

CDG Síndrome: Uma Nova Doença Multissistémica com Atraso Mental

A. LEVY GOMES

Serviço de Pediatria – Neurologia – Hospital de Santa Maria – Universidade de Lisboa

Resumo

A CDG Síndrome (síndrome por défice em múltiplas glicoproteínas) é uma doença descrita recentemente e transmitida de forma autossómica recessiva. O envolvimento é multissistémico.

O sistema nervoso é o órgão preferencialmente atingido mas o tecido adiposo subcutâneo, o fígado, os rins e o pericárdio são também lesados de forma variável. O diagnóstico na nossa doente foi evocado pela presença de pequenas dismorfias faciais, pelo atraso de desenvolvimento psicomotor, pela hipotonia, pelo estrabismo, pela neuropatia, pela presença de mamilos invertidos e pela hipoplasia cerebelosa evidenciada pelos exames neuroradiológicos.

Palavras-chave: CDG síndrome, polineuropatia, atraso intelectual, atrofia cerebelosa, retinite pigmentar, ataxia.

Summary

The Carbohydrate Deficient Glycoprotein Syndrome is a newly described disorder with a characteristic carbohydrate deficiency of glycoproteins.

It is a recessively inherited, multisystemic disease with severe nervous system involvement. Other organs like the subcutaneous adipose tissue, the liver, the kidneys and the pericardium may be affected. The diagnosis in our patient was suggested by the characteristic dysmorphic features, psychomotor retardation, hypotonia, esotropia, inverted nipples, lipodystrophy, neuropathy and by the cerebellar hypoplasia present on computed tomography.

Key-words: CDG syndrome, polyneuropathy, mental retardation, cerebellar atrophy, retinitis pigmentosa, ataxia.

A criança com atraso mental é sujeita a múltiplas consultas cujo objectivo último é o de determinar de forma rigorosa a etiologia desse mesmo atraso intelectual, cuja incidência na população pediátrica se pensa ser de 0,7%⁽¹⁾. Mesmo assim, e nos centros mais sofisticados, a percentagem de situações cujo diagnóstico é desconhecido varia entre 18% nos atrasos mentais profundos e 55% nos atrasos mentais ligeiros⁽²⁾.

É por isso que a possibilidade de se poderem fazer novos diagnósticos vai diminuindo o número de crianças sem diagnóstico conhecido o que é motivo de regozijo para todos aqueles que lidam com esta problemática.

A CDG síndrome (Carbohydrate Deficient Glycoprotein Syndrome) foi individualizada a partir dos anos 80⁽³⁾, actualmente mais de cem casos são conhecidos. A criança que agora apresentamos constitui o primeiro caso descrito em Portugal.

Caso Clínico

LSRF é uma jovem de 14 anos nascida de parto de termo eutócico com 3060 gramas de peso. O índice de Apgar foi de 9 ao 1.º e 10 ao 5.º minuto. Na gestação há a referir uma hemorragia pouco intensa pelo 7.º mês. Não houve complicações neonatais e teve alta ao 3.º dia.

É filha de pais não consanguíneos e tem uma irmã com mais 3 anos, saudável.

Desde o primeiro mês de vida a mãe nota diferenças, no que se refere ao desenvolvimento, em relação à filha mais velha. Assim, constata que a criança é mais mole, havendo referência a dificuldades alimentares evidenciadas cedo. Era um bebé que mamava com dificuldade, que não pegava bem no peito da mãe e que tinha vómitos esporádicos. Não teve uma boa progressão estaturponderal. Segundo a mãe não mexia bem os braços.

Os parâmetros do desenvolvimento evidenciavam um atraso precoce: sorri aos 5 meses, emite sons aos 7 meses, segura a cabeça aos 9 meses, diz palavras soltas aos

Entregue para publicação em 17/06/96.

Aceite para publicação em 01/04/97.

3 anos. Pelos 7 anos senta-se sem apoio e rasteja. Nunca andou sem apoio. As avaliações feitas ao ano e aos dois anos de idade mostraram um atraso respectivamente de 7 e 16 meses relativamente à idade cronológica.

