

Heli Sätälä, Anna-Leena Kuusela, Kati Pietilä, Harri Niinikoski ja Päivi Keskinen

Synnynnäinen tyypin Ia glykosylaation häiriö

Synnynnäinen tyypin Ia glykosylaation häiriö (CDG-Ia) on harvinainen, autosomissa peittyvästi periytyvä ja oireiltaan etenevä oireyhtymä, jonka aiheuttaa fosfomannomutaasi 2 -geenin poikkeavuus. CDG-Ia kuuluu glykosylaatiohäiriösairauksien perheeseen, jossa on todettu jo yli 50 alatyyppeä. Näistä CDG-Ia-tapauksia on yli 80 %. Proteiinien glykosylaatiota tarvitaan mitä moninaisimmassa elimistön aineenvaihduntareiteissä, solujen tunnistuksessa ja puolustuksessa. Tämän vuoksi taudinkuva on oireiltaan varsin vaihteleva. Tauti ilmenee joko monielinsairautena tai neurologisin oirein. Vastasyntyneillä voi olla syömisvaikeutta ja hyperinsulineemista hypoglykemiaa. Imeväisiässä oireita ja löydöksiä ovat muun muassa huono menestyminen, ihonalaisen rasvan poikkeava jakautuminen, sisäänpäin kääntyneet nännit, karstastus, tulehdusalttius ja lihashypotonia. Varttumisen myötä ataksia ja älyllisen kehityksen viive usein etenevät, ja joillekin puhkeaa epilepsia. Hoito on oireenmukaista ja vaatii usean erikoisalan yhteistyötä.

Glykosylaatiohäiriöt (congenital disorders of glycosylation, CDG; aiemmin carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes) ovat varsin hiljattain tunnistettu tautiryhmä. Belgialainen lastenlääkäri Jaak Jaeken kollegoineen julkaisi vasta vuonna 1980 ensimmäisen kuvauksen tautia sairastavista kaksossisarista (1). Seuraavien kahden vuosikymmenen aikana seerumin transferriniin siaalihappojen poikkeavuuksien yhdistäminen oireyhtymään auttoi diagnosoimaan uusia tapauksia Euroopassa, Pohjoismaissa, Japanissa ja Yhdysvalloissa (2, 3). Taudin perusmekanismiksi todettiin häiriintynyt sokeriosien liittyminen eli glykosylaatio erilaisiin molekyyliin, esimerkiksi valkuaisaineisiin tai rasvoihin. Transferriniin lisäksi todettiin määrällisiä, laadullisia tai toiminnallisia muutoksia muissakin elimistön glykoproteiineissa kuten useissa hormoneissa, albumiinissa, hyytymistekijöissä ja entsyymeissä (4). Yleisimmän glykosylaatioivian, CDG-Ia:n, varsinaiseksi syyksi löydettiin fosfomannomutaasiensyömin poikkeavuus, jonka vähentymä tai puuttuminen voidaan mitata fibroblasteista tai leukosyyteistä (5). Auto-

somissa peittyvästi periytyvä entsyymipuutoksen aiheuttava geenivirhe, fosfomannomutaasi 2 -geenin eli *PMM2*-geenin mutaatio, paikannettiin kromosomiin 16p13 (6).

Patogeneettisen perusmekanisminsa johdosta CDG-Ia ilmenee varsin monenlaisin oirein; yleisimmän monielinsairautena tai neurologisiin oireisiin painottuen (7, 8, 9, 10) (**TAULUKKO**). Myös pelkkänä oppimisen vaikeutena ilmeneviä muotoja on kuvattu (11).

Diagnostiikka ja hoito vaativat usean erikoisalan, kuten lastentautien, lastenneurologian, perinnöllisyyslääketieteen, silmätautien ja lastenkirurgian osaamista. Taudinkuva on etenevä mutta saavuttaa tasanvaiheen nuoruusiässä. Oireiden kulku on jaettu neljään vaiheeseen: vastasyntyneisyyskauteen, imeväisikään ja varhaislapsuuteen, varhaisnuoruuteen sekä aikuisikään (7, 8) (**TAULUKKO**). CDG-Ia:n hoito on pääosin oireenmukaista.

