

# CDGS-1 – en nyupptäckt ärftlig metabolisk sjukdom

Manifestationer från många organ, incidens 1/80 000, svårbehandlad

**CDG-syndrom typ 1 är en autosomalt recessivt ärftlig sjukdom som involverar glykoproteinmetabolismen, med genen lokaliserad till kromosom 16p13. Sjukdomen är fenotypiskt karakteristisk.**

**Under spädbarnsåldern märks, förutom psykomotorisk utvecklingsförsening och hypotonus kombinerad med extensionsdefekter i större leder, förändringar i hud- och fettvävnad, skelning, leverdysfunktion, uppfödning- och tillväxtrubbningar. Dessutom kan perikardutgjutning, strokeliknande attacker och blödningar eller tromboser tillstöta. Senare i livet dominerar mental utvecklingsstörning, perifer neuropati, ataxi, ögonförändringar och skelettdeformiteter.**

**Diagnosen ställs med bestämning av kolhydratdefekt transferrin (CDT) i serum, och efterföljande bekräftelse med isoelektrisk fokusering med immunoblotting av transferrin i serum.**

## Författare

BENGT KRISTIANSSON

docent, chefsöverläkare, barnmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

HELENA STIBLER

docent, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

BENGT HAGBERG

professor emeritus, barnmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

JAN WAHLSTRÖM

docent, överläkare, klinisk genetiska laboratoriet; Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

De komplexa CDG(carbohydrate-deficient glycoprotein)-syndromen utgör en ny typ av metaboliska sjukdomar, som drabbar glykoproteinmetabolismen. Det första av de fyra beskrivna CDG-syndromen, CDGS-1, rapporterades från Belgien 1980 i en fallbeskrivning av Jaeken och medarbetare [1].

1987 års posterpris på Riksstämman gick till en svensk grupp som beskrev de första fallen i Sverige. Samma grupp publicerade 1989 en serie kliniska beskrivningar av svenska barn under benämningen DDD-syndromet [2]. En engelsk publikation från 1988 om svår, neonatal form av olivopontocerebellär atrofi (OPCA) visade sig sedermera vara några fall av CDGS-1 [3]. 1991 gjordes en större genomgång av svenska, norska och belgiska patienter, varvid man enades om att benämna tillståndet CDG-syndromet [4].

Dessa tidigaste beskrivningar har rört CDGS-1, medan andra kliniska tillstånd med tidigt debuterande, allvarlig

funktionsnedsättning har associerats med tre andra definierade störningar i kroppens cirkulerande glykoproteiner [5-7].

Denna översikt fokuserar på CDGS-1 och dess manifestationer under de första levnadsåren samt diagnostik, medan det senare förloppet och CDGS typ 2-4 endast berörs översiktligt. Några olika översikter och artiklar har publicerats under senare år med fokus på neurologisk symtombild [8] och på vuxenstadiet av sjukdomen [9].

## Kliniskt förlopp

Det kliniska förloppet vid CDGS-1 brukar, av didaktiska och översiktliga skäl, beskrivas i fyra olika faser (Tabell I). Medan de två senare faserna av sjukdomen präglas av relativ stabilitet och en tämligen karakteristisk form av permanent motorisk och förståndsmässig funktionsnedsättning, kan i synnerhet den infantila fasen vara mycket varierande, dramatisk och ofta missför-

Tabell I. CDGS-1 med de fyra åldersbaserade kliniska stadierna, modifierat efter [4, 8].

### Stadium I: Infantilt multisystemstadium (0-3 år)

»Failure to thrive» – lever- och tarmdysfunktion  
Lipodystrofier i hud och subkutan fettvävnad (inverterade bröstvårtor, fettkuddar)  
Psykomotorisk utvecklingsförsening  
Konvergent skelning  
Olivopontocerebellär atrofi  
Extensionsdefekter  
Perikardeffusioner – hjärttamponad  
Multisystemsvikt  
Koagulationsrubbningar/blödningar, tromboser

