

Dystrophie rétinienne et atteinte électrophysiologique sensorielle dans le cadre du Carbohydre-Deficient Glycoprotein (CDG) syndrome. A propos de 2 observations

Samuel Majzoub¹, Marie-Paule Delplace¹, Annick Toutain²,
Catherine Billard³, Florence Bourcier¹, David Fauquembergue¹,
Gilles Pebayle¹

1. Service d'Explorations Fonctionnelles Ophtalmologiques,

2. Service de Génétique,

3. Service de Neurologie-neurochirurgie, CHRU, 37044 Tours Cedex, France

RÉSUMÉ – Le CDG (Carbohydre-Deficient Glycoprotein) syndrome type Ia appartient au cadre des maladies métaboliques comportant une atteinte rétinienne. Il faut l'évoquer devant l'association d'un tableau neurologique occupant le premier plan et d'une dystrophie rétinienne avec une atteinte électrorétinographique progressive. Le diagnostic positif repose sur l'existence d'un déficit de la phosphomannomutase à l'étude de l'activité des enzymes cytosoliques de la voie du mannose.

CDG syndrome, Dystrophie rétinienne, Maladie métabolique

Le CDG syndrome est une entité clinique identifiée depuis une quinzaine d'années. Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive, caractérisée par un déficit partiel de la glycosylation des glycoprotéines sécrétoires, des enzymes lysosomiales et, vraisemblablement, des glycoprotéines membranaires. En fonction des signes cliniques et du profil du déficit à l'électrophorèse, on en distingue 5 types, le CDG syndrome type Ia étant la forme la plus fréquente. C'est un syndrome multisystémique dans lequel l'atteinte neurologique est prédominante et de façon précoce.

Dans le CDG syndrome, une atteinte rétinienne a été décrite sous la forme d'anomalies électrorétinographiques avec possibilité d'évolution vers un aspect ophtalmoscopique de rétinopathie pigmentaire.

Nous présentons ici deux observations où le diagnostic a été soulevé.

Observations

Observation 1

Il s'agit d'un premier enfant de parents jeunes non consanguins. Le père présente des séquelles de chorioretinite toxoplasmique congénitale à l'œil droit. La mère a un examen ophtalmologique normal avec un ERG normal. Il n'y a pas d'antécédents familiaux notables.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement.

L'examen à la période néonatale met en évidence une hypotonie, un retard moteur et un contact visuel inexistant.

Les examens réalisés à l'âge de 10 à 13 mois montrent : un retard psychomoteur, des stéréotypies et des difficultés de communication. L'EEG est normal. L'IRM cérébrale montre une **atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec atrophie vermienne majeure**.

Il n'y a pas de dysmorphie faciale patente mais on note des oreilles de grande taille, des mamelons légèrement ombiliqués, une protrusion linguale avec des mouvements de protraction.

Le caryotype en technique de haute résolution est normal 46 : XY.

L'examen ophtalmologique met en évidence un trouble du contact visuel, avec cependant une certaine poursuite de la lumière. On relève par ailleurs : un discret nystagmus, un strabisme convergent, une pigmentation irienne bleue très claire sans transillumination. La skiascopie révèle une myopie à - 2,5 dioptries. L'examen du fond d'œil note une pâleur papillaire et une hypopigmentation de la rétine.

L'**ERG** (*fig. 1*) est de type négatif avec une onde a « carrée » profonde et large, une onde b très réduite et des ondes e altérées.

Devant ce tableau ophtalmologique et électrorétinographique, le diagnostic d'**héméralopie congénitale stationnaire (CSNB)** est évoqué.

Sur le plan visuel, l'**évolution** se fait vers l'absence de modification du fond d'œil, l'altération de l'**ERG** qui évolue vers des réponses moins amples (à 2 ans et 10 mois) puis vers un **tracé plat à 6 ans** (*fig. 2 a et b*) témoignant d'une **dystrophie rétinienne évolutive** incompatible avec le diagnostic de CSNB évoquée au bilan précédent.

