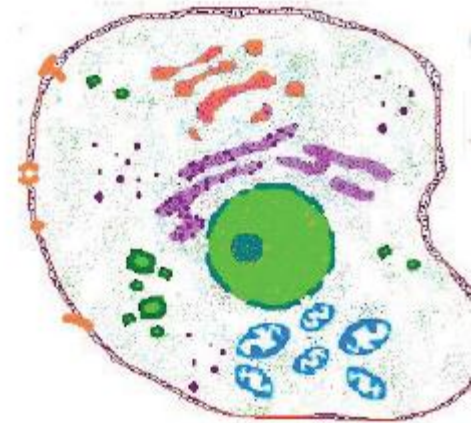
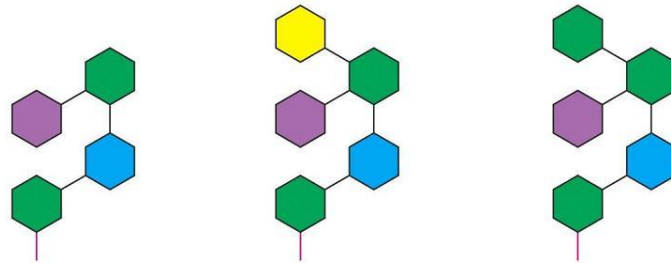


# XIV CURSO BÁSICO DOENÇAS HEREDITÁRIAS METABOLISMO

## DEFEITOS CONGÊNITOS DA GLICOSILAÇÃO

Dr. Arlindo Guimas, Centro de Referência Nacional, CHP



**11, 12, 13 DE DEZEMBRO DE 2017**  
**CASA ACREDITAR - COIMBRA**

# **OBJECTIVOS**

**Introdução**

**Classificação**

**Defeitos da glicosilação**

**Diagnóstico**

**Tratamento**

**CDG's**

# INTRODUÇÃO

Genoma → 30K-50K de proteínas | Proteoma → >500K proteínas

Um grande número de proteínas são modificados pela adição de mono/oligossacáridos → GLICANOS

Cerca 50% das proteínas são glicosiladas → GLICOPROTEÍNAS

Fundamental para a estabilização, *folding*, sinalização e função enzimática

# INTRODUÇÃO

Os lípidos podem ser modificados pelos mesmos processos de glicosilação → GLICOLÍPIDOS

A estrutura dos glicanos e sua incorporação está dependente de várias enzimas que modulam a sua biossíntese e degradação

~1-2% do genoma está dedicado às vias da glicosilação

No ser humano → N-glicosilação, O-glicosilação, C- glicosilação e âncoras de GPI

# INTRODUÇÃO

Os defeitos da glicosilação foram reconhecidos apenas em 1980 [Jaekens's] → **CDG**

Os defeitos da glicosilação são heterogêneos e têm envolvimento do multissistêmico, geralmente com atingimento do SNC e dismorfias

A maior parte destas doenças são de herança AR

Os genes envolvidos codificam: glicosiltransferases, glicosidases de remodelação, transportadores de sacáridos, tráfego de vesículas, homeostase do pH e  $Mn^{2+}$ ....

# **INTRODUÇÃO**

**O diagnóstico é complexo → sub-diagnosticada**

**Campo de investigação em franca progressão**

**Hoje estão descritos >105 patologias → número crescente de doentes e síndromas**

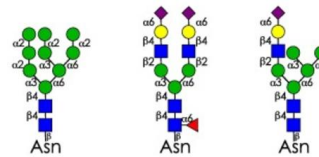
**O diagnóstico é feito geralmente em crianças mas há registo de diagnósticos em adulto [PMM2-CDG, SRD5A3-CDG, PGM3-CDG]**

**A designação dos diferentes CDG foi modificada em 2008 e inclui a designação formal do gene, seguido de CDG: PMM2-CDG (CDG-1a)**

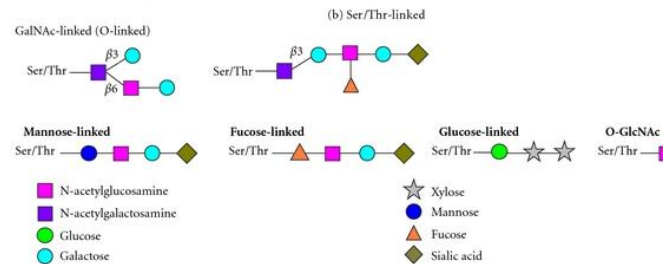
# CLASSIFICAÇÃO

Os CDG's classificam-se de acordo com o defeito encontrado nas diferentes vias de síntese:

- N-glicanos



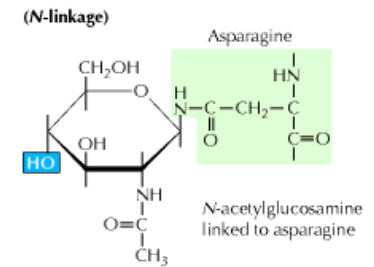
- O-glicanos



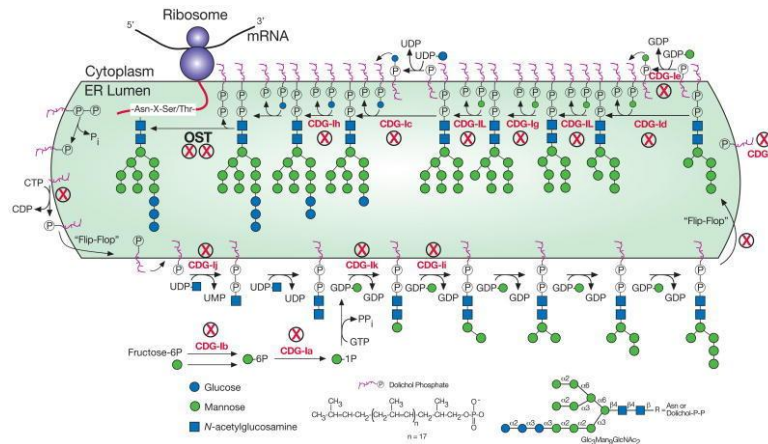
- Lípidos → glicofosfatidilinositol (GPI), glicoesfingolípido

- Defeitos múltiplos da glicosilação

# N- GLISOSILAÇÃO



- Síntese do glicano ligado a um lípido (dolicol) → transferido no RE para o polipeptídeo nascente com a sequência **Asn-X\*- Ser/Thr**



- Os defeitos da N glicosilação podem ocorrer precocemente (citoplasma/RE) até à transferência do glicano para a proteína
- Podem ocorrer na remodelação do glicano já na glicoproteína (Golgi)

\* Qualquer aminoácido, excepto prolina



# N- GLICOSILAÇÃO

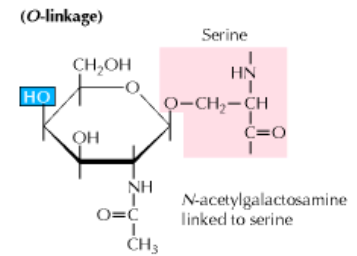
As glicoproteínas com N-glicação seguem a via secretora (membrana, matriz, secreção)

Os defeitos da N-glicosilação são os mais frequentes

São defeitos parciais mas com envolvimento multissistémico → SNC, rim, fígado, sistema imune, etc....

# O-GLICOSILAÇÃO

- A biossíntese da O-glicosilação é mais complexa e envolve um grande número de genes
- Ocorre no Golgi e não envolve remodelação
- Existem 7 subclasses que são caracterizadas pelo primeiro açúcar da cadeia, que se liga a **Ser** ou **Thr**
  - O-GlcNAc: mucinas, receptores dos leucócitos
  - O- Xyl: proteínas extracelulares, heparano e condroitina sulfato
  - O-Fuc: Nocht, ligandos Nocht
  - O-Man: distroglicanos (junção neuromuscular)
  - O-Gal
  - O-Glc: Nocht, ligandos Nocht
  - O-GlcNAc
- As doenças da O-glicosilação podem ser específicas de um tipo particular ou afetar vários tipos de O-glicanos



