

Anomalie malformative nel difetto di COG6 (COG6-CDG): descrizione di una paziente e revisione della letteratura

Lara Cirmigliaro¹, Paolo Bianchi³, Luisa Sturiale⁴, Fabio Pettinato¹, Domenico Garozzo⁴,
Gert Matthijs⁵, Jaak Jaeken⁶, Agata Fiumara², Rita Barone^{1,2}

¹ UO Neuropsichiatria Infantile- Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale – Policlinico – Università di Catania.
² Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Metaboliche Ereditarie - Policlinico – Università di Catania
³ Neonatologia, Ospedale Giovanni XXIII - Bergamo
⁴ CNR, Inst Polymers, Composit Biomat-IPCB - Catania.
⁵ Depart Hum Genet, KU Leuven - Leuven, Belgio.
⁶ Met Dis Univ Hosp Gasthuisberg KU Leuven - Leuven, Belgio.

I disturbi congeniti della glicosilazione (CDG) sono malattie metaboliche causate da difetti genetici nella sintesi degli oligosaccaridi (glicani) legati alle glicoproteine e ai glicolipidi.

La COG6-CDG è una malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene *COG6*, che determinano alterazioni del complesso oligomerico di glicosilazione del Golgi (COG).
Ad oggi sono noti 18 pazienti con COG6-CDG che presentano un ampio spettro clinico con coinvolgimento neurologico e sistemico, anomalie malformative e mortalità precoce.

Riportiamo una paziente affetta da COG6-CDG, associata a due nuove varianti nel gene *COG6*,
con una rara malformazione (fistola retto-vaginale), mai riportata prima.

Presentazione clinica

Neonata di origine italiana (genitori non consanguinei)
Alla nascita (37° settimana) P: 2060 gr, L: 42 cm, CC: 31 cm (parametri < 3°pc)

- Esame obiettivo
- dismorfismi facciali
restrizione falangi con pollici addotti
piede destro equino-varo
fistola retto-vaginale
genitali esterni e ano nella norma
- Esame neurologico
- grave ipotonia generalizzata
movimenti spontanei ridotti
ipotrofia muscolare



Paziente al'età di 3 mesi: dismorfismi facciali (fronte sfuggente, ali nasali spesse, orecchie grandi e displastiche, lieve retrognazia), pollici addotti



Piede destro equino-varo



Fistola retto-vaginale

Decorso clinico

- Al 7° giorno: ospedalizzazione per profusa diarrea con significativa perdita di peso
- All'età di 3 mesi: inizio nutrizione parenterale per grave difficoltà ad alimentarsi
- Ricorrenti infezioni ed episodi di ipertermia
- Grave ritardo dello sviluppo psicomotorio
(a 14 mesi: ipotonia assiale con incapacità a reggere il capo)
- All'età di 20 mesi: exitus durante un episodio febbrile

Analisi di laboratorio

- ↑ bilirubina coniugata (bilirubina tot. > 3,1 mg/dl)
↑ AST (fino 774 UI/L), ALT (293 UI/L), LDH (2398 UI/L)
↓ proteina C anticoagulante

Analisi della glicosilazione sierica

IEF (isoelettrofocusing delle sialotrasferrine):
↑ trisialo- e asialotransferrina (pattern CDG II)

Spettrometria di massa MALDI-TOF → - moderata/grave iposialilazione
- ↑↑ mannosoglicani
- ↑↑ APOC III aglicosilata

↓
Difetti N- e O-glicosilazione

Esami strumentali:

RMN encefalo

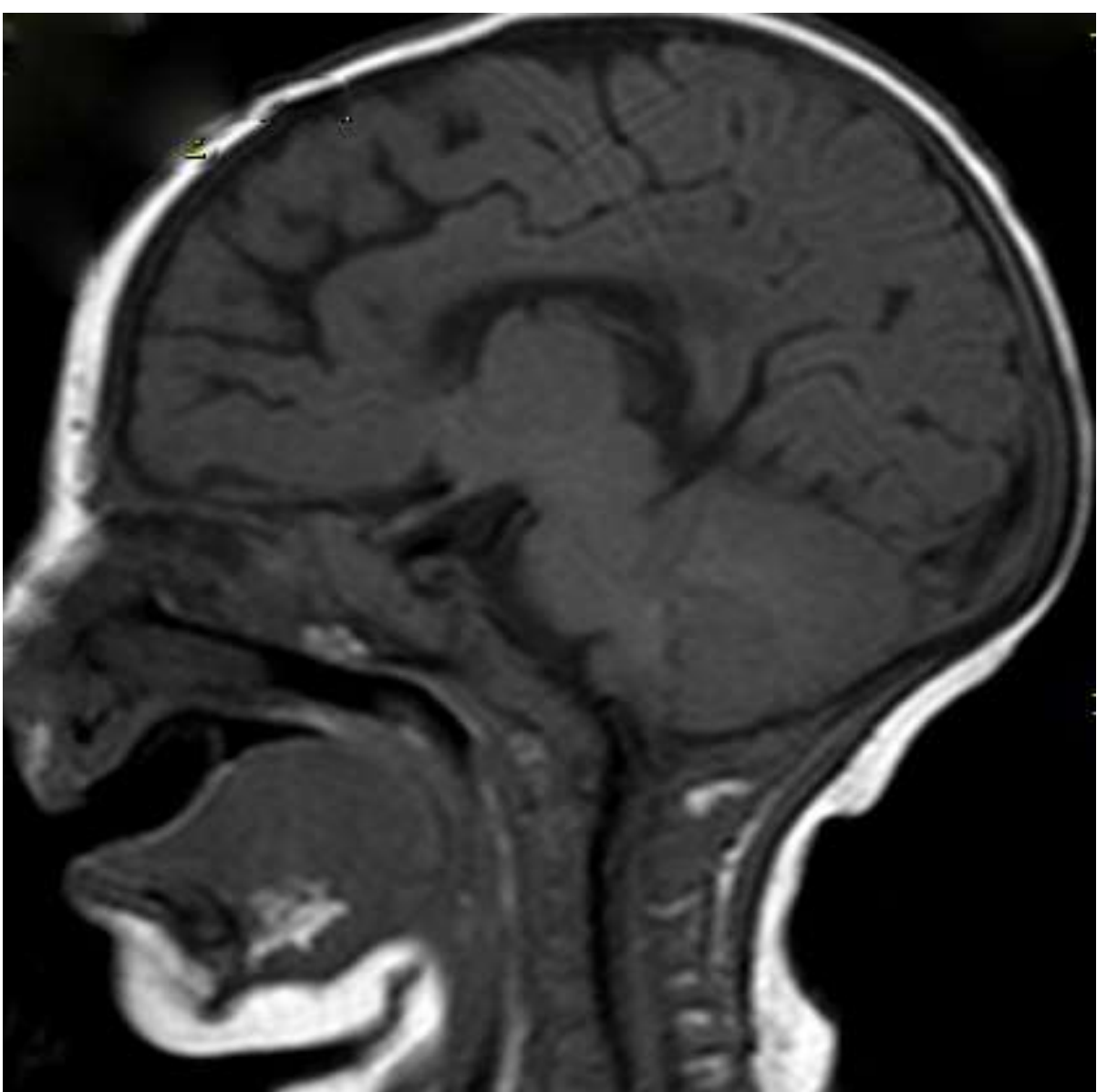
disgenesia corpo calloso
ventricomegalia (ventricoli laterali)
cervelletto normale

Clisma opaco

→ deiscenza del calibro di circa 5 mm
sulla parete anteriore dell'ampolla
rettale in comunicazione con la vagina