Les voies optiques sont fonctionnelles avec des réponses présentes aux PEV damiers d'amplitude normale mais de latence allongée (*fig. 3*).

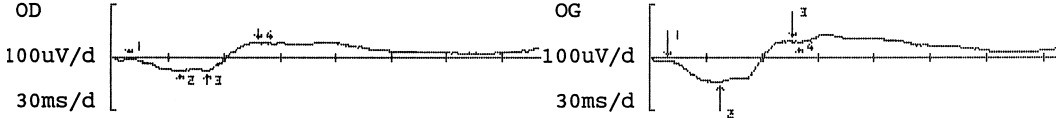
Sur le plan neurologique, on note l'installation d'une grande hypotonie, d'un syndrome cérébelleux, d'une cyphose dorsale, d'une amyotrophie des membres inférieurs, de ROT abolis aux membres supérieurs et inférieurs avec à l'EMG un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse et un allongement des latences.

Devant ce tableau clinique complexe associant un tableau neurologique prédominant et une dystrophie rétinienne progressive, le diagnostic de CDG syndrome est évoqué. Un bilan biologique à la recherche de ce syndrome est mis en route.

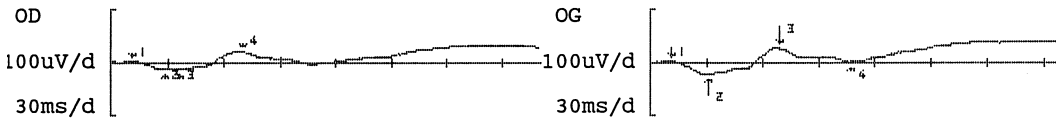
NOM : P..... Thomas

Date de l'examen : 08/10/92

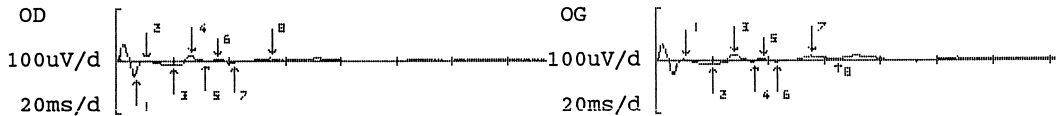
Date de naissance : 22/11/91



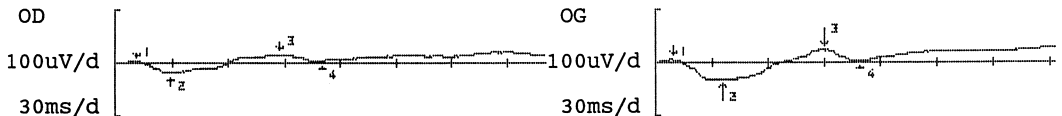
8-ERGOfl BI enreg 8140/0 0mn 19s
 PB ELECT.1+, VAL=16 REJ=0 observations : BILAN



8-ERGRfl BI enreg 8143/0 2mn 46s
 VAL=16 REJ=0 observations : BILAN



7-ERGOflE BI enreg 8144/0 3mn 52s
 VAL=30 REJ=0 observations : BILAN



8-ERGVfl BI enreg 8145/0 4mn 46s
 PB ELECT.1+, VAL=16 REJ=0 observations : BILAN

Fig. 1 - Observation 1 : ERG à 11 mois.

NOM : P..... Thomas

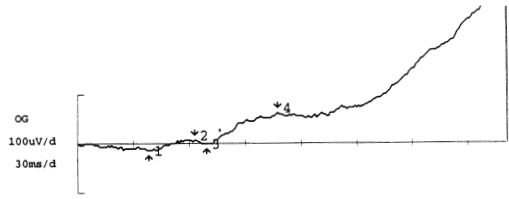
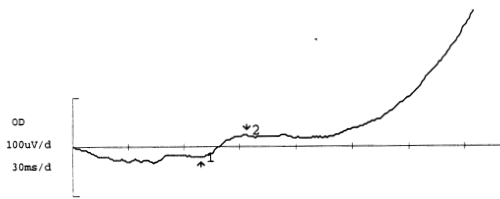
Date de l'examen : 13/11/97