### Stadium II: Barndomsstadium med ataxi och mental retardation (3-12 år)

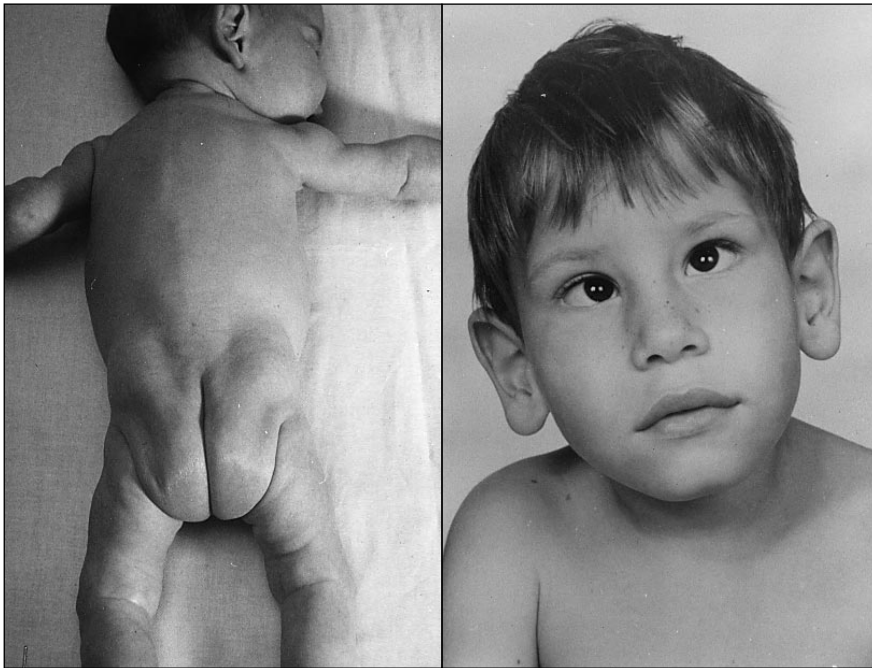
Moderat till svår utvecklingsstörning, ej progredierande  
Motorisk funktionsnedsättning  
Perifer neuropati – framför allt i nedre extremiteterna  
Cerebellär ataxi  
Tapetoretinal degeneration – retinitis pigmentosa  
Stuporösa, stroke-liknande episoder – infektionsutlösta?  
Kramper – oftast sporadiska

### Stadium III: Tonårsstadium med atrofi i benen

Svaghet i nedre extremiteter med atrofier och perifer neuropati  
Stabil cerebellär ataxi  
Kort längd med ryggradsdeformiteter och hönsbröst  
Osteopeni  
Utebliven eller sen pubertet (kvinnor respektive män)

### Stadium IV: Vuxenstadium med stabila funktionsnedsättningar

Stabilt neurologiskt tillstånd  
Permanent, multipla funktionsnedsättningar  
Komprimerad bål med långa, tunna extremiteter (spindelkropp)  
Tidigt åldrande i hud och subkutan vävnad  
Retinitis pigmentosa



**Figur 1. a.** Karakteristiska gluteala »fettkuddar» i de övre laterala delarna. **b.** Karakteristiskt utseende hos en 7-årig pojke: skelning, stora ytteröron, hög näsrygg, brett mellan ögonen, relativt kraftig haka. (Bilden publicerad med tillstånd av pojkens gode man.)

stadd. Genom sjukdomens engagemang av nästan alla organ i kroppen kan utredningen lätt leda i fel riktning och hamna i olika återvändsgränder.

Trots att det kliniska utseendet mestadels är karakteristiskt (Figur 1 a–b) med skelning, inverterade mamiller, gluteala fettkuddar, lipokutana dystrofier framför allt kring låren och gluteerna, multipla ledinskränkningar och hypotonus, är det vår erfarenhet att sjukdomen ännu inte är allmänt känd vare sig bland barnläkare eller rehabiliterings- och omsorgsläkare. Vi tror därför att sjukdomen kan vara underdiagnostiserad.

Sjukdomen är inte helt sällsynt. Elva barn med CDGS-1 födda i Sverige 1990–1997 har nydiagnostiserats i vår prospektiva registrering, och 14 barn diagnostiserades retrospektivt under 1980-talet. Incidensen har utifrån dessa siffror beräknats till cirka 1 på 80 000 levande födda.

Sammanlagt är 40 patienter kända med sjukdomen i landet, och härutöver finns tre syskon som avlidit i misstänkt men ej bekräftad sjukdom. Totalt finns i världen kännedom om fler än 200 fall, från fyra världsdelar. Den högsta prevalensen har rapporterats från Sverige.

