

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

DOI 10.31718/2077–1096.23.1.211

УДК 577.121:612.015.3-053.2

Фесенко М.Є., Щербань О.А., Козакевич В.К., Зюзіна Л.С., Калюжка О.І.

УРОДЖЕНЕ ПОРУШЕННЯ ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ ТИП 1В (CDG-1В СИНДРОМ, ДЕФІЦИТ ФОСФОМАННОЗОІЗОМЕРАЗИ): КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)
КП "Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради"

Представлено клінічний випадок власного спостереження за хлопчиком А., віком 1 рік 10 місяців, з діагнозом: Уроджене порушення глікозилювання тип 1b (CDG 1b синдром, дефіцит фосфоманноізомерази). Написання статті обумовлене труднощами діагностики, які пов'язані з мультисистемністю клінічних проявів у вигляді досить неспецифічних патологічних станів, та недостатністю інформації про дану рідкісну патологію. Уроджені дефекти глікозилювання являють собою групу генетично обумовлених захворювань, при яких порушується синтез або приєднання гліканів до глікопротеїнів та гліколіпідів, а також утворення глікозилфосфатиділінозиту. Відомо більш ніж 130 уроджених дефектів глікозилювання. Згідно літературним даним, при уроджених дефектах глікозилювання у новонароджених та дітей старшого віку спостерігаються загрози для життя зміни в організмі, які включають розлади з боку усіх органів і систем, що сприяють порушенням фізично-і нервово-психічного розвитку. Останнім часом описано все більше випадків дебюту уроджених дефектів глікозилювання відразу після народження у вигляді синдрому дихальних розладів; внутрішньочерепних крововиливів у доношених новонароджених; тривалої дисфункції шлунково-кишкового тракту; бактеріальних інфекцій, що загрожують життю. Відсутність чітких специфічних клінічних проявів хвороби призводить до несвоєчасного розпізнавання і лікування захворювання у дітей після народження та сприяє порушенню їх розвитку. Заключний діагноз дитини визначено за результатами молекулярно-генетичного обстеження: секвенування екзому: має місце гетерозиготне носійство генів *EXTL3*, *MFSD8*. Зроблений висновок про необхідність проведення динамічного спостереження за хлопчиком педіатра і генетика з метою контролю за фізичним і нервово-психічним розвитком.

Ключові слова: діти, уроджене порушення глікозилювання, синдром Жакета.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку» (2020-2024 рр.), номер державної реєстрації 0120U102856.

Вступ

Уроджені дефекти глікозилювання (congenital defects of glycosylation, CDG) являють собою групу генетично обумовлених захворювань, при яких порушується синтез або приєднання гліканів до глікопротеїнів та гліколіпідів, а також утворення глікозилфосфатиділінозиту [11]. Відомо більш ніж 130 уроджених дефектів глікозилювання (УДГ) [5,6]. Розрізняють дефекти N-глікозилювання білків (найбільш поширені, складають більше 80% випадків усіх УДГ); дефекти O-глікозилювання білків; множинні N- та O-дефекти синтезу гліколіпідів і глікозилфосфатиділінозиту [1,7,10,13]. Дефекти N-глікозилювання білків вперше були описані J. Jаскеп та співавторами [9], тому їх також називають синдромом Жакета (недостатність фосфоманномутази-2 (ген *PMM2*). Дані дефекти часто призводять до мультисистемних уражень різного ступеня тяжкості.

Згідно літературним даним, при УДГ дуже часто у новонароджених та дітей старшого віку

мають місце загрози для життя зміни в організмі внаслідок поєднання основних симптомів, що включають неврологічні розлади, серед яких переважають судомний синдром, затримка психомоторного розвитку, недостатнє додавання маси тіла, виражена м'язова гіпотонія, гіпоглікемія, різні форми ураження печінки, очей, шкіри, шлунково-кишкового тракту (хронічна діарея), скелету, окорухові розлади, порушення коагуляції [12], в поєднанні із стигмами дизембріогенезу [4]. Останнім часом описано все більше випадків дебюту УДГ відразу після народження у вигляді синдрому дихальних розладів, що потребує тривалої штучної вентиляції легень; тяжких з летальним кінцем внутрішньочерепних крововиливів, що виникають у доношених новонароджених без факторів ризику геморагічних ушкоджень мозку; тривалої дисфункції шлунково-кишкового тракту; синдрому апное, явищ уродженого гіпотиреозу, порушень глюкозо-інсулінового гомеостазу, а також у вигляді бактеріальних інфекцій, що загрожують життю [2, 3].

В доступній літературі сьогодні описані лише

поодинокі клінічні спостереження за дітьми з УДГ.

Описання клінічного випадку і його обговорення

Представлено клінічний випадок власного спостереження за хлопчиком А., віком 1 рік 10 місяців, з рідкісним діагнозом: Уроджене порушення глікозилювання тип 1b (CDG 1b синдром, дефіцит фосфоманноізомерази).

Написання статті обумовлене рідкістю зустрічаємості захворювання (поширеність 1 : 1 000 000), труднощами діагностики, спричиненими мультисистемністю клінічних проявів у вигляді досить неспецифічних патологічних станів, та недостатністю інформації про дану патологію в доступній літературі.