Date de naissance : 22/11/91



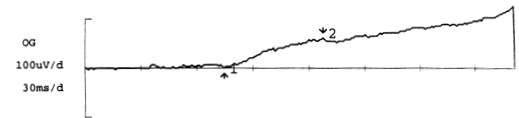
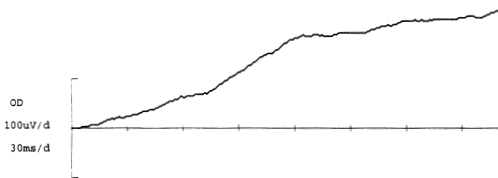
8-ERGBscot BI
VAL=16 REJ=0

enreg 28970/RESULTATS 7mn 3s
observations : BILAN SANS AG



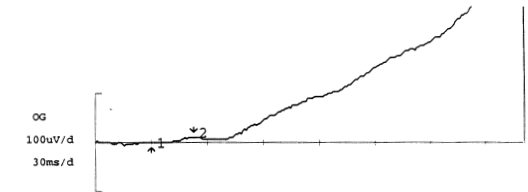
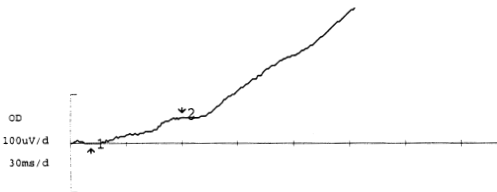
8-ERGOscot BI
VAL=8 REJ=0

enreg 28972/RESULTATS 8mn 25s
observations : BILAN SANS AG



8-ERGRscot BI
VAL=8 REJ=0

enreg 28973/RESULTATS 9mn 4s
observations : BILAN SANS AG



8-ERGVscot BI
VAL=8 REJ=0

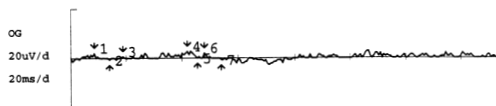
enreg 28974/RESULTATS 9mn 45s
observations : BILAN SANS AG

Fig. 2a – Observation 1 : ERG à 6 ans.

NOM : P..... Thomas

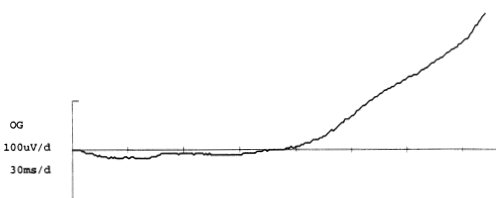
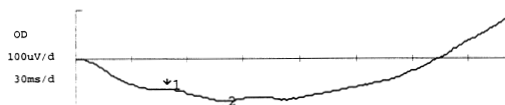
Date de l'examen : 13/11/97

Date de naissance : 22/11/91



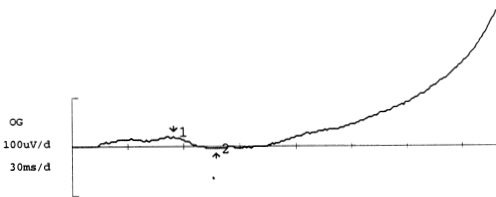
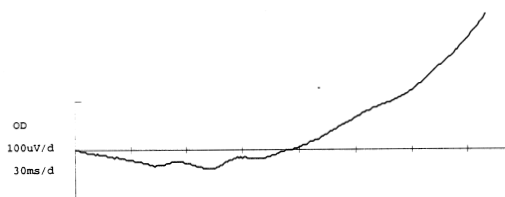
9-ONDESeFL BI
VAL=30 REJ=0

enreg 28976/RESULTATS 10mn 49s
observations : BILAN SANS AG



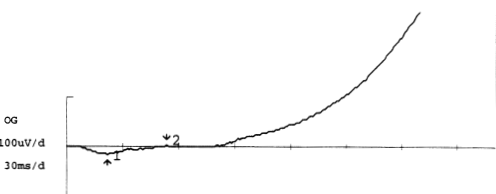
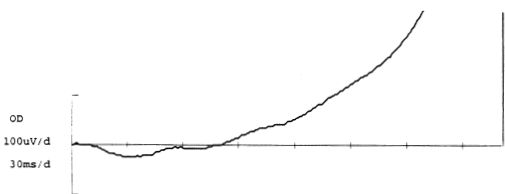
8-ERGOphot BI
VAL=16 REJ=0

