

Évolution du bilan électrophysiologique dans le syndrome du déficit de glycosylation des protéines sériques de type Ia (carbohydre-déficient glycoprotein syndrome ou CDGS)

F. Bourcier (1), C. Billard (2), A. Toutain (3), M.P. Delplace (4)

(1) Service d'Ophtalmologie, Hôpital R. Ballanger, 93602 Aulnay-sous-Bois.

(2) Service de Neurologie Pédiatrique.

(3) Service de Génétique, CHU de Clocheville, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours.

(4) Service d'Explorations Fonctionnelles Ophtalmologiques et de Strabologie, CHU Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044, Tours.

Correspondance : F. Bourcier, Service d'ophtalmologie, Hôpital R. Ballanger, 93602 Aulnay-sous-Bois.

Reçu le 17 août 2001. Accepté le 28 janvier 2002.

Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome and progression in electrophysiological results

F. Bourcier, C. Billard, A. Toutain, M.P. Delplace

J. Fr. Ophtalmol., 2002; 25, 6: 584-589

Purpose: To document the progression of clinical and electrophysiological abnormalities in an infant with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia (CDGS Ia) over a period of 5 years.

Patient and methods: A 12-month-old male underwent clinical ophthalmic and electrophysiological examination at the age of 1, 2, and 6 years. Neurological examination, magnetic resonance imaging of the brain and a genetic study were also undertaken.

Results: Clinical examination revealed hypotonia and ataxia with a convergent squint, nystagmus, myopia with pontocerebellar hypoplasia on the MRI of the brain. The initial electroretinogram showed reduced amplitude of the scotopic and photopic b wave. At 3 years of age, biological and genetic evaluations confirmed the diagnosis of CDGS Ia. At 6 years of age, the electroretinogram was flat with a marked delay in psychomotor development.

Conclusion: Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia is a recently described cause of progressive retinal degeneration and an electroretinogram should be taken in patients with psychomotor retardation of unknown etiology. In addition, strabismus associated with electrophysiological signs of anomaly should raise the possibility of CDGS Ia.

Key-words: Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, electroretinogram, visual evoked potential, ophthalmology.

Évolution du bilan électrophysiologique dans le syndrome du déficit de glycosylation des protéines sériques de type Ia (carbohydre-déficient glycoprotein syndrome ou CDGS)

But : Rappporter l'évolution des anomalies cliniques et électrophysiologiques d'un enfant atteint d'un syndrome de déficit de glycosylation des protéines sériques de type Ia (CDGS Ia) sur une période de 5 ans.

Patient et méthode : Un enfant de 12 mois, atteint d'un CDGS Ia a bénéficié à l'âge de un an, de deux ans puis de six ans d'un bilan ophtalmologique clinique et électrophysiologique comprenant un électrorétinogramme et l'étude des potentiels évoqués visuels. Un examen neurologique, une IRM cérébrale et une étude génétique ont été réalisés.

Résultats : L'examen clinique a mis en évidence un retard psychomoteur important associé à un syndrome cérébelleux, une hypotonie, un nystagmus spontané, un strabisme convergent et une myopie modérée. L'IRM cérébrale a mis en évidence une hypoplasie olivo-ponto-cérébelleuse. Le bilan électrophysiologique retrouvait initialement un aspect d'ERG inversé avec une diminution d'amplitude de l'onde b scotopique et photopique. À l'âge de 3 ans, les analyses biologiques et génétiques ont permis de poser le diagnostic de CDGS Ia. À l'âge de 6 ans, l'ERG était plat avec persistance d'un retard psychomoteur important.

INTRODUCTION

Les syndromes de déficit de glycosylation des protéines sériques (CDGS) sont des affections génétiques rares de transmission autosomique récessive, caractérisées par un déficit partiel de la glycosylation des protéines sériques, des enzymes lysosomiales et des glycoprotéines membranaires.

Depuis leur première description en 1980 par l'équipe de Jaeken [1], quatre types de CDGS (I-IV) ont été identifiés selon leur présentation clinique, les anomalies biochimiques de glycosylation de la transferrine sérique et les déficits enzymatiques y correspondant [2, 3]. La présentation clinique des CDGS est très polymorphe et sévère, en rapport avec une atteinte du système nerveux central et périphérique dominant souvent le tableau. Les autres atteintes sont hépatique, cardiaque, squelettique, grasseuse, génitale.

