

Le CDG syndrome

Auteur : Docteur Nathalie Seta¹

Date de création : août 2000

**Mises à jour : février 2002
septembre 2004**

Editeur scientifique : Professeur Jean-Marie Saudubray

¹Laboratoire de biochimie A, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 Rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. nathalie.seta@bch.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et synonymes](#)

[Définition / Classification](#)

[Description clinique](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Mode de prise en charge](#)

[Références](#)

Résumé

Le CDG (Congenital Disorders of Glycosylation ou Carbohydre-Deficient Glycoprotein) syndrome est un groupe de maladies autosomiques récessives touchant la synthèse des glycoprotéines. Ces maladies sont caractérisées par des atteintes neurologiques auxquelles peuvent être associées des atteintes multiviscérales (fréquence estimée de 1/50 000 à 1/100 000). Les CDG syndromes sont associés à différents déficits enzymatiques dont le plus courant est le déficit en phosphomannomutase (correspondant au CDG Ia et représentant 70% des CDG). Le retard psychomoteur est le signe le plus fréquemment rencontré. Les autres signes souvent associés à des degrés divers sont : anomalies lipocutanées (aspect en peau d'orange), atrophie olivo-ponto cérébelleuse, anomalies squelettiques, mamelons ombiliqués, troubles de la coagulation, cytolysse et fibrose hépatique. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'anomalies de glycosylation des glycoprotéines sériques, la mesure des activités enzymatiques leucocytaires en cause et la recherche des mutations sur les gènes correspondants. Le diagnostic anténatal est possible pour les CDG dont l'anomalie moléculaire est avérée.

Mots-clés

Glycoprotéine, atteinte neurologique, atteinte multiviscérale, déficit en phosphomannomutase

Nom de la maladie et synonymes

CDG syndrome, Congenital Disorders of Glycosylation, anciennement Carbohydre-Deficient Glycosylation syndrome

Définition / Classification

Le CDG syndrome représente un groupe de maladies innées touchant la synthèse des glycoprotéines et dont la classification est basée sur le niveau de l'étape limitante de la glycosylation.

Le CDG I (en amont du transfert de l'oligosaccharide sur la chaîne peptidique) est le plus courant, avec plus de 500 cas décrits dans

le monde (et plus de 80 familles en France) et correspond à une absence partielle à totale des chaînes glycanes des N-glycoprotéines sériques.

Le CDG Ia est une maladie autosomique récessive caractérisée par un déficit en activité phosphomannomutase (PMM) et des mutations sur le gène PMM2 situé en 16p13.

Les autres CDG I sont seulement représentés par un nombre limité de cas :

le CDG Ib est associé au déficit en phosphomannose isomérase (gène PMI), il peut se traiter par une administration de mannose per os ;

le CDG Ic, est associé au déficit en une des glycosyltransférases du réticulum endoplasmique (dolichyl-P-Glc:Man9GlcNAc2-PP-dolichyl alpha1,3 glucosyltransférase), il est caractérisé par des mutations sur le gène hALG6;

le CDG Id, est associé à un déficit en une des mannosyltransférases du réticulum endoplasmique (dolichyl-P-Man:Man5GlcNAc2-PP-dolichyl alpha1,3 mannosyltransférase), il est caractérisé par des mutations sur le gène hALG3,

le CDG Ie, est associé à un déficit en Dol-P-Man synthase du réticulum endoplasmique, il est caractérisé par des mutations sur le gène DPM1,

le CDG If, est associé à un déficit en Lec35 (protéine dont le rôle reste incomplètement défini), il est caractérisé par des mutations sur le gène Lec35

le CDG Ig, est associé à un déficit en une des mannosyltransférases du réticulum endoplasmique (dolichyl-P-Man:Man7GlcNAc2-PP-dolichyl alpha1,6 mannosyltransférase), il est caractérisé par des mutations sur le gène hALG12.

On peut encore citer les CDG Ih, Ii, Ij, et Il, de découverte très récente, regroupant tous un nombre très limité de cas diagnostiqués. Les enzymes en cause sont des glycosyltransférases présentes dans le réticulum endoplasmique dont les gènes codants ont été décrits.