enreg 28977/RESULTATS 11mn 58s
observations : BILAN SANS AG



8-ERGRphot BI
VAL=16 REJ=1

enreg 28978/RESULTATS 12mn 27s
observations : BILAN SANS AG



8-ERGVphot BI
VAL=16 REJ=0

enreg 28979/RESULTATS 12mn 57s
observations : BILAN SANS AG

Fig. 2b – Observation 1 : ERG à 6 ans.

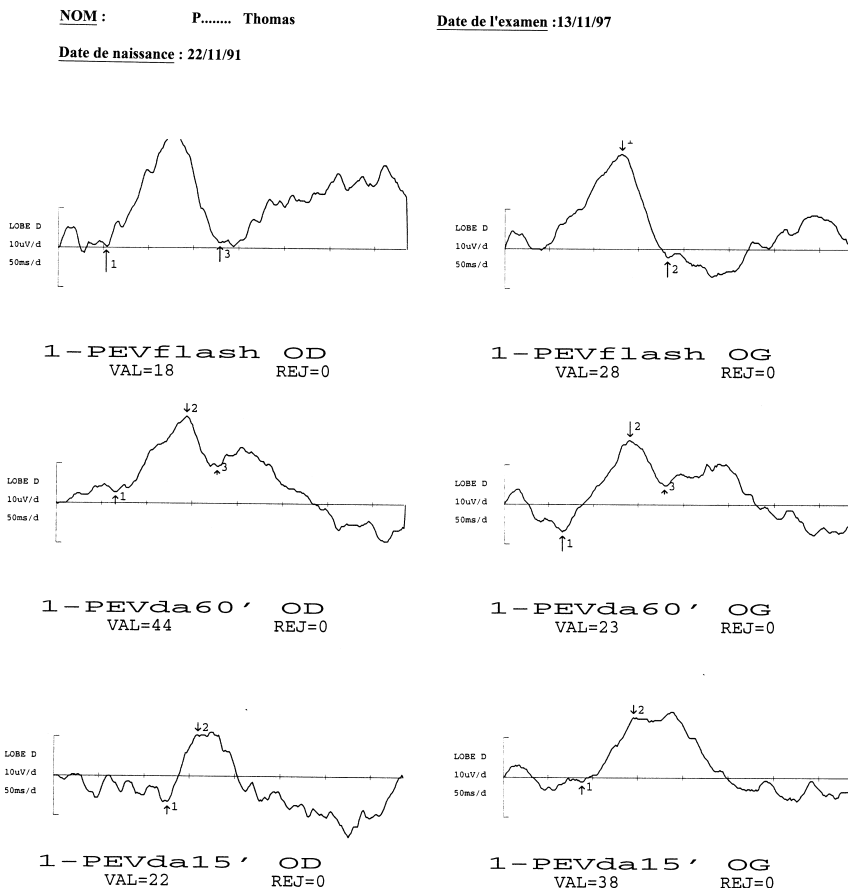


Fig. 3 – Observation 1 : PEV à 6 ans.

Ainsi, grâce à l'étude des sialotransférines, le diagnostic de syndrome CDG est posé :

- dosages quantitatifs : Transferrine. 2,06 g/l. (N = 1,4 à 2,8)
- TF. désialylée 276 mg/l (N < 60)
- CDT % TF 13,4 % (N < 3)

– électrophorèse des isoformes de la transferrine objectivant une augmentation importante des formes asialylée et disialylée.