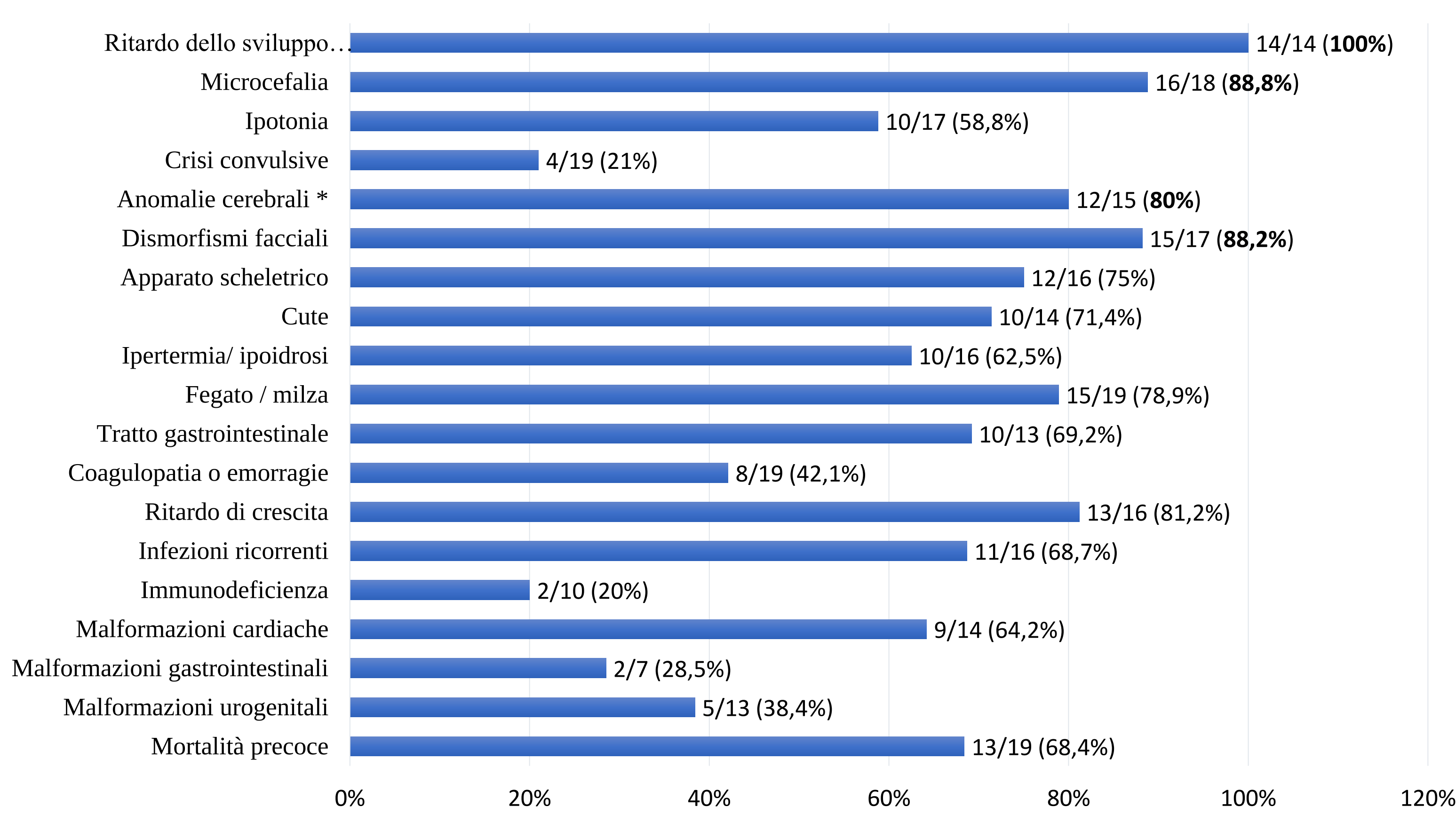
Analisi molecolare

(NGS: next generation sequencing) → eterozigosi composta per
due nuove varianti gene *COG6*:
- p.Ser275Valfs*31 (c.823delA)
- p.Leu381del (c.1141_1143delCTC)



RMN ENCEFALO (immagine T1-pesata sul piano sagittale):
parziale agenesia del corpo calloso, cervelletto normale

Caratteristiche cliniche dei pazienti con COG6-CDG con particolare riguardo alla presenza di malformazioni



* Le anomalie cerebrali includono ipoplasia e disgenesia del corpo calloso, displasia corticale, atrofia cerebrale e cerebellare, ipoplasia del verme cerebellare, idrocefalo.