CDG-Ia:n ilmaantuvuudeksi on arvioitu Tanskassa, Ruotsissa, Belgiassa ja Alankomaissa noin 1/40 000–80 000 vastasyntyntä kohden (12). Varovaisestikin arvioiden Euroopassa syntyy siis vuodessa 100–200 CDG-Ia-lasta

TAULUKKO. CDG-Ia:n oireita ja löydöksiä ikäkausittain. Sulkeissa on kirjallisuudessa esitetyt esiintyvyyksiluvut (8, 9).

Raskausaika

Hydrops fetalis mahdollinen

Vastasyntyneisyyskausi: monielinvaurio

Huono menestyminen (100 %): oksentelu, huono syöminen ja painonousu, löysät ulosteet
 Maksan toimintahäiriö (85–100 %): maksan suurentuminen ja fibroosi, maksan vajaatoiminta
 Lihashypotonia (90–100 %)
 Karsastus, silmien levoton liike (90–100 %)
 Pikkuaivojen hypoplasia (95–100 %)
 Olivopontoserebellaarinen hypoplasia (20–40 %)
 Yleinen supratentoraalinen aivoatrofia (20–35 %)
 Iho-oireet (40–80 %): ihonalaisen rasvakudoksen poikkeava jakautuminen, sisäänpäin kääntyneet nännit
 Sydänoireet (30 %): kardiomyopatia, perikardium-effuusio

Muita oireita:

Koagulopatiat, tromboosi, trombosytopenia, trombosytoosi
 Anemia, leukosytoosi
 Nivelten jäykistymät (etenkin isot nivelet)
 Pienipäisyys
 Hyperinsulineeminen hypoglykemia, haimatulehdus, kolestaasi

Ivmeväisikä ja varhaislapsuus: ataksia ja kehitysvamma

Edellisten lisäksi:

Motorisen kehityksen viive (100 %)
 Älyllinen kehitysvammaisuus (100 %)
 Pikkuaivoataksia (95–100 %)
 Perifeerinen polyneuropatia (80–100 %)
 Verkkokalvon pigmenttisurkastuma (70–80 %)
 Epilepsia (30–70 %)
 Tajunnanhäiriökohtaukset tai toispuoliset halvauskohtaukset, "stroke-like episodes" (40–60 %)

Muita oireita:

Toistuvat tulehdukset, hypogammaglobulinemia
 Kilpirauhasen vajaatoiminta

Varhaisnuoruus: alaraajojen lihassurkastuma

Edellisten lisäksi:

Luustomuutokset (100 %); osteopenia, lyhytkasvuisuus, skolioosi, kyfoosi, pituuteen nähden pitkät raajat, kananrintaepämuodostuma
 Alaraajojen lihasheikkous ja –surkastuma (90–100 %)
 Verkkokalvon pigmenttisurkastuman eteneminen (80–100 %)
 Ei yleensä enää maksa- tai sydänoireita

Aikuisuus: vakaa tilanne

Pysyvät neurologiset ongelmat
 Naisilla hypergonadotrooppinen hypogonadismi, amenorrea (100 %)
 Miehillä normaalit sekundaariset sukupuoliominaisuudet
 Verkkokalvon pigmenttisurkastuman eteneminen, harmaakaihi
 Ihon ja ihonalaisen rasvakudoksen ennenaikainen vanhentuminen

(13). Suomessa on tiettävästi diagnosoitu viisi CDG-Ia-potilasta ja yksi CDG-potilas, jonka tarkempi tyypitys on jäänyt auki. Tässä artikkelissa kuvaamme maassamme diagnosoitujen viiden eri-ikäisen CDG-Ia-potilaan tärkeimmät oireet ja löydökset.

Omat potilaat

Potilas 1 on tyttö, perheen kahdesta lapsesta jälkimäinen, joka syntyi raskausviikolla 38 + 0 gestaatioikänsä nähden normaalkokoisena (2 860 g, 48 cm). Hän oli vastasyntyneisyyskauden hypoglykemian vuoksi kuusi vuorokautta sairaalahoidossa. Runsaan kahden