Il a été confirmé comme **syndrome CDG de type I** grâce au Western blot des protéines sériques qui montre la présence de bandes de masse moléculaire inférieure en plus de la bande observée chez le sujet normal pour :

- la transferrine 0,70 g/l (N = 0,50 à 0,90)
- l'haptoglobine 1,30 g/l (N = 1,70 à 2,80)
- l'alpha-1-antitrypsine 0,36 g/l (N = 1,0 à 2,3)
- l'alpha-1-glycoprotéine acide 2,22 g/l (N = 2,00 à 3,20)

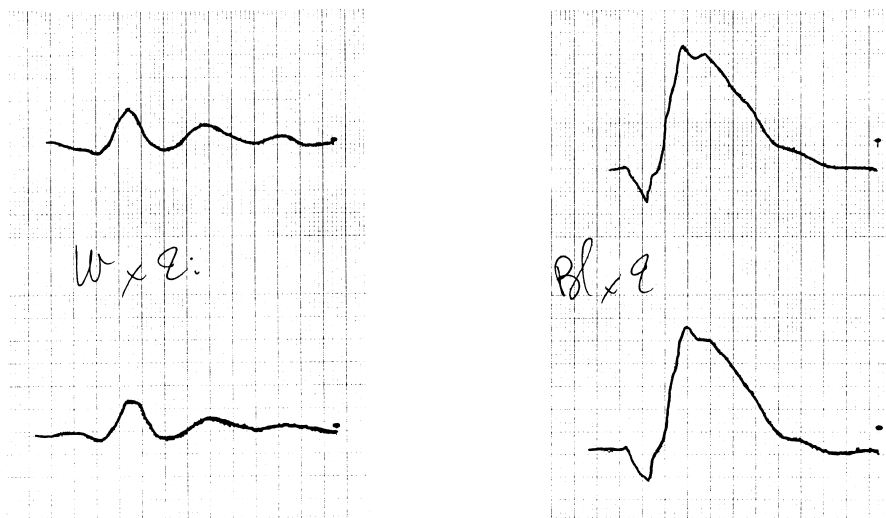


Fig. 4 – Observation 2 : ERG à 16 mois.

On a pu préciser qu'il s'agissait du **syndrome CDG de type Ia** par l'étude des enzymes cytosoliques de la voie du mannose qui se traduisent par un déficit en phosphomannomutase (PMM2) :

- hexokinase 22,3 U/g prot. . . . (N > 20)
- phosphoglucose isomérase 755 U/g prot (N > 260)
- phosphoglucomutase 74 U/g prot (N > 50)
- phosphomannose isomérase 6,1 U/g prot. . . . (N > 6)
- phosphomannomutase 0,8 U/g prot. . . . (N > 3,8)

La recherche de mutations dans le gène de la PMM2 a conforté le diagnostic par la présence de 2 mutations : R 141H et E 139K.

Observation 2

Il s'agit d'un garçon présentant un tableau neurologique assez sévère comportant : une encéphalopathie convulsivante progressive, un retard psychomoteur, une hypotonie des membres inférieurs avec des troubles de la marche, l'imagerie cérébrale étant normale.

Le bilan ophtalmologique réalisé à l'âge de 18 mois montre un fond d'œil normal en dehors d'une rétine hypopigmentée. L'**ERG scotopique et photopique** est normal (*fig. 4*).

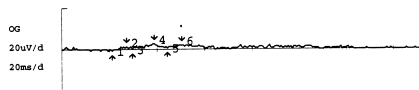
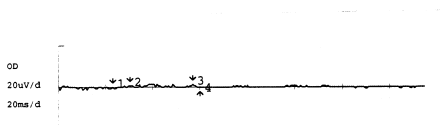
Il est réexaminé à l'âge de 12 ans. L'**évolution** s'est faite vers une atrophie optique au fond d'œil. Le contrôle ERG met en évidence une nette altération des composantes scotopiques, photopiques et des ondes e (*fig. 5 a et b*). L'étude des PEV montre des réponses instables avec un ralentissement de la conduction (*fig. 6*).

Dans ce contexte neurologique et devant cette évolution de l'ERG, le diagnostic d'un syndrome CDG est évoqué et un bilan biologique est initié.

