

# Defecto congénito de glucosilación tipo Ib. Experiencia en el tratamiento con manosa

E. Martín Hernández<sup>a</sup>, A.I. Vega Pajares<sup>b</sup>, B. Pérez González<sup>b</sup>, M.J. Ecaz Crespo<sup>b</sup>,  
F. Leal Pérez<sup>b</sup>, J. Manzanares López-Manzanares<sup>c</sup>, M. Ugarte Pérez<sup>b</sup>  
y C. Pérez-Cerdá Silvestre<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>b</sup>Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. CBM-SO. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid. <sup>c</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Los defectos congénitos de la glucosilación (CDG, por sus siglas en inglés) son enfermedades genéticas, en general multisistémicas, de herencia autosómica recesiva. Son causadas por defectos que afectan al ensamblaje, la transferencia o el procesamiento de los oligosacáridos de las proteínas u otros glucoconjugados. El CDG tipo Ib está causado por la deficiencia de la enzima citosólica fosfomanosa isomerasa (PMI), codificada por el gen *MPI*, que cataliza la interconversión de fructosa-6-P y manosa-6-P. Los síntomas son, fundamentalmente, gastrointestinales y hepáticos, y a diferencia de la mayoría de los pacientes con otros tipos de defectos congénitos de la glucosilación, no existe afectación neurológica. El tratamiento con manosa es muy eficaz.

Describimos el primer caso de un paciente con CDG-Ib diagnosticado en España. La enfermedad se inició clínicamente a los 6 meses con hipoglucemia, fallo de medro e hipertransaminasemia; posteriormente el paciente desarrolló una enteropatía con atrofia vellositaria subtotal detectada en la biopsia.

El paciente presentaba un porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos en el suero del 42%, un patrón tipo 1 en el isoelectroenfoque de la transferrina sérica, una actividad PMI en fibroblastos del 16% y las mutaciones R219Q y R56fs en el gen *MPI*. El tratamiento con manosa a dosis de 1 g/kg/día en 5 dosis resultó muy eficaz, y se normalizaron tanto los parámetros clínicos como los bioquímicos.

El defecto congénito de la glucosilación Ib debería incluirse en el diagnóstico diferencial de hipoglucemias, hepatopatías, enteropatías y situaciones de hipercoagulabilidad, en ausencia de otras etiologías más comunes y, sobre todo, si se asocian varios de estos síntomas.

## Palabras clave:

*Error innato del metabolismo. Defectos congénitos de glucosilación. Defecto congénito de la glucosilación Ib. Fosfomanosa isomerasa. Manosa.*

## CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION TYPE 1B. EXPERIENCE WITH MANNANOSE TREATMENT

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are recessively inherited multisystemic disorders resulting from several genetic defects affecting the assembly, transfer or processing of oligosaccharides onto proteins and other glycoconjugates. CDG type Ib is due to a deficiency of phosphomannose isomerase (PMI) encoded by the *MPI* gene. PMI catalyzes the interconversion of fructose-6-P and mannose-6-P. The clinical phenotype is characterized by gastro-intestinal and hepatic symptoms. In contrast to most CDG patients, there is no neurological affection. It's a mannose treatable disorder.

We report the first recognised case of CDG Ib in Spain. He presented at 6 months with hypoglycaemia, failure to thrive and hypertransaminasaemia. He subsequently developed an enteropathy with subtotal villous atrophy on biopsy.

The %CDT was very high and he presented with a type 1 pattern in transferrin isoelectric focusing. PMI activity in fibroblasts was very deficient. Mutations in *MPI* gene at R219Q and R56fs were found. Clinical and biochemical parameters normalised after treatment with mannose 1 g/kg/day in 5 doses.

CDG Ib should be considered in patients with hypoglycaemia, liver disease, enteropathy and hypercoagulability,

**Correspondencia:** Dra. Celia Pérez-Cerdá.  
Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares.  
Facultad de Ciencias. Módulo C-X. 2.ª planta.  
Universidad Autónoma de Madrid. 28049 Madrid. España.  
Correo electrónico: cpcerda@cbm.uam.es

Recibido en diciembre de 2007.

Aceptado para su publicación en julio de 2008.

in the absence of other common causes, and particularly if some of them are combined.

### Key words:

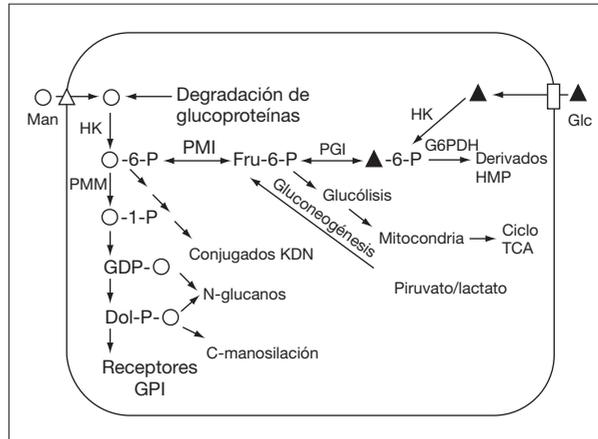
**Inborn errors of metabolism. Congenital disorders of glycosylation. CDG Ib. Phosphomannose isomerase. Mannose.**

### INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos de la glucosilación (CDG, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias multisistémicas, descritas por primera vez por Jaeken et al en 1980<sup>1</sup>. Alrededor de la mitad de las proteínas del organismo están glucosiladas y éstas se clasifican, según el tipo de unión del oligosacárido (glucano) al péptido, en *N*-glucoproteínas, cuando el glucano se une al nitrógeno del grupo amino del aminoácido asparagina, *O*-glucoproteínas, si la unión es a través del oxígeno del grupo hidroxilo de los aminoácidos treonina o serina y *C*-glucoproteínas, si la unión es a través del carbono del grupo carboxilo del triptófano. Los defectos en la *N*-glucosilación pueden deberse a un trastorno en el ensamblaje, la transferencia o en el procesamiento del oligosacárido de la proteína<sup>2-4</sup>. La anomalía bioquímica común a todos ellos es la hipoglucosilación de las proteínas séricas y el método de identificación es el análisis de la transferrina por isoelectroenfoque (IEF). En la actualidad se han descrito 22 defectos genéticos diferentes, cinco de ellos afectan también a la *O*-glucosilación<sup>5,6</sup>, que se clasifican inicialmente en tipos I y II, según el patrón del IEF de la transferrina. El patrón tipo 1 se caracteriza por la elevación de las bandas correspondientes a las isoformas disialo y asialo-transferrina, junto con una disminución más o menos importante de la isoforma tetrasialilada de la transferrina, lo que indica una pérdida de glucanos completa, típica de los pacientes DCG-I, es decir, de los que presentan defectos en el ensamblaje del oligosacárido unido al dolicol-fosfato. El patrón tipo 2 es aquel en el que, además, pueden encontrarse aumentadas las bandas correspondientes a las isoformas trisialo y monosialo-transferrina, lo cual indica la existencia de glucanos estructuralmente anómalos, patrón que suele aparecer en los pacientes con CDG-II con defectos en el procesamiento del glucano unido a la proteína<sup>7</sup>.

En la mayoría de los casos el cuadro clínico es multisistémico, y predominan las manifestaciones neurológicas (retraso psicomotor, hipoplasia cerebelosa, retinitis pigmentaria, polineuropatía) y la coagulopatía (trombosis, hemorragias, accidentes cerebrovasculares). También son frecuentes las alteraciones gastroenterohepáticas, hormonales y cardíacas y, en ocasiones, se asocia un cuadro dismórfico<sup>8</sup>.

El CDG tipo Ib (CDG-Ib; MIM 602579) fue descrito por primera vez en 1998<sup>9-11</sup> y está causado por el déficit del enzima fosfomanosa isomerasa (PMI; EC 5.3.1.8), codificado por el gen *MPI* (MIM 154550)<sup>12</sup>. Esta enzima cataliza



**Figura 1.** Ruta de la manosa en la *N*-glucosilación de proteínas.

Glc: glucosa; HK: hexocinasa; Man: manosa; PMI: fosfomanosa isomerasa; PMM: fosfomanosa mutasa.

la interconversión de fructosa-6-fosfato y manosa-6-fosfato (fig. 1) y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la reserva citoplasmática de GDP-manosa, donador de manosa en las reacciones de glucosilación.

Los pacientes con CDG-Ib se diferencian del resto de los afectados de CDG en que la presentación clásica consiste en enfermedad hepática, enteropatía, trombosis venosa e hipoglucemia, sin que se hayan descrito retraso psicomotor u otras manifestaciones neurológicas<sup>13,14</sup>. A diferencia también de los otros tipos de CDG, responden muy bien al tratamiento con manosa, que se fosforilaría a manosa-6-P a través de una hexocinasa (fig. 1), obviando la vía enzimática de la PMI<sup>15</sup>. Hasta la fecha se han descrito 17 pacientes bien documentados (tabla 1).

Presentamos el primer caso de CDG-Ib diagnosticado en España a la edad de 6 meses y nuestra experiencia en el tratamiento con manosa.

### PACIENTES Y MÉTODOS

#### Caso clínico

Varón, primer hijo de padres no consanguíneos de origen búlgaro. La madre presentó infertilidad en relación con hiperprolactinemia, por lo que recibió tratamiento con bromocriptina hasta el embarazo. La gestación, el parto y el período neonatal transcurrieron sin incidencias remarcables. El peso del recién nacido fue de 2.600 g, su talla de 47,5 cm y el perímetro craneal de 34 cm. El cuadro clínico se inicia a los 4 meses, con estancamiento en la curva ponderal (fig. 2). Había recibido lactancia materna hasta ese momento, y a los 3 meses y medio se había introducido la fruta, presentando una buena tolerancia. A los 6 meses presentó una hipoglucemia sintomática (28 mg/dl) en el curso de un cuadro infeccioso. El exa-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4143738>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4143738>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)