viikon iässä lapsi lähetettiin tutkimuksiin painonlaskun ja uneliaisuuden takia. Tässä vaiheessa todettiin sitkeä hypoglykemia ja relatiivinen hyperinsulinismi. Synnyttäisen aineenvaihduntasairauserpäilyn vuoksi hänet lähetettiin jatkotutkimuksiin yliopistosairaalaan. Laajoissa aineenvaihduntatutkimuksissa ei löytynyt poikkeavaa. Statuksessa kiinnittyi huomio lapsen ihonalaiskudoksen erikoiseen jakautumiseen: pakaroiden yläosissa ja nivusissa rasvakudos muodosti kiinteät makkaramaiset kertymät, ja olkavarsissa ihonalaiskudos oli möykkyistä, kun taas toisin paikoin ihonalaiskudos vaikutti tavallista niukemmalla (KUVA 1). Nännit olivat sisäänpäin kääntyneet. Lapsen katse vaelteli, eikä varmaa katsekontaktia saatu. Maksan reuna tuntui noin 2 cm kylkikaaren alapuolella.

Näiden löydösten perusteella heräsi epäily synnyttäisestä glykosylaatiohäiriöstä. Seerumin transferrinin isoelektrisessä fokusoinnissa todettiin vähentynyt penta- ja tetrasialotransferriniipitoisuus ja voimakkaasti suurentunut desialo- ja asialotransferriniipitoisuus, mikä viittasi N-glykosylaation puutokseen. *PMM2*-geenin mutaatiotutkimuksessa todettiin aiemmin kuvattut ja patogeenisiksi tiedetyt muutokset c.422G>A ja c.563A>G (yhdistelmäheterotsygotia).

Lapsella todettiin pontoserebellaarinen (pikkuaivojen ja aivorungon) hypoplasia (KUVA 2), poikkeavat kilpirauhasarvot, hypoglykemia taipumus ja nenä-mahaletkua vaativa syömisongelma. Hänellä oli toistuvia tulehduksia, hän oksenteli runsaasti. Alusta lähtien myös hyytymistekijät olivat poikkeavia: hyytymistekijöiden IX, XI ja XII sekä proteiini C:n ja antitrombiinin aktiivisuudet olivat normaalia pienemmät, trombolastiiniaika oli pienimmillään alle 5 %, ja aktiivinen partiaalinen trombolastiiniaika oli pisimmillään 89 sekuntia. Lapsi sai tyroksiini- ja diatsoksidilääkitystä. Epileptiset kohtausoireet alkoivat noin viiden kuukauden iässä, ja nopeasti tämän jälkeen lapselle kehittyi monielinvaurio, johon hän menehtyi kuukautta myöhemmin.

Potilas 2 on tyttö, joka tuli tutkimuksiin neljän kuukauden iässä hidastuneen kasvun (−3,3 SD) vuoksi. Lihaksisto oli hypotoninen, maksan reuna tuntui noin 4 cm kylkikaaren alapuolella, toinen nänni oli sisäänpäin kääntynyt, ja vasen silmä karsasti sisäänpäin. Perusselvityksissä todettiin trombosytoosi ($793^9/l$), suurentunut ALAT-arvo (224 U/l) ja TSH-arvo (9,0 mU/l), pienentynyt T4v (12,7 pmol/l) sekä pienentynyt kokonaiskolesterolipitoisuus (1,7 mmol/l) ja pienentynyt LDL-kolesterolipitoisuus (0,3 mmol/l). Muut kasvun ja maksavian perustutkimukset olivat normaalit. Potilaalle aloitettiin tyroksiinihoito. Suurentuneen ALAT-arvon vuoksi lapsen maksasta otettiin kudoksenäyte, jossa nähtiin merkittävä rasvamaksan tasoinen rasvoittuminen ja lähes prekirroottinen fibroosi. Pään magneettikuvauksessa todettiin vahva pikkuaivohypoplasia. Löydösten perusteella heräsi epäily glykosylaatiohäiriöstä. HPLC-menetelmällä analysoitu S-CDT (desialo- eli niukkahiilihydraattinen



KUVA 1. Poikkeava ihonalainen rasvakudos.



KUVA 2. Pontoserebellaarinen hypoplasia: aivorungon aivosillan (pons) alue ja pikkuaivot ovat normaalia pienikokoisemmat (nuolet). Normaalitalanteessa pikkuaivot täyttävät lähes kokonaan takakuopan alueen.

transferriniarvo) oli 68,1 % (viitealue < 2 %). *PMM2*-geenitutkimuksessa löydettiin kaksi eri mutaatiota, joista toinen on yleisin CDG-la-mutaatio c.422G>A ja toinen harvinaisempi mutta aiemmin raportoitu c.227A>G.