Malformazioni	Percentuali	Bibliografia
<u>Sistema nervoso centrale</u>	53,3 % (8/15)*	[Rymen et al. 2015; Alsubhi et al. 2017; Althonaia et al. 2018; Mandel et al. 2020; Lugli et al. 2021]
- Ipoplasia del corpo calloso	62,5 % (5/8)	
- Disgenesia del corpo calloso	37,5 % (3/8)	
- Displasia corticale	25 % (2/8)	
- Ipoplasia del verme cerebellare	12,5 % (1/8)	
- Idrocefalo	12,5 % (1/8)	
<u>Apparato cardiovascolare</u>	64,2 % (9/14)*	[Rymen et al. 2015; Alsubhi et al. 2017; Li et al. 2019; Mandel et al. 2020; Komlosi et al. 2020; Zhao et al. 2021]
- ASD	66,6 % (6/9)	
- VSD	33,3 % (3/9)	
- PDA	33,3 % (3/9)	
- Displasia della valvola aortica	11,1 % (1/9)	
<u>Apparato gastrointestinale</u>	28,5 % (2/7)*	[Huybrechts et al. 2011; Mandel et al. 2020]
- Anteposizione dell'orifizio anale	14,2 % (1/7)	
-Malrotazione del tratto gastrointestinale	14,2 % (1/7)	
<u>Apparato urogenitale</u>	38,4 % (5/13)*	[Rymen et al. 2015; Mandel et al. 2020; Lugli et al. 2021]
- Agenesia renale	20 % (1/5)	
- Genitali ambigui	60 % (3/5)	
- Fistola retto-vaginale	20 % (1/5)	
Legenda: *pazienti con malformazioni/pazienti studiati; ASD (atrial septal defect); VSD (ventricular septal defect); PDA (patent ductus arteriosus).		

Lo studio riporta una paziente con COG6-CDG e due nuove mutazioni del gene *COG6* e contribuisce ad ampliare le conoscenze molecolari e lo spettro clinico della COG6-CDG, includendo le malformazioni ano-rettali tra le anomalie congenite precedentemente descritte. In particolare si enfatizza la ricorrenza di malformazioni nei pazienti con COG6-CDG e si sottolinea l'importanza di effettuare uno screening per CDG, in pazienti che presentino malformazioni congenite e ritardo dello sviluppo psicomotorio.

Bibliografia:

- Huybrechts S., De Laet C., Bontermis P., Rooze S., Souayah H., Sznajer Y., et al. Deficiency of subunit 6 of the Conserved Oligomeric Golgi Complex (COG6-CDG): second patient, different phenotype. *JIMD Reports* (2012) 4: 103-8.
- Rymen D., Winter J., Van Hasselt P.M., Jaeken J., Kasapkara C., Gokcay G., et al. Key features and clinical variability of COG6-CDG. *Mol. Genet. and Metab.* (2015) 116: 163-170.
- Lugli L., Bariola MC., Ferri L., Lucaccioni L., Bertucci E., Cattini U., et al. Disorder of sex development associated with a novel homozygous nonsense mutation in COG6 expands the phenotypic spectrum of COG6-CDG. *Am. J. Med. Genet.* (2021) 185A: 1187-1194.
- Mandel H., Cohen Kfir N., Fedida A., Shuster Biton E., Odeh M., Kalon L., et al. COG6-CDG: expanding the phenotype with emphasis on glycosylation defects involved in the causation of male disorders of sex development. *Clin. Genet.* (2020) 98 (4): 402-407.
- Li G., Xu Y., Hu X., Li N., Yao R., Yu T., et al. Compound heterozygous variants of the COG6 gene in a Chinese patient with deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex (COG6-CDG). *Eur. J. Med. Genet.* (2019) 62: 44-46.
- Lubbehusen J., Thiel C., Rind N., Ungar D., Prinsen B., de Koning T.J., et al. Fatal outcome due to deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex leading to a new type of congenital disorders of glycosylation. *Hum. Mol. Genet.* (2010) 19 (18): 3623-33.
- Gredler M.L., Patterson S.E., Seifert A.W., Cohn M.J. Foxa1 and Foxa2 orchestrate development of the urethral tube and division of the embryonic cloaca through an autoregulatory loop with Shh. *Dev. Biol.* (2020) 465(1): 23-30.
- Linders PTA, Peters E, Ter Beest M, Lefeber DJ, van den Bogaart G. Sugary logistics gone wrong: membrane trafficking and congenital disorders of glycosylation. *Int. J. Mol. Sci.* (2020). 21(13): 46-54.