Esta criança foi observada e seguida em múltiplas consultas onde foram pedidos vários exames complementares e onde inúmeros especialistas intervieram.

Pelos 3 anos de idade é feito um diagnóstico de paralisia cerebral e nessa altura a criança é descrita como hipotónica com cabelos de implantação baixa, com epicantero e com um estrabismo convergente. Por esta idade tem uma crise convulsiva febril, lateralizada à esquerda.

Aos 11 anos é internada por um quadro mal compreendido, de febre elevada, prostração, vômitos, que progride para um coma superficial. É interpretado como um quadro de encefalite apesar do exame citoquímico do líquido cefaloraquidiano ser normal. Após 4-5 dias a doente voltou ao estado primitivo. Foi durante este episódio que foi por nós observada pela primeira vez verificando que a criança apresentava um contacto visual mantido, percebia ordens simples, podendo-se deslocar apoiada. Era evidente a atrofia peroneal com abolição dos reflexos osteo-tendinosos.

Aos 12 anos tem novo episódio acompanhado por febre que a leva a um outro hospital.

Actualmente é uma jovem com um facies peculiar mas não dismórfico (Fig. 1), de boca grande e rasgada e que se distingue bem dos outros elementos da família.



FIG. 1 – A boca grande e rasgada é habitual nestes doentes.

Tem um comportamento social aceitável, exprime-se por algumas palavras que a mãe compreende bem e globalmente é dócil tornando-se uma companhia simpática, integrando-se em pequenas tarefas.

Tem uma má coordenação motora e não se desloca autonomamente. A marcha sustida é atáxica. Tem uma atrofia peroneal (Fig. 2) com reflexos rotulianos e aqui-
lianos abolidos. Não tem síndrome piramidal.



FIG. 2 – A atrofia peroneal evidencia-se no fim da 1.ª década.

Os mamilos são invertidos.

Apresenta uma distribuição anormal da gordura com deposição na região glútea de «almofadas» de gordura (Fig. 3). Para além disso tem estrias lipodistróficas em ambas as coxas e uma adiposidade abdominal exagerada.

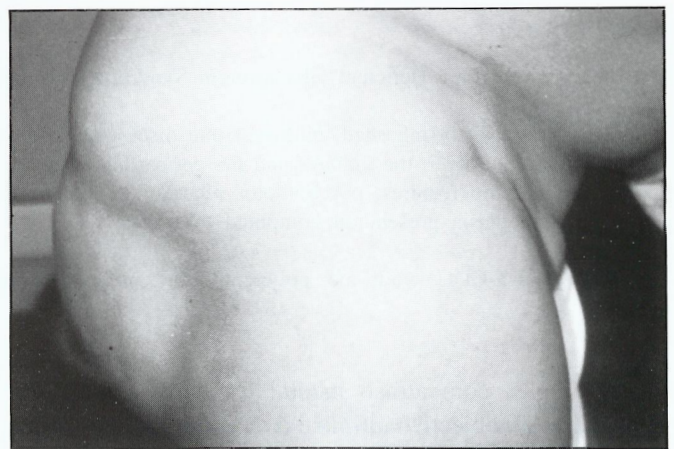


FIG. 3 – Deposição anormal de gordura na região glútea.

A pele tem actualmente uma textura normal mas, segundo a mãe, teria sido espessada nos primeiros anos de vida. Não existe qualquer referência a estes aspectos nas observações médicas anteriores.

A avaliação complementar foi extensa e proporcional à duração das investigações feitas até ao momento e à diversidade de consultas em que foi estudada. Foram normais os seguintes exames: glicémia, ionograma, calcémia, fosforémia, lipidograma, proteinograma, fosfatase alcalina, transaminases, cromatografia dos aminoácidos e ácidos orgânicos, radiografia do esqueleto, doseamento dos factores IX, XI e da proteína C da coagulação.