NOM : B..... Kevin

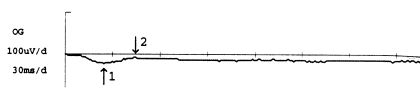
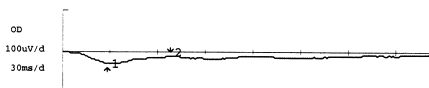
Date de l'examen : 19/02/98

Date de naissance : 05/01/86



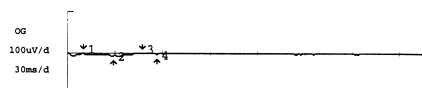
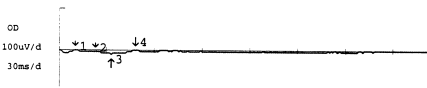
9-ONDESeFL BI
VAL=39 REJ=0

enreg 3040/RESULTATS 15mn 31s
observations : BILAN AVEC AG



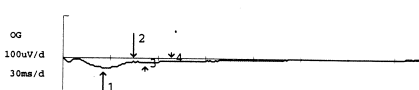
8-ERGPhot BI
VAL=16 REJ=0

enreg 3041/RESULTATS 17mn 0s
observations : BILAN AVEC AG



8-ERGRphot BI
VAL=36 REJ=0

enreg 3042/RESULTATS 17mn 51s
observations : BILAN AVEC AG



8-ERGVphot BI
VAL=60 REJ=0

enreg 3043/RESULTATS 19mn 6s
observations : BILAN AVEC AG

Fig. 5b – Observation 2 : ERG à 12 ans.

En effet, l'étude des enzymes cytosoliques de la voie du mannose met en évidence une activité phosphomannomutase cytosolique comparable à celle des témoins.

Discussion

L'atteinte rétinienne dans ce syndrome est assez fréquente d'après les données de la littérature (1, 2, 4). Son caractère progressif est classique et sa gravité dépend du degré d'expression clinique (4). Un strabisme convergent précoce lui est souvent associé (4).

NOM : B..... Kévin

Date de l'examen : 19/02/98

Date de naissance : 05/01/86

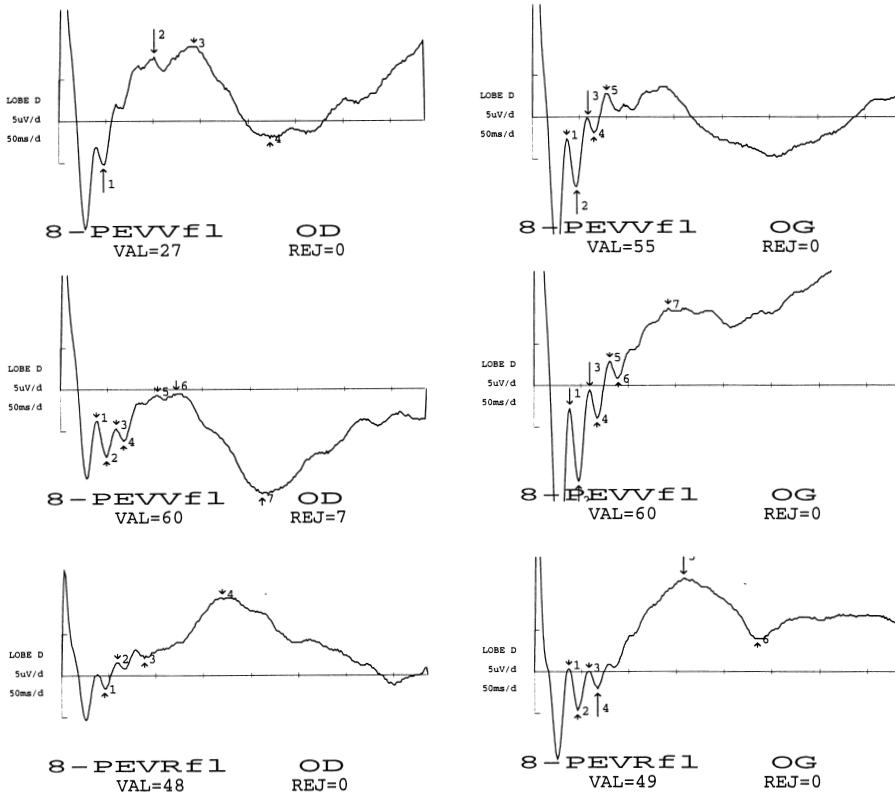


Fig. 6 – Observation 2 : PEV à 12 ans.