Lapselle tuli 2,5 vuoden iässä ensimmäinen epileptinen kohtausoire, jonka hoidoksi aloitettiin levetirasettaami. Hän on nyt viiden vuoden ikäinen, ja pituuskasvu kulkee noin −3,7-SD-käyrän mukaisesti. Hän syö itse, on sosiaalinen ja kommunikoi puhumalla. Hänen kognitiivinen kehityksensä etenee. Lyhyemmillä matkoilla hän käyttää kävelytelinettä ja pidemmällä kelaa itse pyörätuolia. Kuntoutuksena hän saa säännöllistä fysio-, toiminta- ja puheterapiaa sekä ratsastus- ja allasterapiaa. Näkökyky on heikentynyt, verkkokalvo on ohut ja makulan seudussa on atrofia. ALAT-arvo on lievästi suurentunut (n. 70 U/l) ja P-TT on pienehkö 62 % (viitealue 70–130 %). Tyroksiini- ja levetirasettaamillääkitys jatkuvat.

Potilas 3 on poika, joka syntyi normaaliraskaudesta raskausviikolla 37 + 5 (3 205 g, 47,5 cm). Vastasyntyneellä todettiin oikealla Erbin pareesi, joka korjaantui

ensimmäisten elinkuukausien aikana. Viiden kuukauden iässä hän sairasti munuaisallastulehduksen, jonka syyksi todettiin molemmin puolinen takaisinvirtaus rakosta virtsanjohtimiin. Lisäksi hänellä todettiin molemmin puolin laskeutumattomat kivekset.

Potilas tuli lastenneurologin tutkimuksiin yhdeksän kuukauden iässä hitaan motorisen kehityksen ja lihashypotonian takia. Potilaalla oli vuorotteleva sisäänpäin-karsastus, mutta näkökyky vaikutti normaalilta. Pituuden ja pään ympäryksen kasvu etenivät -2 -SD-käyrän mukaisesti. Laajat etiologiset tutkimukset olivat normaaleja. Potilaalle aloitettiin fysioterapia.

Seuratakäynnillä vuoden ja kolmen kuukauden iässä kiinnitettiin huomiota siihen, että hypotonia tuntui korostuvan, vaikka liikunnallisia taitoja oli tullut lisää. Liikkumisessa näkyi myös ataksiaan viittäviä piirteitä. Nännit olivat sisäänpäin kääntyneet. Pään magneettikuvauksessa löytyi pikkuaivojen hypoplasia. Tämän löydöksen perusteella päädyttiin ottamaan S-CDT, joka oli selvästi suurentunut. Seerumin transferriniin isoelektirisessä fokuoinnissa todettiin desialotransferriinin lisääntyminen ja tetrasialotransferriinin vähentyminen. Myöhemmin CDG-la-diagnoosi varmistui *PMM2*-geenin mutaatiotutkimuksessa (c.422G>A ja c.395T>C yhdistelmäheterotsygotia).

Pikkulapsena potilaalla oli paljon tulehduksia ja niihin liittyvää hypoglykemiaaipumusta. Potilaalla on todettu lievä maksan vajaatoiminta ja hyytymestekijäpitoisuudet ovat olleet poikkeavat. Vuoto-oireita ei ole ollut, ja seurannassa maksan tilanne on pysynyt vakaana. Korkeakuumeisten tulehdusten yhteydessä hänellä oli muutamia kuumeouristuksia. Infektioiden yhteydessä ja joskus muutoinkin esiintyi poissaoloaikoja, mutta EEG oli aina normaali. Epilepsiaa ei ole todettu, vaan kohtauksia on pidetty stupor-tyyppisinä.

Potilas on nyt 12-vuotias nuori, joka liikkuu kodin ulkopuolella pyörätuolilla. Sisätiloissa hän pystyy kävelemään talutettuna ja kävelytelineen avulla. Hän ymmärtää mutta ei itse tuota puhetta kuin muutamia yksittäisiä sanoja. Kommunikaatiossa hän käyttää kuvia, viittomia, ilmeitä ja eleitä. Kasvun myötä selkärangan on kehittynyt skolioosi, jonka vuoksi potilas on lastenkirurgin seurannassa. Hämäränäkö on heikentynyt vähitellen, ja 10 ikävuoden jälkeen silmänpohjissa on näkyneet alkavia verkkokalvon pigmenttisurkastumia (retinitis pigmentosa).