Les signes ophtalmologiques en rapport avec cette anomalie du métabolisme cellulaire n'ont été rapportés que dans le sous type Ia qui est le plus fréquent et représente actuellement 80 % des CDGS [4]. Nous rapportons le cas d'un enfant avec un suivi de 6 ans chez qui le diagnostic de CDGS type Ia a été finalement porté.

Conclusion : Le CDGS la est une cause métabolique, récemment décrite, de dégénérescence tapéorétinienne progressive évoquant une rétinopathie pigmentaire. La recherche d'anomalies de l'ERG chez les enfants atteints de handicaps neurologiques de cause indéterminée peuvent être un argument diagnostique supplémentaire en faveur de cette maladie rare. De même, l'existence d'un strabisme associé à des signes anomalies électrophysiologiques doivent faire rechercher un CDG la.

Mots-clés : Carbohydate-deficient glycoprotein syndrome, potentiels évoqués visuels, électrorétinogramme, ophtalmologie.

MÉTHODES

Les ERG et PEV ont été réalisés à l'aide du moniteur ophtalmologique MÉTROVISION (Métrovision Lille, France). Ces examens ayant été effectués chez un enfant atteint de troubles neurologiques lourds et de jeune âge, ils ont été réalisés à l'aide de flashes portables à l'âge de 1 an puis en coupole Ganzfeld standard à l'âge de 6 ans.

Pour l'ERG, les électrodes actives (coques à usage unique Dencott) sont positionnées sur la cornée du patient après instillation de collyres mydriatique (tropicamide) et d'un anesthésiant (tétracaine). L'électrode de masse est placée au niveau du front (électrode Beckmann) et les électrodes de référence, pince-oreille, sont placées au niveau du lobe des oreilles (A1, A2). Le protocole du service pour l'enregistrement des ERG par flashes portables débute par l'enregistrement des réponses en ambiance scotopique, après une adaptation de 6 minutes à l'obscurité, avec une stimulation de courte longueur (430 nm) d'onde puis de moyenne longueur d'onde (585 nm) puis de grande longueur d'onde (635 nm) puis les potentiels oscillatoires. Après une période d'éblouissement de 3 minutes, les réponses en ambiance photopique sont enregistrées avec une stimulation de longueur d'onde moyenne (585 nm), de grande longueur d'onde (635 nm). En présence de réponses anormales celles-ci sont vérifiées en répétant l'examen, après vérification du système de stimulation et de l'installation du patient.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés à l'aide des flashes portables, en monoculaire. La peau est nettoyée à l'aide d'une solution à parts égales d'alcool éther acétone en regard du site de positionnement des électrodes cutanées puis une pâte conductrice est interposée entre la peau et l'électrode (pour les électrodes de masse et de référence). L'électrode active est positionnée sur la ligne médiane sagittale (Oz), 2 cm au-dessus de l'inion. Les électrodes de référence de type pince-oreille sont positionnées sur le lobe des oreilles (A1, A2). L'électrode de masse (électrode Beckmann) est en position médio-frontal (Fz). Les flashes utilisés sont achromatiques puis colorés (de grande longueur d'onde). L'enregistrement est fait sur une durée de 400 ms. Lors de la réalisation de PEV standards, les stimulations sont réalisées à l'aide d'un écran cathodique, en débutant par les stimulations achromatiques puis par des damiers alternant 60' puis 15' d'arc.