Foi negativa a pesquisa de mucopolissacáridos na urina. A biópsia muscular foi normal. Realizou cariotipo que foi também normal.

O EEG realizado aos 6 meses foi normal, revelava aos 4 anos uma actividade lenta delta polimorfa à esquerda (aquando da constituição da lesão esquerda isquémica) e durante o episódio febril com o doente extremamente sonolenta o traçado electroencefalográfico era extremamente lento com a inscrição de ondas lentas, amplas de predomínio temporal direito (Fig. 4).



FIG. 4 – EEG: Lentificação global mais acentuada à direita.

O EMG aos 2 anos foi normal mas mostrou uma diminuição moderada da velocidade de condução sensitiva e motora (nervo popliteu externo: 37.5 m/seg; nervo safeno externo 30 m/seg) no exame realizado aos 14 anos.

O exame oftalmológico foi realizado de forma repetida e para além dum estrabismo convergente alternante, não mostrou alterações morfológicas do fundo do olho. Ao contrário, o ERG feito aos 14 anos mostrou um attingimento do epitélio retiniano.

O perfil endocrinológico revela um hipogonadismo hipergonadotrófico com importante elevação das hormonas foliculo-estimulante (73 mUI/mL) e luteotrófica (23 mUI/mL).

À ecografia o útero apresenta dimensões muito diminutas e as estruturas anexiais são de difícil visualização.

A ecografia renal é normal não havendo evidência de quistos corticais ou subcorticais.

A tomografia computadorizada cerebral (TAC) e a ressonância magnética (RM) mostraram uma hipoplasia cerebelosa major (do vermis e dos hemisférios cerebelosos) (Fig. 5); para além disso na ressonância magnética evidencia-se na região parieto-occipital esquerda uma evidente anomalia de sinal (hipodensidade em T1 e hiperintensidade de sinal em T2) (Fig. 6) por provável acidente isquémico originado durante um dos episódios de alteração da consciência desencadeados pela febre.

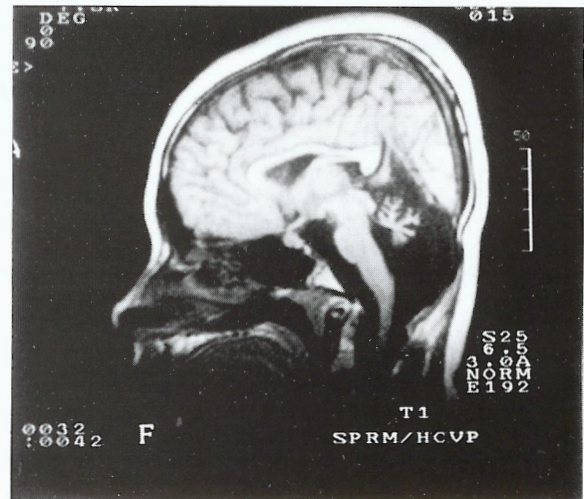


FIG. 5 – A RM é o melhor meio de evidenciar a hipoplasia do cerebello.

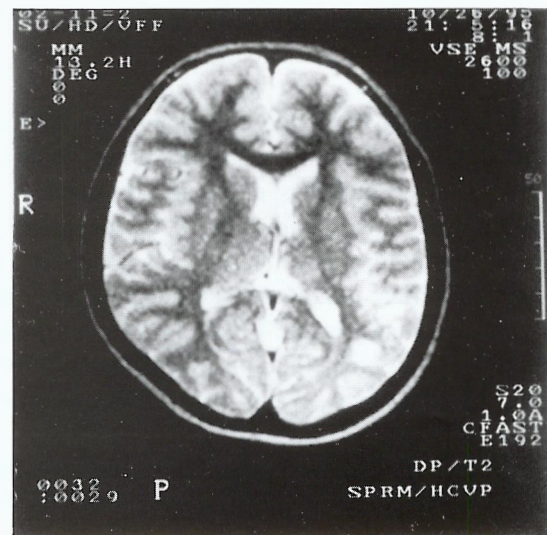


FIG. 6 – RM: Hiperintensidade em T2 por provável acidente isquémico.