Det kliniska förloppet är svårförut-sägbart för det nyfödda barnet med sjukdomen, och dödligheten under de fem första levnadsåren, »under 5 mortality rate», är minst 30 procent. Dödsorsaken är oftast leversvikt eller multisystemsvikt, hjärttamponad till

följd av perikardeffusion eller svåra infektioner [4, 8].

### Genetik och primär rubbning

Sjukdomen ärvs autosomalt recessivt och har av vår forskningsgrupp lokaliserats till den korta armen av kromosom 16 [10]. Haplotyperna har visat sig vara mycket lika i familjer från västra Sverige, Danmark och södra Norge [11]. Detta beror sannolikt på en så kallad foundereffekt, vilket innebär att mutationen inträffat hos en individ för länge sedan och att den sedan spritts inom ett geografiskt begränsat område.

Samma typ av mutation inom denna haplotyp har senare hittats hos sjuka barn, vilket ytterligare stödjer antagandet av en foundereffekt [C Bjursell och medarbetare, pers medd 1998, i manusform].

Under ett par års tid har studier publicerats som pekar på att den primära defekten kan vara brist på enzymet fosfomannomutas (PMM) [12]. Detta enzym svarar för att fosfatmolekylen på sockret mannos flyttas från 6:e till 1:a positionen, varför följden av enzymbrist blir att mannos-1-fosfat inte bildas. Härigenom bildas också otillräckligt av GDP-mannos, som är förutsättning för den kolhydratkedja som tillsammans med ett protein bildar glykoprotein.

Fosfomannomutas existens hos människa var tidigare okänd. Genen för en variant av fosfomannomutas har lokaliserats till kromosom 22. Fosfomannomutas finns emellertid i flera olika former. Fosfomannomutas 2, som nyligen klonats, har visat sig vara lokaliserat till samma region som CDGS-1-genen på den korta armen av kromosom

16, och är sannolikt det enzym som är nedsatt vid CDGS-1 [13, 14].

Biokemiska studier kring primärdefekten kännetecknas hitintills av tolkningssvårigheter av data. Resultatet har varit svåra att reproducera. Fyndet får därför fortfarande anses vara osäkra.

Ytterligare grundläggande studier av enzymets normala kinetik och andra egenskaper behövs innan det kan anses slutligt bevisat att sjukdomens primära defekt består i brist på fosfomannomutas.

Patofysiologiskt är sjukdomsmekanismerna oklara, men tros inkludera brist på korrekt uppbyggd lipidbunden oligosackarid-prekursor. Odlade fibroblaster från CDGS-1-patienter underglykosylerar glykoproteiner och har en större andel av trunkerade sockerkedjor jämfört med normala [15, 16]. Om mannos tillsätts odlingsmediet, normaliseras avvikelsen in vitro [17].

### Biokemiska karakteristika

Många cirkulerande glykoproteiner har karakteristiskt defekta kolhydratkedjor vid CDGS-1, vilket är mest välstuderat i transferrin [4, 8, 18], men som också har återfunnits i de flesta, men inte alla andra glykoproteiner (Tabell II). Vid isoelektrisk fokusering av transferrin syns en kraftig laddningsförändring i cirka hälften av transferrinet beroende på att antalet negativt laddade sialinsyremolekyler på kolhydratkedjorna är 2 eller saknas (0) i stället för normalt minst 4 (Figur 2). Även andra, neutrala kolhydrater saknas delvis [4].

Vissa cirkulerande proteiner och glykoproteiner föreligger ofta i sänkt koncentration, medan andra kan vara förhöjda (Tabell II). Vissa är enbart kvalitativt förändrade men har normal serumkoncentration, och vice versa. Såväl de kvalitativa som de kvantitativa glykoproteinförändringarna varierar med åldern och förbättras med åren. Kolhydratdefekten normaliseras dock aldrig [19].

### Klinisk bild

CDGS-1 skall alltid misstänkas hos barn med kombinationen utvecklingsförsening, strabism och leverdysfunktion, särskilt om dessa drag uppträder tillsammans med hypotonus, extensionsdefekter i leder, hud- och fettvävnadsförändringar (Tabell I), med eller utan något eller några av de symtom som beskrivs i det följande.