Госпіталізація хлопчика з даною патологією обумовлена погіршенням стану через приєднання гострої вірусної респіраторної інфекції.

Дитина поступила у відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава з діагнозом: Гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, неуточнена. Гастроінтестинальний синдром. Вроджена вада серця: Відкрита артеріальна протока (3,4 мм), ліво-правий скид. Перенесене гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, субдуральні гідроми (року за даними магнітно-резонансної томографії), епісиндром.

Скарги матері на підвищення температури тіла, нежить, розріджені випорожнення, недостатню прибавку ваги. З анамнезу відомо, що хлопчик народився від I вагітності на тлі прееклампсії. Пологи на 41 тижні гестації. Маса тіла при народженні 3840 г. Неонатальний період ускладнений жовтяницею, в зв'язку з чим перебував на стаціонарному лікуванні у перинатальному центрі м. Харків з діагнозом: Неонатальна жовтяниця. Відкрите овальне вікно, відкрита артеріальна протока, серцева недостатність 0 ст. Вроджена вада розвитку сечовидільної системи: двобічний гідронефроз I-II ступеню.

У віці 2 місяців лікувався амбулаторно, коли після введення суміші Nutrilon Пепті на тлі гіпогалакції у дитини відмічались прояви атопічного дерматиту, погіршення апетиту та недостатній набір ваги. Стан поліпшився, однак у хлопчика відмічались прояви інтоксикації (млявість, сонливість, виражена астения, залишався зниженим апетит, була відсутня прибавка в масі тіла). В зв'язку з цим у 3-х місячному віці перебував на стаціонарному лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні м. Харків з діагнозом: Постнатальна гіпотрофія аліментарного генезу III ст. Атопічний дерматит. Вроджене порушення обміну речовин. Рахіт, період розпалу, підгострий перебіг.

З 6-місячного віку дитину почали турбувати зригування. На фоні відносного благополуччя виник напад судом під час сну. Дитина в стані епістатусу госпіталізована до реанімаційного відділення Харківського міського центру дитячої

нейрохірургії, де перебувала з діагнозом: Стан після епіприступу. Гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку. Субдуральні гідроми. Гіпотрофія. Печінкова недостатність.

Враховуючи труднощі діагностики та неефективність проведеної симптоматичної терапії, у віці 8 місяців була проведена консультація генетики Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру з приводу порушення амінокислот, гіпергомоцистеїнемії, аміноацидопатії, порушення ліпідного, пуринового, мінерального, білкового обміну, порушення обміну жовчних кислот, метаболічного синдрому. За результатами молекулярно-генетичного обстеження: секвенування екзому: має місце гетерозиготне носійство генів EXTL3, MFSD8, поставлено діагноз: Вроджене порушення глікозилювання тип 1b (CDG 1b синдром, дефіцит фосфоманноізомерази).

Клінічні обстеження проводилися із включенням оцінки соматоневрологічного статусу за патологічними станами, які найбільш часто зустрічаються у дітей з даною патологією:

- геморагічний синдром;
- судомний синдром;
- дисфункція шлунково-кишкового тракту;
- порушення фізичного та нервово-психічного розвитку.

При огляді об'єктивно: загальний стан дитини тяжкий за рахунок інтоксикаційного синдрому, ексикозу, гіпотрофії по симетричному типу, млявості, сонливості, міопатичного синдрому, вираженої астенії. На огляд реагує негативно. Апетит різко знижений, п'є охоче; засвоює приблизно 600 мл на добу суміші «Нутрілон Пепті» та овочевого пюре. Показники фізичного розвитку: індекс маси тіла – 12,4, вага до віку нижче 3-го стандартного відхилення, довжина тіла до ваги – нижче 3-го стандартного відхилення. Шкіра бліда, мармурова, ліхеніфікація на шкірі обличчя. Тургор тканин знижений, підшкірна клітковина на кінцівках майже відсутня, на тулубі знижена; візуалізується розширена венозна сітка на обличчі та тулубі. Високий рівень стигматизації. Обвід голови – 42 см. Велике тім'ячко закрите. Обличчя симетричне, язик по середній лінії. Ковтає, при годуванні твердою їжею похлинається. Активні рухи обмежені за рахунок м'язової гіпотонії та астеничного синдрому. М'язовий тонус рівномірно знижений, сухожилкові та періостальні рефлекси середньої жвавості, швидко виснажуються; патологічні рефлекси не викликаються. Голову тримає, сидить з підтримкою, не стоїть, не ходить. Менінгеальні знаки негативні. В легенях дихання пуерильне, хрипи не вислуховуються. Тони серця ритмічні, гучні, легкій систолічний шум. Живіт м'який, піддутий, перистальтика жвава. Печінка +2 см, селезінка +1 см. Діурез достатній, випорожнення перетравлені, жовті.

Проведені загальноклінічні, вірусологічні, бактеріологічні, генетичні і інструментальні обстеження та огляд спеціалістів:

Невролог від 22.09.22р.: Метаболічна енце-

фалопатія, міопатичний синдром, лівобічна розбіжна косина. Розлад харчування дитячого віку.

