

Kongenitális glikozilációs defektus – hosszú út a diagnózisig

MGYGT XIII. Kongresszusa
Esztergom, 2024. október 3-5.

Dr. Fekete Anett
SE GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

17 éves fiú

- Perinatális anamnézis: negatív
- 1. tünet: 6 hónaposan – még nem forgott
- 8 hónaposan – neurológiai vizsgálat – gyógytorna
- 10 hónaposan forgott
- 15 hónaposan kúszott, mászott, felült
- 18 hónaposan kapaszkodva felállt
- 5 évesen járt egyedül
- biztos, stabil járás 8 évesen

- Beszéd: 3 évesen szavakat mondott, nehezen volt érthető. 10 éves kora óta mondatokat mond. 16 éves jelenleg, történetet tud mesélni, helyesen ragoz.
- Szobatisztaság: nappalra 8-9 évesen; éjjelre 16 évesen

- 1 évesen – hospitalizáció

hányás, hasmenés, exanthema subitum

TA: 2080/672/11, SeBi 9/2, CK 239, LDH 2745, ALP 285

Etiológia nem tisztázódott.

- Vírusfertőzéshez asszociált recidív hepatitis → **hepatológiai** gondozás

- 2 éves kora óta **neurológiai** gondozás (HPK)

Dg: Cerebellaris atrophia. Psychomotoros retardáció. Horizontális nystagmus.

Koponya MR: kifejezett cerebellaris atrophia

Hypotonia miatt EMG, ENG: negativ. CK mérsékelten emelkedett.

- **Szemészet:** myopia, strabizmus
- **Ortopédia** (6 éves): progresszív scoliosis, femoralis antetorsio miatt gondozzák; gyógycipőt visel kétoldali calcaneovalgus miatt.

- Genetikai vizsgálatok:
Kromoszóma
Angelmann FISH
Mitokondriális DNS mutáció
Wilson leggyakoribb mutáció

PANEL	GENES	EXONS / REGIONS	BASES	BASES > 20X	MEDIAN COVERAGE	PERCENT > 20X
Ciliopathy Panel	119	2198	435696	434708	234	99.77

SUMMARY OF RESULTS

PRIMARY FINDINGS

The patient is heterozygous for *PMM2* c.338C>T, p.(Pro113Leu), which is pathogenic.

The patient is heterozygous for *PMM2* c.422G>A, p.(Arg141His), which is pathogenic.

PRIMARY FINDINGS: SEQUENCE ALTERATIONS

GENE PMM2	TRANSCRIPT NM_000303.3	NOMENCLATURE c.338C>T, p.(Pro113Leu)	GENOTYPE HET	CONSEQUENCE missense_variant	INHERITANCE AR	CLASSIFICATION Pathogenic
	ID rs80338700	ASSEMBLY GRCh37/hg19	POS 16:8900255	REF/ALT C/T		
	gnomAD AC/AN 6/251400	POLYPHEN probably damaging	SIFT deleterious	MUTTASTER disease causing	PHENOTYPE Congenital disorder of glycosylation	
GENE PMM2	TRANSCRIPT NM_000303.3	NOMENCLATURE c.422G>A, p.(Arg141His)	GENOTYPE HET	CONSEQUENCE missense_variant	INHERITANCE AR	CLASSIFICATION Pathogenic
	ID rs28936415	ASSEMBLY GRCh37/hg19	POS 16:8905010	REF/ALT G/A		
	gnomAD AC/AN 891/224376	POLYPHEN benign	SIFT deleterious	MUTTASTER disease causing	PHENOTYPE Congenital disorder of glycosylation	

Kongenitalis glikozilációs defektus

- Ritka anyagcsere rendellenesség: oligoszacharidok glikozilációjának zavara
- Autoszómális recesszív öröklésmenet
- PMM2-CDG: phosphomannomutase 2
- MPI-CDG: Phosphomannose isomerase deficiency (mannóz pótlás – proteinvesztő enteropathia)

CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION, TYPE Ia; CDG1A

INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

Weight

- Failure to thrive

HEAD & NECK

Head

- Microcephaly (50% of patients) 

Face

- Prominent forehead 

Ears

- Large ears

Eyes

- Abnormal eye movements
- Internal strabismus
- Retinitis pigmentosa
- Nystagmus

