

# PMM2-先天性糖基化障碍 1 例报告并文献复习

孟秋彤<sup>1</sup> 张田<sup>2</sup> 冉霓<sup>1</sup> 杨召川<sup>1</sup> 傅芑<sup>1</sup> 单延春<sup>1</sup>

(1 青岛大学附属医院儿童保健科, 山东 青岛 266003; 2 青岛市即墨区人民医院新生儿科)

**[摘要]** **目的** 探讨磷酸甘露糖变位酶 2(PMM2)-先天性糖基化障碍(congenital disorders of glycosylation, CDG)患者的临床特点和遗传学特征,为 PMM2-CDG 患者的早期诊断提供依据。**方法** 对我院收治的 1 例 PMM2-CDG 患儿的临床资料进行回顾性分析,并检索中国知网、万方、维普及 Pubmed 数据库中中国 PMM2-CDG 患者的临床资料进行分析。**结果** 本例患儿临床表现为生长迟缓、大运动发育落后、皮疹、肌张力低下及肝转氨酶异常,基因组高通量测序分析发现 PMM2 基因存在一个纯合突变 c.634A>G,来自于父母,明确诊断后给予喂养和营养指导、保肝治疗、补充甘露糖等支持疗法并定期复查。患儿 6 月龄后肝转氨酶恢复正常,1 岁后渐呈前额宽大特殊面容,随访至 2 岁 6 个月患儿生长迟缓未改善,发育落后逐渐明显。数据库中 21 例中国 PMM2-CDG 患者多表现为生长迟缓、发育落后和肌张力低下,颅脑影像学检查可见小脑发育不良,c.395T>C(p.I132T)和 c.430T>C(p.P144L)是我国患者出现较多的基因突变类型。**结论** PMM2-CDG 是罕见的先天性代谢性疾病,为常染色体隐性遗传,患者临床出现相关症状时应进行 PMM2 基因检测以明确诊断。

**[关键词]** 先天性糖基化病;磷酸转移酶类(磷酸变位酶类);甘露糖;突变;基因检测;回顾性研究

**[中图分类号]** R446.7;R722.11

**[文献标志码]** A

## PHOSPHOMANNOMUTASE 2-CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

MENG Qitong, ZHANG Tian, RAN Ni, YANG Zhaochuan, FU Peng, SHAN Yanchun (Department of Child Health Care, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical and genetic features of patients with phosphomannomutase 2 (PMM2)-congenital disorder of glycosylation (CDG), and to provide a basis for the early diagnosis of PMM2-CDG. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of a child with PMM2-CDG admitted to our hospital, and CNKI, Wanfang Data, VIP, and PubMed were searched to analyze the clinical data of Chinese patients with PMM2-CDG. **Results** The child in this study had the clinical manifestations of growth retardation, delayed gross motor development, rash, hypotonia, and abnormal liver aminotransferases. High-throughput genome sequencing revealed a homozygous mutation, c.634A>G, in the PMM2 gene, which came from the parents. After the diagnosis was clarified, the child was given supportive therapy such as feeding and nutrition guidance, liver-protecting treatment, and mannose supplementation and was asked to attend the hospital for regular reexamination. Liver transaminases returned to normal at 6 months of age, and the child gradually developed the unusual facies of wide forehead at 1 year of age. The child was followed up to the age of 2 years and 6 months and showed no improvement in growth retardation, and delayed development gradually became more obvious. Most of the 21 Chinese patients with PMM2-CDG in the above database had the manifestations of growth retardation, delayed development, and hypotonia, with the presence of cerebellar dysplasia on cranial imaging examination, and c.395T>C(p.I132T) and c.430T>C(p.P144L) are common mutations in Chinese patients with PMM2-CDG. **Conclusion** PMM2-CDG is a rare congenital autosomal recessive metabolic disease, and PMM2 gene testing should be performed for patients with related symptoms to make a confirmed diagnosis.