Окуліст від 26.09.22р.: очне дно без змін.

Кардіолог від 22.09.22р.: Відкрита артеріальна протока, гемодинамічно незначима, серцева недостатність) ст.

Ендокринолог від 22.09.22р.: Білково-енергетичний дефіцит. Затримка фізичного розвитку по симетричному типу.

Лікування: інфузійна терапія, дієтотерапія (Інфантріні), цефтріаксон, кокарбоксілаза, карнівіт, ентерол, коензим Q, смарт омега, вітамін E, вітамін D, вітамін B₁₂, вітамін B₆, фолієва кислота, неуробекс, агвантар.

Висновок:

Труднощі діагностики даного захворювання пов'язані з мультисистемністю клінічних проявів у вигляді досить неспецифічних патологічних станів.

Рекомендації: необхідне проведення динамічного спостереження за дитиною педіатра та генетика з метою контролю за фізичним і нервово-психічним розвитком дитини.

Література

- Ivanov DO, Novikova VP, Pohlebkina AA. Vrozhdeniye narusheniya glikozilirovaniya. [Congenital glycosylation disorders]. *Pediatr.* 2018;9(3):5-15. (Russian).

- Tokariyev DS, Shostakovych-Koretska LR, Maslak HS. Porusheniya hlikozyliuvannya bilkiv u ditei z vysokym rivnem styhmatyzatsii. [Protein glycosylation disorders in children with a high level of stigmatization]. *Medychni perspektyvy.* 2006;6(4):61-63. (Ukrainian).
- Fesenko Mle, Pokhylyko VI, Shcherban OA, et al. Dva vypadky zakhvoriuvan na mukovistsydoz v simi [Two cases of cystic fibrosis disease in the family]. *Sovremennaya pediatriya.* 2016;6(78):120-123 (Ukrainian).
- Shostakovych-Koretska LR, Tokariyev DS, Maslak HS. Vysokiy riven styhmatyzatsii u ditei yak naslidok porusheniya hlikozyliuvannya bilkiv [High level of stigmatization in children as a result of protein glycosylation violation]. *Perynatolohiia i pediatriya.* 2006;1:85-87. (Ukrainian).
- Chang JJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):477.
- Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving glycosylation disorders: fundamental approaches reveal complicated pathways. *Am J Hum Genet.* 2014;94:161-175.
- Hennet T. Diseases of glycosylation beyond classical congenital disorders of glycosylation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2012;1820:1306-1317.
- Jaeken J, Péanne R. What is new in CDG? *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(4):569-586.
- Jaeken J, van Eijk H.G, van der Heul C, et al. Sialic aciddeficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta.* 1984;144:245-247.
- Marques-da-Silva D, dos Reis Ferreira V, Monticelli M, et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40:195-207.
- Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet.* 2018;61(11):643-663.
- Rymen D, Jaeken J. Skin manifestations in CDG. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:699-708.
- Van Scherpenzeel M, Willems E, Lefeber DJ. Clinical diagnostics and therapy monitoring in the congenital disorders of glycosylation. *Glycoconj J.* 2016;33:345-358.

Summary

CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYRATION TYPE 1B (CDG-1B SYNDROME, PHOSPHOMANNOISOMERASE DEFICIENCY): A CLINICAL CASE

Fesenko M. Ye.¹, Scherban O.A.², Kozakevich V. K.¹, Zyuzina L.S.¹, Kaliuzhka O.O.¹

Key words: children, congenital glycosylation disorder, Jacquet syndrome

A clinical case of my own observation of a boy A., aged 1 year and 10 months, with the diagnosis: congenital glycosylation disorder type 1b (CDG 1b syndrome, phosphomannosidase deficiency) is presented. The writing of this article is due to the difficulties of diagnosis, which are associated with the multisystemic clinical manifestations in the form of rather non-specific pathological conditions and the lack of information about this rare pathology. Congenital glycosylation defects are a group of genetically determined diseases in which the synthesis or attachment of glycans to glycoproteins and glycolipids is violated, as well as the formation of glycosylphosphatidylinositol. More than 130 congenital defects of glycosylation are known. According to literature data, in case of congenital glycosylation defects in newborns and older children, life-threatening changes in the body are observed, which include disorders on the part of all organs and systems that contribute to disorders of physical and neuropsychological development. Recently, more and more cases of the debut of congenital glycosylation defects have been described immediately after birth in the form of a syndrome of respiratory disorders; intracranial hemorrhages in full-term newborns; long-term dysfunction of the gastrointestinal tract; life-threatening bacterial infections. The absence of clear, specific clinical manifestations of the disease leads to untimely recognition and treatment of the disease in children after birth and contributes to the violation of their development. The child's final diagnosis is determined by the results of a molecular genetic examination: exome sequencing: a heterozygous carrier of the EXTL3, MFSD8 genes takes place here. A conclusion was made about the need for dynamic observation of the boy by a pediatrician and geneticist in order to monitor physical and neuropsychological development.