

# 先天性糖基化异常 I a 型患儿临床特征及基因分析

王丹, 郭虎, 卢孝鹏\*

南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008

[关键词] 先天性糖基化异常 I a 型; 遗传代谢病; 小脑萎缩; 肝病

[中图分类号] R725.8

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1797-03

doi:10.7655/NYDXBNS20181237

先天性糖基化异常(congenital disorder of glycosylation, CDG)是一组由常染色体隐性遗传引起的聚糖合成或与其他复合体(蛋白质和脂质)结合过程缺陷引起先天性代谢病,最早于1980年报道<sup>[1]</sup>,根据缺陷发生环节的不同可分为CDG-I和CDG-II 2个亚类,先天性糖基化异常 I a 型(CDG-I a)是目前在CDG中最常见的亚型,但检索CDG-I a/PMM2-CDG国内外文献资料,关于CDG我国仅有个例报告,且未对此病进行系统分析复习,CDG临床表现多样,病变涉及几乎所有器官系统,现回顾分析本院1例经基因确诊的CDG-I a型患儿的临床资料,并结合国内外文献进行分析,提高对此型的认识。

## 1 临床资料

患儿,女,6月龄,2017年8月30日因发现运动发育落后2个月于本院门诊就诊,患儿现6个月仍完全不能抬头,经检查发现肝功能损害,头颅磁共振(MRI)显示小脑萎缩,患儿父母健康,非近亲婚配,母孕期无异常。患儿为G2P1,足月剖宫产,Apgar评分正常,出生体重3.2 kg,无窒息史,无病理性黄疸,母乳喂养。体格检查:神志清,反应一般,追光、追物欠灵活;全身皮肤黏膜未见皮疹及出血点,无黄染;肺部听诊呼吸音粗,未闻及啰音;心音有力,心律齐,未闻及病理性杂音;腹部柔软,未触及异常包块,肝脾未触及肿大;四肢活动减少,四肢肌肉萎缩,节段性脂肪性肥大;四肢肌力、肌张力偏低,双上肢肌力3~4级,双下肢肌力2~3级,双侧膝

腱反射消失,双侧巴氏征阴性。实验室检查:外周白细胞 $8.99 \times 10^9$ 个/L,血红蛋白103 g/L,血小板 $400 \times 10^6$ 个/L;空腹血糖3.76 mmol/L,丙氨酸氨基转移酶191 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶446 U/L,磷酸肌酸激酶116 U/L,肌酸酶同工酶29 U/L,总蛋白53.2 g/L,白蛋白42.6 g/L,尿素1.96 mmol/L,肌酐 $9.6 \mu\text{mol/L}$ ;游离甲状腺素11.31 pmol/L,促甲状腺激素5.37  $\mu\text{IU/mL}$ ;CMV-DNA阳性。头颅MRI示两侧大脑半球对称,灰白质分界清晰,未见明显异常信号。脑沟、脑回形态无异常。中线结构居中无偏斜,两侧脑室、第三、四脑室无扩张。小脑体积缩小,脑沟深。脑干形态、信号未见明显异常。垂体信号可见,DWI未见明显弥散障碍。神经传导肌电图:轻度肌源性损害。

经家长知情同意,抽取患儿及其父母静脉血,采用靶向捕获二代测序及Sanger测序验证进行代谢病相关基因分析(上海药明康德医学检验所),结果显示:患儿PMM2基因外显子区域发现2个已知杂合突变点,分别为c.430T>C(p.Phr144Leu)和c.713G>C(p.Arg238Pro)。患儿父母均为正常临床表型的携带者,其中c.430T>C突变来自父亲,导致氨基酸改变p.Phr144Leu,c.713G>C突变来自母亲,导致氨基酸p.Arg238Pro改变(图1)。

## 2 讨论

CDG属于常染色体隐性遗传疾病,由糖蛋白合成缺陷导致,糖蛋白由糖链和多肽链组成,糖链分为O-糖苷键和N-糖苷键两种,CDG患者的缺陷发生在N-糖苷键连接的形成糖蛋白的过程,根据缺陷发生环节的不同可分为CDG-I型和CDG-II型,在糖链合成过程中以及已合成的糖链与蛋白质多肽链结合过程中发生缺陷称为CDG-I型,CDG-II型为

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK14121)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lxp20071113@sina.com

