

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Gydymui atspari epilepsija ir paveldimas glikozilino sutrikimas. Literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas

Treatment-Resistant Epilepsy and Hereditary Glycosylation Disorder. Literature Review and Case Report

Sofija Ekkert VI kursas, 2 gr.

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Asist. dr. Rūta Samaitienė-Aleknienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof.dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-20

sofija.ekkert@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	1
RAKTAŽODŽIAI.....	1
1. ĮVADAS.....	2
2. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS.....	3
3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	3
3.1. PERINATALINIS LAIKOTARPIS.....	3
3.2. EPILEPSIJOS PRADŽIA.....	3
3.3. LIGOS EIGA.....	5
3.4. KITŲ ORGANŲ SISTEMŲ PAŽEIDIMAI.....	7
3.5. EPILEPSIJOS ETIOLOGIJOS NUSTATYMAS	8
4. LITERATŪROS APŽVALGA	9
4.1. PAVELDIMI GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAI.....	9
4.1.1. ETIOLOGIJA	9
4.1.2. KLINIKA.....	9
4.1.3. KLASIFIKACIJA.....	9
4.1.3.1. N-GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAS	10
4.1.3.1.1. SU ASPARGINU SUSIJUSIO GLIKOZILINIMO 1	
GENO PAVELDIMAS GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAS ARBA 1K TIPO PGS	10
4.1.3.2. O-GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAS	10
4.1.3.3. LIPIDŲ IR GPI INKARO GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAS	
.....	11
4.1.4. DIAGNOSTIKA.....	11
4.1.5. GYDYMO GALIMYBĖS	12
4.2. GYDYMUI ATSPARI EPILEPSIJA.....	12

5. APTARIMAS	13
6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	15
7. LITERATŪROS SARAŠAS	16

SANTRAUKA

Paveldimi glikozilinio sutrikimai yra grupė retų paveldimų ligų, pažeidžiančių glikozilinio procesus. Kliniškai šios ligos gali pasireikšti bet kokios organų sistemos pažeidimu (neretai būna minimi krešėjimo, imuniteto ir virškinimo organų sutrikimai), bet beveik visada su retomis išimtimis matomi nervų sistemos pažeidimo simptomai. Dažniausiai yra stebimas psichomotorinės raidos sulėtėjimas, protinis atsilikimas, hipotonija ir traukuliai. Paveldimam 1k tipo glikozilinio sutrikimui ypač būdinga gydymui atspari epilepsija. Epilepsija laikoma atspari, kai nepasiduoda gydymui dviem antiepilepsiniais vaistais monoterapijoje ar kombinacijoje. Šį sutrikimą iliustruoja pacientės, kuriai pirmas traukulių priepuolis įvyko 13 mėnesių amžiuje, klinikinis atvejis. Be patvirtintos epilepsijos diagnozės jai buvo nustatyti ir kiti sutrikimai, o nuo pirmo epilepsijos epizodo iki epilepsijos etiologijos nustatymo genetikos centre praėjo daugiau nei vieneri metai. Paskyrus gydymą dviem vaistais nuo epilepsijos ir parinkus tinkamą dozę per kelis metus pavyko stabilizuoti būklę ir gydymą nutraukti. Tačiau pacientei išlieka kitos patologijos - dėl jų etiologijos ir tolimesnio gydymo kyla klausimai. Pačių paveldimų glikozilinio sutrikimų diagnostika remiasi genetiniais tyrimais. Šios ligos yra nepagydomos, nors kai kuriems paveldimiems glikozilinio sutrikimams galima tikslingai skirti gydymą paprastaisiais cukrais. Prognozė ir gyvenimo trukmė priklauso nuo konkretaus atvejo sunkumo, kuris gali varijuoti nuo mirties kūdikystėje iki asimptominės būklės suaugusiame amžiuje. Dažniausiai sergantys šia liga visgi miršta per pirmuosius gyvenimo metus.

RAKTAŽODŽIAI

1k tipo paveldimas glikozilinio sutrikimas, Epilepsija, Gydymui atspari epilepsija, Paveldimi glikozilinio sutrikimai, Vaikų epilepsija.

SUMMARY

Congenital disorders of glycosylation are a group of rare hereditary diseases that affect glycosylation processes. Clinically it can manifest with any organ system's damage (coagulation, immune and digestive systems' pathologies are usually described). However, impairments in nervous system are seen nearly in every case with just few exceptions. Psychomotor development delay, intellectual disability, hypotonia and seizures are seen most often. Type 1 congenital disorder of glycosylation often presents with a treatment resistant epilepsy. Epilepsy

is considered treatment resistant when it remains intractable despite administration of two antiepileptic drugs in monotherapy or combination. This pathology is illustrated by a case of a female patient who developed seizures first time when she was 13 months old. Except the confirmed diagnosis of epilepsy she was also diagnosed with different comorbidities. It took more than one year from the onset of epilepsy to establish the etiology of epilepsy in the centre of genetics. Two medications against epilepsy were prescribed and their dosage was revised carefully before the condition was managed in a couple of years and the treatment was discontinued. However, there are still rising questions about the remaining disorders' etiology and management. Congenital disorders of glycosylation diagnostics relies on genetic testing. These disorders are mostly incurable despite some of them can be treated with targeted simple sugar therapy. The prognosis as well as life expectancy depends on severity of a particular case and may vary from neonatal death to asymptomatic condition in adulthood. Though most of those who suffer from this pathology pass away in the first year of life.

KEY WORDS

Type 1k Congenital Disorder of Glycosylation, Epilepsy, Treatment Resistant Epilepsy, Congenital Disorders of Glycosylation, Children Epilepsy.

