

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



KRONİK NÖROLOJİK HASTALIKLI OLGULARDA KONJENİTAL GLİKOZİLASYON
BOZUKLUKLARININ TARANMASI

Proje No: TSA-12-3835

Proje Türü: Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı

Birimi/Bölümü

Prof. Dr. Mustafa Kendirci

Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Araştırmacının Adı Soyadı

Birimi/Bölümü

Yrd. Doç. Dr. Fatih Kardaş

Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Temmuz 2014

KAYSERİ

TEŐEKKÜR:

Bu alıőma ERÜ BAP Birimi tarafından desteklenmiőtir. Çalışmanın yapılması sırasında desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlilerine ve metabolizma laboratuarı çalıőanlarına teőkükür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	5
1. Giriş	6
2. Materyal ve Metod	6
3. Sonuçlar	7
4. Tartışma	7
KAYNAKLAR	9

Özet

Bu çalışmanın amacı kronik nörolojik hastalığı bulunan ve konjenital glikozilasyon bozukluğundan (CDG) klinik olarak şüphelenilen hastaları taramaktır.

Glikozilasyon, proteinlerin endoplazmik retikulum ve Golgi aparatından geçişleri sırasında şeker gruplarının eklendiği karmaşık bir işlemdir. Eklenen şeker grupları proteinin stabilitesini, yapısını ve diğer proteinlerle etkileşimini düzenlemede anahtar bir role sahiptir.

Nörolojik tutulumla birlikte multiorgan tutulumu durumunda CDG'den şüphelenilmelidir.

Çalışmamıza yaşları 0-12 yıl arasında değişen, toplam 200 çocuk hasta dâhil edilmiştir. Hastaların genel özellikleri dikkate alındığında; nonspesifik nörolojik bulguları olan ve diğer laboratuvar testleri ile herhangi bir tanı almayan hastalardır. Serum transferin isoelektrikfokus yöntemi için standart kitler kullanılmıştır. Nonspesifik nörolojik bulguları olan toplam 200 hasta CDT (Carbonhydrate Deficient Transferrin) yani şekerden yoksun transferin testi yapılmıştır. Bu test sonucunda 1 olguya CDG1a tanısı konulmuştur. Bu durum CDG hastalığının non spesifik nörolojik bulguları olan hastalarımızda çok sık görülmediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: CDG, Nörolojik tutulum,

Abstract

The aim of this study is to screen the patients with nonspecific neurological symptoms for congenital glycosylation disorders (CDG). Glycosylation is a complex process of binding glucos to proteins while protein synthesis is going on the endoplasmic reticulum and golgi apparatus. Binding glucose groups has key roles on stabilising the protein structures and associating with the other proteins. CDG must be suspected when there is neurological disease with multiorgan involvement. Total 200 patients with the ages of 0-12 years were enrolled to our study. These patients were not diagnosed with any laboratory investigations with nonspecific neurological symptoms. Standart kits were used for CDT (Carbonhydrate Deficient Transferrin) tests for 200 patients. Only one patient was diagnosed as CDG 1a disease after this test. This shows that CDG is not frequent in patients with non specific neurological symptoms.

Keywords: CDG, neurological involvement.

1. Giriş

Bu çalışmanın amacı kronik nörolojik hastalığı bulunan ve konjenital glikozilasyon bozukluğundan (CDG) klinik olarak şüphelenilen hastaları taramaktır.

Glikozilasyon, proteinlerin endoplazmik retikulum ve Golgi aparatından geçişleri sırasında şeker gruplarının eklendiği karmaşık bir işlemdir. Eklenen şeker grupları proteinin stabilitesini, yapısını ve diğer proteinlerle etkileşimini düzenlemede anahtar bir role sahiptir. Glukokonjugatlar metabolizmada önemli rollere sahiptir; hücrede algılama, adhezyon, hücre göçü, proteaz direnci, konakçının korunması ve antijenitesi gibi. Bu nedenle, proteinlerin hipoglikozilasyonu değişken ve genellikle ciddi sorunların ortaya çıkmasına neden olur. Ekstraselüler proteinlerden serum proteinleri (transferrin, pıhtılaşma faktörleri), membran proteinleri, İntraselüler proteinler (lizozomal enzimler gibi) glikoproteinlerdir. Glikanlar proteine bağlandığı bölgeye göre tanımlanırlar. N- glikanlar asparajinin amid grubuna, O- glikanlar serin ve treoninin hidroksil grubuna bağlanırlar.