Le CDG II (en aval du transfert de l'oligosaccharide sur la chaîne peptidique) comprend actuellement:

CDG IIa, déficit en UDP-GlcNAc:alpha-6-Dmannoside beta 1,2-N-Acetyl glucosaminyltransférase II (GnT II) du Golgi médian et mutations sur le gène MGAT2,

CDG IIb, déficit en glucosidase I du réticulum endoplasmique et mutations sur le gène correspondant;

CDG IIc, (anciennement appelé Leucocyte Adhesion Deficiency II ; LAD II) est un déficit en transporteur du fucose du compartiment cytosolique vers la lumière de l'appareil de Golgi, il est caractérisé par une mutation sur le gène correspondant. Il peut être traité par l'administration fucose per os.

CDG IIId, déficit en galactosyltransférase du Golgi médian et mutations sur le gène *GALT1*.

Le CDG x correspond aux patients CDG dont le déficit enzymatique n'est pas connu.

Description clinique

Le tableau clinique est variable et hétérogène selon le type.

Le CDG la dans sa forme habituelle est très caractéristique et associe dès la naissance un strabisme interne, une hypotonie majeure, des mamelons ombiliqués et une dysmorphie très caractéristique (yeux en amande et grand front). Il existe une atrophie cérébelleuse et/ou du tronc cérébral (atrophie olivo-ponto-cérébelleuse). Dans les premiers mois de la vie, apparaissent les anomalies lipocutanées qui peuvent être présentes d'emblée (aspect en peau d'orange, infiltration de la face externe des cuisses et des fesses), une rétinite pigmentaire très fréquente et une hépatomégalie modérée avec cytolysse en rapport avec une fibrose hépatique quasi constante. Une atteinte cardiaque (péricardite, myocardiopathie) est fréquente et souvent responsable de décès dans la première ou la deuxième année de la vie. On peut aussi observer d'autres manifestations, rénales, endocrines diverses (hypoglycémie par hyperinsulinisme, hypogonadisme, pertes de sel), des troubles de la coagulation. Parfois la maladie peut apparemment débiter par tel ou tel symptôme. Vu tardivement, les signes cutanés ont tendance à disparaître et les signes neurologiques à prédominer (retard psychomoteur, neuropathie périphérique, ataxie).

Dans le CDG Ib, il n'y a pas de manifestation neurologique, mais une présentation hépato-digestive prédominante (fibrose hépatique, entéropathie exsudative, accès d'angiocolite récurrente, cytolysse, troubles de la coagulation) et une hypoglycémie au jeûne court qui stimule un hyperinsulinisme et peut révéler la maladie.

Les autres types sont trop rares pour en décrire la sémiologie qui semble principalement neurologique (retard mental, crises convulsives voire état de mal convulsif).

Critères diagnostiques

L'association signes neurologiques, rétinite pigmentaire, signes cutanés et signes hépato-digestifs (cytolysse, fibrose) est hautement évocatrice d'un CDG syndrome.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anomalies de glycosylation des N-glycoprotéines sériques (isoélectrofocalisation de la transferrine sérique ou western-blot de différentes glycoprotéines sériques) et le dosage des enzymes cellulaires (leucocytes ou fibroblastes) en cause, ainsi que la recherche des mutations correspondantes. La galactosémie congénitale et l'intolérance au fructose sont considérés comme des CDG secondaires, dans la mesure où les glycoprotéines sériques présentent alors les mêmes anomalies de glycosylation.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est effectué pour les CDG dont l'anomalie moléculaire est avérée chez le cas index, par recherche de mutations sur le gène en cause.

Mode de prise en charge

Un traitement par du mannose per os est possible dans le CDG Ib, de même qu'un traitement par fucose per os est possible dans le CDG IIc. Le suivi du traitement au mannose se fait par mesure de la mannosémie après la prise.