1. ĮVADAS

Paveldimi glikozilinimo sutrikimai (PGS, angl. *Congenital Disorders of Glycosylation, CDG*) yra genetiškai ir kliniškai heterogeninė ligų grupė, kuriai priklauso daugiau kaip šimtas ligų, dažniausiai paveldimų autosominiu recesyviniu būdu (1). Šių ligų metu dėl mutacijų sutrinka N-glikozilinimo, O-glikozilinimo ar kitokie glikozilinimo procesai (2). Epidemiologiniai duomenys dėl individualių genetinių šio sutrikimo formų ir besikeičiančio patologijos apibrėžimo yra skurdūs, tačiau žinoma, kad pažeisti ši liga gali bet kokios etninės kilmės abiejų lyčių atstovus ir gali pasireikšti vienam iš dešimties tūkstančių žmonių (1,2). Labiausiai paplitusių N-glikozilinimo sutrikimų atvejais pažeidimai yra multisisteminiai su neurologine simptomatika ir yra žinomi tik keli sindromai be neurologinės išraiškos (7). Vienas iš N-glikozilinimo sutrikimų, su asparginu susijusio glikozilinimo 1 (angl. *asparagine-linked glycosylation 1*) geno paveldimas glikozilinimo sutrikimas (ALG-1 CDG), pasižymi gydymui atsparia epilepsija (4) ir šiame darbe bus aptariamasi detaliau, pateikiant šį sutrikimą iliustruojantį

atvejį. Šis PGS tipas yra labai retas – literatūroje minima tik keliolika sergančiųjų šia liga (11), o pagal Orphanet retų ligų duomenų bazę tokių atvejų yra mažiau nei vienas iš 1 milijono.

Tikslas. Išnagrinėti klinikinio atvejo svarbiausius aspektus ir apžvelgti literatūrą, kurioje aprašoma ši reta liga.

Uždaviniai. Atrinkti ir išnagrinėti literatūros šaltinius, atitinkančius temą, aprašyti klinikinio atvejo esminius aspektus, apibendrinti ir pateikti svarbiausią informaciją apie paveldimų gliukozilinimo sutrikimų etiologiją, klasifikaciją, simptomus, diagnostiką, gydymą ir prognozę.

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS

Literatūros paieška buvo atlikta laikotarpyje nuo 2022-12-04 iki 2023-04-26 duomenų bazėse PubMed ir Google Mokslinčius. Buvo naudojami raktažodžiai “*Inherited disorder of glycosylation*”, “*Congenital disorders of glycosylation*”, “*Refractory epilepsy in children*”, “*Treatment resistant epilepsy*” ir “*ALG1-CDG*”. Buvo atrinkti pilno teksto straipsniai anglų kalba, atitinkantys darbo tematiką.

3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

3.1 PERINATALINIS LAIKOTARPIS

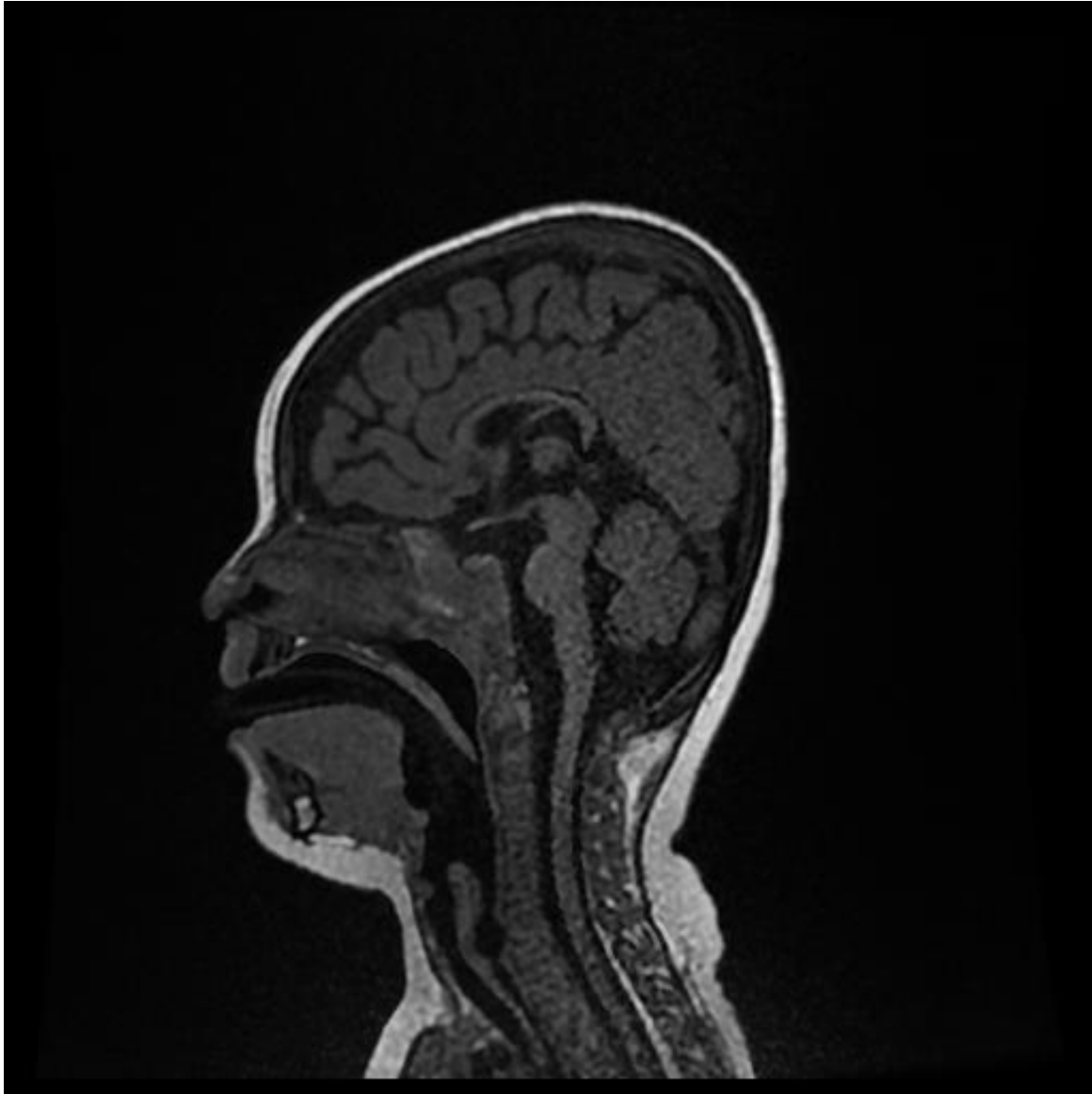
Pacientė K. gimė pirmoji iš identiškų dvynių iš pirmo nėštumo ir gimdymo 34 gestacijos savaitę. Dvi savaites iki gimimo buvo brandinti vaisių plaučiai. pacientės K. gimimo svoris buvo 1920 g, Apgar vertinimas – 8-9 balai. Po gimimo ji buvo gydyta naujagimių intensyviosios terapijos skyriuje. Motinai nėštumo metu buvo nustatyta mažakraujystė. Iškart po gimimo abiem dvynėms buvo diagnozuota anemija. Pacientei K. taip pat buvo nustatytas vitamino D perdozavimas. Toliau pateikiama tik pacientės K. ligos istorija, tačiau verta paminėti, kad jos sesei buvo nustatytos tokios pat diagnozės.