**[KEY WORDS]** Congenital disorders of glycosylation; Phosphotransferases (Phosphomutases); Mannose; Mutation; Genetic testing; Retrospective studies

糖基化是糖和蛋白质或脂质通过酶的催化,形成糖蛋白或者糖脂的生化过程。先天性糖基化障碍(CDG)是一种由于蛋白质或脂质糖基化缺陷导致的罕见先天性遗传代谢病。目前为止已发现 130 多种 CDG,每型均有独特的糖基化酶缺陷<sup>[1]</sup>。大部分 CDG 为蛋白质和天门冬酰胺结合的 N-连接寡聚糖合成异常,称为 N-连接糖基化障碍。由磷酸甘露糖变位酶 2(PMM2)的编码基因突变所致的 PMM2

缺乏是最常见的 N-连接糖基化障碍<sup>[2]</sup>。PMM2-CDG(OMIM212065)是一种常染色体的隐性遗传性疾病。目前国内外已报道的 PMM2-CDG(又称 CDG-Ia 型)患者 PMM2 基因突变种类有一百余种<sup>[3]</sup>。本文报道 1 例,并结合文献复习如下。

## 1 临床资料

### 1.1 本例患儿临床资料

患儿,女,3 月 22 d,因“生后喂养困难、体质量增长不良”就诊。患儿母亲系孕 4 产 2,患儿足月剖宫产,出生体质量 2.60 kg,其父母及 8 岁哥哥体健。

**[收稿日期]** 2023-04-03; **[修订日期]** 2023-05-20

**[基金项目]** 山东省自然科学基金面上项目(ZR2022MH030)

**[通讯作者]** 单延春,Email:13335093576@163.com

患儿新生儿期曾因“喂养困难、代谢性酸中毒”住院治疗 3 d 后好转出院,期间行颅脑 MRI 检查未见异常;后因“皮疹、间断腹泻、体质量增长不良”多次门诊就诊。2 月龄时因“发热 1 d”于当地医院儿科住院,期间肝转氨酶升高:丙氨酸氨基转移酶(ALT)53 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)45 U/L,肾功能、血糖等指标未见异常,血清氨基酸分析、尿液有机酸检测未见异常,予抗感染、保肝治疗后好转出院。本次门诊就诊时患儿家属拒绝行常规实验室检查及影像学检查,体格检查示体质量 4.45 kg(下, -2.75s),身长 56.8 cm(下, -2.18s),头围 39.4 cm(中, -0.71s),前囟 3.5 cm×3.5 cm 大小;神志清、反应可,无特殊面容,躯干及四肢皱褶处皮肤散在斑片状丘疹,心肺腹查体未见异常;四肢肌张力偏低,俯卧抬头 90°持续片刻(约 2 月龄能力),可抓握,视觉跟随、应人反应好。经患儿家长同意,采集患儿及父母血标本送北京迈基诺公司行高通量遗传代谢病 panel 外显子测序。

高通量测序分析发现患儿 *PMM2* 基因存在纯合突变 c.634A>G,导致第 212 号氨基酸由甲硫氨酸变异为缬氨酸(p.M212V),为错义突变(图 1),患儿确诊为 *PMM2*-CDG,家系验证显示父母均为杂合携带者。患儿确诊后给予喂养和营养指导、保肝及补充甘露糖等支持治疗,定期复查肝功能。自 6 月龄后血生化检查肝转氨酶降至正常,但生长迟缓、发育落后始终无改善;1 岁后面部前额突出,但肌张力低下逐渐改善;2 岁 6 个月复诊时体质量 7.95 kg(下, -3.87s),身长为 81.1 cm(下, -2.91s),头围为 46.2 cm(中下, -1.23s);一般情况可,无内斜视,无乳头内陷,未见臀部脂肪垫,皮肤未见皮疹,心肺腹部查体未见异常,四肢肌张力较前有所恢复。

### 1.2 中国知网、万方、维普及 PUBMED 数据库中报道的中国 *PMM2*-CDG 患者的临床特征及基因突变特点

以“先天性糖基化”“先天性糖基化障碍”“先天性糖基化异常”“*PMM2*”“*PMM2*-CDG”“CDG-Ia”为关键词,检索中国知网、万方数据库、维普数据库及 PUBMED 自建库至 2023 年 2 月收录的文献,中国患者相关文献共 13 篇,报道 21 例中国患者。

**1.2.1 临床特征** 21 例患者中,男 5 例,女 16 例。2 例成年患者为同胞姐妹,仅表现为卵巢早衰<sup>[4]</sup>。其余 19 例患儿均有神经系统受累,表现为发育落后、肌张力异常、小脑发育不全等;90%以上患儿显示小脑发育不良或萎缩,另有额颞部间隙增宽<sup>[5-7]</sup>、