Perante a suspeita clínica de CDG Síndrome enviámos soro para o Laboratório do Pr. Jaeken em Louvain (Bélgica) para estudo densitométrico das sialotransferinas.

A percentagem de asialotransferrina era de 1.8% (N de 0-1.2) e a disialotransferrina era de 17.9 (N de 0-7.8).

Este perfil adapta-se ao diagnóstico de **CDG Síndrome de tipo I**.

Discussão

Desde o primeiro doente descrito em 1980 por Jaeken⁽³⁾, as publicações sobre a CDG síndrome têm-se multiplicado permitindo definir com precisão o quadro clínico evolutivo desta síndrome, nomeadamente no seu tipo I.

QUADRO I
Frequência das Manifestações Clínicas

		NOSSA DOENTE
100%	atraso psicomotor	+
	atraso mental	+
	estrabismo	+
	an. esqueléticas	-
	hipogonadismo	+
76 a 100%	hipotonia	+
	hipoplasia cerebelar	+
	neuropatia periférica	+
	disfunção hepática	-
	dg. retiniana	+
	má progressão ponderal	+
30-76%	alt. lipodistróficas	+
	epilepsia	-
	episódios coma/AVC	+
	derrame pericárdico	-

O quadro clínico varia consoante o estadio da doença⁽⁴⁻⁶⁾. O atraso psicomotor, o estrabismo, o hipogonadismo feminino foram encontrados em todos os doentes. Em percentagens que variam entre 76 e 100% dos doentes foi encontrado uma hipoplasia cerebelosa e ataxia, uma neuropatia periférica, uma disfunção hepática, uma degenerescência retiniana. Em 85% dos doentes é salientada uma má progressão ponderal, em 42 a 79% são referidas alterações lipodistróficas, e em 49 a 56% episódios de coma.

Como se vê no Quadro I, a nossa doente apresenta a maioria das manifestações clínicas descritas nos 41 doentes com esta síndrome e pode assim considerar-se um caso típico de doença.

Estádios Clínicos

O quadro clínico evolui do período neonatal até à idade adulta por estádios cujas características passamos a apresentar.

O **período neonatal** destes doentes pode ser atribuído. A gravidez e o parto decorrem habitualmente sem problemas. Pode já ser visível a pele rugosa e espessada «peau d'orange» e podem sobrevir episódios de insuficiência cardíaca num quadro de hipotonia e fadiga generalizada que obrigam ao internamento do bebé num serviço de reanimação neonatal. O peso ao nascer é adequado à idade de gestação. A nossa doente não teve qualquer incidente durante o primeiro mês mas desde cedo, como vimos, a mãe ficou alertada para pequenos problemas.

Estadio I: até aos 3 anos de idade

Os sintomas predominantes são a má progressão estaturoponderal, a hipotonia, e o atraso no desenvolvimento intelectual. Os sintomas gastrintestinais podem ser muito marcantes. As dificuldades alimentares agravadas pela diarreia levam ao atraso do crescimento estaturoponderal. Não há evidência de má absorção, a função pancreática é normal e a biópsia intestinal pode mostrar acumulação de gordura na mucosa. O estrabismo é precoce. Podem acontecer episódios mortais de insuficiência hepática ou cardíaca (com derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco). As transaminases estão frequentemente elevadas mesmo sem aparente doença hepática ou só com discreta hepatomegália.

São já evidentes neste estágio as deposições de gordura na região glútea assim como a constatação de uma pele espessada que existe nas coxas e também na região glútea. As manchas lipodistróficas nos membros inferiores estão frequentemente presentes. As dismorfias faciais são mínimas mas suficientemente marcantes para que os doentes tenham entre si um «ar de família».

Os mamilos estão invertidos frequentemente.