Potilas 4 on tällä hetkellä 19-vuotias perheensä ainoa lapsi. Raskausaika oli normaali. Imeväisiässä hänellä esiintyi selkeä mutta lyhytaikainen aminotransferaasiarvojen nousu (ALAT 350 U/l). Hänet lähetettiin lastenneurologisiin jatkotutkimuksiin ensimmäisen ikävuoden aikana hitaan motorisen kehityksen, lihashypotonian ja poikkeavan katsekontaktin vuoksi. Tytöllä todettiin likinäköisyys ja okulaarinen albinismi. Silmälaseilla katsekontakti parani. Pään magneettikuvauksessa löytyi

pontoserebellaarinen hypoplasia. Verikokeissa S-CDT oli selvästi suurentunut ja CDG-la-diagnoosi varmennettiin geenitestillä (c.422G>A ja c.712C>G -yhdistelmäheterotsygotia). Potilaalla todettiin lisäksi lievä von Willebrandin tauti. Leikki-ikässä puhkesi lyhyinä yleistyneinä toonis-kloonisina kohtauksina ilmenevä epilepsia, johon aloitettiin valproaattilääkitys. Ääreishermoston neuropatia todettiin kuusivuotiaana, ja liikkeet ovat ataktisia. Potilas ei ole oppinut kävelemään itsenäisesti vaan liikkuu konttaamalla, kävelytelineellä tai kelaamalla itse pyörätuolilla. Hän tarvitsee apua kaikissa päivittäisissä toimissa (syöminen, siirtymiset, pukeutuminen, peseytyminen) ja kommunikoi puhumalla hitaasti. Hän ei osaa lukea eikä kirjoittaa mutta käyttää tietokonetta ja tunnistaa sanahahmoja. Älyllinen kehitys vastaa keski- vaikeasti kehitysvammaisen tasoa. Taudille tyypillisesti nuorella on hypogonadismi ja amenorrea. Luonteeltaan hän on hyväntuulinen. Taudinkulku on ollut alkuvaiheen jälkeen varsin tasainen. Myös epilepsian osalta tilanne on vakaa, mutta valproaattilääkitys jatkuu edelleen.

Potilas 5 on poika, perheen kahdesta lapsesta jälkimmäinen, joka syntyi raskausviikolla 41 + 3 normaalisti alateitse (3 448 g, 50 cm). Apgarin pisteet olivat 6/8, napavaltimon pH 7,34 ja BE $-4,8$. Hän tuli jatkotutkimuksiin huonon menestymisen vuoksi kuukauden ikäisenä. Kahden kuukauden iässä todettiin huomattava lihashypotonia, dyskineettiset pakkoliikkeet ja erityisesti alaraajoissa lihasten dystoninen jänteysvaihtelu. Pään magneettikuvauksessa löytyi pontoserebellaarinen hypoplasia, verikokeissa selvästi suurentunut S-CDT, ja yhdeksän kuukauden iässä tehtiin geenitestilöydöksen perusteella CDG-la-diagnoosi (c.422G>A ja c.691G>A heterotsygotia). Epilepsiaoireilu alkoi kolmevuotiaana, ja lääkitykseksi aloitettiin levetirasetaami. Potilas on nykyisin 4,5-vuotias ja kasvaa pituutta $-3,2$ -SD-käyrän mukaisesti. Päänympärysmitta kulkee noin -3 SD-käyrän ja paino -5 %-käyrän mukaisesti. Hänellä on vaikea-asteinen liikunta- ja kehitysvamma. Hän pystyy kääntymään kyljelleen mutta ei vatsalleen ja tarttumaan oikealla kädellä kevyeen leluun. Katsekontakti on hetkittäinen. Ravitsemus on imeväisiestä lähtien tapahtunut pääosin gastrostooman kautta.