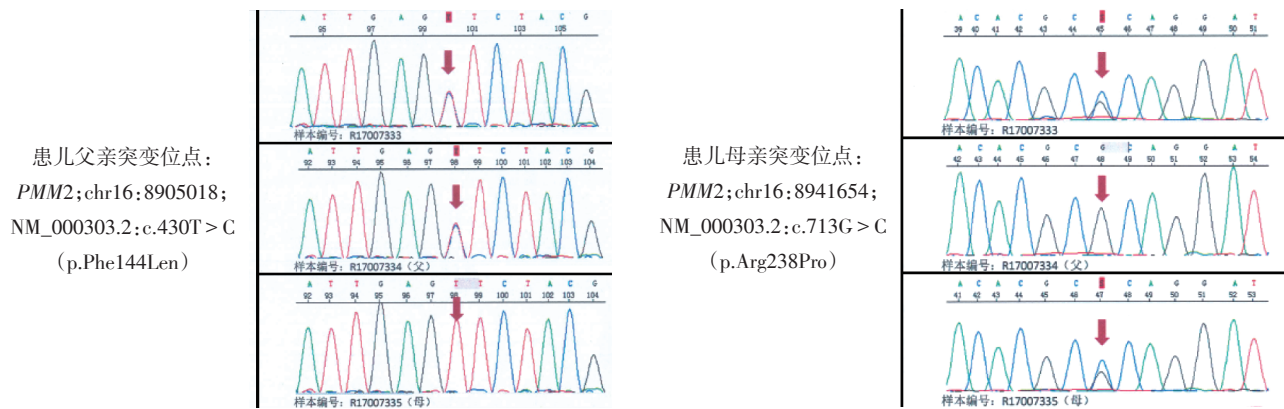


图1 患儿父母PMM2基因突变分析

发生在已与多肽链结合的糖链延伸、修饰过程的缺陷<sup>[2]</sup>,根据缺陷环节中缺陷酶的种类不同,CDG-I型和CDG-II型又可以分为很多不同的亚型。PMM2基因突变导致编码的磷酸甘露糖变位酶2(phosphomannose mutase 2, PMM2)缺乏称为CDG-Ia型,CDG-Ia是目前CDG中所确定突变数量最多的类型,Haeuptle等<sup>[3]</sup>总结了至今已报道有超过100余种突变,包括错义突变、无义突变、移码突变等,CDG-Ia是CDG-I型中最常见的类型,发病率约1/50 000~1/20 000<sup>[3]</sup>,查阅国内外文献资料,截止2009年全球范围内已有超过800例CDG-Ia患者被报道,而关于CDG我国仅有个例报告<sup>[4-5]</sup>,所以本文总结了该患儿的病例特点。

CDG-Ia的发病没有明显的种族差异,但不同人群中基因突变类型却不尽相同<sup>[6]</sup>,查阅资料发现北欧人群中最常见的致病突变类型是p.Arg141His,在某些西欧人群中此型基因携带者频率可高达1/80,其次是p.Phe119Leu<sup>[3]</sup>。

CDG无特异性临床表现,其临床表现多样,任何器官、系统均可累及,其中最常见受累的是神经系统。CDG-Ia临床表现复杂,疾病严重程度轻重不一,基因型和表型之间一般无相关性,在一般情况下,所有基因型个体均可表现出发育迟缓、肌张力低下、眼睛内斜、眼球运动异常、共济失调、癫痫发作、骨骼畸形和肝功能损害等<sup>[7]</sup>,本例患儿临床表现及国内报道病例资料与此相似。CDG-Ia各系统临床症状体征具体总结如下<sup>[8]</sup>:①神经系统:发育迟缓、癫痫、卒中样发作、肌无力、周围神经病变、脑与巨脑畸形、髓鞘化延迟、小脑发育不良;②循环系统:肥厚性心肌病、心包积液、心肌缺血、心包填塞;③泌尿系统:肾病综合征、肾小管病、多囊肾;④消化系统:迁延性腹泻、蛋白丢失性肠病、肝功能异

常、肝肿大、肝硬化、肝细胞片状夹杂物;⑤血液系统:血小板减少、凝血功能障碍、血栓形成;⑥内分泌系统:高胰岛素低血糖症、甲状腺功能减退、高促性腺素低性腺激素水平;⑦免疫系统:复发性感染、低丙种球蛋白血症;⑧五官:面部脂肪分布异常、乳头内陷、斜视、眼球震颤;⑨运动系统:骨质疏松、关节挛缩、脊柱后凸畸形、脊柱侧凸、四肢短等。CDG-Ia的临床表现可轻可重,新修订的标准为:所有患者均有智障、肌张力减低、小脑发育不良及斜视的表现,而视为经典体征的乳头内翻和颊脂垫并不常见<sup>[6]</sup>。本例患儿的主要表现为肌张力低下、发育迟缓、智力障碍、小脑发育不良同时伴有肝功能损害,具备部分CDG-Ia特点,结合国内所报道患儿均主因发育落后就诊,外观呈营养不良貌,双眼内斜视,双乳头内陷,肌力、肌张力低下,其中任长红<sup>[5]</sup>所报道的患儿还存在臀部上方对称性脂肪垫<sup>[4-5]</sup>。