3.2 EPILEPSIJOS PRADŽIA

Būdama 1 metų ir 1 mėnesio amžiaus pacientė K. po vakcinacijos nuo pneumokokinės infekcijos sukarščiavo ($>38^{\circ}\text{C}$). Namie ją ištiko pirmas traukulių priepuolis, kai suverkė, sustingusi gulėjo atmerktomis akimis ir nereagavo kalbinama – tai truko kelias sekundes, prieš tai mama matė krūpčiojimus (galimai – retropulsinius spazmus). Tą patį vakarą pacientė buvo

greitosios medicinos pagalbos atvežta į ligoninę įtarus traukulius. Apžiūros metu buvo nustatyta, kad pacientės psichomotorinė raida atsilieka (ji negalėjo atsisėsti ir pati atsistoti), pastebėta mikrocefalija ir galvos deformacija (plokščias pakaušis). Esant nespecifiniams infekcijos požymiams (subfebrili temperatūra, ryklės paraudimas), pacientė buvo iš pradžių hospitalizuota į pulmonologijos, o vėliau – perkelta į neurologijos skyrių. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizduose aptiktos gliozės zonos periventrikuliariai, kurios galėtų būti diferencijuojamos su vėluojančia mielinizacija, ir Corpus callosum hipoplazija (Paveikslas 1).

Elektroencefalogramoje (EEG), kurios metu pasikartojo toninis asimetrinis traukulių priepuolis, buvo rastas židininis ir generalizuotas epilepsiforminis aktyvumas bei intermituojantys hipsaritmijs epizodai. Buvo diagnozuota epilepsija ir paskirtas gydymas vigabatrinu.



Paveikslas 1. Pacientės magnetinio rezonanso tomografijos nuotrauka, daryta po pirmojo epilepsijos epizodo.

3.3 LIGOS EIGA

Pacientės K. raida buvo vertinta DISC metodika 12 mėnesių amžiuje, du mėnesiai prieš pirmąjį priepuolį (koreguotas amžius – 10 mėnesių): smulkioji motorika – 7 mėn. (70%), kalbos supratimas – 6,5 mėn. (65%), ekspresyvi kalba – 6 mėn. (60%), stambioji motorika – 6 mėn. (60%), girdimasis dėmesys ir atmintis – 8 mėn. (80%), regimasis dėmesys ir atmintis – 7 mėn.

(70%), savarankiškumo įgūdžiai – 7,5 mėn. (75%), socialiniai įgūdžiai – 8 mėn. (80%). Taigi, pacientės raida vėlavo dar prieš pirmąjį traukulių priepuolį.

Po pirmojo epilepsijos epizodo nepaisant paskirto gydymo pacientei 1 m. ir 2 mėn. amžiuje vis dar kartodavosi panašūs priepuoliai, o pakartotinai atlikus EEG buvo stebima hipsaritmija. Dėl šios priežasties vigabatrino dozė buvo padidinta iki 222 mg/kg per parą *per os*. Tačiau priepuoliai kartojosi, todėl po 1,5 mėn. buvo pridėtas valproatas, vaisto dozė buvo palaipsniui didinama iki 36 mg/kg. Priepuoliai tapo retesni, tačiau nepaisant gydymo 2 vaistams, vis dar kartodavosi, bet pasikeitė jų pobūdis. Priepuolių padažnėjimų metu pacientė gaudavo vienkartinai klonazepamą.

Ištyrimo metu 1 m. 3 mėn. amžiaus pacientė į kalbinimą reagavo menkai, mažai domėjosi aplinka, žaislais, raumenų tonusas buvo difuziškai žemas, čiurnose – kiek padidintas, pati negalėjo atsisėsti ar stovėti, traukija atitko 5-6 mėnesių amžiaus normą, vertikalizavus rėmėsi sulenktomis kojomis. Pakartojus EEG hipsaritmijos jau neregistruota. Kito apsilankymo metu, kai jai buvo 1 m. ir 5 mėn., buvo pažymėta, kad priepuoliai tapo lengvesni (rečiau ištikdavo, o trukmė sutrumpėjo), EEG vaizdas išliko panašus. Didinant valproato dozę priepuoliai išnyko. Pacientės būklė dėl epilepsijos vėl buvo vertinta 2 m. ir 7 mėn amžiuje kaip stabili, rekomenduota tęsti paskirtą gydymą. Taip pat buvo stebima lėta teigiama dinamika raidoje. Tolesnė epilepsijos eiga: 2,5 metų priepuolių nebuvo. Priepuoliams atsinaujinus infekcijos metu (pacientė karščiavo ir vėmė) - didinta valproatų dozė ir priepuoliai išnyko. Kita gydymo schema buvo palikta ta pati. Ketverių metų amžiuje gydymas koreguotas: palaipsniui nutrauktas vigabatrinas.

