Mutationen im SACS-Gen wurden ursprünglich bei der seltenen autosomal rezessiven spastischen Ataxie von Charlevoix-Saguenay („ARSACS“) assoziiert, einer neurodegenerativen Erkrankung mit cerebellärer Ataxie, spastischer Bewegungsstörung und peripherer Neuropathie. Bildmorphologisch wurden neben einer ausgeprägten Kleinhirnatrophie weitere typische Auffälligkeiten im MRT postuliert. Mit neuen genetischen Hochdurchsatz-Methoden wächst das phänotypische Spektrum der ARSACS Erkrankung.

In dieser Studie zeigte keiner der Patienten eine spastische Bewegungsstörung oder andere Pyramidenbahnzeichen. Die Ataxie, die bei nur drei Patienten auffiel, war mit einer sensorischen Ataxie vereinbar. Neurographie und Nervenbiopsie zeigten ein gemischt demyelinisierendes/ axonales Muster. MRT Untersuchungen des Gehirns blieben entweder normal oder zeigten lediglich eine isolierte Atrophie des oberen Kleinhirnwurms.

Die Ergebnisse belegen das breite klinische Spektrum, das mit SACS-Mutationen verbunden ist, einschließlich der reinen peripheren Neuropathie ohne charakteristische klinische und bildgebende Manifestationen der klassischen ARSACS Erkrankung. Die Autoren gehen davon aus, dass SACS-Varianten einen relevanten Anteil an HMSN-Fällen ausmachen, zumindest in pädiatrischem Patientengut. Daher sollte das SACS-Gen in diagnostische Panels für genetisch nicht klassifizierte HMSN-Patienten einbezogen werden.

Kommentar von:

Dr. Katharina Vil, Katharina.vil@med.uni-muenchen.de

Paper of the month, December 2018

SACS variants are a relevant cause of autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy

Vill K, Müller-Felber W, Gläser D, Kuhn M, Teusch V, Schreiber H, Weis J, Klepper J, Schirmacher A, Blaschek A, Wiessner M, Strom TM, Dräger B, Hofmeister-Kiltz K, Tacke M, Gerstl L, Young P, Horvath R, Senderek J.

Hum Genet. 2018 Dec; 137 (11-12):911-919. doi: 10.1007/s00439-018-1952-6

HMSN represent a spectrum of monogenic disorders affecting the peripheral nervous system, characterized by muscle weakness and atrophy of distal limbs, diminished or absent deep tendon reflexes, foot deformities, gait problems, and usually mild sensory deficits. The genetic diagnosis of inherited peripheral neuropathies is still challenging due to clinical and genetic heterogeneity. While more than 80 genes are associated with hereditary neuropathies, about half of the patients still do not have a definite genetic diagnosis. Here, the authors identified nine patients from 6 families with isolated, non-syndromic hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) who carried pathogenic SACS mutations, either in the homozygous or compound heterozygous state. Mutations in the SACS gene have been initially reported in a rare autosomal recessive cerebellar ataxia syndrome featuring prominent cerebellar atrophy, spasticity and peripheral neuropathy as well as retinal abnormalities in some cases (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, ARSACS). In the past few years, the phenotypic spectrum has broadened, mainly owing to the availability and application of high-throughput genetic testing methods.

None of their patients displayed spasticity or pyramidal signs. Ataxia, which was noted in only three patients, was consistent with a sensory ataxia. Nerve conduction and nerve biopsy studies showed mixed demyelinating and axonal neuropathy. Brain MRI scans were either normal or revealed isolated upper vermis atrophy of the cerebellum.

The results confirm the broad clinical spectrum associated with SACS mutations, including pure polyneuropathy without characteristic clinical and brain imaging manifestations of ARSACS. The authors hypothesize that SACS variants account for a relevant proportion of HMSN cases, at least in pediatric cohorts, providing a rationale for including analysis of the SACS gene into diagnostic screening strategies for genetically unclassified HMSN patients.

Comment by

Dr. Katharina Vil, Katharina.vil@med.uni-muenchen.de