

Kazuistika dívky s dědičnou poruchou glykosylace

MUDr. Martin Magner, Ing. Kateřina Veselá, RNDr. Hana Hansíková, CSc.,

prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc., MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN Praha

Představujeme 2letou dívku s kraniofaciální dysmorfii se strabismem, vpáčenými prsními bradavkami, atypickou distribucí tuku v podkoží, svalovou hypotonií a opožděním psychomotorického vývoje. Laboratorní vyšetření prokázalo hepatopatii a koagulopatii. Na základě systémového postižení s typickým klinickým nálezem jsme pomýšeli na poruchu glykosylace proteinů – syndrom CDG. U dívky byl diagnostikován nejčastější subtyp syndrom CDG Ia. CDG syndrom patří do diferenciální diagnózy každého neobjasněného multisystémového onemocnění. Diagnostika je na našem pracovišti dostupná.

Klíčová slova: poruchy glykosylace, syndrom CDG Ia, psychomotorická retardace.

Girl with congenital disorder of glycosylation – case report

2-year old girl with craniofacial dysmorphism, strabismus, inverted nipples, unusual fat pads, muscle hypotonia and psychomotor delay is presented in this work. Laboratory analyses showed hepatopathy and koagulopathy. Systemic involvement with typical finding in physical examination supported the suspicion on congenital disorder of glycosylation – CDG syndrome. The most common type CDG Ia syndrome was diagnosed in our patient. CDG syndrome belongs to the differential diagnosis of each multisystemic disease. The diagnostics is available at our department.

Key words: disorders of glycosylation, CDG Ia syndrome, psychomotor delay.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(5): 329–330

Úvod

Glykosylace – transfer sacharidových zbytků na proteiny nebo lipidy – je proces, kterého se účastní desítky specifických enzymů kódovaných dle odhadů 1–3 % aktivního lidského genomu. Více než 50 % všech proteinů v lidském organismu je glykosylováno (N- či O-). Vzniklé glykoproteiny zastávají v lidském organismu množství důležitých funkcí. Jsou například součástí buněčných membrán, kostní matrix, tvoří kolagen, elastin, imunoglobuliny, faktory komplementu a koagulační faktory.

Od popisu prvních pacientů s dědičnou poruchou glykosylace neboli CDG (Congenital Disorders of Glycosylation) syndromem v roce 1980 se skupina onemocnění CDG významně rozšířila. V současné době je popsáno více než 24 různých podtypů CDG syndromu s poruchou na úrovni N-glykosylace (CDG Ia-n, CDG IIa-IIj) a více než 20 podtypů CDG syndromu s poruchou O-glykosylační dráhy. Úhrnná incidence se odhaduje na více než 1:20 000, čímž se tato skupina onemocnění řadí mezi velmi časté dědičné poruchy metabolismu. Klinicky se jedná o syndromy extrémně heterogenní. Vzhledem k rozmanité funkci glykoproteinů v organismu se často jedná o multisystémové onemocnění, byly však popsány i tkáňově specifické poruchy. Cílem naší práce je představit kazuistiku dívky s nejčastějším podtypem poruchy glykosylace proteinů, se syndromem CDG Ia (deficit fosfomanomutázy 2 – PMM2; MIM# 601785).

Kazuistika

Hypotrofičká dívka se narodila v termínu s porodní váhou 2540 g při délce 47 cm, kříšena nebyla. Rodinná anamnéza dívky je závažná – její bratr zemřel ve věku 9 měsíců pod obrazem jaterního selhání s koagulopatií, nefropatií a kardiomyopatií. U dívky byla již od narození patrna svalová hypotonie s mírnou kraniofaciální dysmorfii se strabismem, vpáčenými prsními bradavkami, atypickou distribucí tuku v podkoží s maximem na zadečku.

Ve věku 3,5 měsíců byla dívka odeslána k hospitalizaci na naše pracoviště pro podezření na autosomálně recesivní polycystickou nefropatii (ARPKD) po ultrasonografickém vyšetření ledvin provedeném pro neprospívání. Na břišku nenastoupilo vzpřimování a přetrvávalo reflexní plazení. Byly přítomny atypické pohyby bulbů, dívka byla bez přesvědčivého zrakového kontaktu. Dívka měla svalovou hypotonii a na dolních končetinách byla patrna hyporeflexie, bylo pomýšleno na neuropatii.