4 m. ir 5 mėn. amžiuje pacientės raida žymiai vėlavo, stebėtas padidintas raumenų tonusas kojose, hiperrefleksija, čiurnų dinaminės kontraktūros. Standartinėje miego EEG užregistruotas židininis epilepsiforminis aktyvumas, tačiau be hipsaritmijos. Kadangi pacientė turėjo vienerių metų trukmės laikotarpį be priepuolių, buvo nuspręsta mažinti valproatą iki nutraukimo, o jei priepuoliai atsinaujintų, grįžti prie ankstesnės dozės ir tęsti vartojimą dar du metus. Taip pat buvo rekomenduojama tęsti reabilitaciją, kineziterapijos bei logopedo procedūrų kompleksus, skatinti veiksmų, garsų mėgdžiojimą įvairių veiklų metu, naudoti įtvarus bei stovėjimo atramą.

Penkerių metų amžiuje pacientei pavyko visiškai nutraukti vaistus nuo epilepsijos. Apie priepuolių atsinaujinimą šiai dienai pacientės tėvai nepranešė.

3.4 KITŲ ORGANŲ SISTEMŲ PAŽEIDIMAI

Pacientei K. nuo gimimo pradžios pasireiškė ir kitos patologijos (Lentelė 1). Be ryškios neurologinės simptomatikos jai taip pat buvo nustatyti hematologiniai sutrikimai. Visų pirma, pacientei jau nuo pat gimimo buvo diagnozuota geležies stokos anemija, kuri buvo siejama su neišnešiotumu ir motinos mažakraujyste nėštumo metu. Keturių mėnesių amžiuje jau vartojo Tecnofer ir buvo stebima hematologo. Pacientės hemoglobinas krisdavo iki 80 g/l, o gydymo eigoje, kai buvo pridėtas vitaminas B12 ir folio rūgštis, pavykdavo pasiekti 90-100 g/L, geležis buvo nutraukta pasiekus 96 g/L. Paskutinio ištyrimo metu, kai pacientei K. buvo beveik 5 m., hemoglobinas pasiekė 109 g/L (norma 110-135 g/l).

Lentelė 1. Laiko juosta: viduriniame stulpelyje pateikti svarbiausi pacientės amžiaus laikotarpiai, iš kairės yra nurodyti įvykiai, susiję su epilepsijos eiga, iš dešinės – gretutinių patologijų nustatymas atitinkančiame amžiuje.

Epilepsijos eiga	Amžius	Nustatytos patologijos
	1 mėn.	Anemija
	7 mėn.	Pneumonija
	12 mėn.	Raidos sulėtėjimas
Pirmas traukulių priepuolis	13 mėn.	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
	14 mėn.	Nepatikslinta bakterinė Infekcija
	15 mėn.	Nepatikslinta bakterinė infekcija
	16 mėn.	Bronchitas
Priepuoliai suretėjo	17 mėn.	
	2 m. 5 mėn.	Cerebrinis paralyžius
Būklė stabilizavosi	2 m. 7 mėn.	

	2 m. 9 mėn.	VII krešėjimo faktoriaus stoka
	4 m.	
Nutraukiami vaistai nuo epilepsijos	4 m. 5 mėn.	
	4 m. 9 mėn.	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Priepuoliai nesikartoja	5 m.	

Taip pat pacientė turi ir krešėjimo sutrikimą. Jai pasireiškėdavo kraujavimai iš nosies - 2 m. ir 9 mėn. amžiuje buvo nustatyta lengva VII krešėjimo faktoriaus stoka.

Kai pacientei buvo 2 metai ir 5 mėnesiai, apžiūros metu buvo pažymėta lėta teigiama dinamika raidoje, tačiau svoris vertintas kaip nepakankamas. Šio ištyrimo metu jai taip pat buvo diagnozuotas spazminis dipleginis cerebrinis paralyžius (CP).

Pacientės K. anamnezėje dažnai aprašomi infekciniai susirgimai. Kai Pacientė K. buvo tirta dėl pirmo traukulių priepuolio 1 m. ir 1 mėn. amžiaus, jai nustatė ūminį otitą, faringitą ir konjunktyvitą. Ji kelis kartus sirgo nepatikslinkta bakterine infekcija. Susirgimo metu, kai pacientei buvo 1 m. ir 2 mėn. jai atliko instrumentinius tyrimus: krūtinės ląstos rentgenograma ir pilvo organų, inkstų ir antinksčių ultragarsinis tyrimas buvo be pakitimų, tačiau širdies echoskopijos metu rasta 6 mm skysčio perikarde. Pakartojus širdies echoskopiją po 4 mėnesių perikardo vaizdas normalizavosi. Taip pat pacientę dažnai vargindavo slogos.

3.5 EPILEPSIJOS ETIOLOGIJOS NUSTATYMAS

Šis epilepsijos atvejis pasižymi neįprasta etiologija. Neurologinė simptomatika, vėluojanti raida, struktūriniai centrinės nervų sistemos pažeidimai ir kitos dauginės gretutinės ligos kėlė įtarimą, kad šių patologijų visuma gali būti genetinio sindromo išraiška, tad siekiant patikslinti epilepsijos priežastį buvo atlikti genetiniai tyrimai. Kariotipo ištyrimas neatskleidė genetinių pokyčių, kurie galėtų paaiškinti pacientės būklę, tačiau 2,5 metų amžiuje naujos kartos sekoskaita jai buvo nustatytas ALG1 geno patologinis variantas, kuris lemia 1k tipo paveldimą glikozilinimo sutrikimą.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1 PAVELDIMI GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAI

4.1.1 ETIOLOGIJA

Glikozilinimas yra procesas, kurio metu monosacharidai yra transportuojami glikoziltransferazių iki baltymo arba lipido ir prijungiami prie jų, ko pasekoje susidaro glikanai; šiam procesui reikia aktyvuotų citoplazmos monosacharidų formų – nukleotido cukrų; taigi, šios aktyvacijos defektai bei glikoziltransferazes koduojančių genų mutacijos gali lemti daugelį sutrikimų (1). Pažeidimo lokalizacija būna įvairi, bet dažniausiai pasitaiko endoplazminio tinklo ir Goldžio aparato defektai (2).