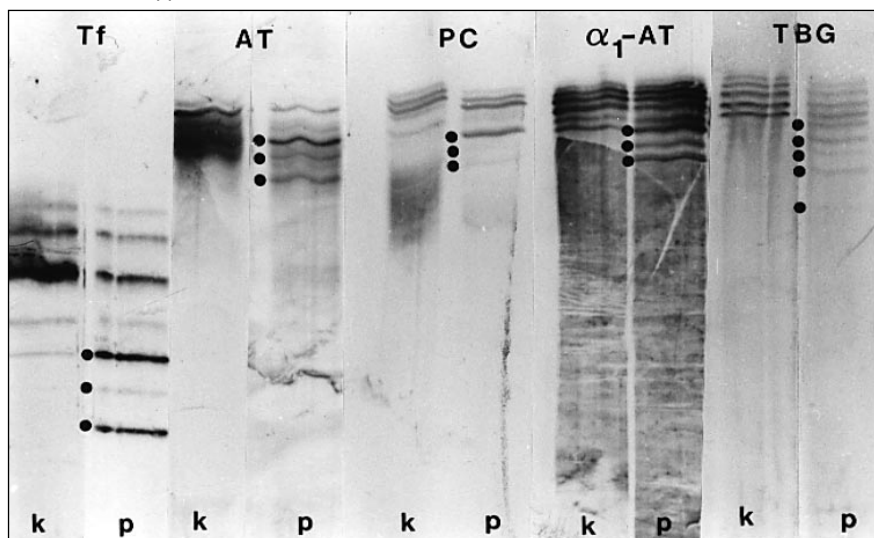
**1. Tillväxtrubbning (Failure to thrive).** Under spädbarnsåret har de flesta barn med CDGS-1 besvärliga uppfödningsrubbningar, kräkningar, diarréer och en tydlig »failure to thrive», alltså en otillfredsställande viktökning [20]. Ofta påverkas också längden, vilket kan vara svårt att värdera eftersom några barn

**Tabell II.** Kvalitativa och kvantitativa förändringar av glykoproteiner i serum eller plasma hos barn med CDG-syndrom typ I, efter [8]. + = finns, - = finns inte.

| Typ av glykoprotein                     | Abnorma isoformer | Kvantitativa förändringar |
|---|-------------------|---------------------------|
| <i>Transportglykoprotein</i>            |                   |                           |
| Transferrin                             | +                 | normal                    |
| Ceruloplasmin                           | +                 | ej rapporterat            |
| Tyroxinbindande globulin                | +                 | reducerad/normal          |
| <i>Proteasinhibitorer</i>               |                   |                           |
| $\alpha_1$ -antitrypsin                 | +                 | reducerad/normal          |
| $\alpha_1$ -antikymotrypsin             | +                 | ej rapporterat            |
| antitrombin                             | +                 | reducerad/normal          |
| C 1-esterasinhjör                       | +                 | ej rapporterat            |
| $\alpha_2$ -antiplasmin                 | +                 | normal                    |
| <i>Glykosidaser</i>                     |                   |                           |
| N-acetylglukosaminidas                  | +                 | ökad                      |
| Fucosidas                               | +                 | normal                    |
| <i>Andra glykoproteiner</i>             |                   |                           |
| $\alpha_1$ -acid glycoprotein           | +                 | normal                    |
| $\alpha_1$ -B glykoprotein              | +                 | ej rapporterat            |
| Komplement C3a, C4a                     | +                 | ej rapporterat            |
| Karboxypeptidas N                       | +                 | ej rapporterat            |
| <i>Koagulationsinhibitorer/faktorer</i> |                   |                           |
| Protein C                               | +                 | reducerad/normal          |
| Protein S                               | +                 | reducerad/normal          |
| Protrombin                              | -                 | reducerad/normal          |
| Faktor X                                | -                 | reducerad/normal          |
| Fibrinogen                              | -                 | normal                    |
| <i>Hormoner</i>                         |                   |                           |
| FSH                                     | -                 | ökad (kvinnor)            |
| LH                                      | -                 | ökad (kvinnor)            |
| TSH                                     | -                 | normal                    |
| Erytropoetin                            | -                 | normal                    |

också utvecklar skelettförändringar med kompression av ryggkotor. Hälften av barnen har uppvisat en subnormal skulltillväxt.