O atraso de desenvolvimento psicomotor é evidente desde cedo, habitualmente desde os 3-5 meses de idade e uma síndrome cerebelosa é manifestada também cedo com sinais de desequilíbrio desde os 7-8 meses de idade. Há uma lentificação na velocidade do crescimento do comprimento (<P3 aos 3 anos) e do peso. A neuropatia periférica é evidenciada inicialmente pela diminuição dos reflexos e depois pela sua abolição, o que se verifica pelos 2-3 anos de idade⁽⁷⁾ ou mesmo anteriormente⁽⁸⁾. Existe uma atrofia progressiva da massa peroneal.

O perímetro cefálico está dentro dos valores normais ou existe uma microcefalia adquirida.

Há um atraso tanto na motricidade grosseira como na motricidade fina. O sentar é habitualmente atingido após os 2 anos de idade. A autonomia no andar pode nunca ser atingida.

Os parâmetros do desenvolvimento avaliados ao ano equivalem aos encontrados numa criança de 4-5 meses.

Ao contrário do que se verifica na nossa criança, a maioria dos doentes apresenta proteinúria secundária à presença de quistos renais corticais^(9, 10).

Estadio II: dos 3 aos 10 anos

Esta é, digamos, a fase da consolidação da doença e onde predominam o atraso psicomotor, o atraso intelectual e os sinais motores (ataxia, desequilíbrio, movimentos anormais).

É nesta faixa etária (na maioria após os 4-5 anos)⁽¹¹⁾ que surgem com frequência os episódios «coma like»

habitualmente desencadeados pela febre ou por qualquer infecção. Estes episódios são caracterizados por perda de consistência progressiva por vezes acompanhados de convulsões (50% dos casos) ⁽¹¹⁾. Podem verificar-se verdadeiros acidentes vasculares isquémicos ⁽¹²⁾, acompanhados de sinais deficitários, afasia ou de perda de visão. Na maioria dos doentes a recuperação faz-se ao fim de horas ou dias e é total. Estes episódios são recorrentes e não há evidência laboratorial da sua etiopatogenia, nomeadamente não há hipoglicémia, disfunção hepática ou hiperamoniémia. Pensa-se que haja uma alteração metabólica cerebral relacionada com o défice generalizado das glicoproteínas.

O QI está habitualmente situado entre 50-60. Nesta primeira década os doentes vão adquirindo uma linguagem pobre mas que permite muitas vezes por palavras soltas comunicar com os familiares. São autónomos no comer e nas actividades fisiológicas correntes.

Após os 8 anos torna-se patente a retinopatia pigmentar inicialmente evidenciada unicamente no ERG e depois traduzida por dificuldade de adaptação à visão em ambiente escuro e por diminuição do campo visual.

Estadio III: entre os 10 e 20 anos

Esta é a fase da estabilidade durante a qual os doentes comunicam de forma aceitável, apesar da linguagem simplificada. Compreendem e fazem-se compreender pelos familiares. É descrito um comportamento extrovertido e um «ar feliz» que tornam estes doentes fáceis de cuidar. Algumas crianças são capazes de escrever letras ou ler pequenos textos. O QI mantém-se estável quando medido entre os 9 e 25 anos ⁽⁸⁾, não havendo nunca referência a deterioração intelectual.

A neuropatia com atrofia neuropática peroneal é manifesta.

A deposição da gordura e as faixas lipodistróficas tendem a desaparecer.

No sexo feminino existe habitualmente um hipogonadismo com ou sem hipergonadotropismo e essas crianças não adquirem caracteres sexuais secundários ⁽⁶⁾. Os ovários podem não ser identificados pela ecografia ⁽¹³⁾ como se verificou na nossa doente. No sexo masculino, 2/3 dos rapazes têm uma puberdade normal com aquisição dos caracteres sexuais secundários e em 1/3 existe um hipogonadotropismo com atrofia testicular ⁽⁸⁾.

São descritas alterações esqueléticas como cifose, escoliose ou um tórax em quilha.

Após os 14 anos não foram descritos episódios de «coma-like», acidentes isquémicos ou insuficiência de órgãos, nomeadamente insuficiência hepática ^(14, 15) nem novos episódios convulsivos.