# OUTROS DEFEITOS DA GLICOSILAÇÃO

- **Glicanos da âncora do glicofosfatidilinositol (GPI)**
  - Papel importante nos domínios transmembranares de várias proteínas
  - Moléculas sinalizadoras, difusão entre outras funções
  - Doença neurológica
- **Glicoesfingolípidos**
  - A ligação da Gli com ceramida → glicoesfingolípidos
  - A ligação da Gal com ceramida → lactosilceramida → lípidos complexos (gangliosídeos)
  - Abundantes no SNC e SNP
- **Defeitos múltiplos da glicosilação**
  - Homeostase do aparelho RE-Golgi, moléculas livres ou ligadas a membrana que fornecem substratos
  - Afetam várias vias da glicosilação
  - Doença neurológica associada com dismorfias, alterações esqueleto, etc

# QUANDO PENSAR NESTAS PATOLOGIAS?

Envolvimento do SNC

Doença multissistémica

Dismorfias

## PADRÕES TÍPICOS:

→ Inversão mamilar, fat pads, hipoplasia cerebelar **PMM2- CDG**

→ Enteropatia perdedora de proteína, hemorragia GI, doença hepática sem atingimento do SNC **PMI-CDG**

→ Cutis laxa **ATP6VOA2-CDG**

# QUANDO PENSAR NESTAS PATOLOGIAS?

## SINAIS/SINTOMAS DISTINTIVOS:

- Exostose cartilaginosa múltipla **EXT1/EXT2-CDG**
- Calcinose tumoral hiperfosfatémica familiar **GALNT3-CDG**
- Músculo- Olho - cérebro **POMT1/POMT2 ou POMTGNT1-CDG**  
**FKRP- CDG**

# DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é complexo

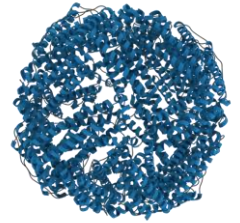
A focagem isoelétrica é o método inicial para avaliação das CDG

Nos defeitos da N-glicação utiliza-se o padrão de focagem isoelétrica da **TRANSFERRINA**

Nos defeitos da O-glicação pode usar-se o padrão de focagem isoelétrica da **APOLIPOPROTEÍNA-C** [O-glicano tipo mucina]

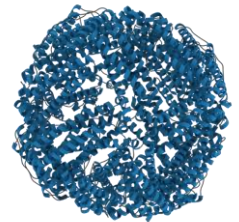
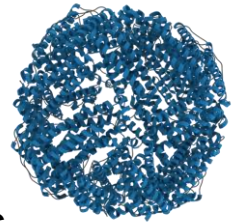
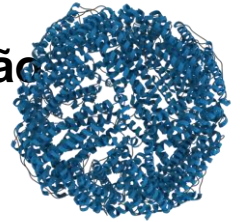
Vários outros métodos estão em investigação para diagnóstico (análise glicanos, caracterização glicopeptídeos e perfil de glicofomas)