Nose

- Flat nasal bridge 

Mouth

- Thin upper lip

CARDIOVASCULAR

Heart

- Pericardial effusion
- Cardiomyopathy

CHEST

Breasts

- Inverted nipples

ABDOMEN

Liver

- Hepatomegaly
- Liver fibrosis
- Steatosis

Gastrointestinal

- Feeding problems
- Diarrhea
- Vomiting

GENITOURINARY

Internal Genitalia (Female)

- Primary ovarian failure

Kidneys

- Renal cysts
- Nephrotic syndrome
- Proximal tubulopathy

SKELETAL

- Osteopenia
- Spine*
 - Kyphosis
- Limbs*
 - Joint contractures

SKIN, NAILS, & HAIR

- Skin*
 - Abnormal subcutaneous fat tissue distribution
 - Fat pads
 - 'Orange peel' skin

MUSCLE, SOFT TISSUES

- Abnormal subcutaneous fat tissue distribution
- Weakness

NEUROLOGIC

- Central Nervous System*
 - Hypotonia
 - Psychomotor retardation
 - Ataxia
 - Hyporeflexia
 - Stroke-like episodes
 - Seizures
 - Most patients are wheelchair-bound
 - Olivopontocerebellar hypoplasia
- Peripheral Nervous System*
 - Peripheral neuropathy

ENDOCRINE FEATURES

- Hypothyroidism
- Decreased thyroxine
- Decreased thyroxine-binding globulin
- Hypergonadotropic hypogonadism
- Adrenal insufficiency (in some patients)

HEMATOLOGY

- Prolonged prothrombin time
- Factor XI deficiency
- Antithrombin III deficiency
- Thrombocytosis

IMMUNOLOGY

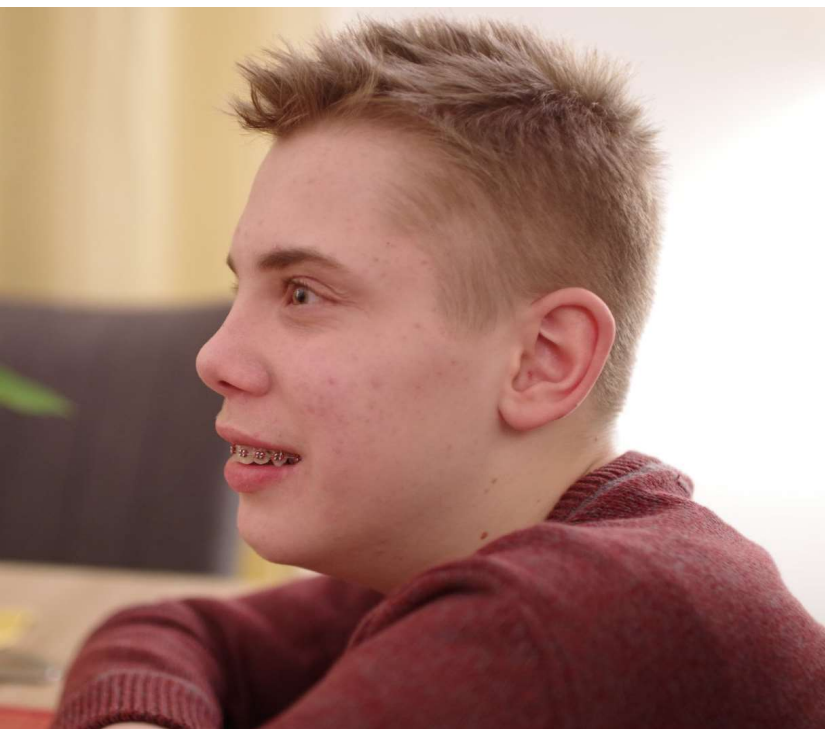
- Decreased immunoglobulin A (IgA)
- Decreased immunoglobulin G (IgG)

PRENATAL MANIFESTATIONS

- Hydrops fetalis, nonimmune

LABORATORY ABNORMALITIES

- Abnormal isoelectric focusing of serum transferrin (type 1 pattern)
- Abnormal serum glycoproteins
- Elevated transaminases
- Proteinuria
- Decreased copper, iron, zinc
- Hypcholesterolemia
- Hypoalbuminemia
- Phosphomannomutase deficiency in leukocytes, fibroblasts, or liver



Összefoglalás

- „Given the diversity of the clinical presentations of CDGs and broad phenotypic spectrum, an underlying CDG should be suspected in any person with an unexplained clinical story but especially in persons who present with multisystemic disease.”
- diagnosztikus Odüsszeia
- Cél: korai felismerés, felesleges vizsgálatok elkerülése..stb



Köszönöm a figyelmet!

fekete.anett@semmelweis.hu



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769