



PMM2-CDG

ORPHA: 79318 OMIM #212065

Esinemissagedus: teadmata, aga rohkem kui 800 patsienti on kirjeldatud

Ülevaade

PMM2-CDG ehk fosfomannomutaas II defitsiit ehk kaasasündinud glükosüülimishäire tüüp Ia on haruldane kaasasündinud glükosüülimishäire, mida iseloomustab väikeaju funktsioonihäire, ebanormaalne rasvkoe jaotumine, strabism (kõõrdsilmsus) ja hüpotoonia. Haigusel on 3 alatüüpi:

- infantiilne multisüsteemne
- hiline-infantiilne ja lapseea ataksia-intellektipuude alatüüp
- täiskasvanute stabiilne alatüüp

Väikelastel tekib enamasti ataksia (tasakaalu ja liigutuste sujuvuse häire), psühhomotoorne mahajäämus, sissetõmbunud rinnanibud, enteropaatia (soolestiku limaskestast häire), maksa düsfunktsioon, koagulatsiooni (hüübimise) ebanormaalsused ja südame ning neeru haaratus. Kliiniline avaldumine on indiviiditi väga erinev - varasest surmast kuni kerge haaratuseni täiskasvanueas.

Tekkepõhjused

PMM2-CDG tekib muutuse tagajärjel geenis *PMM2* (16p13.2), mis vastutab ensüümi fosfomannomutaas 2 tootmise eest. Ensüüm muudab suhkrumolekul mannoos-6-fosfaadi mannoos-1-fosfaadiks, viimane neist on vajalik keerulistemate ehituslike struktuuride moodustamisel. *PMM2* muutuse tulemusel on osa keha glükoproteiinidest puudulikud, kuna neil pole piisavalt suhkrukette.

Glükosüülimine on kõige sagedasem valkude täiustamise protsess, mille tulemusel sünteesitakse glükoproteiin. Paljud vereplasma valgud on glükoproteiinid ning nende normaalseks talitluseks on oluline häireteta kulgev glükosüülimisprotsess. PMM2-CDG kuulub N-glükosüülimise häirete hulka. See tähendab, et glükoproteiinide suhkruketid kinnituvad aminohappele asparagiin lämmastiku (N) aatomi kaudu. N-glükosüülimise häireid on umbes 70 eri tüüpi, mis jagunevad kahte rühma: tüüp 1 ja tüüp 2. See jaotus sõltub sellest, kas häire ilmnes enne või pärast suhkrumolekuli kinnitumist valgule. Mõlemad rühmad jagunevad omakorda erinevateks alarühmadeks.

Kliiniline pilt

Iseloomulik on erineva raskusastmega psühhomotoorse arengu peetus, düsmorfsus (sissetõmbunud rinnanibud, eeskätt lastel esinevad ebatavalise asukohaga nahaalused rasvapadjandid), kasvuhäired, epilepsia, hüpotoonia (lihaste nõrkus), ataksia, insuldilaadsed episoodid, aju väärarendid, strabism, kardiomiopaatia, koagulopaatia (hüübimishäired) ja loote hüdrops (vedeliku kuhjumine loote erinevatesse kudedesse ja organitesse). Lastel võib esineda ka maksaensüümide tõusu ja südame ümber tekkinud vedelikku (perikardi efusioon). Näojoontest on iseloomulik kõrge laup, kolmnurkne nägu, suured kõrvad ja peenike ülahuul. Võib esineda mõõdukas intellektipuue ja võimetus iseseisvalt kõndida. Noorukieas ja