# DIAGNÓSTICO



## N-glicosilação

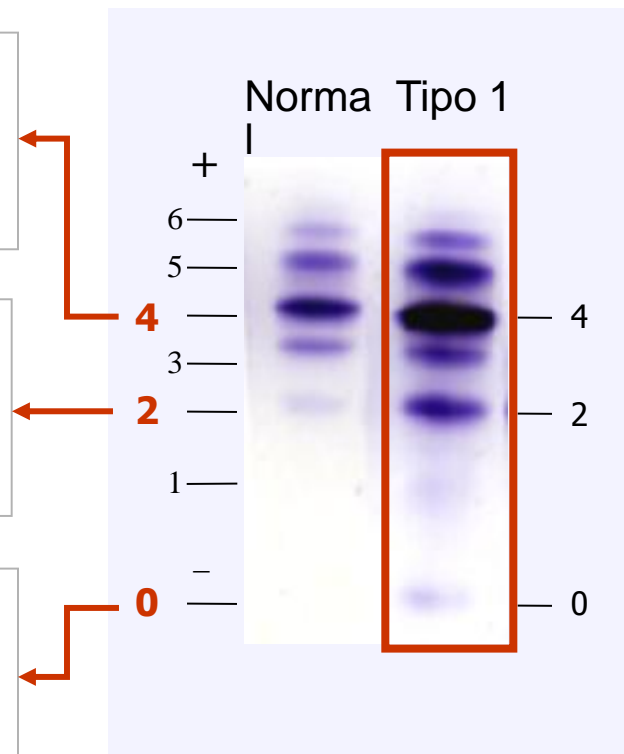
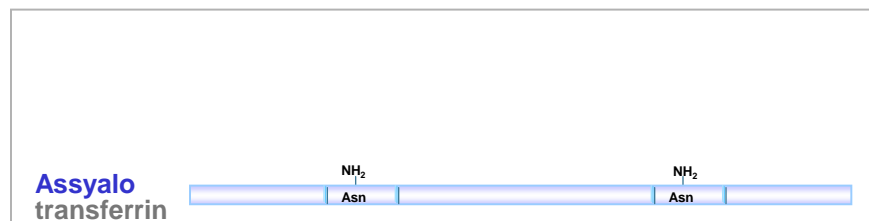
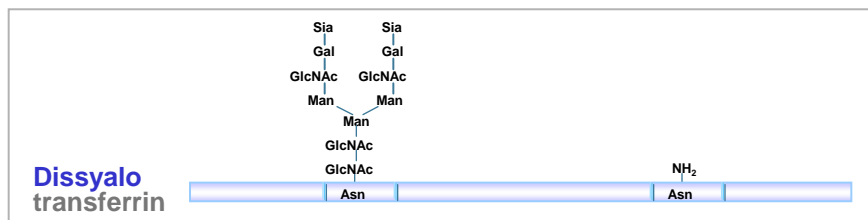
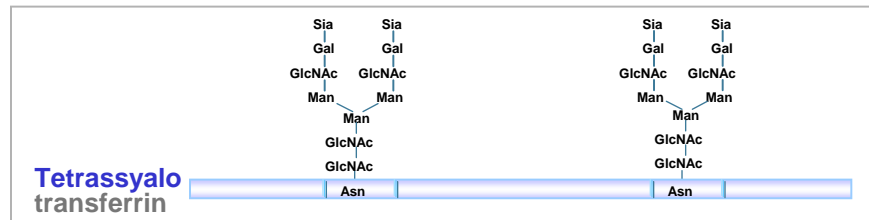
- **Transferrina: glicoproteína plasmática com 2 locais de N- glicosilação**
- **Abundante e acessível**
- **Glicosilação da transferrina é afetada na maioria dos CDG's**
- **Heterogenicidade: os glicanos podem ser bi-, tri- e tetra ramificados**