A maioria dos doentes não adquirem a marcha deslocando-se em cadeira de rodas.

Estadio IV: idade adulta

Há ainda um conhecimento imperfeito sobre a globalidade dos sinais/sintomas nos doentes de idade adulta.

Parece haver um envelhecimento prematuro e uma estabilização do quadro clínico anteriormente exposto tanto no que diz respeito à síndrome neurológica quanto ao desenvolvimento e relacionamento social. São adultos habitualmente de baixa estatura.

Os exames neuroradiológicos e neurofisiológicos são úteis ao diagnóstico. A TAC e a RM mostram uma atrofia intra-tentorial com hipoplasia cerebelosa (vermis e hemisférios) e atrofia ponto-cerebelosa. Apesar das alterações serem predominantemente infra-tentoriais, em 30% dos casos pode haver uma atrofia cortical ⁽⁷⁾. No entanto 50% dos doentes apresentados por Kristiansson et al ⁽¹⁴⁾ tinham um cerebelo de volume normal. São ainda descritas anomalias do sinal na RM devidas a AVC ou instaladas durante os episódios «coma-like» como o que aconteceu provavelmente com a nossa doente.

O estudo da velocidade de condução nervosa mostra uma lentificação progressiva a partir dos 2 anos que se explica pelo atingimento da bainha de mielina. Pode haver secundariamente uma axonopatia.

O EEG pode ser normal ou mostrar anomalias lentas focais durante os episódios «coma-like» em que se podem constituir focos isquémicos como na nossa doente ⁽⁷⁾.

O ERG mostra um atingimento do epitélio pigmentar com redução progressiva da amplitude da onda b e aumento da relação onda a / onda b. Estas alterações são habitualmente o primeiro sinal de retinopatia ^(16, 17).

Como vimos a «CDG síndrome» é uma doença multissistémica em que o sistema nervoso é o órgão principalmente atingido. Outros órgãos como o fígado, o rim, as gonadas, o tecido subcutâneo, o esqueleto e o pericárdio são também variavelmente atingidos.

Esta síndrome constitui uma doença do metabolismo glicoproteico em que estão alteradas as fracções glucídicas de múltiplas glicoproteínas. O defeito primitivo que leva a essas alterações continua por elucidar.

O diagnóstico é feito pela análise qualitativa da transferrina que no indivíduo normal se encontra predominantemente na forma tetrasialotransferrina e que no doente com esta síndrome se encontra na forma asialo ou disialotransferrina ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Apesar desta anomalia não há défice na função da transferrina, assim como não o há nas outras glicoproteínas alteradas (α 1 antitripsina, ceruloplasmina, várias fracções do complemento). Existe muitas vezes défice dos factores IX e XI da coagulação

assim como da proteína C e S e da antritrombina III (20-21).

Sabe-se que a «CDG síndrome» é transmitida de forma autossômica recessiva e que a sua prevalência é de um caso em 40 a 60.000 indivíduos (semelhante à da Leucodistrofia Metacromática (22)). Martin et al sugerem que a localização do gene está no cromossoma 16 (23). O diagnóstico pré-natal não é por este método possível já que a análise da transferrina feita a partir de sangue fetal poderia ser normal no indivíduo atingido por esta doença (24) não constituindo pois um método seguro. Ao contrário, o doseamento da fosfomanomutase poderá vir a permitir o diagnóstico pré-natal por ter expressão nos amniócitos (25).

Conclusão

A CDG síndrome (Carbohydrate Deficient Glycoprotein Syndrom) é uma doença rara cujo diagnóstico é possível pelo estudo das transferrinas. O quadro clínico deve ser conhecido por pediatras, neurologistas e médicos de clínica geral e sendo este o primeiro caso discutido entre nós, vários outros doentes em Portugal provavelmente continuam por diagnosticar. Parece-nos importante reter como elementos chave para um diagnóstico a presença de atraso intelectual moderado, uma adiposidade exagerada e com disposição anormal, a presença de mamilos invertidos, uma neuropatia periférica e sinais radiológicos de atrofia cerebelosa.