PATIENT ET RÉSULTATS

L'enfant T est adressé en consultation d'ophtalmologie, en 1992, à l'âge de 1 an pour bilan de « troubles du contact visuel » dans un contexte de retard psychomoteur d'étiologie initialement non déterminée. Il s'agit d'un garçon, premier enfant de parents jeunes non consanguins sans antécédents familiaux notables. L'examen neurologique retrouve un retard psychomoteur avec hypotonie persistante, une ataxie avec dysmétrie, les réflexes ostéotendineux sont diminués, la station assise n'est pas encore acquise et le langage réduit à l'émission de sons. Le reste de l'examen retrouve des oreilles de grande taille, des mamelons légèrement ombiliqués, une protrusion linguale. L'électroencéphalogramme et le caryotype (46 XY) sont normaux. Sur le plan ophtalmologique, le contact visuel est pauvre, il existe un nystagmus spontané avec un strabisme convergent. Il n'y a pas d'anisocorie, les réflexes photomoteurs sont présents de façon symétrique. Une étude de la réfraction sous cycloplégique (isoptomatropine) met en évidence une myopie modérée (-2,5 ODG). L'examen des fonds d'yeux retrouve une pâleur papillaire bilatérale et un aspect d'hypopigmentation rétinienne avec visibilité accrue du réseau choroïdien. L'IRM cérébrale a mis en évidence une hypoplasie olivo-ponto-cérébelleuse avec atrophie vermienne (*fig. 1*) à l'origine des troubles moteurs et oculomoteurs présentés par cet enfant. L'ERG aux flashes portables trouve alors un aspect d'ERG « inversé » avec une onde a « carré », profonde et une onde b d'amplitude très réduite et ce, au niveau des deux yeux, quels que soient les modes de stimulation. Les potentiels oscillatoires sont altérés de manière bilatérale (*fig. 2*). Les PEV par flashes portables mettent en évidence des réponses bien individualisables, retardées et symétriques au niveau des deux yeux et des deux lobes occipitaux. Devant les signes ophtalmologiques associant nystagmus spontané, strabisme convergent, myopie et les anomalies observées à l'ERG, le diagnostic d'héméralopie congénitale est évoqué. L'enfant est revu à l'âge de 2 ans 10 mois pour un nouveau bilan électrophysiologique. L'examen clinique ophtalmologique est inchangé. L'ERG réalisé alors présente toujours des réponses à type d'ERG « inversé ». Sur le plan neurologique, l'enfant a dit son premier mot à l'âge de 18 mois et la station assise a été acquise à 2 ans.

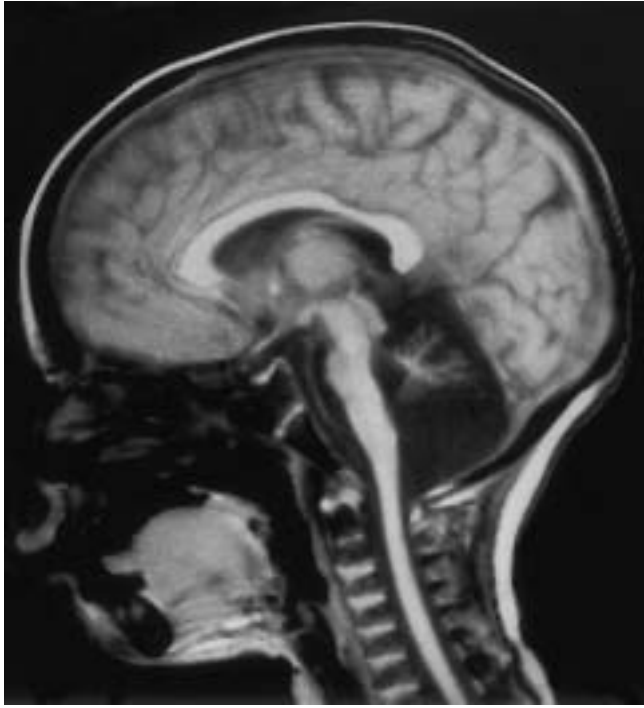


Figure 1 : IRM cérébrale en séquence pondérée T1. Coupe sagittale permettant de visualiser l'hypoplasie olivo-ponto-cérébelleuse à prédominance vermiennne.

586

À l'âge de 6 ans, un nouveau bilan est réalisé. L'examen ophtalmologique avec sa correction optique totale retrouve un léger nystagmus avec une ésoptropie moyenne (E^T 15). L'examen des fonds d'yeux reste stable, sans migration pigmentaire. L'ERG réalisé à l'aide des flashes portables met en évidence une absence de réponses enregistrables, au niveau des deux yeux, en ambiance photopique et scotopique, et ce quel que soit le mode de stimulation (*fig. 3*).

Les PEV, en stimulation par flash et damiers 60'et 15'd'arc, montrent au niveau des deux yeux des réponses bien présentes, de morphologie simplifiée avec un allongement des temps de culmination des ondes P. Il existe une franche modification des réponses obtenues à l'ERG avec des altérations majeures de l'électrogénèse rétinienne portant à la fois sur le système des cônes et des bâtonnets. Ces modifications éliminent le diagnostic d'héméralopie congénitale initialement évoqué et sont en faveur d'une dystrophie rétinienne évolutive à type de dégénérescence tapéto-rétinienne. Sur le plan neurologique, la symptomatologie n'est pas évolutive avec un retard psychomoteur, une infirmité motrice cérébrale de type cérébelleux et une neuropathie périphérique. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse initialement vue à l'IRM cérébrale est stable.