Pohdinta

Glykosylaation synnynnäiset häiriöt ovat joukko perinnöllisiä monielinsairauksia, joissa sokeriosien liittyminen eli glykosylaatio erilaisiin molekyyliin on häiriintynyt. Diagnostiikan parantuessa glykosylaatiohäiriön alatyyppejä löydetään lisää. Arviolta puolet elimistön valkuaisaineista on glykoproteiineja ja glykosylaatioprosesseihin osallistuu noin 200–300 geeninä

(14). Aineenvaihdunnassa glykoproteiineilla on monenlaisia tärkeitä tehtäviä muun muassa solujen tunnistamisessa ja yhteenliittymisessä, solunsisäisessä kuljetuksessa sekä vastustuskyvyn muodostamisessa ja ylläpitämisessä. Niitä tarvitaan normaaliin kudosten ja elinten kasvuun ja toimintaan. Glykosylaatioprosessissa on useita kymmeniä, jopa satoja vaiheita, joista kullakin on omat erityiset entsyyminsä. Siten yhden entsyymin puuttumisesta tai väliaikaisesta toiminnasta johtuva poikkeava soke-riketjujen rakentuminen ja kiinnittyminen voi aiheuttaa ilmiänsuhtaan varsin moninaisia oireita joko yhden tai useamman elimen kohdalla (14). Tätä kuvastaa myös CDG-potilaiden taudinkuvan valtava vaihtelu.

Tähän mennessä erilaisia glykosylaatiohäiriösairauksia on todettu yli 50 (15). Häiriöt jaetaan proteiinien N-, O- sekä yhdistyneen N- ja O-glykosylaation sekä rasvojen glykosylaation häiriöihin. N-glykosylaatiohäiriöt jaetaan edelleen tyypeihin I ja II entsyymipoikkeavuuden sijainnin ja seerumin transferriniin isoelektrisen fokusointikuvion perusteella (15). CDG-Ia (N-glykosylaation häiriö) on CDG-sairauksista yleisin ja tunnetaan maailmanlaajuisesti.

Harvinaisuutensa ja oirekuvansa moninaisuuden takia CDG-Ia:n diagnosointi on kliinikolle haaste, ja todennäköisesti sairaus on alidiagnostoitu. Potilaat saattavat saada jonkin muun diagnoosin, koska oireet muistuttavat tavallisempia sairauksia kuten perinnöllisiä energia-aineenvaihdunnan sairauksia (esim. mitokondriotauteja) tai ataktista liikuntavammaa (10). Imeväisissä huono menestyminen, ihonalaisen rasvakudoksen erikoinen jakautuminen, sisäänpäin kääntyneet nännit ja lihashypotonia ovat hyviä diagnostisia vihjeitä. Joillakin CDG-Ia-potilailla (kuten potilaalla 1) on kuvattu sitkeä alkuvaiheen hypoglykemia, jossa joko on tai ei ole mukana hyperinsulinismia. Hypoglykemian tarkkaa syntymekanismia ei tunneta. Osa potilaista reagoi suotuisasti diatsoksidille, joka vähentää insuliinieritystä. CDG-Ia:n hyperinsulineeminen hypoglykemia ei reagoi D-mannoosilisään kuten taudin Ib-typissä (10).

Myöhemmin johtavina oireina ovat motorisen kehityksen viive, kehitysvamma, ataksia ja refleksit vaimentava neuropatia. Erikoisina

Ydinasiat

- ▶ CDG-Ia on harvinainen autosomissa peittyvästi periytyvä ja oireiltaan etenevä oireyhtymä
- ▶ Sen aiheuttaa fosfomannomutaasi 2 -geenin poikkeavuus.
- ▶ Taudinkuva on vaihteleva ja ilmenee joko monielinsairautena tai neurologisin oirein.
- ▶ Tyypioireita ovat imeväisen huono menestyminen, ihonalaisen rasvakudoksen poikkeava jakautuminen, sisäänpäin kääntyneet nännit, karsastus, tulehdusalttius ja lihashypotonia.
- ▶ Hoito on oireenmukaista.