Nörolojik tutulumla birlikte multiorgan tutulumu durumunda CDG'den şüphelenilmelidir.

Serum transferrin isoelektrikfokusu tarama yöntemi olmakla birlikte sadece sialik asiteksikliği ile birlikte giden N-glikozilasyon bozukluklarında faydalıdır.

Fosfomannomutaz 2 eksikliği (CDG-Ia) CDG-Ia en sık CDG olup dünyada 550 civarında hasta tespit edilmiştir. Doğumdan kısa bir süre sonra semptomlar görülmeye başlar. Sinir sistemi tüm hastalarda etkilenmiş olup zamanla diğer organlarda etkilenir.

İnternal strabismus veya diğer anormal göz hareketleri, aksial hipotoni, psikomotor gerilik (IQ 40-60), ataxi, hiporefleksi görülebilir. İnfant döneminden sonra, retinitis pigmentosa, inme benzeri epizodlar, bazan epilepsi görülebilir. Hayatın ilk yılında, farklı beslenme problemleri (anoreksi, kusma, ishal) büyüme geriliğine yol açar. Diğer özellikler değişken dismorfizm (geniş/hipoplastik/displastik kulaklar, anormal subkutan adipoz-doku dağılımı, içe dönmüş meme başı, hafif orta HM, iskelet anomalileri ve hipogonadizm). Bazı infantlarda perikardial effüzyon ve/veya KMP görülebilir. Bazı hastalarda ise silik bulgular görülebilir. Nörolojik incelemede olivopontoserellar hipoplazi, değişken serebral hipoplazi ve periferik nöropati görülebilir.

2. Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Erciyes üniversitesi tıp fakültesi çocuk nöroloji kliniğine başvuran kronik nörolojik hastalıklı ve klinik olarak CDG şüphesi olan olgular dâhil edildi. CDG'nin klinik tanısı ile ilgili olarak henüz kesin kriterler belirtilmemiştir. Çalışmaya 200 çocuk hasta dâhil

edildi. İlk değerlendirme sabah a karnına yapılmış olup detaylı bir tıbbi hikaye alınıp, fizik muayene yapıldı. Hastalar nörolojik yönden değerlendirilip, beyin MR ve EEG tetkikleri yapıldı. Olgulara görülebilecek göz anomalileri açısından göz muayenesi yaptırıldı. Hastalardan rutin biyokimyasal tetkikler yanında serum transferrin isoelektrikfokusu tetkiki için numune alınmış olup -80C'de saklandı. Nonspesifik nörolojik bulguları olan toplam 200 hastaya CDT (Carbonhydrate Deficient Transferrin) yani şekerden yoksun transferin testi yapıldı. Serum transferin isoelektrikfokus için ticari kitler kulanıldı. Test HPLC yöntemi ile yapıldı.

Sonuçlar, SPSS version 17,0 (SPSS. Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket proğramı ile yorumlandı. Sonuçlar ortalama ve standart deviasyon olarak bildirildi. Gruplar arası değişkenlerin karşılaştırılması student t testi ile yapıldı.

3. Sonuçlar

Çalışmamıza nonspesifik nörolojik bulguları olan 200 ocuk hasta dahil edildi. Diğer laboratuvar testleri ile herhangi bir tanı almayan olgularımızın yaşları 0-12 yıl arasında değişmekteydi. Olgulardan sadece bir tanesine CDG1 a tanısı serum transferin isoelektrikfokusüng yöntemi ile konuldu. Primer bir tedavisi olmayan hastamız pediatrik nöroloji ve metabolizma ünitelerinde takip edilmektedir. Olgunun tanısının kesinleştirilmesi için moleküler genetik analiz çalışılmış ancak sonucu henüz çıkmamıştır. Anne, baba arasında akrabalık bulunmayan olguda preimplantasyon genetik tanı daha sonra doğacak çocuklar açısından önem taşımaktadır.