Devant l'existence d'une atrophie cérébelleuse congénitale associée à une dystrophie rétinienne évolutive, le

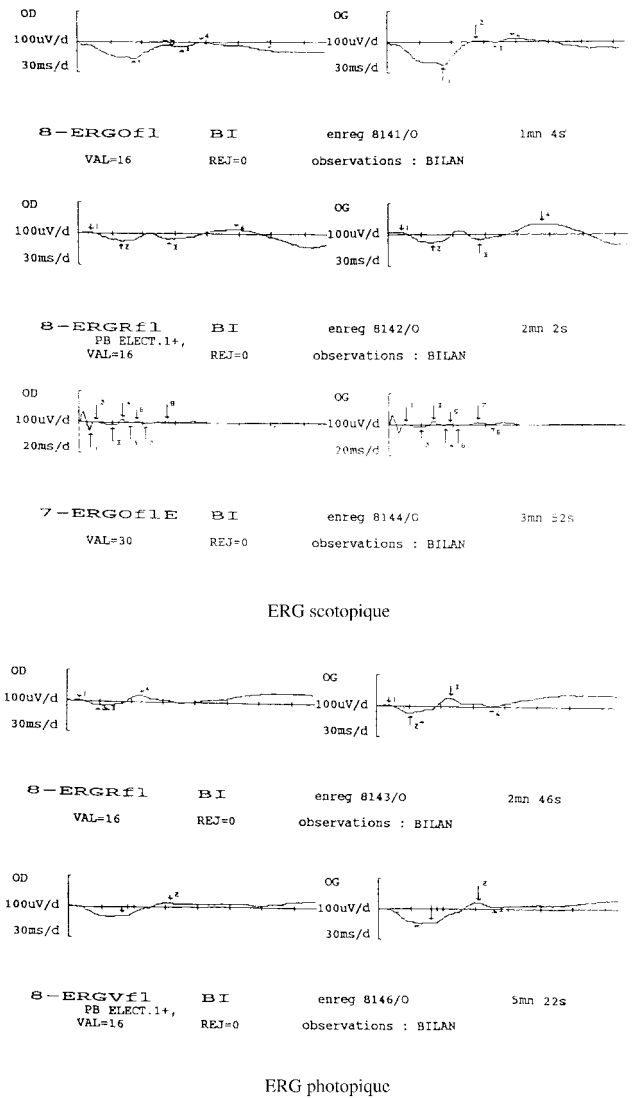


Figure 2 : Électrorétinogramme à l'âge de 1 an. Diminution majeure de l'amplitude de l'onde b en ambiance scotopique et photopique avec conservation de l'onde a. Aspect d'ERG « inversé ».

diagnostic de syndrome de déficit de glycosylation des protéines sériques de type Ia a été évoqué. L'affirmation du diagnostic a été obtenue par les données biologiques et génétiques, l'enfant avait alors 3 ans. L'électrophorèse des isoformes de la transferrine a mis en évidence une augmentation des formes asialylée et disialylée. L'étude par Western Blot des protéines sériques glycosylées a mis en évidence des bandes de masses moléculaires inférieures à la normale (haptoglobine, alpha 1 antitrypsine). L'étude de l'activité des enzymes cytosoliques de la voie du mannose a mis en évidence un déficit en phosphomannomutase. La recherche de mutations sur le gène de la phosphomannomutase 2, à partir d'ADN génomique par PCR, a retrouvé 2 mutations (R 114 H et E 139 K).