4.1.2 KLINIKA

Glikozilinimo procesai vyksta visame organizme, vadinasi, gali būti pažeista bet kuri organų sistema, o šios patologijos sunkumas gali varijuoti nuo naujagimio mirties iki beveik asimptominės klinikos suaugusiame amžiuje. Tačiau dažniausiai aprašomas simptomų derinys yra šis: vėluojanti raida, hipotonija, hipoglikemija, neurologiniai pažeidimai ir skirtingi virškinimo trakto, kepenų, akių, odos, skeleto, krešėjimo ir imunologiniai sutrikimai (2). Kai pažeidžiama centrinė nervų sistema (CNS), klinika gali varijuoti nuo sunkaus psichomotorinės raidos sulėtėjimo iki nežymaus protinio atsilikimo (3). Pacientams liga manifestuoti gali skirtingai: vienam dar vaikystėje gali pasireikšti hipotonija ir traukuliai, o laboratoriniais tyrimais bus aptikta hipoglikemija ir aukštas transaminazių skaičius, kitas gali atvykti su širdies nepakankamumu, kuris išsivystė kardiomiopatijos fone, ir pigmentiniu retinitu, o dar kitam, fiziškai aktyviam suaugusiam, gali išsivystyti vien tik periferinė neuropatija (4).

4.1.3 KLASIFIKACIJA

Paveldimi glikozilinimo sutrikimai (PGS) gali būti skirstomi į keturias grupes pagal tai, kur randamas pažeidimas: 1. N-glikozilinimo defektai 2. O-glikozilinimo defektai 3. Mišrūs N- ir O- glikozilinimo arba daugybiniai glikozilinimo defektai 4. Lipidų ir glikozilfosfatidilinozitolio (GPI) inkaro (angl. *Glycosylphosphatidylinositol anchor*) biosintezės defektai (2). Priklausomai nuo pažeidimo tipo, skiriasi klinikia ir diagnostikos ypatumai.

4.1.3.1 N-GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAS

N-glikozilinio sutrikimams būdingi CNS ir periferinės nervų sistemos (PNS), kepenų, akių ir imuninės sistemos pažeidimai, taip pat atsilieka tokių pacientų ūgis ir raida, gali būti žemas raumenų tonusas, nepilnas smegenų išsivystymas, koagulopatija ir endokrininiai sutrikimai (5). Ši PGS grupė yra labiausiai paplitusi ir laikoma klasikiniu PGS, tačiau ji pasižymi didele fenotipine įvairove ir daugeliui jai priklausančių sindromų nebūdingi su dažniausiai iš jų pasitaikančių fosfomanomutazės 2 PGS (kitai – PMM2-CDG) susiję simptomai. PMM2-CDG skiriamasis požymis yra smegenėlių atrofija (6). Jo klinikinė išraiška gali varijuoti priklausomai nuo ligos sunkumo ir pasireikšti dismorfija, pareze, raumenų atrofija, epilepsiniais traukuliais, raidos atsilikimu, ataksija, dizartrija, regėjimo sutrikimu, koagulopatija ir protine negalia (6).

4.1.3.1.1 SU ASPARGINU SUSIJUSIO GLIKOZILINIMO 1 GENO PAVELDIMAS GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAS ARBA 1K TIPO PGS

ALG1-CDG (su asparginu susijusio glikozilinio 1 geno paveldimas glikozilinio sutrikimas) arba 1k tipo PGS (dar kitaip - CDG-1k), nustatytas aptariamai pacientei, yra autosominiu recesyviniu būdu paveldimas PGS, priklausantis N-glikozilinio sutrikimams (7, 8). Jis pasireiškia, kai įvyksta mutacija ALG1 gene, ko pasekoje pažeidžiamas fermentas β -1,4-manoziltransferazė (8). Dažniausiai šie pacientai turi sunkią neurologinę kliniką, kuri gali pasireikšti raumenų hipotonija, raidos sulėtėjimu, protine negalia, epilepsiniais traukuliais, strabizmu, nistagmu, mikrocefalija, regėjimo ir kausos sutrikimais, o jų magnetinio rezonanso (MRT) vaizduose galima aptikti smegenėlių hipoplaziją, žievės ir požiečio atrofiją (4, 7, 9). Dažnai epilepsiniai traukuliai pacientams su CDG-1k gydymui nepasiduodavo (4). Atžymima, kad esant ALG1-CDG gali pasireikšti ir kitų organų sistemų pažeidimai, pavyzdžiui, hepatomegalija, cholestazinė gelta, Budd-Chiari sindromas, nefrozinis sindromas, perikardo ir pleuros pažeidimai, spontaninis kraujavimas ir veninė trombozė (9). Kadangi panašūs simptomai yra būdingi ir PMM2-CDG, yra siūloma pacientus su PMM2-CDG fenotipu tirti dėl ALG1-CDG (7).

4.1.3.2 O-GLIKOZILINIMO SUTRIKIMAS

Šiai grupei priklauso paveldimos raumenų distrofijos arba kitaip dar vadinamos distroglikanopatijos, kurios dėl α -distroglikano mutacijų ir jo tolimesnės sąveikos su akių ir

smegenų baltymų ligandais gali pasireikšti dar ir akių bei smegenų pažeidimais (1, 5). Su O-glikoziliniu taip pat yra susiję glikozaminoglikanų sintezės defektai, dėl kurių išsivysto skeleto displazija ar jungiamojo audinio liga; taigi, šie pacientai atvyksta su raumenų ir skeleto, odos ir sąnarių pažeidimais, tokiais, kaip sąnarių nestabilumas, egzostozės, chondro- ir osteosarkoma (2). Dar kita šiai grupei sutrikimų priklausanti išraiška yra polipeptido O-GalNAc sintezės defektas, kuriam būdinga šeiminė tumoro kalcinozė su hiperfosfatemija bei kalcio depozitais odoje ir poodyje (5).