O diagnóstico tem repercussões imediatas no aconselhamento genético e as investigações mais recentes fazem prever que a breve prazo o diagnóstico pré-natal é possível.

BIBLIOGRAFIA

Já com este artigo no prelo confirmou-se na nossa doente uma mutação no gene da fosfomanomutase PMM2 no cromossoma 16.

- Hagberg B, Hagberg G, Lewerth A et al. Mild mental retardation in Swedish school children II. Etiologic and pathogenic aspects. *Acta Paediatr Scand* 1991; 70: 445-62.
- Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation: a Swedish survey. *Brain Development* 1987; 5: 441-9.
- Jaeken J, Vandershueren-Todevveyck M, Casaer P et al. Familiar 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.
- Kaeken J, Eggermont E, Stibler H. An aparent homozygous X-linked disorder with carbohydrate-deficient serum glycoproteins. *Lancet* 1987; 2: 1938.
- Peterson MB, Broström K, Stiber H, Skovby F. Early manifestations of the carbohydrate deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 66-70.
- Stiber H, Hagberg B, Blennow G. The adult patient with the carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome. A new metabolic disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 85(S138): 55.
- Blennow G, Jaeken J, Wiklund LM. Neurological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991; Suppl 375: 14-20.
- Jaeken J, Hagberg B, Stromme P. Clinical presentation and natural course of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991; Suppl 375: 6-13.
- Yamashita K, Ideo H, Ohkura H et al. Sugar chains of serum transferrin from patients with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome. *J Biol Chem* 1993; 268: 5783-9.
- Jaeken J, Stibler H. A newly recognized inherited neurological disease carbohydrate-deficient secretory glycoproteins. In: Wetterberg L, ed-Genetics of neuropsychiatric diseases. Wennergren International Symposium Series. London: Macmillan Press, 1989; 5: 69-80.
- Hagberg B, Blennow G, Kristiansson B et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: Peculiar group of new disorders. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 255-62.
- Stromme P, Machlen J, Strom EH et al. Postmortem findings in two patients with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991; Suppl 375: 55-62.
- Kristiansson B, Stibler H, Wide L. Gonadal function and glycoprotein hormones in the carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome. *Acta Paediatr* 1995; 84: 655-9.
- Kristiansson B, Andersson M, Tonnby B et al. Disialotransferrin developmental deficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1989; 64: 71-6.
- Conradi N, De Vos R, Jaeken J et al. Liver pathology in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1991; S375: 50-4.
- Andreasson S, Blennow G, Ehinger B et al. Full-field electroretinograms in patients with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 83-6.
- Fiumara A, Barone R, Buttitta P et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I: ophthalmic aspects in four Sicilian patients. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 845-6.
- Stibler H, Kaejen J. Carbohydrate-deficient serum transferrin in a new systemic hereditary syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 107-11.
- Wada Y, Nishikawa A, Okamoto N et al. Structure of serum transferrin in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189(2): 832-6.
- Okamoto N, Wada Y, Kobayashi M et al. Decreased blood coagulation activities in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Unherit Metab Dis* 1993; 16(2): 435-40.
- Van-Geet C, Jaeken J. A unique pattern of coagulation abnormalities in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Pediatr Res* 1993; 33(5): 540-1.
- Gutavson K-H, Hargberg B. The incidence and genetics of metachromatic leucodystrophy in Norther Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 585-90.
- Martinsson T, Bjursell C, Stiber H et al. Linkage of a locus for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (CDG1) to chromosome 16p, and linkage disequilibrium to microsatellite marker D16S406. *Hum Mol Genet* 1994; 3(11): 2037-42.
- Clayton P, Winchester B D, Tomaso E, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: normal glycosylation in the fetus. *Lancet* 1993; 341: 956.
- Schaftingen EV, Laeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS* 1995; 377: 318-320.

Correspondência: António Levy Gomes
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Lisboa