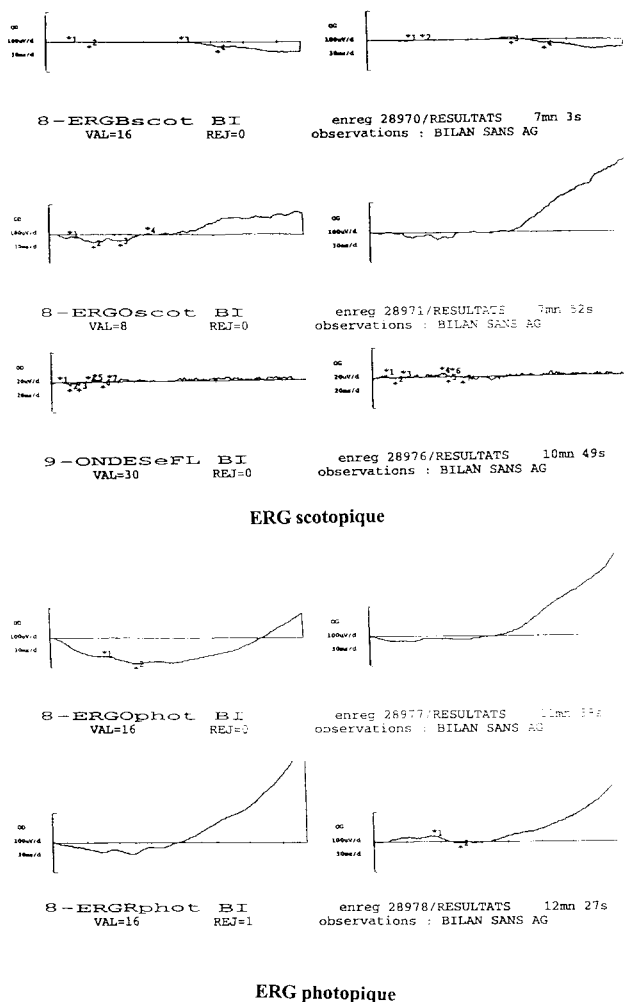


Figure 3 : Électrorétinogramme à l'âge de 6 ans. Absence de réponse décelable en ambiance scotopique et photopique à toutes les stimulations. Aspect d'ERG « plat ».

L'ensemble des observations cliniques, radiologiques et de biologie moléculaire ont permis de porter le diagnostic de syndrome de déficit de glycosylation des protéines sériques de type la.

DISCUSSION

Les atteintes ophtalmologiques dans les CDGS sont rarement rapportées dans la littérature [5-8] et ne concernent que le sous type la (*tableau I*), le plus fréquent. En effet, l'incidence du CDGS de type la est estimée à 1/40 000 à 1/80 000 naissances [9] avec 259 cas publiés à ce jour [10]. Les anomalies de glycosylation sont en rapport avec un déficit en phosphomannomutase 2 (PMM 2) dont le gène a été localisé en 1994 [11] sur le bras court du chromosome 16, en

16p13. À ce jour, 58 mutations de la PMM 2 ont été rapportées [10], la plus fréquente étant la mutation R 141 H. Cliniquement, les troubles neurologiques sont dominants et associé à la période néonatale, un retard psychomoteur, une hypotonie axiale, une diminution des réflexes ostéotendineux puis plus tard apparaissent une ataxie, une neuropathie périphérique, des accidents vasculaires cérébraux en rapport avec des troubles de la crase sanguine, des crises comitiales et parfois une surdité [1-3, 12]. L'IRM cérébrale retrouve de manière constante une atrophie ponto-cérébelleuse [13].

Les anomalies ophtalmologiques peuvent être oculomotrices [7] avec une poursuite saccadique, un flutter oculaire, des ondes carrées, un strabisme convergent, une apraxie oculomotrice mais également sensorielle avec des signes de dystrophie rétinienne évolutive à type de rétinopathie pigmentaire avec inconstamment des migrations ostéoblastiques au fond d'œil et parfois des PEV altérés [8, 9, 14]. Inconstamment, on observe une dysmorphie faciale avec oreilles augmentées de taille, une anomalie de la répartition du tissu adipeux, un hypogonadisme, des mamelons ombiliqués. Le pronostic est sévère avec 20 % de mortalité la première année de vie, secondaire soit à une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique ou cardiaque, soit à un état de mal épileptique ou à un accident vasculaire cérébral [3]. Les enfants sont dans tous les cas sévèrement handicapés.

L'atteinte rétinienne dans le syndrome de déficit de glycosylation des protéines sériques de type la reste peu décrite dans la littérature [2, 5, 7, 9]. Sur le plan évolutif, celle-ci semble classiquement progressive [5, 7] et la gravité de l'atteinte rétinienne dépend du degré d'expression clinique. Un strabisme convergent précoce lui est souvent associé.

