

Trastornos de la glicosilación

Ponentes: *Dra. Celia Pérez-Cerdá, Dra. Marisa Girós, Dra. Mercedes Serrano, Dra. Belén Pérez Dueñas*

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los defectos congénitos de glicosilación

C. Pérez-Cerdá¹, M.^aL. Girós², M. Serrano³, B. Pérez Dueñas³, M.^aJ. Ecay¹, C. Medrano¹, L. Gort², B. Pérez González¹

¹Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Centro de Biología Molecular-SO. Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras-U746. IdiPAZ. Madrid. ²Secció dels Errors Congènits del Metabolisme-IBC. Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras-U737. IDIBAPS. Barcelona. ³Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras-U703. Barcelona

Introducción

Los defectos congénitos de glicosilación (CDG) son un gran grupo de enfermedades genéticas causadas por defectos en la síntesis de los glicanos (cadenas de azúcares u oligosacáridos) y en su unión a glicoconjugados (proteínas y lípidos)¹. Las cadenas de azúcares se sintetizan y añaden a proteínas y lípidos a través de diferentes rutas de glicosilación en las que se han descrito más de 70 diferentes defectos genéticos en humanos, muchos de los cuales se expresan fenotípicamente con afectación multiorgánica y especialmente con implicación del sistema nervioso central². La mayoría de estas enfermedades se han caracterizado en los últimos 15 años y las nuevas técnicas diagnósticas que permiten la secuenciación masiva están contribuyendo al descubrimiento de nuevos defectos genéticos implicados en la glicosilación.

La glicosilación es el más importante y complejo proceso de modificación co- y post-traduccional, en el que se calcula que están implicados el 1-2% de los genes humanos³. Tiene lugar en tres compartimentos celulares (citósol, retículo endoplasmático [RE] y aparato de Golgi) a través de ocho diferentes rutas; entre ellas, las mejor caracterizadas y en las que hay más defectos genéticos conocidos son las rutas de N- y O-glicosilación de proteínas. La N-glicosilación de proteínas implica la síntesis de un oligosacárido precursor unido a una molécula de dolicofosfato (dol-P), la transferencia en bloque de este oligosacárido al nitrógeno (N) de un residuo asparagina del sitio consenso de glicosilación (asn-X-Ser/thr) de la proteína en el

RE, y finalmente el procesamiento del oligosacárido por eliminación y adición de diferentes azúcares para dar lugar a glicanos más complejos y especializados en el RE y el Golgi (figura 1, adaptada de Ferreina et al.⁴). La O-glicosilación de proteínas es un proceso más diverso que da lugar a estructuras de oligosacáridos muy ramificadas que se clasifican en función de cuál sea el primer azúcar unido al oxígeno (O) del grupo hidroxilo de uno de los residuos serina o treonina de la proteína. En este caso todo el proceso tiene lugar en el Golgi. Ejemplos de O-glicanos son los O-N-acetilglucosaminilglicanos (tipo mucina), los O-xilosilglicanos (glucosaminoglicanos), los O-manosilglicanos y los O-fucosilglicanos.

La glicosilación requiere la síntesis del transportador dol-P, de los nucleótido-azúcares y dolicol-P-azúcares como donadores de azúcares en citósol y RE respectivamente, y de numerosas enzimas (glicosiltransferasas, glicosidasas, transportadores de azúcares). También está implicado el tráfico vesicular entre RE y Golgi, y otras proteínas de mantenimiento de la estructura del Golgi y su homeostasis iónica.

En 2011, de acuerdo con el tipo de defecto de glicosilación, se acordó distinguir cuatro categorías⁵: defectos genéticos 1) de la N-glicosilación de proteínas; 2) de la O-glicosilación de proteínas; 3) de la glicosilación de lípidos y del anclaje del glicosilfosfatidilinositol (GPI), y 4) que afectan a varias rutas de glicosilación simultáneamente. Por ejemplo, una deficiencia en la biosíntesis de la dol-P-manosa afecta a la síntesis de N-glicoproteínas, de O-manosilproteínas y del GPI. La complejidad de la síntesis de los glicoconjugados y