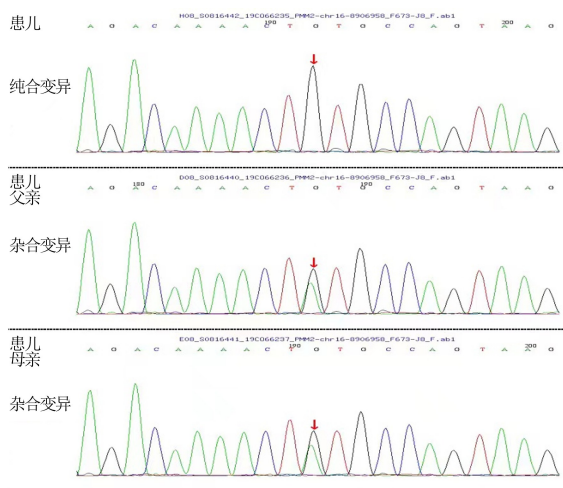


图 1 患儿及其家长 *PMM2* 基因测序结果

髓鞘化延迟<sup>[6,8]</sup>等表现,2 例患儿有 Dandy-Walker 综合征表现,其颅脑 MRI 检查显示双侧小脑半球萎缩样改变<sup>[6,9]</sup>。

营养不良和生长迟缓亦是 *PMM2*-CDG 患儿的突出表现,19 例患儿中,13 例描述了营养和生长状况,其中 12 例表现为中-重度营养不良和生长迟缓,给予营养指导和支持治疗后,营养状况有所改善但仍明显落后于同龄儿。19 例患儿有消化系统受累的临床表现,其中 14 例表现为肝转氨酶升高,19 例表现为喂养困难,7 例表现为慢性腹泻以及继发代谢性酸中毒。部分 *PMM2*-CDG 患儿可出现特殊面容和外观,有 13 例表现为内斜视,3 例表现为前额突出,特殊面容随年龄增长而逐渐明显。19 例患儿出现与脂肪分布异常相关的临床表现,患儿均出现乳头内陷,8 例表现为臀部上方脂肪垫,该类症状可能随年龄增长逐渐出现。有 4 例患儿出现心血管系统异常,其中 3 例为心脏先天畸形(其中房缺 1 例,室缺 1 例,卵圆孔未闭 1 例)<sup>[7,10]</sup>,1 例为扩张型心肌病<sup>[8]</sup>。6 例患儿表现为低糖血症,3 例表现为凝血功能异常,1 例患儿婴儿期出现湿疹样皮疹。

**1.2.2 基因突变特点** 21 例患者基因检测结果共涉及 18 种基因变异,以复合杂合变异为主,其中纯合变异 3 种[c.395T>C(p.I132T)、c.634A>G(p.M212V)和 c.556G>A(p.G186R)],均为第一次报道。基因突变共涉及 17 个变异位点,多数为错义突变,有 3 种移码突变,其中 c.395T>C(p.I132T)以及 c.430T>C(p.P144L)是我国 *PMM2* 患者中较多出现的突变。

## 2 讨 论

CDG 是由于各种糖基化相关酶缺陷导致的一

组以糖蛋白或糖脂合成障碍为发病机制的罕见遗传代谢病。PMM2-CDG 是 CDG 中最为常见的类型。全球共报道 PMM2-CDG 患者 900 余例,但尚未获得明确的发病率,有学者报道荷兰的发病率大约为 1/20 000,爱沙尼亚发病率约 1/77 000<sup>[2]</sup>。通过检索文献我国共报道 PMM2-CDG 患者 21 例。

蛋白或脂类糖基化后广泛参与体内各类细胞活动和多种代谢过程,因此 PMM2-CDG 可累及人体多器官及系统,临床表现广泛多变,异质性较高,早期诊断较为困难。国内报道的 21 例患者中,2 例成年后诊断的患者仅表现为卵巢早衰<sup>[4]</sup>,19 例患儿则均在 1 岁内起病,早期多因生长发育迟缓就诊,并表现为多系统累及,包括喂养困难、肌张力低下、肝脏的转氨酶异常、先天性心脏病、皮疹、偏瘫等非特异性临床特征,部分患儿可出现乳头内陷、臀部脂肪垫等特殊的外表特征<sup>[5-12]</sup>。对有疑似症状的患儿,儿科医生应考虑此病,积极完善相应生化检查、代谢筛查及影像学检查等,也可通过等电聚焦电泳方法检测异常糖基化的转铁蛋白或检测成纤维细胞或白细胞的 PMM2 活性,且必要时仍需进行目标基因测序、全外显子测序等高通量测序等,以明确诊断、确定致病基因及突变位点<sup>[3]</sup>。