**Figur 2.** Isoelektrisk fokusering och Western blotting av fem glykoproteiner i serum/plasma vid CDGS-1. Tf = transferrin, AT = antitrombin, PC = protein C,  $\alpha_1$ -AT =  $\alpha_1$ -antitrypsin, TBG = tyroxinbindande globulin. I varje provpar finns en kontroll (k) till vänster och en CDGS-1-patient (p) till höger. Patologiska isoformer är markerade med punkter till vänster om varje patientprov. Anoden är upptill.



Perioden med »failure to thrive», från några månader till 1–2-årsåldern, sammanfaller ofta med hepatiska, intestinala och pankreatiska rubbningar (se nedan).

2. *Leverdysfunktion.* Sannolikt utvecklar alla spädbarn leverpåverkan vid CDGS-1 [20]. Den typiska manifestationen framkommer i Tabell III. Det är ibland svårt att tolka innebörden av de låga nivåerna av albumin och protrombinkomplex i serum respektive plasma. Det kan uttrycka en sviktande synteska-

pacitet i levern, men kan också vara uttryck för ökade albuminförluster via tarmen och de ofta komplexa förändringar som kan uppstå inom koagulationssystemet (se nedan).

3. *Tarmpåverkan.* Kliniska misstankar på intestinal dysfunktion har sin grund i de ofta svåra uppfödningssvårigheterna [20]. Omfattande morfologiska förändringar syns ofta i tunntarmslemhinnan under de första levnadsåren. Subtotal villusatrofi, kryptförlängning och måttlig till kraftig inflammatorisk cellökning i lamina propria är vanliga fynd (Figur 3 a–b).

Bilden ter sig lik den vid födoämnesutlöst skada, men är inte lika uttalad som vid celiaki. Elimination av mjölk och gluten har i de flesta fall ingen påtaglig effekt på symtomen, men i enstaka fall har förbättringar rapporterats.

4. *Pankreasdysfunktion.* Hållpunkter för påverkad pankreasfunktion föreligger [20]. Aktiveringen av trypsinogen till trypsin syns ofta nedsatt, och det är tveksamt om enterokinassystemet, som triggar trypsinogenet till aktivt enzym, fungerar tillfredsställande hos de yngsta barnen. Lipasaktiviteterna är genomgående låga men inte obefintliga. Väsentligen sammanfaller perioden med funktionsnedsättning i pankreas med den period då uppfödningssvårigheter och tillväxtproblem föreligger. Förändringen kan därför vara sekundär till energibrist.

5. *Koagulationsrubbning och blödning.* Både blödningar och tromboemboliska komplikationer kan uppträda vid CDGS-1. Huruvida strokeliknande attacker är uttryck för koagulationsstörning eller inte är för närvarande oklart. Koagulationsfaktorerna är, liksom inhibitorerna och fibrinolysparametrarna, glykoproteiner. Flera faktorer och inhibitorer förekommer i sänkt koncentration i cirkulationen, särskilt faktor V, XI samt protein C och antitrombin [21]. Vissa av dessa, men inte alla, har dessutom en defekt kolhydratuppbyggnad (Tabell II) [21].

6. *Strokeliknande attacker.* Cirka en tredjedel av barnen med CDGS-1 får strokeliknande attacker, oftast i anslutning till någon övre luftvägsinfektion. Barnen blir komatösa under timmar till dagar. Vid uppvaknandet föreligger ibland fokala neurologiska symtom i form av hemipares eller blindhet, vilka mestadels helt har gått i regress efter några timmar upp till 4–8 veckor. Hos några enstaka barn har kvarstående funktionsförluster noterats. Cerebrala infarkter är ovanliga och har endast verifierats i enstaka fall [8].

7. *Perikardeffusioner.* Omkring hälften av alla späda barn med CDGS-1 får perikardeffusioner [22]. Hos 30 procent blir dessa så svåra att tappning eller pe-

**ANNONS**

**ANNONS**

**Tabell III.** Tecken och symtom på leverengagemang vid CDGS-1.

| Biokemiska förändringar                               | Leverstorlek | PAD  |
|---|--------------|--|
| Aminotransferasökning<br>Lågt s-albumin och sänkt PTK | Hepatomegali | Fibros/cirros<br>Steatos<br>Förändringar av endoplasmatiskt retikel<br>Lysosomal inklusioner |

rikardektomi måste tillgripas. Hos några mycket unga spädbarn har perikard-effusionen varit den första manifestationen av syndromet, förutom de karakteristiska hud- och fettvävnadsförändringarna. Tamponad kan bli följden med snabb hjärtdöd. Effusionerna är av transsudattyp och innehåller få inflammatoriska celler och normala mesotelceller. Själva perikardiet uppvisar inflammatorisk reaktion med fokal mesotelial proliferation.