Jaterní transaminázy byly zvýšené (ALT 3x, AST 2x nad normu). Koagulační vyšetření ukázalo významnou koagulopatii s postižením jak prokoagulační, tak antikoagulační cesty (INR: 1,3 [0,8..1,25], APTT: 83,7 s [25,9..40,0], TT: 14,3 s [12,0..18,0], Fbg: 2,9 g/l [2,0..4,0], AT III: 14,00 % [70,00..140,00], D-Dimer: >6400 µg/l [0..190], Protein C: <10,00 % [70,00..140,00], Protein S: 50,00 % [65,00..140,00], F XI: 14,00 % [70,00..120,00]). Ultrasonografie ledvin prokázala významnou oboustrannou nefromegalii

s difúzně hyperechogenním parenchymem se sítělejší diferenciací, s nálezem podobným mikrocystóze. Přítomné bylo rovněž tubulární postižení s významnou tubulární proteinurií. Parenchymové postižení ledvin bylo důvodem významné, terapii vyžadující hypertenze.

Pro multisystémové postižení u dívky s charakteristickým klinickým nálezem (kraniofaciální dysmorfie se strabismem, vpáčené prsní bradavky, atypická distribuce tuku v podkoží, svalová hypotonie, opoždění psychomotorického vývoje), s laboratorními nálezy hepatopatie a kombinované koagulopatie, jsme pomýšeli na poruchu glykosylace proteinů – syndrom CDG. Biochemické skríninkové vyšetření sérových nízkosialovaných transferinů bylo pozitivní (CDT test 34 % při normě pod 2,9 %) a rovněž vyšetření izoelektrickou fokusací sérového transferinu svědčilo pro CDG syndrom typ I. Ve spektru byl snížený obsah tetrasialotransferinu a zvýšený obsah disialo- a asialo-transferinu. Diagnóza CDG syndromu typu Ia byla následně potvrzena na enzymatické úrovni, která v izolovaných lymfocytech prokázala sníženou aktivitu fosfomanomutázy 2 (0,02, ref. rozmezí 0,81–1,65 nmol/min/mg protein). Molekulárně genetická analýza genu pro PMM2 prokázala, že dívka je smíšenou heterozygotkou pro mutace c.422G>A a c.691G>A. Rodiče jsou zdraví přenašeči těchto mutací.

Dívce jsou nyní dva roky. Od časného kojeneckého věku je přítomná mikrocefalie (nyní 43 cm, -3,41 SD), neprospívání (nynější váha 6 120 g, -4,84 SD) a porucha růstu (73 cm, -4,07

SD). Dominujícím nálezem v klinickém vyšetření je i nadále kraniofaciální dysmorphie, strabismus, atypická distribuce tuku, rozvinula se deformita hrudníku – pectus carinatum a svalová hypotonie. Psychomotorický vývoj pomalu postupuje, je opožděn na úroveň střední mentální retardace. V laboratoři přetrvává koagulopatie, jaterní testy jsou v normě. Při akutních infektech s odmítáním pití, kdy hrozí tromboembolické příhody, je hospitalizována k infuzní a antikoagulační terapii. Renoparenchymová hypertenze je na antihypertenzní terapii kompenzovaná.

Diskuze

Klinické příznaky u jednotlivých podtypů CDG syndromu se překrývají. Nejčastější syndrom CDG Ia, který zahrnuje asi 80 % všech dětí s poruchou glykosylace, se obvykle manifestuje v novorozeneckém nebo kojeneckém věku neprospíváním, hypotonií, mírnou kraniofaciální dysmorphií, strabizmem, vpáčenými bradavkami, atypickým rozložením podkožního tuku v gluteální krajině a různým stupněm psychomotorické retardace. Postižené děti mívají často hypoplázii mozečku, epilepsii, ataxii, pigmentovou degeneraci sítnice, perikardiální výpotek, ataky cyklického zvracení a průjemy. Méně časté příznaky jsou kardiomyopatie, u starších dětí se objevuje kyfaskolióza. Kompatibilní s diagnózou CDG syndromu Ia je i postižení ledvin u naší pacientky. Tubulární postižení, renální cysty (i jdoucí do obrazu mikrocystózy podobné ARPKD) jsou u pacientů s CDG syndromem rovněž popisovány. Pacienti s CDG syndromem Ib nemívají postižení CNS, ale mohou mít jako jediný klinický příznak onemocnění primární jaterní fibrózu nebo „protein-losing enteropathii“. U dětí s CDG syndromem Ic, který je druhý nejčastější, dominuje neurologické postižení, ale ve většině případů nejsou přítomny vpáčené bradavky, hypoplázie mozečku a retinitis pigmentosa. V diferenciálně diagnostické rozvaze je nutno od CDG syndromu odlišit některá mitochondriální onemocnění, například syndrom MELAS (Mitochondriální myopatie, Encefalopatie, Laktátová acidóza a Stroke-like příhody) nebo NARP (Neurogenní svalová slabost, Ataxie, Retinitis Pigmentosa).