4.1.3.3 LIPIDŲ IR GPI INKARO BIOSINTEZĖS SUTRIKIMAS

Esminis GPI inkaro kelio skirtumas nuo N-glikozilinimo yra tai, kad N-glikozilinimo metu lipidų nešiklis dolicholis yra panaudojamas kaip tarpininkas, bet patys N-glikanus prijungiantys baltymai lipidų savo sudėtyje neturi, o GPI inkaro kelyje lipidai išlieka funkcionuojančiais baltymo akceptorius komponentais (1). GPI biosintezės defektas pasižymi plačiu neurologinių simptomų spektru: raidos sulėtėjimas, protinė negalia, traukuliai, epilepsinė encefalopatija, progresuojanti smegenų ar smegenėlių atrofija, hipotonija, žieviniai regos defektai, sensoneuralinis kurtumas ir Hiršprungo liga (5). Taip pat atžymima dismorfija, osteopenija ir kitų organų, tokių, kaip širdis, inkstai ir kepenys, pažeidimai (5, 10). Glikosfingolipidų sintezės defektai yra susiję su Amish infantiline epilepsija (kitaip - druskos ir pipirų sindromas) ir kitomis mutacijomis, lemiančiomis paveldimą spazminę paraplegiją ir kognityvinę disfunkciją; stebima ir ataksija, periferinė neuropatija, žievės atrofija ir hiperintensinės zonos baltoje medžiagoje esant šiam sutrikimui (4, 5)

4.1.4 DIAGNOSTIKA

Diagnostikos subtilybės priklauso nuo to, kokio tipo PGS yra įtariamas. Pavyzdžiui, N-glikozilinimo sutrikimai gali būti aptikti ištyrus kraujo serumo transferino izoformas izoelektrinio fokusavimo, jonų chromatografijos ar masių spektrometrijos (pastarasis pasižymi didesniu tikslumu ir jautrumu) būdais (5). Normaliai žmogaus kraujo plazmoje dominuoja tetrasialotransferinas, o esant N-glikozilinimo sutrikimui stebimas tri-, di-, mono- ir asialotransferino padidėjimas, tačiau svarbu ekskliuduoti antrines nenormalaus transferino profilio priežastis (fruktozemija, galaktozemija, piktnaudžiavimas alkoholiu ir kt.) (11). Tačiau tokie

tyrimai tinka labiau kaip atrankiniai - jei yra stiprus klinikinis įtarimas, PGS turėtų būti diagnozuojami genetiniais testais, pavyzdžiui, egzomo sekoskaita (2).

4.1.5 GYDYMO GALIMYBĖS IR PROGNOZĖ

Nors paveldimų glikozilinimo sutrikimų gydymas yra simptominis, svarbu anksti tiksliai identifikuoti PGS tipą, kadangi kai kuriems iš jų yra pritaikyta specifinė terapija – tokiems PGS skiriamas gydymas konkretų PGS tipą atitinkančiu monosacharidu (2). Šio gydymo būdo esmė yra tai, kad egzogeninis monosacharidas įsiterpia į nutrūkusį glikozilinimo kelią ir taip atstato glikozilinimo procesą (12). Pavyzdžiui, esant manozės fosfato izomerazės deficitui yra skiriami manozės papildai - kai kuriais atvejais šio gydymo pasekoje visiškai išnyksta klinika, o laboratorinių tyrimų vertės pasiekia normą. (7). Šis sėkmingas gydymo būdas yra santykinai saugus ir pigus, tačiau tinka tik nedidelei daliai visų PGS. ALG1-CDG atveju specifinio gydymo dar nėra rasta (12). Galima tikėtis, kad ateityje genomo redagavimas atvers daugiau galimybių PGS gydymui (2). Šiuo metu ikiklinikinėje stadijoje yra tiriami tokie potencialūs gydymo būdai kaip aktyvuoti sacharidai (angl. *activated sugars*), farmakologiniai šaperonai, fermentų kofaktorių papildai ir genų terapija (12, 13). Prognozė priklauso nuo konkretaus atvejo sunkumo: yra ir suaugusių pacientų su paveldimais glikozilinimo sutrikimais, tačiau didžioji dalis sergančiųjų miršta pirmaisiais gyvenimo metais (2).

4.2 GYDYMUI ATSPARI EPILEPSIJA

Nors sąvoka „Gydymui atspari epilepsija“ atrodo savaimė suprantama, tikslus apibrėžimas dažnai nėra paisomas ir paprastai sakoma, kad epilepsija yra atspari, jei nėra atsako į gydymą vaistais. Visgi pagal Taptautinės lygos prieš epilepsiją (TLPE) rekomendacijas siūloma sakyti, kad epilepsija yra atspari gydymui, kai nepavyksta pasiekti ir palaikyti būklę be priepuolių išbandžius du toleruojamus, tinkamai parinktus ir vartojamus vaistus nuo epilepsijos (monoterapijoje ar kombinacijoje) (14).

Apie 10-20% vaikų, sergančių epilepsija, ji būna rezistentiška gydymui (15). Negydoma epilepsija pablogina gyvenimo kokybę, lemia kognityvinį deficitą ir psichosocialines problemas, be to, ji yra siejama su sumažėjusia gyvenimo trukme ir didesne mirties rizika (16). Tokie veiksniai, kaip mišrus traukulių tipas, kasdieniai traukuliai susirgimo pradžioje, daugybiniai traukuliai per vieną dieną, traukuliai naujagimystėje, status epilepticus, anamnezėje buvę kartu

febriliniai ir afebriliniai traukuliai, židininiai ir abipusiai toniniai kloniniai traukuliai, intelektinė negalia, motorinės raidos atsilikimas, simptomine etiologija su struktūriniais CNS pažeidimais, nenormalus aktyvumas pirmoje elektroencefalogramoje (EEG) ir generalizuotas epilepsinis aktyvumas EEG ledižia įtarti, kad epilepsija bus atspari gydymui (17, 18).