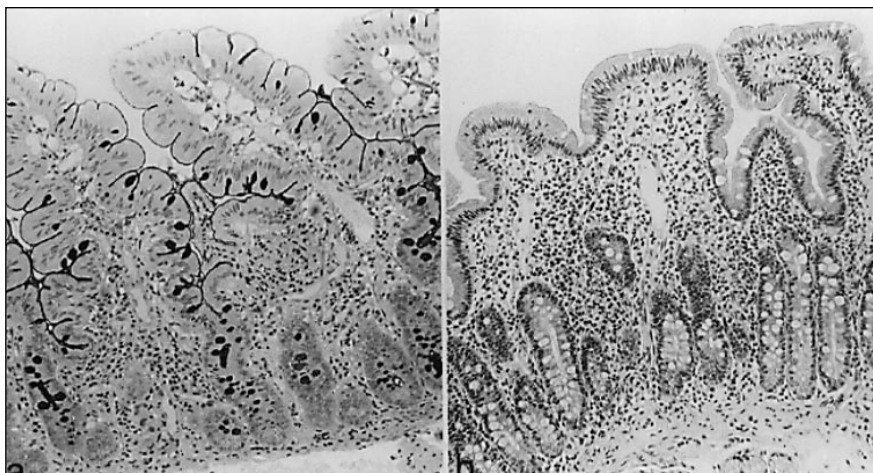
Det är väsentligt att perikardutgjutningarna kontrolleras noga, eftersom de syns kunna bidra till försämring av det venösa återflödet till hjärtat med åtföljande negativa influenser på levern och tarmen, med tilltagande leverdysfunktion och intestinala proteinförluster.

8. *Speciella ögonförändringar.* Barn med CDGS-1 uppvisar avvikande ögonfynd. Oftast noterar föräldrarna både barnens karakteristiska »roving eye movements» (irrande blick), skelning och bristande ögonkontakt [23]. Senare tillkommer retinitis pigmentosa, som progredierar och ger synnedsättning men inte blindhet. Flera barn har refraktionsfel och behöver korrektion med glasögon.

### Diagnostik och prenataldiagnostik

Det abnormala isoformmönstret i

**Figur 3. a.** Fall med lätt inflammerad slemhinna dvs normalhöga villi och viss inflammatorisk cellinfiltration i mucosa propria. **b.** Reducerad villushöjd och kronisk inflammation i mucosa propria. Denna bild är vanligt förekommande hos spädbarn med CDGS.



transferrin är en mycket specifik markör för CDGS-1 [8, 24]. Det kan påvisas kvantitativt med hjälp av kolhydratdefekt transferrin (CDT), eller kvalitativt med hjälp av isoelektrisk fokusering (IEF) av serumtransferrin. Det senare måste ske som bekräftande diagnostisk analys om CDT-nivån i serum är förhöjd. Subtypbestämning kräver definitivt IEF i kombination med Western blot-teknik. En mera komplicerad tvådimensionell elektroforetisk metod av multipla serumglykoproteiner har rapporterats, liksom Malditof-spektroskopi. Dessa båda metoder är dock inte användbara för rutinbruk och är inte heller nödvändiga för korrekt diagnos.

CDGS-1 kan också diagnostiseras i blod som extraheras från filtrerpapper, vilket möjliggör diagnostik från Guthrietest, alltså det papper med blodprov som tas från alla nyfödda barn i Sverige för screening av vissa metaboliska sjukdomar [25].

Med molekulärgenetiska metoder finns det goda möjligheter att hjälpa blivande föräldrar med fosterdiagnostik om de så önskar. Det förutsätter emellertid att indexfall finns – alltså att familjen har ett barn med CDGS-1. Indexfallet är nödvändigt för att säkerställa vilka mutationer eller genetiska markörer som samvarierar med sjukdomen. Om dessa är lika hos indexfallet och fostret kommer fostret med stor sannolikhet att få samma sjukdom som indexfallet.