PMM2 基因位于人类染色体 16p13.2 上,含有 8 个外显子,编码含 246 个氨基酸的 PMM2 蛋白,目前在 HGMD 数据库中收录的变异共 142 种,主要包括错义和无义突变共 113 种以及剪切突变 12 种,其他还包括小的缺失及插入突变、调控序列突变及外显子 8 缺失等<sup>[3]</sup>。本研究所统计的 21 例患者,共涉及 PMM2 的 17 个变异位点和 18 种基因型。17 种 PMM2 基因突变中,以错义突变为主,仅 3 种移码突变,18 种基因型中,以复合杂合突变为主,仅 3 种纯合突变。与全球报道的热点突变 p.R141H (约占 60%)不同<sup>[3,13]</sup>,我国患者中,c.395T>C(p.I132T)和 c.430T>C(p.P144L)是出现较多的突变。由此可见,基因型与临床表型无明显相关性<sup>[3,13]</sup>。

PMM2-CDG 患儿在新生儿期可出现喂养困难,并继发代谢性酸中毒,应注意与 Prader-Willi 综合征或其他先天代谢性疾病相鉴别。部分患儿婴儿期出现慢性腹泻,尤其同时伴有皮疹者,易误诊为过敏性肠炎或先天性免疫缺陷病。随年龄增长,患儿发育落后和肌张力低下逐渐明显,应通过详细个人史、神经系统查体、实验室检查及影像学检查,与其他神经系统疾病相鉴别。CDG 患儿具有特征性颅脑影像学表现,即小脑发育不良或萎缩,可作为重要

诊断依据。大部分患儿出现肝转氨酶升高,经保肝治疗后肝功能可逐渐恢复正常,应注意与婴儿肝炎综合征、药物性肝损伤等疾病相鉴别。

PMM2-CDG 患儿预后不良,生长迟缓和发育落后持续存在。成年患者可存活至 70~80 岁,并伴有周围神经病、认知障碍、胸椎侧凸及骨质疏松等表现<sup>[1,3]</sup>。该病目前尚无特效治疗方法,以对症支持治疗和康复训练为主<sup>[1-3]</sup>。PMM2-CDG 的致病机制为 PMM2 缺乏或活性降低,使得 6-磷酸甘露糖无法转化为 1-磷酸甘露糖,从而造成机体无法正常利用甘露糖,因此口服甘露糖治疗理论上对 PMM2-CDG 患者无效。前期临床研究亦表明,补充甘露糖对 PMM2-CDG 效果不佳。但 TADAY 等<sup>[14]</sup>对 20 例患者的随访研究发现,膳食补充甘露糖 1 年以上,对改善大部分 PMM2-CDG 患者的蛋白质糖基化状况有积极作用。目前研究发现,醛糖还原酶抑制剂依帕司他还可以提高部分基因型(R141H/F119L、R141H/E139K 和 R141H/N216I 以及 R141H/F183S)PMM2-CDG 患者成纤维细胞的 PMM2 酶活性<sup>[15]</sup>。药物分子伴侣为目的蛋白的底物类似物、受体配基或酶抑制剂等化学小分子,能够帮助蛋白质正确折叠和糖基化以稳定构象,该疗法亦有望治疗部分 PMM2-CDG 患者<sup>[1]</sup>。体外实验显示,吗啉环寡核苷酸链可逆转 PMM2 基因的异常转录剪接,但此技术仍需进一步的临床研究<sup>[2]</sup>。

PMM2-CDG 虽是糖基化障碍中最常见的类型,但仍属罕见的遗传代谢病,迄今国内仅报道 21 例病人。大部分患者在婴幼儿期已经发病,临床表现涉及多个系统且异质性较高,早期诊断并及时合理治疗可改善患儿预后。此病为常染色体隐性遗传,患儿同胞发病风险较高,早期诊断并确定基因型可为产前诊断和遗传咨询提供依据。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27736)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明:**单延春、张田、杨召川、冉霓、孟秋彤参与了研究设计;单延春、孟秋彤、傅芑参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] 冯碧云,王秀敏. 先天性糖基化异常诊治研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021,48(5):318-322.
- [2] VERHEIJEN J, TAHATA S, KOZICZ T, et al. Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) in-

volving N-linked glycosylation: An update[J]. *Genet Med*, 2020,22(2):268-279.

[3] ALTASSAN R, PÉANNE R, JAEKEN J, et al. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019,42(1):5-28.

[4] PENG T L, LV C, TAN H J, et al. Novel PMM2 missense mutation in a Chinese family with non-syndromic premature ovarian insufficiency[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020,37(2):443-450.

[5] 王海军, 陆相朋, 卢婷婷, 等. 婴儿先天性糖基化异常 I a 型 1 例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2017,35(3):195-198.