Pageidautina epilepsiją gydyti vienu vaistu nuo epilepsijos (VNE), bet daliai pacientų epilepsija būna vaistams atspari, ir tenka neišvengiamai pereiti prie politerapijos (15). Jei gydymas pirmu vaistu buvo nesėkmingas, tikimybė, kad pavyks sukontroliuoti priepuolius, sumažėja 4-5 kartus (18). Efektyvesnei epilepsijos kontrolei rekomenduojamas tinkamas vieno vaisto dozės ir gydymo trukmės parinkimas, vaistų su skirtingais veikimo mechanizmais derinimas, įtraukiant bent vieną plataus veikimo spektro VNE, vaistų su slopinančiu poveikiu vengimas, įvairių dviejų vaistų derinimas prieš pridendant trečią, lėtas naujo vaisto titravimas, senesnio vaisto dozės mažinimas, kai pasiekiamas traukulių slopinimo tikslas su nauju vaistu, ir pseudorefrakterškumo priežasčių ekskliudavimas. (15). Kai farmakoterapija neveiksminga, siūloma išbandyti alternatyvias priemones: chirurginį gydymą, neurostimuliaciją, dietą (18). Taip pat ateityje galima tikėtis, kad gydymui atspariai epilepsijai suvaldyti galima bus panaudoti tokias priemones kaip genų terapiją, genų redagavimą (CRSPR-Cas9), ląstelių terapiją, egzosomų terapiją ir molekulinį tinklų (angl. *Molecular networks*) taikymą.

5. APTARIMAS

Nepaisant tipinės neurologinės klinikos, būdingos 1k tipo PGS, kai kuri simptomatika pacientės ligos istorijoje neatitinka to, kas yra aprašyta literatūroje (Lentelė 2). Bendrai paėmus PGS nėra būdingas raumenų hipertonusas, kuris buvo stebimas pacientei ištyrimų metų apatinėse galūnėse dėl cerebrinio paralyžiaus (CP). Kyla klausimas, ar galvos smegenų pažeidimai, kurie nulėmė CP atsiradimą, išsivystė dėl ALG1 mutacijos, ar kitokių veiksmų, nesusijusių su PGS. Iš kitos pusės, magnetinio rezonanso vaizdas neprieštarauja literatūroje aprašytiems MRT radiniams: ir čia, ir kituose aprašytuose atvejuose yra žievės ir požiečio pažeidimai. Tačiau žinoma, kad pacientė gimė 34 gestacijos savaitę, o neišnešiotumas turi stiprų ryšį su CP išsivystymu (20). Tai galėtų paaiškinti, kodėl jos atveju stebimas PGS nebūdingas hipertonusas kojose.

Lentelė 2. 1k tipo paveldimų glikozilinimo sutrikimo simptomų, aprašomų literatūroje ir nustatytų pacientei, palyginimas.

	Pacientė	Literatūra
Raumenų hipotonija	+	+
Cerebrinis paralyžius	+	-
Sulėtėjusi raida	+	+
Protinė negalia	+	+
Mikrocefalija	+	+
Struktūriniai CNS pažeidimai	+	+
Epilepsija	+	+
Strabizmas	-	+
Nistagmas	-	+
Regėjimo sutrikimas	-	+
Klausos sutrikimas	-	+
Hepatomeglia	-	+
Cholestazinė gelta	-	+
Budd-Chiari sindromas	-	+
Nefrozinis sindromas	-	+
Perikardo pažeidimas	+	+
Pleuros pažeidimas	-	+
Spontaninis kraujavimas	+	+
Veninė trombozė	-	+
Anemija	+	-
Imlumas infekcijoms	+	-

Pacientės anamnezėje minima daug infekcinių susirgimų: nuo dažnų slogų iki sunkių bakterinių infekcijų su karščiavimu, kosuliu, vėmimu ir netgi skysčiu perikarde. Nors apie imuniteto pažeidimus ir imlumą infekcijoms yra nemažai rašoma PGS kontekste, vis dar nėra žinomi tikslūs imunologiniai mechanizmai, lemiantys šią ligos išraišką (21). Taigi, šis klausimas turėtų būti detalčiau nagrinėjamas ateities tyrimuose.

Pacientei vis dar išlieka aktuali mažakraujystės problema. Nepaisant gydymo, kuris jau buvo skiriamas 4 mėn. amžiuje, po 5 metų nuo diagnozės nustatymo jos hemoglobino kiekis vos siekia normą. Šioje vietoje būtų verta svarstyti, ar tik neišnešiotumas ir motinos mažakraujystė nėštumo metu turėjo įtaką ligos atsiradimui. Žinant, kad pacientės svoris kai kurių ištyrimų metu buvo nepakankamas, gali kilti klausimas apie tai, ar nėra anemija susijusi su nepakankama mityba. Kita vertus, vis dar galėtume kelti hipotezę, kad anemija yra PGS klinikinis požymis. Nors apžvelgiamoje literatūroje nėra duomenų už tai, kad mažakraujystė yra būdinga PGS, tačiau konkrečiai 1k tipo PGS atveju yra aprašyta nedaug, tad svarbu čia paminėti anemiją tam, kad, jei ateityje atsirastų daugiau pacientų su panašia klinika, galima būtų palyginti juos tarpusavyje ir svarstyti, ar mažakraujystė šiuo atveju yra būdingas ALG1-CDG požymis ar visgi išsivystė nepriklausomai nuo PGS.

Verta atkreipti dėmesį į tai, kad šiuo atveju visgi pavyko sukontroliuoti epilepsiją vaistais. Tačiau reikėtų grįžti prie gydymui atsparios epilepsijos apibrėžimo ir išanalizuoti situaciją detaliau. Pagal TLPE epilepsija gali būti vadinama rezistentiška gydymui, jei dviem vaistais nuo epilepsijos pasiekti ir palaikyti būklę be priepuolių nepavyksta. Pacientės atveju nuolat buvo vartojami būtent du vaistai nuo epilepsijos – vigabatrinas ir valproatas. Buvo ne tik pasiektas vienerių metų laikotarpis be priepuolių, tačiau pavyko ir nutraukti minėtus vaistus, išliekant stabiliai būklei, tad šiuo metu vadinti šią epilepsiją gydymui atsparia negalima. Turint omenyje, kad tam tikru laikotarpiu ji gaudavo traukulių metu benzodiazepinus, kai jau buvo skiriamas ir vigabatrinas maksimaliomis dozėmis, ir valproatas terapinėmis dozėmis, o priepuoliai vis dar kartodavosi, galima būtų įvertinti, kad epilepsijos dviem vaistais kontroliuoti nepavyko. TLPE apibrėžime taip pat nurodyta, kad viena iš sąlygų yra tinkamai parinktos vaistų dozės. Kadangi priepuoliai pasikartodavo ir nepaisant dviejų vaistų varotjimo terapinėmis dozėmis, tuo metu epilepsija tikrai buvo gydymui atspari. Taigi, svarbu suprasti, kad diagnozė „gydymui atspari epilepsija“ yra dinaminė ir pasikeitus paciento būklei gali būti keičiama.