- **Cada ramificação termina em ácido siálico: a maior comum isoforma é a forma tetrasialo-transferrina**



# DIAGNÓSTICO

## Padrão de focagem isoeétrica da transferrina

- Defeito na síntese do LLO ou sua incorporação do glicano no peptídeo (citoplasma, RE)

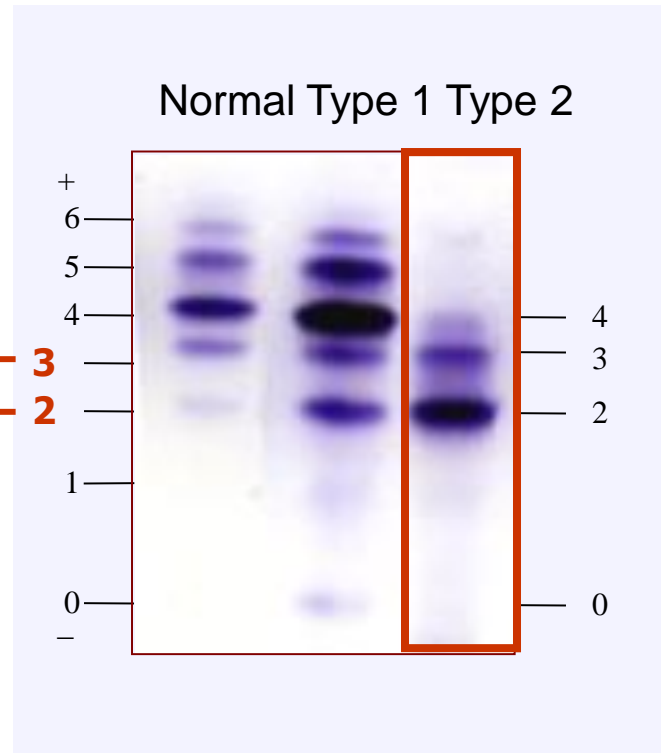
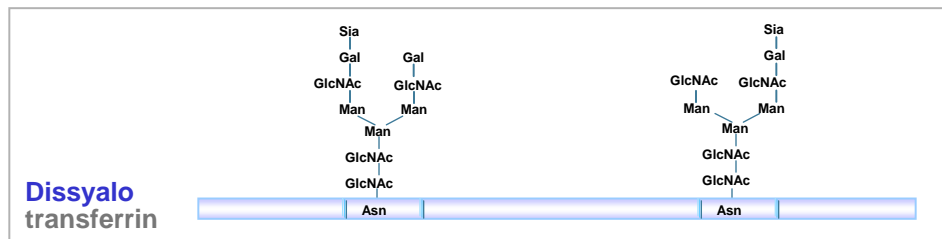
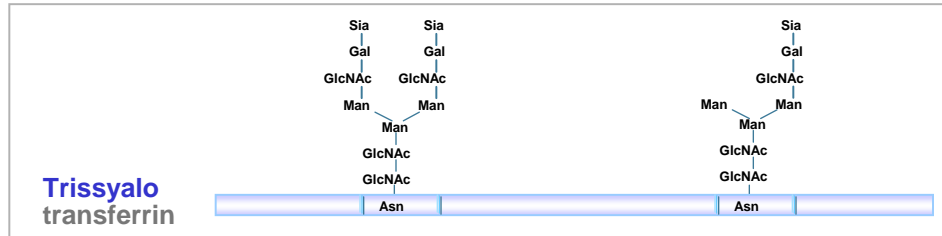