oireina esiintyy joillakin lapsilla ajoittaisia tajunnanhämmärtymiskohtauksia (stupor) sekä toispuolihalvauksia tai näönhämmärtymiskohtauksia, joille on annettu nimi ”stroke-like episodes”. Näiden tarkkaa syntymekanismia ei tiedetä, mutta ne voivat liittyä veren hyytymistekijähäiriöihin, ja niitä voivat provosoida tulehdus tai kuumeilu (8). Tyttöjen murrosikä on viivästynyt tai vajaa hypergonadotropiisen hypogonadismien vuoksi. Pojilla murrosikä ja sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien kehitys ovat ikärajoissa, mutta kivekset voivat jäädä normaalia pienemmiksi ja veren testosteronipitoisuus normaalia pienemmäksi. Kilpirauhshormonia sitovan globuliinin ja tyreotropiinin toiminta on häiriytynyttä 75 %:lla potilaista, mikä aiheuttaa osalle kilpirauhasen vajaatoiminnan. Monet CDG-Ia-potilaat kykenevät kommunikoidaan puhuen, ja heillä on vauvaiästä lähtien viehättävä persoonallisuus ja valloittava hymy. He ovat myös huomiota herättävän hyväntuulisia (7, 8).

Diagnostiikan kulmakivi on edelleen seerumin transferriniin isoelektrinen fokusointi, joskin uudempina menetelminä ovat markkinoille tulleet korkean erotuskyvyn nestekromatografia (high-performance liquid chromatography, HPLC), kapillaarielektroforeesi ja massaspektrometria (15). Seerumin CDT-mittaus on no-

pea seulontatesti. Vääriä negatiivisia tuloksia voidaan saada alle kolmen kuukauden ikäisiltä, vääriä positiivisia puolestaan galaktosemiasa, synnynnäisessä fruktoosi-intoleranssissa, hemolyttis-ureemisessa oireyhtymässä, verenmyrkytyksessä ja alkoholin liikkakäytössä (10, 15). Nykyaikaisilla geenitutkimuksilla voidaan varmistaa PMM2-geenin mutaatiot, jotka ovat yleensä ”missense–nonsense”-tyyppisiä tai pieniä häviämiä (10). Skandinaviassa todettujen valtamutaatioiden 422G>A (36 % tapauksista) ja 357C>A (22 % tapauksista) uskotaan olevan niin sanottuja perustajamutaatioita (16).

CDG-Ia:n ennuste riippuu monesta tekijästä, mutta eliniän odote on normaalia lyhyempi (7, 9, 10). Imeväisiän monielinoireina ilmenevä vaihe saattaa olla vaikeusasteeltaan hyvin vaihteleva lihashypotoniasta ja motoriikan kehitysviiveestä kuolemaan johtavaan monielinvauriotyypin tilaan, johon kuolleisuus ensimmäisen elinvuoden aikana on jopa 20 % (9, 14). Kun imeväis- ja varhaislapsuus on ohitettu, taudinkuva tasaantuu yleensä kouluiässä (7). Vaikka älyllinen kehitys ei enää juurikaan taannu, alaraajojen etenevä polyneuropatia, lihasvoimien ja lihasmassan vähentyminen sekä mahdollinen näkökyvyn heikentyminen aiheuttavat liikkumisen vaikeutumista, ja monet käyttävät pyörätuolia. Pääosin neurologisin oirein ilmenevää muotoa on pidetty taudinkulultaan suotuisampana kuin varhain monielinsairauksin ja neurologisin oirein ilmenevää yhdistynyttä muotoa (9, 10).

SIDONNAISUUDET

Heli Sätälä, Anna-Leena Kuusela, Kati Pietilä: Ei sidonnaisuuksia

Harri Niinikoski: Luentopalkkio (Amgen, Abbvie, Shire), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Genzyme, Sandoz)

Päivi Keskinen: Asiantuntijapalkkio (Oy Eli Lilly Finland Ab, Oy Eli Lilly Finland Ab, SOBI Oy, SOBI Oy), luentopalkkio (Oy Eli Lilly Finland Ab, Sanofi-aventis Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Ipsen Oy, Medtronic Finland Oy, Novo Nordisk Farma Oy, Pfizer Oy)