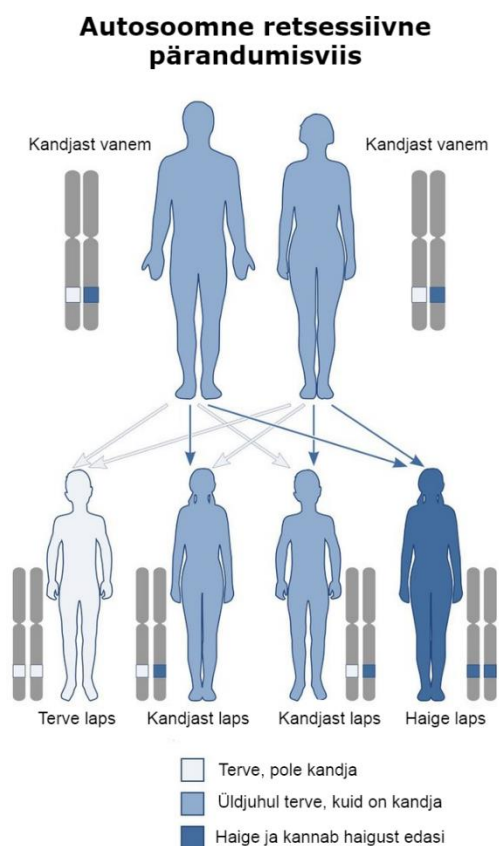
täiskasvanuna esinevad tundlikkuse vähenemise ja nõrkuse episoodid kätes ja jalgades (perifeerne neuropaatia) ja küfoskolioos (selgroo ebanormaalne kõverdumine). Mõndadel juhtudel esineb pigmentretiniit- reetina irdub tasapisi ja tekib nägemiskadu.

Pärandumine

Haigus pärandub autosoom-retsessiivselt (joonis 1). Haigus avaldub, kui haigestunud on mõlemas alleelis ehk geenikoopias haigust põhjustav muutus. Sellisel juhul kannab patsiendi kumbki vanem ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on muutusetu ja vanematel seega haigus ei avaldu. Ühes alleelis esineva muutusega isikuid nimetatakse haiguse kandjateks.

PMM2-CDG haigusega isiku järeltulija pärib haiguse järgmiste tõenäosustega:

- kui tema partner kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust (ehk on haiguse kandja), siis kordusrisk on 50%;
- kui tema partner on samuti homosügoot ehk haigusseoseline muutus esineb mõlemas geenikoopias, siis kordusrisk on 100%;
- kui partner ei kannata haigusseoselist muutust, siis on risk väga madal ehk võrreldav tavapopulatsiooni riskiga ehk <1%. Küll aga on sel juhul järeltulija 100% juhul haiguse kandja.



Joonis 1. Autosoomne retsessiivne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Jälgimine ja ravi

Ravi on enamasti sümptomaatiline. Ravi osas on oluline mitme spetsialisti kaasatus. Tähtis on piisav toitainete saamine. Lapse arendes on oluline füsio-, tegevusteraapia ja logopeediline tugi. Vajadusel kaasata ravisse silmaarst, ortopeed ja hematoloog. 2018. aastal Euroopa komisjoni otsusega on kasutusele võetud liposomaalne mannoos-1-fosfaat.

Prognos

Umbes 20% patsientidest sureb esimese eluaasta jooksul hulgiorganpuudulikkusesse. Enamus loote hüdropsit põdenuid sünnivad surnult või surevad peatselt peale sünni. Prognos sõltub haiguse raskusastmest ja sümptomite ulatusest.

Kasulikud lingid:

<https://cdgcare.org/>

<https://fcdgc.rarediseasesnetwork.org/>

Kasutatud kirjandus

Vals M-A, Joost K, Malpuu L, Õunap K. N-glükosüülimise kaasasündinud defektid: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus. Eesti Arst. 2014 ;93(1):41–46.

<https://doi.org/10.15157/ea.v0i0.11734>

Vals M-A, Morava E, Teeäär K, Zordania R, Pajusalu S, Lefeber DJ, Õunap K. „Three families with mild PMM2-CDG and normal cognitive development.“ Am J Med Genet A. 2017 Jun;173(6):1620-1624. doi: 10.1002/ajmg.a.38235. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28425223; PMCID: PMC5444958.

MedlinePlus:

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/pmm2-congenital-disorder-of-glycosylation/>

Socialstyrelsen:

<https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/pmm2-cdg/>

OMIM:

<https://www.omim.org/entry/212065?search=pmm2-cdg&highlight=%22pmm2%20cdg%22%2Cpmm2cdg>

Orphanet:

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/79318?name=pmm2&mode=name>

NORD:

<https://rarediseases.org/rare-diseases/pmm2-cdg/>

Euroopa komisjoni otsus C(2018)5279 (final):

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180731141910/dec_141910_et.pdf