Nejčastější metodou detekce abnormální N-glykosylace je izoelektrická fokuzace (IEF) N-glykosylovaného sérového transferinu. Izelektrická fokuzace O-glykosylovaného sérového apolipoproteinu C-III se pak používá pro diagnostiku některých glykosylačních po-

Tabulka 1. Klinické symptomy popisované u pacientů se syndromem CDG Ia

Všeobecně	variabilní dysmorphie, invertované mamily, atypická distribuce tuku zejména v gluteální a axilární oblasti, poruchy rovnováhy, průjem, zvracení, tromboembolie
Chování	často extrovertní chování, stereotypie
Nervový systém	psychomotorická retardace (IQ 40–60), hypotonie, porucha sluchu, epilepsie, atrofie mozečku, poruchy myelinizace, hemoragické mozkové příhody, neuropatie, snížená rychlost vedení periferním nervem
Oči	strabismus, retinitis pigmentóza, katarakta
Srdce	perikardiální výpotek, kardiomyopatie, vrozené srdeční vady
Játra	hepatomegalie, hepatopatie
Ledviny	proteinurie, nefrotický syndrom
Skelet	kyfaskolióza, deformity hrudníku, kontraktury
Endokrinologie	hypogonadismus, chybějící puberta, hypoglykemie
Koagulace	poruchy srážlivosti, krvácení, ale i embolie, snížení antitrombinu III, faktoru XI, proteinu C, proteinu S

ruch O-mucinového typu a pro CDG syndrom s kombinovanou poruchou O- a N-glykosylace. Na našem pracovišti je dostupný jak základní skríning při podezření na CDG syndrom obecně, tak i cílená diagnostika CDG syndromu Ia (fosfomannomutáza 2, PMM2) a Ib (fosfomannomizomeráza, PMI) na biochemické i molekulárně genetické úrovni.

Prognóza syndromu CDG Ia je nepříznivá a zhruba 20 % postižených dětí umírá v prvních dvou letech života. U přežívajících pacientů je přítomno těžké neurologické postižení s rozvojem významné skoliózy a deformit hrudníku. Je nutno zabránit hemokoncentraci a riziku vzniku trombózy v době zvýšené teploty, zvýšených ztrát tekutin a v době nedostatečného příjmu stravy. Tyto stavy řešíme včasným zahájením infuzní terapie glukózy s ionty. Současný trend nedoporučuje trvalou léčbu kombinované koagulopatie nízkomolekulárním heparinem. Nutné je hematologické konzilium a příprava před každým eventuálním chirurgickým zákrokem. Nezbytné je pravidelné kardiologické vyšetření pro možný rozvoj kardiomyopatie a cyklických perikardiálních výpotků. Na rozdíl od syndromu CDG Ia, syndrom CDG Ib je léčitelný perorálním podáváním D-manózy. U některých pacientů se syndromem CDG Ib došlo po zahájení terapie k ústupu všech klinických symptomů.

Závěr

Na syndrom dědičné poruchy glykosylace proteinů je nutno myslet především u dětí s nevysvětleným multisystémovým postižením s nálezem zejména psychomotorické retardace, strabizmu, svalové hypotonie a typické kra-

niofaciální dysmorphie s laboratorními projevy smíšené koagulopatie. Postižení ledvin a jater může být u některých pacientů závažné. Diagnostika nejčastějších podtypů CDG syndromu je v České republice dostupná i s možnostmi genetického poradenství v postižených rodinách a s nabídnutím možné prenatální diagnostiky.

Poděkování:

Práce byla podpořena 6FP-EUROGLYCANET LSHM-CT-2005-51231 a MZ0VFN2005

Literatura

1. Honzík T, Hansíková H, Flachsová E, et al. Dědičné poruchy glykosylace proteinů typ Ia: klinická, biochemická a molekulární charakteristika u dvou sourozenců s hypoplázií mozečku. Čas. Lék. čes., 2003; 142(5): 276–279.
2. Honzík T, Hansíková H, Flachsová E, et al. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárních analýz u 8 dětí s dědičnou poruchou glykosylace proteinů typ I. Čes.-slov. Pediat 2003; 58(7): 456–460.
3. Vodopietz J, Bodamer OA. Congenital disorders of glycosylation – a challenging group of IEMs. J Inher Metab Dis 2008; 31: 267–269.
4. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. Annu Rev Genom Human Genet 2007; 8.
5. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. Friedrichsdorf 2004.
6. www.euroglycanet.org.

MUDr. Martin Magner
Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2
martinmagner@yahoo.com