Om det finns flera olika gener för CDGS-1, som alla var för sig kan ge sjukdomen, försvårar det användningen

av molekulärgenetisk diagnostik. I det nordiska patientmaterialet har emellertid ingen sådan heterogenitet iakttagits medan man från en belgisk forskargrupp anser sig kunna påvisa heterogenitet i några fall. I praktiken innebär det att fosterdiagnostik med molekulärgenetiska metoder är säkra för nordiska familjer medan viss osäkerhet föreligger för familjer från andra delar av Europa.

Bestämning av fosfomannomutas är fortfarande en så osäker metod att den inte bör användas vid fosterdiagnostik. Glykoproteinanalyser av foster kan inte användas för prenataldiagnostik.

### Övriga CDG-syndrom

Patienterna med CDGS typ 2–4 har haft ytterst svåra neurologiska handikapp, dock utan neuropati och med betydligt mindre eller inga symtom från inre organ. Transferrinmönstret är distinkt annorlunda än vid typ 1, liksom den genetiska bakgrunden. Endast ett fåtal patienter finns dokumenterade av vardera typerna [8].

### Vad skall man göra vid misstanke om CDGS-1?

Diagnos erhålls med hjälp av serumprov där ökad koncentration av CDT påvisas. För att säkra typ av CDG-syndrom samt undvika feldiagnostik genom förväxling med någon av de många genetiska varianterna av transferrin, rekommenderar vi att fynd med ökad CDT-koncentration alltid bekräftas med isoelektrisk fokusering på neurologiklinikens forskningslaboratorium, Karolinska sjukhuset, Stockholm. Fortsatt utredning sker lämpligast i samarbete mellan hemortskliniken och Kunskapscentrum för CDG-syndrom på Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra för barn, eller neurologikliniken, Karolinska sjukhuset, för vuxna patienter.

### Finns behandlingsmöjligheter?

Förutom understödande behandling vid sjukdomens olika manifestationer krävs hos många barn med problem under de första levnadsåren strukturerad utredning av de intestinala, hepatiska, pankreatiska och neurologiska funktionerna. Strukturerade eliminationer av födoämnen kan behöva göras och pankreassupplementering kan vara aktuell.

Av intresse att göra på forskningsbas är försök med antiinflammatoriska medel för att lindra de symtom (gastrointestinala symtom och perikardeffusion) som kan vara betingade av inflammatoriska svar hos den enskilda patienten. Detta kan vara en väg för att minska den ofta uttalade malnutritionen, som i sig kan tänkas försämra patientens allmänna utveckling.

Möjligheten att behandla med man-

nos har tilldragit sig stort intresse. De första erfarenheterna av sådan behandling har varit nedslående [opublicerade data]. Möjligheterna att behandla med mannos-1-fosfat är för närvarande under utredning. Teoretiskt skulle detta kunna vara en möjlighet att kompensera för effekterna av den misstänkta primära defekten.