Observation 1

Le type de l'atteinte de l'ERG dans cette observation est inhabituel : onde a « carrée », tracé électro négatif en scotopique et photopique. En effet, les auteurs qui ont étudié l'ERG (1, 2, 4) ont décrit une nette diminution de l'amplitude de l'onde b scotopique allant jusqu'à son absence et une réponse photopique relativement bien conservée, à la limite inférieure de la normale. L'évolution se fait vers l'extinction de l'ERG et l'apparition dans certains cas d'une migration pigmentaire au fond d'œil comme dans une rétinite pigmentaire.

Le reste du tableau est classique (5, 6) : le retard psychomoteur, l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et la neuropathie périphérique.

Il se distingue cependant par l'absence de réel syndrome dysmorphique, l'absence d'anomalie de répartition des graisses et l'absence de microcéphalie.

En conclusion, il faut savoir refaire un examen ERG tant que persiste une certaine incohérence dans le contexte clinique. En effet, le diagnostic de CSNB fortement suggéré par le premier tracé ERG et par les autres éléments de l'examen ophtalmologique (ésotropie, nystagmus, myopie), ne pouvait s'intégrer dans ce contexte neurologique.

Observation 2

Son tableau neurologique associé à l'évolution de son tracé ERG a fait évoquer le diagnostic de CDG syndrome. De plus, les résultats de la première étape vers ce diagnostic (l'étude des sialotransferrines sériques) le rendaient plausible.

Les tests biologiques sont dans certains cas pris en défaut. En effet, on retrouve les mêmes anomalies (6) en cas de troubles hépatiques, d'alcoolisme chronique, de galactosémie et de fructosémie, alors que les résultats sont normaux chez le fœtus porteur d'un CDG syndrome (3). D'où la nécessité de compléter le bilan par l'étude par Western blot des protéines sériques glycosylées et par l'étude de l'activité des enzymes cytosoliques de la voie du mannose. Ces derniers tests ont permis de rejeter l'hypothèse du CDG syndrome dans cette observation.

Conclusion

Nous attirons l'attention des ophtalmologistes sur cette entité récente qui mérite d'être évoquée devant l'existence d'anomalies électrorétinographiques dans un contexte neurologique sans diagnostic étiologique connu. L'atteinte rétinienne est progressive avec des aspects électrorétinographiques hétérogènes. L'étude des sialotransferrines sériques n'est pas suffisante à elle seule pour porter ce diagnostic. La confirmation est apportée par le dosage des enzymes cytosoliques de la voie du mannose.

Références

1. Andreasson S, Blennow G, Ehinger B, Stromland K (1991) Full field electroretinograms in patients with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Am J Ophthalmol* 112, 83-86.
2. Casteels I, Spileers W, Leys A *et al.* (1996) Evolution of ophthalmic and electrophysiological findings in identical twin sisters with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I over a period of 14 years. *Br J Ophthalmol* 80, 900-902.
3. Clayton P, Winchester B, Di Tomaso E, Young E, Keir G, Rodek C (1993) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome : normal glycosilation in the fetus. *Lancet* 341, 956.
4. Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Di Pietro M, Scuderi A, Nigro F, Jaeken J (1994) Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I : ophthalmic aspects in four Sicilian patients. *Br J Ophthalmol* 78, 845-846.
5. Jaeken J, Casaer P (1997) Carbohydrate deficient glycoconjugate (CDG) syndromes : a new chapter ef neuropediatrics. *Eur J Pediatr Neurol* 2/3, 61-66.
6. Jaeken J, Matthijs G, Barone R, Carchon H (1997) Carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I. *J Med Genet* 34, 73-76.