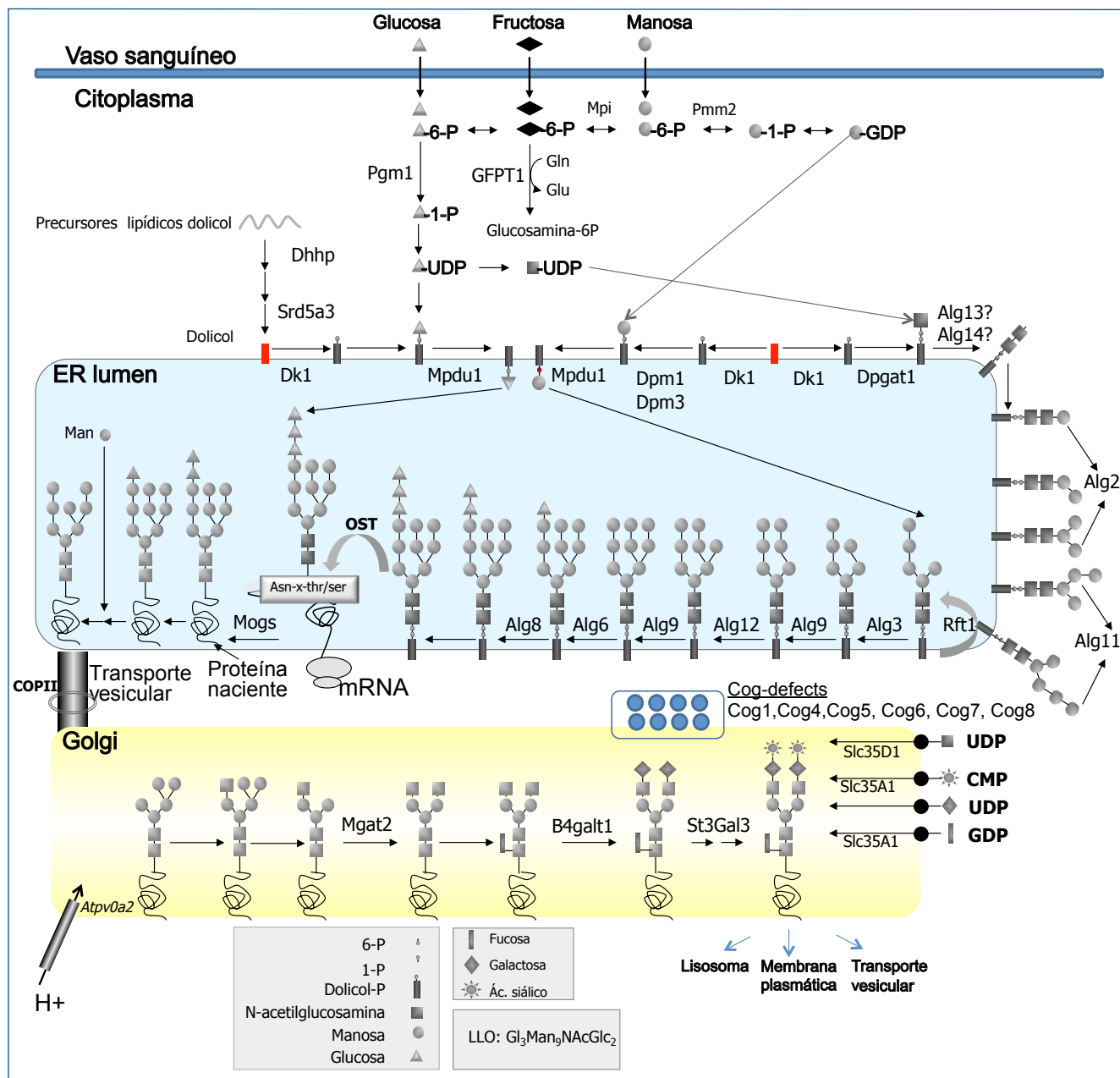


Figura 1. Esquema de la biosíntesis de glicoproteínas. Los monosacáridos son activados a nucleótidos-azúcar para transferirse al dolicol-P hasta la formación del dol-PP-NACGlc2Man5, que entra al retículo endoplasmático ayudado por una flipasa y se completa en su forma madura dol-PP-NACGlc2Man9Glc3 mediante la adición de dol-P-Man y dol-P-Glc. A continuación, este oligosacárido precursor maduro se transfiere a la asparragina de la proteína naciente mediante la oligosacaryltransferasa. Finalmente, el oligosacárido, una vez transferido a la proteína naciente, es procesado con la adición y la eliminación de monosacáridos para dar lugar a una gran variedad de estructuras. Se indican las deficiencias enzimáticas que causan los defectos congénitos de glicosilación conocidos

la ubicuidad del proceso explican la gran diversidad fenotípica y dificultad diagnóstica de este grupo de enfermedades.