## Referenser

1. Jaeken J, Vanderschueren-Lodewyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome. *Pediatr Res* 1980; 14: 179.
2. Kristiansson B, Andersson M, Tonny B, Hagberg B. Disialotransferrin developmental deficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1989; 64: 71-6.
3. Jaeken J, Stibler H, Hagberg B, eds. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. A new inherited multisystemic disease with severe nervous system involvement. *Acta Paediatr Scand* 1991; (suppl 375).
4. Hagberg B, Blennow G, Kristiansson B, Stibler H. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes. In: Vinken P, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology. Neurodystrophies and neuropilidoses*. Amsterdam: Elsevier Science, 1996: 623-37.
5. Stibler H, Blennow G, Kristiansson B, Lindehammar H, Hagberg B. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: Clinical expression in adults with a new metabolic disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 552-6.
6. Martinsson T, Bjursell C, Stibler H, Kristiansson B, Skovby F, Jaeken J et al. Linkage of a locus for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I to chromosome 16p, and linkage disequilibrium to microsatellite marker D16S406. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 2037-42.
7. Bjursell C, Stibler H, Wahlström J, Kristiansson B, Skovby F, Strömme P et al. Fine mapping of the gene for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (CDG1): linkage disequilibrium and founder effect in Scandinavian families. *Genomics* 1997; 39: 247-53.
8. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett* 1995; 377: 318-20.
9. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cinha M, Jaeken J, Cassiman JJ et al. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (Jaeken syndrome). *Nat Genet* 1997; 16: 88-92.
10. Schollen E, Pardon E, Heykants L, Renard J, Doggett NA, Callen DF et al. Comparative analysis of the phosphomannomutase genes PMM1, PMM2, PMM2y: the sequence variation in the processed pseudogenes is a reflection of the mutations found in the functional gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 157-64.
11. Powell LD, Panneerselvam K, Vij R, Diaz S, Manzi A, Buist N et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: Not an N-linked oligosaccharide processing defect, but an abnormality in lipid linked oligosaccharide biosynthesis? *J Clin Invest* 1994; 94: 1901-9.
12. Krasnewich DM, Holt GD, Brantley M, Skovby F, Redwine J, Gahl WA. Abnormal synthesis of dolichol-linked oligosaccharides in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Glycobiology* 1995; 5: 503-10.
13. Stibler H, Jaeken J. Carbohydrate deficient serum transferrin in a new systemic hereditary syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 107-11.
14. Stibler H, Holzbach U, Kristiansson B. Isoforms and levels of transferrin, antithrombin, a 1-antitrypsin, and thyroxine-binding globulin in 48 patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 55-62.
15. Kristiansson B, Borulf S, Conradi N, Erlansson C, Ryd W, Stibler H. Intestinal, pancreatic and liver involvement in CDGS-1 (carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (in press).
16. 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.
17. Kristiansson B, Stibler H, Conradi N, Eriksson B, Ryd W. Cardiac and pericardial involvement in CDGS-1 (carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1). *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 112-24.
18. Strömmland K, Hagberg B, Kristiansson B. Ocular pathology in disialotransferrin developmental deficiency syndrome. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1990; 11: 309-13.
19. Stibler H, Jaeken J, Kristiansson B. Biochemical characteristics and diagnosis of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991; (suppl 375): 21-31.
20. Stibler H, Cederberg B. Diagnosis of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome by analysis of transferrin in filter paper blood spots. *Acta Paediatr* 1993; 82: 55-9.

*En fullständig litteraturlista kan erhållas från docent Bengt Kristiansson, barnmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, 416 85 Göteborg.*

## Summary

### Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1; a recently described hereditary metabolic disorder

Bengt Kristiansson, Helena Stibler, Bengt Hagberg, Jan Wahlström

*Läkartidningen* 1998; 95: 5742-8

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 (CDGS-1) is an autosomal recessive hereditary metabolic disorder, the gene locus of which is chromosome 16p13. The disorder is characterised by genetic heterogeneity, and by decrease in the gene product, phosphomannomutase 2, though the heterogeneity is far less manifest in affected Swedish families. Its incidence is 1/80,000 live births, and the under-5 mortality rate over 30 per cent. The causes of death are liver failure, cardiac tamponade, haemorrhaging, and severe infection.

The characteristic biochemical aberration is the occurrence of deficient carbohydrate chains in many but not all circulating glycoproteins, and the serum and blood concentrations of some glycoproteins may be above or below normal. These changes may improve over time, but ne-

ver normalise. The clinical picture is generally more problematic during the first years of life when psychomotor retardation is complicated by failure to thrive, liver dysfunction, pericardial effusions, and stroke-like episodes. In addition, strabismus, lipocutaneous anomalies, and gluteal fat pads are always present, and muscular hypotonia and restricted joint mobility are common.

Failure to thrive is common, with vomiting and diarrhoea and subsequent slow growth. Inflammation is a constant finding in the liver, and very common in the small bowel. Pancreatic function is also affected. Pericardial effusion has been reported in 50 per cent of the youngest children, requiring pericardectomy in 30 per cent of cases. Haemorrhaging and thromboembolic complications may occur, and the serum concentrations of several factors and inhibitors are low, particularly those of factors V and XI, protein C and antithrombin. Stroke-like episodes occur in about 30 per cent of cases, often following an infection, with coma lasting for hours to several days.

Such sequelae as hemiplegia, blindness, and other focal neurological pathology have been observed transiently. Diagnosis is based on the serum carbohydrate-deficient transferrin level, verified by isoelectric focusing. Molecular genetic procedures enable point mutations to be identified and prenatal diagnosis to be performed in many families.

*Correspondence:* Associate Professor Bengt Kristiansson, Dept of Paediatrics, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, S-416 85 Göteborg, Sweden.