6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Paveldimi glikozilinio sutrikimai yra retos genetinės ligos, kurios pasižymi plačiu klinikiniu spektru, tačiau beveik visada ryškiai matosi neurologinė klinika su vėluojančia raida. Nors nervų sistemos pažeidimas yra pagrindinis šių sutrikimų požymis, egzistuoja keli paveldimi glikozilinio sutrikimai be neurologinės simptomatikos. Be to, paveldimi glikozilinio

sutrikimai yra reti, o fenotipiškai pacientai labai skiriasi vienas nuo kito, tad esant dar ir gretutinėms ligoms gali būti sudėtinga iškart tiksliai įtarti konkretų šios ligų grupės variantą. Paveldimiems glikozilinimo sutrikimams dažniausiai būdingi dismorfiniai požymiai ir pokyčiai vaizdiniuose galvos smegenų tyrimuose. Diagnozė turi būti patvirtinama genetiniais testais. Svarbi ankstyva paveldimų glikozilinimo sutrikimų diagnostika, nes esant kai kuriems šios grupės sutrikimams yra veiksminga terapija monosacharidais.

Jei identifikuotas paveldimas glikozilinimo sutrikimas ir neturi specifinės terapijos, kaip aprašytos pacientės atveju, reikia pradėti simptominių gydymą kuo anksčiau, kadangi tokios patologijos kaip negydoma epilepsija gali smarkiai sutrikdyti vaiko raidą ir pabloginti gyvenimo kokybę, o ankstyva rehabilitacija galėtų turėti teigiamą efektą. Šiai dienai paveldimi glikozilinimo sutrikimai negali būti visiškai išgydomi, bet jau atsiranda potencialių gydymo būdų, kurie galėtų šioje srityje padaryti ateityje perversmą.

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving Glycosylation Disorders: Fundamental Approaches Reveal Complicated Pathways. *Am J Hum Genet.* 2014 Feb 6;94(2):161–75.
2. Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(24):477.
3. Radke J, Stenzel W, Goebel HH. Chapter 9 - Neurometabolic and neurodegenerative diseases in children. In: Kovacs GG, Alafuzoff I, editors. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2023 May 18]. p. 133–46. (Neuropathology; vol. 145). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128023952000092>
4. Freeze H, Eklund EA, Ng B, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol.* 2012 May;11(5):453–66.
5. Lefeber DJ, Freeze HH, Steet R, Kinoshita T. Congenital Disorders of Glycosylation. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, et al., editors. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 4th ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory

Press; 2022 [cited 2023 May 18]. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579928/>

6. Barone R, Carrozzi M, Parini R, Battini R, Martinelli D, Elia M, et al. A nationwide survey of PMM2-CDG in Italy: high frequency of a mild neurological variant associated with the L32R mutation. *J Neurol*. 2015 Jan;262(1):154–64.
7. Patterson MC. Chapter 60 - Congenital Disorders of N-linked Glycosylation. In: Rosenberg RN, Pascual JM, editors. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [cited 2023 May 18]. p. 673–86. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124105294000607>
8. Kranz C, Denecke J, Lehle L, Sohlbach K, Jeske S, Meinhardt F, et al. Congenital Disorder of Glycosylation Type I κ (CDG-I κ): A Defect of Mannosyltransferase I. *Am J Hum Genet*. 2004 Mar;74(3):545–51.
9. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: ALG1 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet*. 2015 Oct;23(10):1431.
10. Castle AMR, Salian S, Bassan H, Sofrin-Drucker E, Cusmai R, Herman KC, et al. Expanding the Phenotypic Spectrum of GPI Anchoring Deficiency Due to Biallelic Variants in GPAA1. *Neurol Genet*. 2021 Oct 21;7(6):e631.
11. Lefeber DJ, Morava E, Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(4):849–52.
12. Verheijen J, Tahata S, Kozicz T, Witters P, Morava E. Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) involving N-linked glycosylation: an update. *Genet Med*. 2020 Feb 1;22(2):268–79.
13. Park JH, Marquardt T. Treatment Options in Congenital Disorders of Glycosylation. *Front Genet*. 2021 Sep 10;12:735348.

14. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
15. Aneja S, Jain P. Refractory Epilepsy in Children. *Indian J Pediatr*. 2014 Oct 1;81(10):1063–72.
16. The consequences of refractory epilepsy and its treatment - ScienceDirect [Internet]. [cited 2023 May 18]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505014002054?via%3Dihub#s0080>
17. KARAOĞLU P, YIŞ U, POLAT Aİ, AYANOĞLU M, HIZ S. Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Turk J Med Sci*. 2021 Jun 28;51(3):1249–52.
18. Abokrysha NT, Taha N, Shamloul R, Elsayed S, Osama W, Hatem G. Clinical, radiological and electrophysiological predictors for drug-resistant epilepsy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2023 Mar 29;59(1):44.
19. Burhouse A, Lea C, Ray S, Bailey H, Davies R, Harding H, et al. Preventing cerebral palsy in preterm labour: a multiorganisational quality improvement approach to the adoption and spread of magnesium sulphate for neuroprotection. *BMJ Open Qual*. 2017 Oct 12;6(2):e000189.
20. Francisco R, Pascoal C, Marques-da-Silva D, Brasil S, Pimentel-Santos FM, Altassan R, et al. New Insights into Immunological Involvement in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) from a People-Centric Approach. *J Clin Med*. 2020 Jul 3;9(7):2092.