

POSTIHNUTIE MOZOČKA PRI DEDIČNÝCH PORUCHÁCH GLYKOZYLÁCIE

MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

I. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Neurol. pro praxi, 2008; 9(1): 53

So záujmom som si prečítal súbor článkov o ochorení mozočka v časopise *Neurológia pre prax* 5/2007 (13, 15, 16). Ako v úvode napísal doc. MUDr. M. Bareš, Ph.D., cieľom tejto témy bolo zrozumiteľným spôsobom predstaviť klinické jednotky, pri ktorých dochádza k postihnutiu mozočka (2). Vo svojom príspevku by som chcel prispieť k tejto problematike stručnou charakteristikou pomerne novej, ale stále sa rozširujúcej skupiny dedičných porúch glykozylácie (CDG syndróm), pri ktorej je postihnutie mozočka pomerne častým nálezom.

Glykozylácia je vo svojej podstate najkomplexnejším typom biomolekulárnej modifikácie, ktorá sa vyskytuje v živých organizmoch. Ide o postranslačnú modifikáciu proteínov, ktorá prebieha v cytozole, endoplazmatickom retikule, Golgiho aparáte a všeobecne môžeme povedať, že pri dedičných poruchách glykozylácie ide väčšinou o hypoglykozyláciu glykoproteínov. Nie je potrebné zdôrazňovať, že glykoproteíny majú v organizme mimoriadne široké uplatnenie.

Neexistuje spoločný skríningový test k zachyteniu všetkých známych variantov CDG syndrómu, väčšinu typov je možné odhaliť metódou izoelektrickej fokusácie transferínu. Detailné enzýmové a molekulové analýzy sú nutné ku genetickému poradenstvu a prenatálnej diagnostike v postihnutých rodinách.

Hoci prvý pacient s CDG syndrómom bol opísaný ešte v roku 1980 (10), v posledných rokoch prežíva táto skupina porúch nebyvalý rozmach. Objavujú sa nové podskupiny, stúpa počet opísaných

pacientov, spresňuje sa diagnostika a klinická symptomatológia. Klasický klinický obraz pozostával s troch hlavných znakov: mierneho alebo závažného neurologického postihnutia, dysmorfných príznakov a variabilného postihnutia ďalších orgánov. Najčastejším, pôvodne opísaným typom je CDG-la (deficit fosfomanomutázy 2), charakterizovaný psychomotorickou retardáciou, neprospevaním, abnormálnou distribúciou tuku, strabizmom, invertovanými prsnými bradavkami, mozočkovou hypopláziou a periférnou neuropatiou. Jednotlivé štádiá ochorenia majú rôzne typické i menej špecifické klinické symptómy (11), mozočková symptomatológia sa prakticky vyskytuje vo všetkých vekových kategóriách (9). V neskoršom veku býva neurologické postihnutie ešte zjavnejšie s variabilným stupňom mentálnej retardácie a mozočkovou dysfunkciou (5). Aj v dospelosti patrí neprogresívna ataxia spolu so stabilnou mentálnou retardáciou a periférnou neuropatiou k hlavným znakom ochorenia (3).

V niektorých zriedkavých prípadoch ani pri normálnej izoelektrickej fokusácii transferínu nemusí byť definitívne vylúčená diagnóza CDG-la syndrómu. Preto u pacientov s recesívnou formou dedičnej ataxie s hypopláziou mozočka nejasnej genetickej príčiny sa odporúča vyšetrovanie enzýmovej aktivity fosfomanomutázy (14). Pri náleze štrukturálnych abnormalít mozočka pomocou magnetickej rezonancie (1) je v súčasnosti v diagnostickom prístupe začlenená aj metóda izoelektrickej fokusácie transferínu (4). Dokonca bolo opísaných niekoľko prípadov s izolovanou ataxiou spôsobenou hypopláziou

mozočka bez typickej multisystémovej symptomatológie (6).

Aj prvé dve deti s CDG-la syndrómom diagnostikované v ČR mali typickú hypopláziu mozočka (8) a z celkového počtu 8 detí s CDG syndrómom, u všetkých 6 detí s CDG-la syndrómom bola dokázaná hypoplázia mozočka (7).