Chez notre patient, la présentation clinique était incomplète (retard psychomoteur, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, neuropathie périphérique) car on ne trouvait pas de syndrome dysmorphique, ni dysthyroïdie ou anomalie de la répartition des graisses ce qui corrobore les données de la littérature [3]. Sur le plan électrophysiologique, l'atteinte de l'ERG est inhabituelle car selon les données de la littérature [6-8], il existe plutôt initialement une diminution voire une disparition de l'onde b scotopique et des réponses relativement bien conservées en ambiance photopique, l'évolution se faisant vers une absence de réponses avec un ERG « plat » et l'apparition parfois, de migrations ostéoblastiques au fond d'œil. D'autre part, les signes cliniques ophtalmologiques et les données de l'ERG réalisés initialement suggéraient soit une héméralopie congénitale stationnaire soit un rétinosischisis lié à l'X, pathologies infirmées par l'évolution des données de l'ERG et le contexte neurologique associé. En dehors du CDGS type la, l'existence d'une rétinopathie pigmentaire et d'une atrophie cérébelleuse doivent faire évoquer un syndrome de Joubert, une atrophie olivopontocérébelleuse de type III

Tableau I

Caractéristiques des différents CDGS actuellement décrits.

Type de CDGS (références)	Signes neurologiques	Atrophie cérébelleuse	Signes ophtalmologiques	Signes associés	Déficit enzymatique	Localisation génétique	Traitement
la [3]	retard psychomoteur épilepsie polyneuropathie accident vasculaire cérébral ataxie cérébelleuse	oui	oui	mamelons ombiliqués anomalie de distribution du tissu adipeux insuffisance hépatique insuffisance rénale coagulopathies cardiopathie entéropathie exsudative coagulopathies	PMM2	16p	?
lb [19]	aucun	non	non	hypoglycémies par hyperinsulinisme fibrose hépatique	PMI	?	mannose per os
lc [20]	retard psychomoteur hypotonie musculaire épilepsie	non	non	?	GT	hALG6	?
le [21]	retard psychomoteur épilepsie	non	non	dysmorphie	DPM1	?	?
II [22]	retard psychomoteur	non	non	?	GnT II	?	?
III [23]	encéphalopathie microcéphalie	non non	non non	? ?	? ?	? ?	? ?
IV [24, 25]	retard psychomoteur épilepsie						

PMM2 : phosphomannomutase 2.
 PMI : phosphomannose isomérase.
 GT : alpha-1,3 glucosyltransferase.
 GnT II : GnT II UDP-GlcNac : alpha-6-D-mannoside beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase.
 DPM1 : Dolichol phosphate mannose synthase.

mais les signes cliniques associés et les examens biologiques permettent de les écarter [15, 16].

L'atteinte rétinienne électrophysiologique dans le CDGS type la est similaire à celle observée dans les dégénérescences tapéto-rétinienne de la rétinopathie pigmentaire. Cette similitude serait due à la présence de protéines glycosylées (l'opsine et la rétinol-binding protein « RBP ») au sein de la rétine qui sont atteintes lors de la rétinopathie pigmentaire [7, 17] et très probablement lors du CDGS la où il existe un déficit de glycosylation des protéines. Cette hypothèse reste à confirmer car le rôle exact du déficit de glycosylation dans la dégénérescence tapéto-rétinienne n'est pas encore élucidé.

Contrairement au CDGS de type lb [18], l'apport de mannose per os n'a pas montré d'efficacité dans le CDGS de type la [3]. Actuellement, seule une prise en charge par rééducation psychomotrice et un conseil génétique peuvent être proposés.

CONCLUSION

Cette observation montre l'intérêt de l'exploration électrophysiologique de la fonction visuelle et notamment de l'ERG dans le bilan étiologique des enfants présentant un retard psychomoteurs et souligne la nécessité

de répéter, à distance, ces examens en l'absence de diagnostic de certitude. Dans le cadre du syndrome de déficit de glycosylation des protéines sériques de type Ia, un bilan biologique poussé, comprenant une étude par Western Blot des protéines sériques glycosylées, l'étude de l'activité des enzymes cytosoliques de la voie du mannose et une étude génétique, sont indispensables à l'obtention du diagnostic de certitude.