# DIAGNÓSTICO

## Padrão de focagem isoelétrica da transferrina

- Defeitos na modificação/ remodelação do N-glicano (Golgi)



# DIAGNÓSTICO

Pode haver falsos positivos:

Etilismo, infecções (EBV)

Intolerância à frutose

Galactosemia



NEURAMINIDASE

Polimorfismos

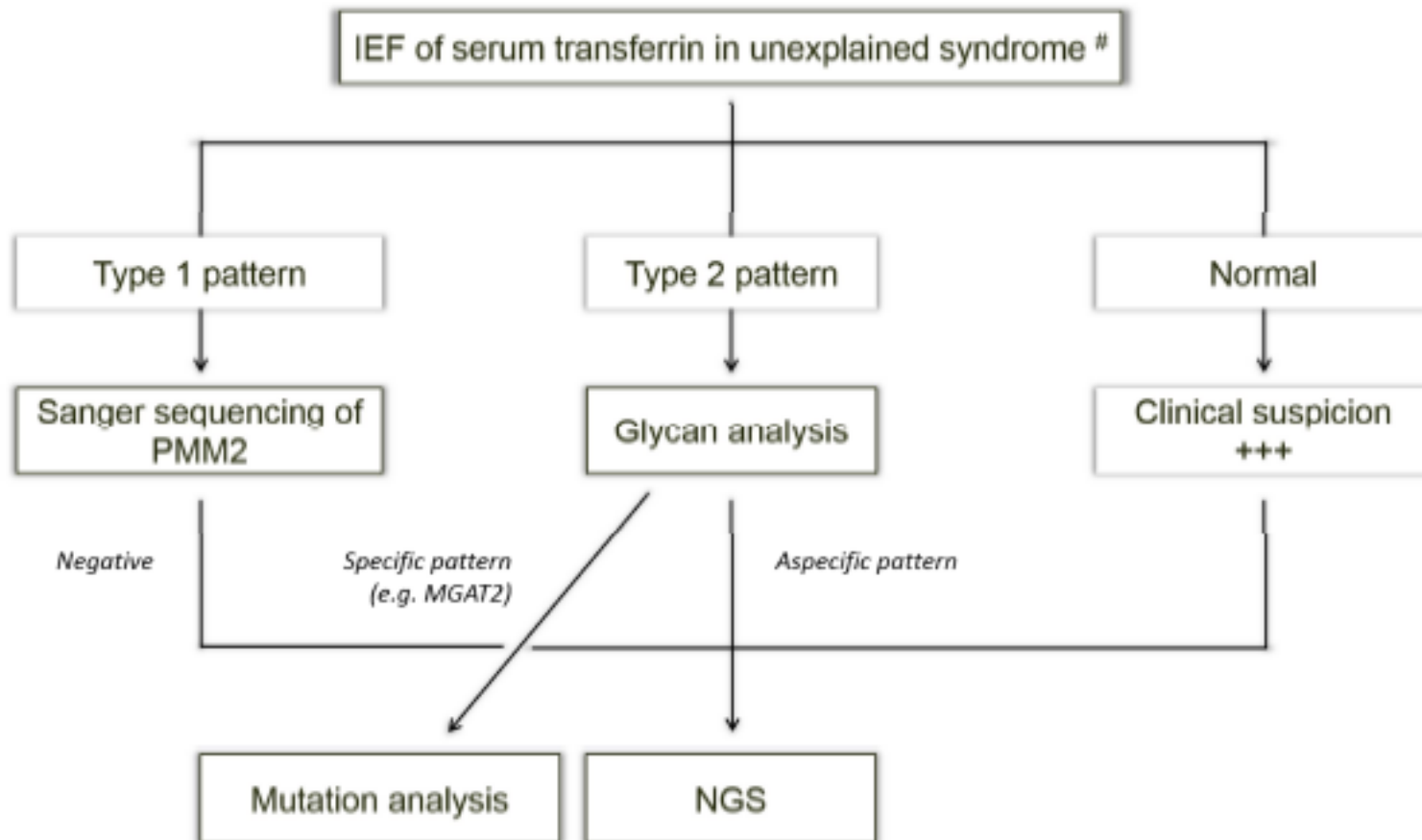
Idade

Caso o resultado seja positivo:

Testes genéticos

Testes enzimáticos

# DIAGNÓSTICO



# TRATAMENTO

**Na maioria das CDG's o tratamento de suporte é o único disponível**

**MPI-CDG → manose oral [1g/Kg/dia dividida 3-4 doses]**

Melhoria do padrão da TF, coagulopatia, hiperinsulinismo, enteropatia, transaminases; sem impacto na doença hepática

**PGM1-CDG → galactose oral [0,5-1,5g/dia]**

Melhoria do padrão da TF, redução das transaminases, coagulopatia, redução hipoglicemia e rbdomiólise; sem impacto da doença cardíaca

**CAD-CDG → uridina oral**

Melhoria da epilepsia e anemia

# TRATAMENTO

**SLC3A2-CDG → galactose oral**

Convulsões e padrão TF em alguns doentes

**TMEM165-CDG → galactose oral**

Diátese hemorrágica, função endócrina, padrão TF

**SLC39A8-CDG → galactose+ manganésio**

Convulsões e padrão TF

**SLC35C1-CDG → fucose oral**

Imunidade e redução de infecções

**PMM2-CDG → manose + galactose + Mn<sup>2+</sup>**

Chaperons

# TRATAMENTO

## Transplante de órgão

Fígado [MPI-CDG, CCD115-CDG]

Coração [DOLK-CDG]

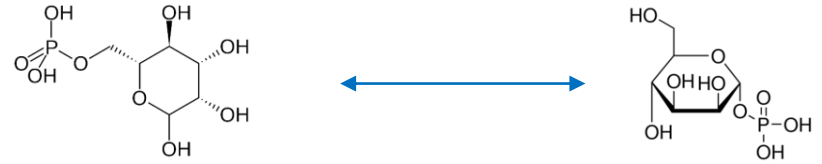
## Transplante medular

PGM3-CDG

## Terapia génica

## Terapia de substituição enzimática

# PMM2-CDG



CDG mais frequente (MIM 212065, ORPHA79318)

Deficiência de fosfomanose mutase (CDG1a)

Conversão de M6P → M1P

Envolvimento multisistémico

**SNC** → hipotonia axial, ataxia cerebelar, neuropatia, atraso cognitivo com regressão neurológica infrequente, episódios stroke-like, comportamento extrovertido e simpático