Jednou z najčastejších vývojových anomálií mozočka v detskom veku je Joubertovej syndróm (13). Je zaujímavé, že niektoré z menej špecifických symptómov CDG-la syndrómu sa prekrývajú so znakmi Joubertovej syndrómu (svalová hypotónia, hypoplázia mozočka, psychomotorická retardácia, strabizmus, retinálne anomálie a kŕče). To viedlo k predpokladu, že niektorí pacienti s Joubertovej syndrómom by mohli mať poruchu glykozylácie proteínov, čo sa aj potvrdilo u dvoch z piatich detí, pôvodne diagnostikovaných ako Joubertovej syndróm na základe izoelektrickej fokusácie transferínu, enzýmovej aktivity fosfomanomutázy a analýzy DNA (12).

Vzhľadom na tieto skutočnosti by som chcel na záver zdôrazniť, že na dedičné poruchy glykozylácie by mali neurológovia myslieť v diferenciálnej diagnostike cerebelárnych ataxií a pri syndrómoch, spojených s poruchami vývoja mozočka.

MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

I. detská klinika LF UK a DFNSP

Limbová 1, 833 40 Bratislava

e-mail: bzduch@email.sk

Literatúra

- Antoun H, Villeneuve N, Panisset S et al. Cerebellar atrophy: an important feature of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 194–198.
- Bareš M. Onemocnění mozečku. *Neurol. pro praxi* 2007; 8(5): 267.
- Barone R, Pavone L, Fiumara A et al. Developmental patterns and neuropsychological assessment in patients with carbohydrate-deficient glycoconjugate syndrome type IA (phosphomannomutase deficiency). *Brain Dev.* 1999; 21: 260–263.
- D'Arrigo S, Viganò L, Bruzzone MG et al. Diagnostic Approach to Cerebellar Disease in Children. *J Child Neurol* 2005 20: 859–866.
- Di Rocco M, Barone R, Adami A et al. Carbohydrate – deficient glycoprotein syndromes: the Italian experience. *J Inher Metab Dis.* 2000; 23: 391–395.
- Drouin-Garraud V, Belgrand M, Grunewald S et al. Neurological Presentation of a Congenital Disorder of Glycosylation CDG-la: Implication for Diagnosis and Genetic Counseling. *Amer J Med Genet* 2001; 101: 46–49.
- Honzík T, Hansíková H, Flachsová E et al. Klinické prejavy a výsledky metabolických a molekulárných analýz u osmi detí s dedičnou poruchou glykosylácie proteínu. *Čes.-slov. Pediatr.* 2003; 58: 456–460.
- Honzík T, Maloňová E, Hansíková H et al. Dedičné poruchy glykosylácie proteínu typ Ia: klinická, biochemická a molekulárna charakteristika u dvoch súrozcov s hypopláziou mozečku. *Čas. Lék. čes.* 2003; 142: 276–279.
- Jaeken J, Hagberg B, Stromme P. Clinical Presentation and Natural Course of the Carbohydrate-deficient Glycoprotein Syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991; 375: 6–13.
- Jaeken J, Vander Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr. Res.* 1980; 14: 179.
- Marklová E, Albahri Z. Průvodce diagnostikou kongenitálních poruch glykosylace (CDG). *Čes.-slov. Pediatr.* 2003; 58: 426–429.
- Morava E, Cser B, Kárteszi J et al. Screening for CDG Ia in Joubert syndrome. *Med Sci Monit* 2004; 10(8): CR469–CR472.
- Sýkora P. Ochorenia mozočka v detskom veku. *Neurol. pro praxi* 2007; 8(5): 277–282.
- Vermeer S, Kremer HPH, Leiten QH et al. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDGla) with normal routine CDG screening. *J Neurol* 2007; 254: 1356–1358.
- Zumrová A, Kopečková M, Mušová Z, Křepelová A, Apltová L, Paděrová K. Autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie. *Neurol. pro praxi* 2007; 8(5): 277–282.
- Zumrová A, Mušová Z, Košťálová E, Apltová L, Křepelová A, Paděrová K. Autosomálně recesivní a X-vázané ataxie. *Neurol. pro praxi* 2007; 8(5): 272–276.