临床对疑似此病的患儿应进行系统、全面的检查,了解受累脏器及受累程度,常见的实验室检查有<sup>[9]</sup>:①全血细胞计数;②肝功能、肾功能;③凝血功能;④内分泌系统:尤其是甲状腺素和促性腺激素;⑤肝脏、肾脏彩超;⑥头颅磁共振扫描;⑦神经系统检查,包括形体的发育和IQ的测定;⑧基因分析。特殊实验室诊断包括血清转铁蛋白分析、PMM酶学分析和分子遗传学检测,目前我国尚未开展血清转铁蛋白分析检查,PMM2是唯一与CDG-Ia相关的基因,在酶学方法证实的CDG-Ia患者中PMM2基因突变检出率高达100%。本例患儿实验室检查提示肝功能损害,头颅MRI示小脑萎缩,最终由基因检查确诊,文献所报道的患儿均提示肝功能指标异常,头颅MRI示小脑萎缩,同时发育评估较同龄儿落后,个别伴有心电图、心电图的异常,最后均由基因检测确诊<sup>[4-5]</sup>。

目前,对于CDG仍缺乏有效治疗措施,除CDG-Ib患者口服D-甘露糖效果良好外<sup>[10]</sup>,其余多数CDG患者尚无特殊有效的治疗方法。随着不同亚型的CDG被检测出,临床上发明一种有效的治疗方案,尤其是针对最普遍的CDG-Ia型,将是糖生物学家和临床医师面临的艰巨挑战。因CDG可累及多系统脏器,因此需要多学科联合管理治疗以提高患者的生活质量,CDG-Ia的治疗是一个综合而细致的过程,需要注意个体化的饮食和药物干预,同时还需要避免使用有影响的药物<sup>[4]</sup>,需要特别指出的是CDG-Ia患儿应慎用对乙酰氨基酚和其他经由肝脏代谢的药物,同时还需要定期监测患儿发育及各脏器功能,了解疾病进展及严重程度,以便及时实施适当的治疗方案<sup>[9,11]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] Monin ML, Mignot C, De LP, et al. 29 French adult patients with PMM2-congenital disorder of glycosylation: outcome of the classical pediatric phenotype and depiction of a late-onset phenotype [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2014, 9(1):207-210
- [2] Jaeken J, Carchon H. What's new in congenital disorders of glycosylation? [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2000, 4(4):163-167
- [3] Haeuptle M A, Hennet T. Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides [J]. *Human Mutation*,

2009, 30(12):1628-1641

- [4] 王海军,陆相朋,卢婷婷,等. 婴儿先天性糖基化异常Ia型1例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(3):195-198
- [5] 任长红,方方,黄昱,等. PMM2基因突变所致先天性糖基化障碍二例临床特点及基因分析[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(12):938-942
- [6] 阳豫,唐家龄. 先天性糖基化异常的产前诊断[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2004, 23(2):126-127
- [7] Tayebi N, Andrews DQ, Park JK, et al. A deletion-insertion mutation in the phosphomannomutase 2 gene in an African American patient with congenital disorders of glycosylation-Ia [J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 108(3):241-246
- [8] Grünewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(9):827-834
- [9] 方俊敏. 先天性糖蛋白糖基化缺陷导致的疾病[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(12):953-955
- [10] Niehues R, Hasilik M, Alton G, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(7):1414-1420
- [11] Grünewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(9):827-834

[收稿日期] 2018-05-03

(上接第1789页)

- [3] 陈吉,黄磊,易军. 神经母细胞瘤分子治疗研究进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2018, 39(5):397-400
- [4] Tao J, Zhuo ZJ, Su M, et al. XPA gene polymorphisms and risk of neuroblastoma in Chinese children: a two-center case-control study [J]. *J Cancer*, 2018, 9(15):2751-2756
- [5] Hua Z, Zhan Y, Zhang S, et al. P53/PUMA are potential targets that mediate the protection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/TrkB from etoposide-induced cell death in neuroblastoma (NB) [J]. *Apoptosis*, 2018, 23(7-8):408-419
- [6] Ognibene M, Pagnan G, Marimpietri D, et al. CHL1 gene acts as a tumor suppressor in human neuroblastoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(40):25903-25921
- [7] Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2):298-303

- [8] Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project [J]. *Radiology*, 2011, 261(1):243-257
- [9] 安霞,袁晓军,蒋马伟,等. 多学科综合治疗儿童神经母细胞瘤的临床疗效评估[J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(1):8-12
- [10] Avanzini S, Pio L, Erminio G, et al. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2017, 64(11):e26605
- [11] Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, et al. Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32(3):209-214

[收稿日期] 2018-03-30