4. Tartışma

Glikoproteinlerdeki N-glikan yan zinciri sentezi azalması dismorfiden koagülopatiye kadar değişen belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Ağır vakalar hayatın ilk bir yılı içerisinde kalp ve karaciğer yetmezliğinden kaybedilir. Fosfomannomutaz eksikliğindeki (CDG Ia) serebellar hipoplazi beynin bu kısmının gelişmesinde N-glukozilasyonun önemine işaret etmektedir. Buna karşılık fosfomanno izomeraz eksikliğinde (CDGIb) nörolojik değişiklikler yoktur. Bu hastalarda gastrointestinal kanama ve karaciğerde fibrozis vardır.

Konjenital glikozilasyon bozukluğu olan hastalarda inme-benzeri ataklar da sık görülür. Bunun nedeni, koagülasyonu kontrol eden antitrombin III, protein C ve protein S gibi proteinlerin azalmasıdır. Faktör XI, VIII ve IX düzeyleri de azalmaktadır. Erkeklerde puberteye geç de olsa ulaşılabildiği halde kızlarda bu mümkün olmamaktadır.

Konjenital glikozilasyon bozukluklarında klinik tablo aynı tipten hastalığa sahip hastalar arasında bile değişkendir. Fakat hastaların çoğu tutlan organlara özgü semptom ve bulgulara sahiptir. Erken çocukluk döneminde psikomotor gerilik, hipotoni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, koagülopati, beslenme güçlükleri, konvülsiyonve görme bozuklukları vardır. Glikoprotein sentezinin veya çevriminin fazla olduğu organlara ilişkin semptom ve bulgulara daha çok rastlanır. Özellikle beyinin geliştiği dönemde adhezyon molekülleri etkilenir. Bunların bazıları büyük olasılıkla nöronal migrasyonla ilgilidir. Tip Ib, nörolojik belirtilerin ve hipotoninin yokluğu ile özellik taşır. Mannoza tedavisinden yararlanması da bir başka ayrıcalıdır.

Yakın zamanda CDG ip I'li üç hastada saçların dağılımında seyreklik, büyümesinde yavaşlama, kaba görünüm, parlaklığında kaybolma, trikoreksis nodoza benzeri frajilite artışı ve pili tortide olduğugibi saç telleri boyunca torsiyon bildirilmiştir.

Bazı hastalardaki çok sayıda sistemi ilgilendiren klinik tablo yanlışlıkla mitokondriyal hastalık tanısı konulmasına neden olmaktadır.

Yorum: Bizim çalışmamıza nonspesifik nörolojik semptomları olan ve diğer laboratuvar yöntemleri ile tanı konulamamış 200 olgu dâhil edildi. Ancak bir olguya CDG 1a tanısı konuldu. Bu durum CDG hastalığının bu grup hastalarda beklenenden daha düşük oranda görüldüğünü göstermektedir.

Kaynaklar

- 1.Grünewald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res* 2002;52:618–24.
- 2.Freeze HH, Aebi M. Altered glycan structures: the molecular basis of congenital disorders of glycosylation. *Curr Opin Struct Biol* 2005;15:490–8.
- 3.Colomè C, Ferrer I, Artuch R, Vilaseca MA, Pineda M, Briones P. Personal experience with the application of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) assays to the detection of congenital disorders of glycosylation. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:965–9.
4. Schoffer KL, O'Sullivan JD, McGill J. Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting as early-onset cerebellar ataxia in an adult. *Mov Disord* 2006;21:869–72.
- 5.Renner F, Kanitz RD. Quantification of carbohydrate-deficient transferrin by ion-exchange chromatography with an enzymatically prepared calibrator. *Clin Chem* 1997;43:485–90.
- 6.Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett* 1995;377:318–20.
7. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *HumMutat* 2000;16:386–94.
8. Alden A, Ohlson S, Pahlsson P, Ryden I. HPLC analysis of carbohydrate deficient transferrin isoforms isolated by the Axis-Shield %CDT method. *Clin Chim Acta* 2005;356:143–6.
9. Helander A, Eriksson G, Stibler H, Jeppsson JO. Interference of transferrin isoform types with carbohydrate-deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. *Clin Chem* 2001;47:1225–33.
10. Bortolotti F, De Paoli G, Pascali JP, Trevisan MT, Floreali M, Tagliaro F. Analysis of carbohydrate-deficient transferrin: comparative evaluation of turbidimetric immunoassay, capillary zone electrophoresis, and HPLC. *Clin Chem* 2005;51:2368–71.