**Tracto digestivo, fígado** → má progressão ponderal, diarreia crónica, hepatopatia com cirrose

**Coração** → miocardiopatia hipertrófica, derrame pericárdico

**Olhos** → abdução deficiente (corrige espontaneamente), retinite pigmentosa, cegueira transitória

**Hematológico** → coagulopatia, trombose, citopenias

**Endócrino** → alterações tiroideias (TSH elevada, T3/T4 livres diminuídas), hipogonadismo, hiperinsulinismo

**Esqueleto** → cifoescoliose na adolescência e adulto, osteopenia

**Pele** → inversão mamilar, lipodistrofia com *fat pads* nas nádegas e região supra púbica

# PMM2-CDG

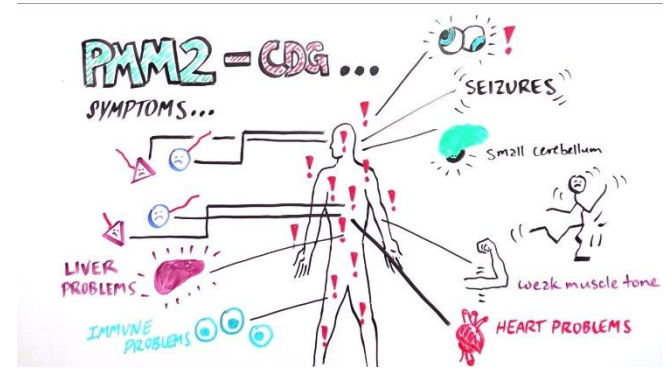
## Hidropsia fetal

Relatos de *mirror syndrome*

**Forma infantil precoce:** hipotonia axial, hiporreflexia, esotropia, lipodistrofia, inversão mamilos, atraso cognitivo

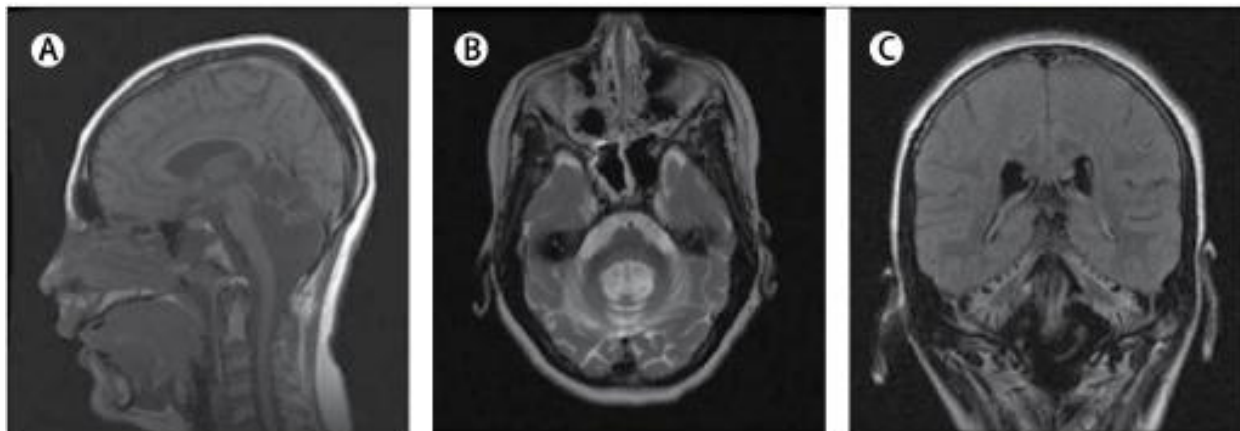
- Apresentação não fatal neurológica: estrabismo, atraso psicomotor, hipoplasia cerebelar
- Forma visceral com mortalidade elevado no 1º ano de vida

**Forma infantil tardia:** início 3-10 anos hipotonia, ataxia, atraso linguagem e desenvolvimento motor, incapaz de caminhar e com QI 40-70; convulsões, episódios AVC-like, retinite pigmentosa, contraturas e deformidades esqueleto





# PMM2-CDG



# PMM2-CDG

## Forma adulta:

Ataxia cerebelosa (não progressiva)

Epilepsia bem controlada

Neuropatia periférica (desmielinizante e progressiva)