Lopuksi

Kuvaamamme potilaat edustavat laajaa CDG-tautikirjoa, ja oireet tulivat esiin eri ikävaiheissa. Potilaalla 1 oli tyypillinen vastasyntyneisyyskaudella ilmenevä muoto, johon liittyi vaikea kuolemaan johtanut monielinvaurio. Imeväisiän huono menestyminen, hypoglykemiat, ihonalaisen rasvajakauman poikkeavuus, sisäänpäin kääntyneet nännit ja silmäoireet johtivat CDG-Ia-epäilyyn. Potilaat 2–5 edustavat lievempää, pääosin neurologisin oirein ilmenevää muotoa, jossa maksabiopsian (potilas 2) ja pään kuvantamislöydökset (potilaat 2–5) johtivat oikeaan diagnoosiin. Uskomme, että maassamme on myös lieviä, toistaiseksi diagnosoimattomia CDG-potilaita. ■

* * *

Kiitämme HYKS:n lastenneurologisen yksikön dosentti Tuula Lönnqvistiä potilaiden 4 ja 5 kuvauksista.

HELI SÄTILÄ, LT, lastenneurologi, ylilääkäri

Päijät-Hämeen keskussairaala, lasten ja nuorten neurologian yksikkö

ANNA-LEENA KUUSELA, LT, neonatologi

PÄIVI KESKINEN, LT, lastenendokrinologi, erikoislääkäri
TAYS, lastentautien klinikka

KATI PIETILÄ, LL, lastenneurologi, ylilääkäri

Kanta-Hämeen keskussairaala, lasten neurologian yksikkö

HARRI NIINIKOSKI, LT, professori, lastenendokrinologi

Tyks, lasten ja nuorten klinikka
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos, lääketieteellinen ravitsemusoppi

SUMMARY**Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG Ia) – underdiagnosed entity?**

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a relatively recently identified group of multisystem disorders caused by defective glycosylation of N-glycosylated proteins. They mainly involve the central and peripheral nervous system, but other organ systems are involved as well. Type CDG Ia accounts for over 80% of cases, characterized by decreased activity of the enzyme phosphomannomutase caused by mutations in chromosome 16 PMM2 gene. Treatment of CDG Ia remains symptomatic.

KIRJALLISUUTTA

1. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, ym. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome. *Pediatr Res* 1980;14:179.
2. Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, Corbeel L, Eeckels R, Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta* 1984;144:245–7.
3. Stibler H, Jaeken J. Carbohydrate deficient serum transferrin in a new systemic hereditary syndrome. *Arch Dis Child* 1990;65:107–11.
4. Kristiansson B, Stibler H, Wide L. Gonadal function and glycoprotein hormones in the carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:655–9.
5. Grünewald S, Schollen E, van Schaftingen E, Jaeken J, Matthijs G. High residual activity of PMM2 in patients' fibroblasts: possible pitfall in the diagnosis of CDG-1a (phosphomannomutase deficiency). *Am J Hum Genet* 2001;68:347–54.
6. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, ym. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type 1 syndrome (Jaeken syndrome). *Nat Genet* 1997;16:88–92.
7. Jaeken J, Stibler H, Hagberg B. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. A new inherited multisystemic disease with severe nervous system involvement. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;375:1–71.
8. Hagberg BA, Blennow G, Kristiansson B, Stibler H. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: peculiar group of new disorders. *Pediatr Neurol* 1993;9:255–62.
9. Miossec-Chauvet E, Mikaeloff Y, Heron D, ym. Neurological presentation in pediatric patients with congenital disorders of glycosylation type Ia. *Neuropediatrics* 2003;34:1–6.
10. Shanti B, Silink M, Bhattacharya K, ym. Congenital disorder of glycosylation type Ia: heterogeneity in the clinical presentation from multivisceral failure to hyperinsulinaemic hypoglycaemia as leading symptoms in three infants with phosphomannomutase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S241–51.
11. Westphal V, Peterson S, Patterson M, ym. Functional significance of PMM2 mutations in mildly affected patients with congenital disorders of glycosylation Ia. *Genet Med* 2001;3:393–8.
12. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, ym. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type 1a (CDG-Ia). *Hum Mutat* 2000;16:386–94.
13. Schollen E, Dorland L, de Koning TJ, ym. Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type 1b (CDG-1b). *Hum Mutat* 2000;16:247–52.
14. Grünewald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res* 2002;52:618–24.
15. Lefeber DJ, Morava E, Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:849–52.
16. Bjursell C, Erlandson A, Nordling M, ym. PMM2 mutation spectrum, including 10 novel mutations, in a large CDG type 1a family material with a focus on Scandinavian families. *Hum Mutat* 2000;16:395–400.