Références

1. Jaeken J, Matthijs G, Barone R, Carchon H. Carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I. *J Med Genet* 1997b;34:73-6.
2. Seta N, Dupré T, Cormier-Daire V, de Lonlay P, Durand G, Moore S, Codogno P. Le "Carbohydrate-Deficient Glycoprotéin syndrome" type I : un nouvel éclairage sur le métabolisme du mannose et la synthèse des N-glycosylprotéines. *Médecine-Sciences*, 1999, 15: 1202-10.
3. Van Schaftingen E, and Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficiency glycoprotein syndrome type I. *FEBS* 1995 *Lett*; 377: 318-20.
4. Matthijs G, Schollen E, Veiga Da Cunha M, Jaeken J, Cassiman JJ, Van Schaftingen E. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nature Genet* 1997b;16:88-92.
5. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Körner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 1998;101:1414-1420.
6. Jaeken J, Schachter H, Carchon H, de Cock P, Coddeville B, Spik G. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type II: A deficiency in golgi localized N-acetyl-glucosaminyl transferase II. *Arch Dis Child* 1994;71:123-7.
7. Jaeken J. The carbohydrate deficient glycoproteins syndrome: a genetic multisystemic disease with major nervous system involvement. *Int Pediatr* 1991;6:179.
8. Pavone L, Fiumara A, Barone R, Rizzo R, Buttitta P, Dobyns WB, et al. Olivopontocerebellar atrophy leading to recognition of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *J Neurol* 1996;243:700-5.
9. de Zegher F, Jaeken J. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 from birth through adolescence. *Pediatr Res* 1995;37:395-401
10. Kristiansson B, Borulf S, Conradi N, Erlanson-Albertsson C, Ryd W, Stibler H. Intestinal, pancreatic and hepatic involvement in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1998;27:23-9.
11. Stibler H, Holzbach U, Tengborn L, Kristiansson B. Complex functional and structural coagulation abnormalities in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:118-26.
12. Dupre T, Lavieu G, Moore S, Seta N. Les anomalies de glycosylation des N-glycoprotéines. *Médecine/Science*. 2004, 20:331-338
12. Seta N, Barnier A, Hochedez F, Besnard MA, Durand G. Diagnostic value of Western blotting in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Clin Chim Acta* 1996;254:131-40.
13. de Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier Barrot S, Beaune G, Castelnau P, Kretz M, Durand G, Saudubray JM, Seta N. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency : A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr* 1999 ; 135(3) :379-83.
14. Imbach T, Schenk B, Schollen E, Burda P, Stutz A, Grjunewald S, Bailie NM, King MD, Jaeken J, Matthijs G, Berger EG, Aebi M, Hennet T. Deficiency of dolichol-phosphate-mannose synthase-1 causes congenital disorder of glycosylation type Ie. *J Clin Invest* 2000; 105:233-9.
15. Korner C, Knauer R, Stephani U, Marquardt T, Lehle L, von Figura K. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type IV: deficiency of dolichyl-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-dolichyl mannosyltransferase. *Embo J* 1999; 18:6816-22.
16. Aebi M, Helenius A, Schenk B, Barone R, Fiumara A, Berger EG, Hennet T, Imbach T, Stutz A, Bjursell C, Uller A, Wahlstrom JG, Briones P, Cardo E, Clayton P, Winchester B, Cormier-Dalre V, de Lonlay P, Cuer M, Dupre T, Seta N, de Koning T, Dorland L, de Loos F, Kupers L, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes become congenital disorders of glycosylation: an updated nomenclature for CDG. *First International Workshop on CDGS. Glycocon J* 1999; 16:669-71.
17. Schenk B, Imbach T, Frank CG, Grubenmann CE, Raymond GV, Hurvitz H, Raas-Rotschild A, Luder AS, Jaeken J, Berger EG, Matthijs G, Hennet T, Aebi M. MPDU1 mutations underlie a novel human congenital disorder of glycosylation, designated type If. *J Clin Invest* 2001; 108:1687-95.

18. Kranz C, Denecke J, Lehrman MA, Ray S, Kienz P, Kreissel G, Sagi D, Peter-Katalinic J, Freeze HH, Schmid T, Jackowski-Dohrmann S, Harms E, Marquardt T. A mutation in the human MPDU1 gene causes congenital disorder of glycosylation type If (CDG-If). J Clin Invest 2001; 108:1613-9.

19. Lubke T, Marquardt T, Etzioni A, Hartmann E, von Figura K, Korner C. Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. Nat Genet 2001; 28:73-6.