RÉFÉRENCES

1. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P *et al.* Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res*, 1980;14:179.
2. Jaeken J, Casaer P. Carbohydrate-deficient glycoconjugate (CDG) syndromes: a new chapter of neuropaediatrics. *European J of Paediatr Neurology*, 1997;2/3:61-6.
3. de Lonlay P, Cormier-Daire V, Vuillaumier-Barrot S, Cuer M, Durand G, Munnich A, Saudubray JM, Seta N. Carbohydrate-deficient blood glycoprotein syndrome. *Arch Pediatr*, 2000;7:173-84.
4. Imbach T, Grunewald S, Schenk B, Burda P, Schollen E, Wevers RA, Jaeken J, de Klerk JB, Berger EG, Matthijs G, Aebi M, Hennet T. Multi-allelic origin of congenital disorder of glycosylation (CDG)-Ic. *Hum Genet*, 2000;106:538-45.
5. Casteels I, Spileers W, Leys A, Lagae L, Jaeken J. Evolution of ophthalmic and electrophysiological findings in identical twin sisters with the carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1 over a period of 14 years. *Br J Ophthalmol*, 1996;80:900-2.
6. Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Di Pietro M, Scuderi A, Nigro F, Jaeken J. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I: ophthalmic aspects in four Sicilian patients. *Br J Ophthalmol*, 1994;74:845-6.
7. Andreasson S, Blennow G, Ehinger B, Stromland K. Full-field electroretinograms in patients with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1991;115:112:83-6.
8. Stark KL, Gibson JB, Hertle RW, Brodsky MC. Ocular motor signs in an infant with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia. *Am J Ophthalmol*, 2000;130:533-5.
9. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-Ia (congenital disorders of glycosylation type Ia). *Eur J Hum Genet*, 2000;8:367-71.
10. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, Erlandson A, Freeze H, Imtiaz F, Kjaergaard S, Martinsson T, Schwartz M, Seta N, Vuillaumier-Barrot S, Westphal V, Winchester B. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat*, 2000;16:386-94.
11. Martinsson T, Bursell C, Stibler H, *et al.* Linkage of a locus for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (CDG I) to chromosome 16p, and linkage disequilibrium to microsatellite marker D 16S406. *Hum Mol Gen*, 1994;3:2037-42.
12. Young G, Driscoll MC. Coagulation abnormalities in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: case report and review of the literature. *Am J Hematol*, 1999;60:66-9.
13. Antoun H, Villeneuve N, Gelot A, Panisset S, Adamsbaum C. Cerebellar atrophy: an important feature of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1. *Pediatr Radiol*, 1999;29:194-8.
14. Veneselli E, Biancheri R, Di Rocco M, Tortorelli S. Neurophysiological findings in a case of carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I with phosphomannomutase deficiency. *Europ J Paediatr Neurol*, 1998;2:239-44.
15. Lambert S. R, Kriss A, Gresty M *et al.* Joubert syndrome. *Arch Ophthalmol*, 1989;107:709-713.
16. Madreperla A. Olivopontocerebellar atrophy with retinal degeneration: Fundus characteristics and diagnostic MRI findings. *Ophthalmol Ped Gen*, 1993;14:61-67.
17. Schmidt SY, Heth CH, Edwards RB, Brandt JT, Adler AJ, Spiegel A, Shichi H, Berson EL. Identification of proteins in retinas and IPM from eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1988;29:1585-90.
18. Nihues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, Zimmer KP, Wu R, Harms E, Reiter K, von Figura K, Freeze HH, Harms HK, Marquardt T. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest*, 1998;101:1414-20.
19. Freeze HH, Aebi M. Molecular basis of carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes type I with normal phosphomannomutase activity. *Biochim Biophys Acta*, 1999;1455:167-78.
20. Imbach T, Grunewald S, Schenk B, Burda P, Schollen E, Wevers RA, Jaeken J, de Klerk JB, Berger EG, Matthijs G, Aebi M, Hennet T. Multi-allelic origin of congenital disorder of glycosylation (CDG)-Ic. *Hum Genet*, 2000;106:538-45.
21. Kim S, Westphal V, Srikrishna G, Mehta DP, Peterson S, Filiano J, Karnes PS, Patterson MC, Freeze HH. Dolichol phosphate mannose synthase (DPM1) mutations define congenital disorder of glycosylation Ie (CDG-Ie). *J Clin Invest*, 2000;105:191-8.
22. Schachter H, Jaeken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II. *Biochem Biophys Acta*, 1999;145:179-92.
23. Stibler H, Gylje H, Uller A. A neurodystrophic syndrome resembling carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type III. *Neuropediatrics*, 1999;30:90-2.
24. Stibler H, Stephani U, Kutsch U. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome--a fourth subtype. *Neuropediatrics*, 1995;26:235-7.
25. 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.