Coagulopatia → risco trombótico

Estrabismo

Ritinite pigmentosa

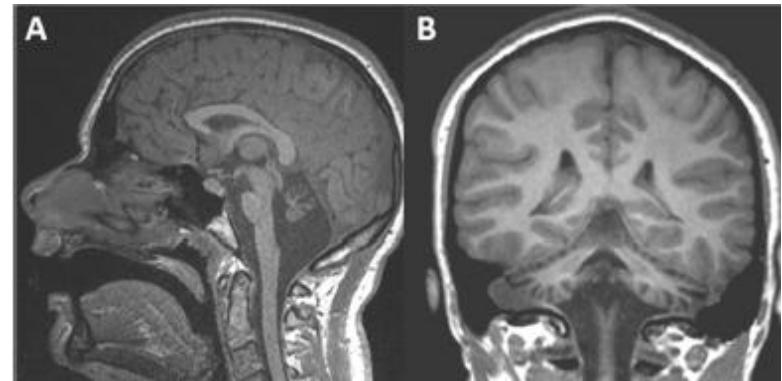
Cifoesciose progressiva

Osteopenia/Osteoporose

Dismorfias (mamilos invertidos, lipodistrofia)

**Fenótipos mais moderados e novos fenótipos ainda por descobrir!**

# PMM2-CDG



# PMM2-CDG

## Estudo analítico

- Elevação transaminases, coagulopatia (IX, XI, ATIII, PC, PS)

## Diagnóstico

- Padrão tipo 1 na focagem isoelétrica da transferrina
- Estudo molecular
- Estudo enzimático (se estudo genético duvidoso)

## Tratamento

- Suporte

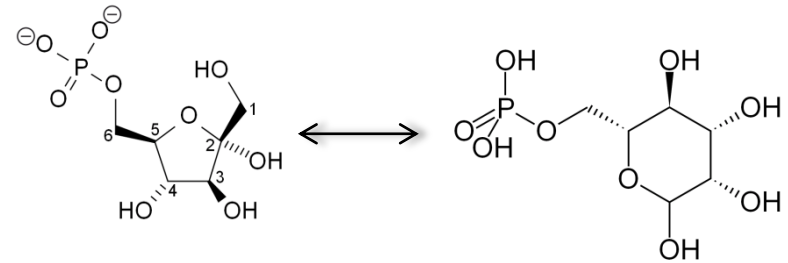
## Aconselhamento genético

- AR

# MPI-CDG

## Deficiência em manose-fosfato isomerase (CDGIIa)

Conversão da frutose 6P em manose 6P



### Clínica:

- Vômitos cíclicos, hipoglicemia, má progressão ponderal, fibrose hepática, enteropatia perdedora de proteínas, coagulopatia sem envolvimento neurológico significativo

### Diagnóstico:

- Padrão 1 da focagem isoelétrica da transferrina

### Tratamento

- Manose 1 g/Kg/dia
- Melhora padrão FIE da ferritina, coagulopatia, enteropatia, hiperinsulinismo e citólise hepática
- Risco de hemólise
- Não melhora a doença hepática → cirrose e falência hepática
- Heparina → enteropatia nos adultos

# **$\alpha$ - DISTROGLICANOPATIAS**

**São defeitos da O-glicosilação: O-manosilação**

**O  $\alpha$  distroglicano desempenha um papel fundamental na ligação do citoesqueleto do miócito e matriz extracelular**

**Formas precoces  $\rightarrow$  malformações cérebro e olho [Doença musculo-olho-cérebro, síndrome de Walker-Warburg e distrofia de Fukuyama ]**

**Formas tardias  $\rightarrow$  miopatia sem atraso cognitivo [Distrofias musculares]**

Dor, miopatia, rabdomiólise

**Devem ser consideradas na distrofia muscular de cauda indeterminada**

# CUTIS LAXA



Os doentes com a mutação ATP6V0A2-CDG apresentam um fenótipo típico:

- Cutis laxa tipo II

Alargamento da fontanela, hérnias inguinais, luxação anca, miopia

Alterações minor da coagulação, hepáticas

Compromisso cognitivo de gravidade variável variável; epilepsia

Apresentam um fenótipo bioquímico com anomalias na N-glicosilação (tipo 2) e O- glicosilação

Melhoria do fenótipo cutâneo com a idade



# **MENSAGENS FINAIS**

**CDG's são um grupo patológico em expansão**

**Doenças sistêmicas com envolvimento neurológico... mas nem sempre...**

**Fenótipos atenuados na vida adulta**

**Diagnóstico complexo**

**Tratamento de suporte importante → fenótipo dinâmico ao longo da vida**

**Monossacarídeos orais podem reverter parcialmente algumas manifestações [MPI-CDG]**



**OBRIGADO!**



[arluimas@gmail.com](mailto:arluimas@gmail.com)