[6] 张思思, 江伟, 王献虎, 等. 先天性糖基化障碍临床及遗传学分析[J]. *临床儿科杂志*, 2021,39(11):805-808.

[7] 毋盛楠, 同霞, 陈琼, 等. PMM2 基因新变异致先天性糖基化异常一例[J/OL]. *中国临床案例成果数据库*, 2021,3(1):E280-E280.

[8] 陈璇, 陈金龙, 程学英, 等. 先天性糖基化障碍 1a 型并扩张型心肌病 1 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021,36(18):1426-1428.

[9] 赵亚梅, 董伟, 张继要, 等. 先天性糖基化异常 2 家系 PMM2 基因突变分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019,34(21):1662-

1664.

[10] 张媛, 陈光福, 刘文兰. PMM2[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2020,12(4):357-361.

[11] ZHANG Z, HUANG T L, MA J, et al. Clinical and whole-exome sequencing findings in two siblings from Hani ethnic minority with congenital glycosylation disorders[J]. *BMC Med Genet*, 2019,20(1):181.

[12] 查剑, 曹芳芳, 徐瑜欣, 等. 以偏瘫就诊的 PMM2 相关性先天性糖基化障碍 1 例报告并文献复习[J]. *实用临床医学*, 2021,22(2):30-33.

[13] SCHIFF M, RODA C, MONIN M L, et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature[J]. *J Med Genet*, 2017,54(12):843-851.

[14] TADAY R, GRÜNEBERG M, DUCHESNE I, et al. Dietary mannose supplementation in phosphomannomutase 2 deficiency (PMM2-CDG)[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020,15(1):258.

[15] IYER S, SAM F S, DIPRIMIO N, et al. Repurposing the aldose reductase inhibitor and diabetic neuropathy drug epalrestat for the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG[J]. *Dis Model Mech*, 2019,12(11):dmm040584.

(本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 319 页)

[11] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132.

[12] XUE Z, DONG X P, GUAN Y Z, et al. Research progress on epidemiological trend and risk factors of female breast cancer [J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2021,48:87-92.

[13] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2015,65(1):5-29.

[14] LI W, ZHENG X J, REN L W, et al. Epigenetic hypomethylation and upregulation of GD3s in triple negative breast cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2019,7(23):723.

[15] GAMBE A E, MATSUNAGA S, TAKATA H, et al. A nucleolar protein RRS1 contributes to chromosome congression [J]. *FEBS Letters*, 2009,583(12):1951-1956.

[16] HORIGOME C, OKADA T, SHIMAZU K, et al. Ribosome biogenesis factors bind a nuclear envelope SUN domain protein to cluster yeast telomeres[J]. *EMBO J*, 2011,30(18):3799-3811.

[17] CARNEMOLLA A, FOSSALE E, AGOSTONI E, et al. Rrs1 is involved in endoplasmic reticulum stress response in Huntington disease[J]. *J Biol Chem*, 2009,284(27):18167-18173.

[18] GÓMEZ-HERREROS F, RODRÍGUEZ-GALÁN O, MORILLO-HUESCA M, et al. Balanced production of ribosome components is required for proper G1/S transition in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *J Biol Chem*, 2013,288(44):31689-31700.

[19] YAN X J, WU S, LIU Q, et al. RRS1 promotes retinoblasto-

ma cell proliferation and invasion via activating the AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020:2420437.

[20] ALZHRANI A S. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019,59:125-132.

[21] WANG J, REN D P, SUN Y, et al. Inhibition of PLK4 might enhance the anti-tumour effect of bortezomib on glioblastoma via PTEN/PI3K/AKT/mTOR signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020,24(7):3931-3947.

[22] HADDADI N, LIN Y G, TRAVIS G, et al. PTEN/PTE-NP1: 'Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling', new targets for cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2018,17(1):37.

[23] LIU Y, WANG D D, LEI M X, et al. GABARAP suppresses EMT and breast cancer progression via the AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(4):5858-5874.

[24] REN F, WU K X, YANG Y, et al. Dandelion polysaccharide exerts anti-angiogenesis effect on hepatocellular carcinoma by regulating VEGF/HIF-1 $\alpha$  expression [J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:460.

[25] JO M J, KIM B G, KIM W Y, et al. Cannabidiol suppresses angiogenesis and stemness of breast cancer cells by downregulation of hypoxia-inducible factors-1 $\alpha$ [J]. *Cancers*, 2021,13(22):5667.

(本文编辑 耿波 厉建强)