Tipos de defectos congénitos de la N-glicosilación de proteínas

En la tabla 1 se enumeran las diferentes enfermedades causadas por un defecto genético en la N-glicosilación, de for-

ma aislada o en combinación con alteraciones en la O-glicosilación de proteínas, ordenadas según el tipo de metabolismo implicado: defectos en la biosíntesis de 1) los nucleótido-azúcares, 2) el transportador dol-P, 3) el oligosacárido precursor estándar $Glc_3Man_9NAcGlc_2$, 4) el complejo oligosacaryltransferasa (OST); defectos en 5) el procesamiento del oligosacárido o glicano ya unido a la proteína, 6) la síntesis y utilización de la dolicol-fosfomanosa (dol-P-manosa) que afecta a varias rutas de glicosilación, 7) los transportadores

TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
Defectos en la biosíntesis de los nucleótidos-azúcares			
(ref. 56) PMM2-CDG/ #212065 16p132	Fosfomanomutasa	>800/(ref. 57) Hipoplasia/atrofia y síndrome cerebeloso, hipotonía, retraso psicomotor variable, estrabismo, <i>nistagmus</i> , retinopatía, coagulopatía, episodios <i>stroke-like</i> , neuropatía periférica	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 58) MPI-CDG/#602579 15q24.1	Fosfomanoisomerasa	>25/Hipoglucemia, hiperinsulinismo, vómitos y enteropatía pierde-proteínas, fibrosis hepática y coagulopatía	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 59) PGM1-CDG/ #614921 1p31.3	Fosfoglucomutasa 1	>12/(ref. 60) Miopatía, retraso de crecimiento, secuencia Pierre Robin, cardiomiopatía dilatada, hepatopatía	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 61) PGM3-CDG/ #615816 6q141-q14.2	Fosfoglucomutasa 3	>20/Inmunodeficiencia, fallo de medro y retraso de crecimiento, retraso mental, displasia esquelética	No reportado perfil de Tf en suero Hiper-IgE
(ref. 62) GNE-CDG/# 600737; #605820; #269921 9p13.3	UDP-N-acetilglucosamina epimerasa/ N-acetilmanosamina cinasa	>200/Miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión. Síndrome de Nonaka	No reportado perfil de Tf en suero Sialuria
(ref. 63) GFPT1-CDG/ #610542 2p13.3	Glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa	>40/Síndrome miasténico congénito	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 64) GMPPA-CDG/ #615510 2q35	GDP-manosa pirofosforilasa, subunidad A	13/Retraso mental, insuficiencia adrenal, síntomas autonómicos, alacrimia y acalasia	Perfil de Tf no reportado en suero
(ref. 65) GMPPB-CDG/ #615350 3p21.31	GDP-manosa pirofosforilasa subunidad B	>8/Debilidad o distrofia muscular, retraso mental variable, microcefalia, epilepsia, cataratas, hipoplasia pontocerebelosa	Perfil de Tf no reportado en suero
Defectos en la biosíntesis del transportador dolicol-P			
(ref. 66) DHDDS-CDG/ #613861 1p36.11	Dehidrodolicol di-P sintasa	>20/Retinitis pigmentosa autosómica recesiva en judíos askenazíes	Perfil de Tf normal en suero Aumento de dolicol-18 (D18) en plasma y orina
(ref. 67) SRD5A3-CDG/ #612379 4q12	Esteroido 5-alfa-reductasa tipo 3	1 >10/Retraso psicomotor, hipoplasia del vermis cerebeloso, malformaciones oculares con hipoplasia del nervio óptico, cataratas, coloboma, ictiosis, coagulopatía y hepatopatía	Perfil de Tf tipo 1 en suero Aumento de poliprenoles en suero
(ref. 68) DOLK-CDG/ #610768 9q34.11	Dolicol cinasa	15/Hipotonía muscular, cardiomiopatía dilatada, infecciones, hiperqueratosis, microcefalia progresiva, síndrome de West	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 69) NUS1-CDG/ *(¿#?)610463 6q22.1	Nogo-B-receptor	1/Escoliosis, epilepsia severa, hipotonía muscular, microcefalia, alteraciones visuales, retraso mental	Perfil de Tf no reportado en suero Aumento de dolicol-18 (D18) en plasma
Defectos en la biosíntesis del oligosacárico estándar: Glc3Man9NAcGlc2			
(ref. 70) DPAGT1-CDG/ #608093 11q23.3	GlcNAc transferasa 1 (GPT)	>15/(ref. 71) Retraso psicomotor severo, hipotonía, epilepsia refractaria, microcefalia, hipocinesia fetal y artrogriposis, dismorfias. Síndrome miasteniforme	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 72) RFT1-CDG/ #612015 3p21.1	Flipasa	6/Retraso mental, hipotonía, microcefalia, epilepsia refractaria, sordera neurosensorial, problemas visuales, dismorfias, trombosis venosa	Perfil de Tf tipo 1 en suero

(Continúa)

TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
Defectos en la biosíntesis del oligosacárido estándar: Glc3Man9NAcGlc2			
(ref. 73) ALG1-CDG/ #608540 16p13.3	Manosiltransferasa 1	14/Retraso mental, hipotonía, epilepsia precoz, enteropatía, ascitis, hidropesía fetal no inmune, severa afectación multiorgánica (renal, coagulación, cardiomiopatía, etc.), inmunodeficiencia	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 74) ALG2-CDG/ #607906 9q22.33	Manosiltransferasa 2	1/Retraso psicomotor, síndrome miasteniforme congénito, epilepsia (espasmos infantiles), coagulopatía, coloboma del iris y cataratas	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 38) ALG3-CDG/ #601110 3q27.1	Manosiltransferasa 6	11/Retraso psicomotor severo, epilepsia, alteración de la visión, microcefalia, osteopenia	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 75) ALG6-CDG/ #603147 1p31.3	Glucosiltransferasa 1	>40/Retraso psicomotor, ataxia, estrabismo, epilepsia, hipotonía muscular, cardiomiopatía, alteraciones endocrinológicas	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 76) ALG8-CDG/ #608104 11q14.1	Glucosiltransferasa 2	9/Retraso mental variable, hipotonía, hipoplasia cerebelosa, epilepsia, ataxia, rasgos dismórficos, alteración de la coagulación, derrame pericárdico, piel arrugada, hepatopatía, enteropatía	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 77) ALG9-CDG/ #608776 11q23.1	Manosiltransferasa 7	3/Retraso psicomotor, hipotonía, microcefalia, estrabismo, epilepsia, hepatomegalia, derrame pericárdico, quistes renales, fallo de medro	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 78) ALG11-CDG/ #613661 13q14.3	Manosiltransferasa 3	5/Retraso psicomotor severo, epilepsia refractaria, hipotonía, microcefalia y facies dismórfica, estrabismo	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 79) ALG12-CDG/ #607143 22q13.33	Manosiltransferasa 8	11/Retraso psicomotor, microcefalia, hipotonía, displasia esquelética, dismorfias, déficit inmunológico, cardiomiopatía, ceguera y sordera neurosensorial	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 80) ALG13-CDG/ #300884 Xq23	N-acetilglucosaminiltransferasa	4/Retraso mental ligado al cromosoma X, epilepsia refractaria, infecciones, coagulopatía, microcefalia, alteraciones visuales, alteración piramidal y extrapiramidal	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 41) ALG14-CDG/ #616227 1p21.3	N-acetilglucosaminiltransferasa	2/Síndrome miasténico congénito	Perfil de Tf no reportado en suero
Defectos en la biosíntesis del complejo oligosacariltransferasa (OST)			
(ref. 81) TUSC3-CDG/ #611093 8p22	Subunidad de la oligosacariltransferasa	12/Retraso mental no sindrómico	Perfil de Tf no reportado
(ref. 82) DDOST-CDG/ #614507 1p36.12	Dolicol-difosfo-oligosacaril-proteína glicosiltransferasa	1/Retraso psicomotor, hipotonía, estrabismo, diarrea, hepatopatía y coagulopatía, fallo de medro e infecciones	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 83) SSR4-CDG/ #300934 Xq28	Subunidad del complejo TRAP	1/Retraso mental ligado al cromosoma X, microcefalia, reflujo gastroesofágico y convulsiones	Perfil de Tf tipo 1 leve en suero
(ref. 84) STT3A-CDG/ #615596 11q24.2	Subunidad de la oligosacariltransferasa (OST)	2/Retraso en el desarrollo, microcefalia, hipotonía, atrofia cerebelosa, convulsiones refractarias y problemas visuales	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 84) STT3B-CDG/ #615597 3p23	Subunidad de la oligosacariltransferasa (OST)	1/Retraso en el desarrollo, microcefalia, hipotonía, atrofia cerebelosa, convulsiones refractarias y problemas visuales	Perfil de Tf tipo 1 leve en suero
(ref. 85) RPN2-CDG/ *180490 20q11.23	Riboforina II subunidad de la OST	1/Retraso mental, hipotonía, estrabismo y ataxia	Aumento de asialo-Tf en suero

(Continúa)

TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
Defectos en el procesamiento del glicano unido a proteína			
(ref. 86) MOGS-CDG/ #606056 2p13.1	Glucosidasa 1	3/Hipotonía generalizada, hipoventilación, convulsiones, hepatomegalia, inmunodeficiencia, dismorfias, genitales hipoplásicos, deterioro progresivo	Perfil de Tf no reportado en suero Presencia de tetrasacárido en orina
(ref. 87) MAN1B1-CDG/ #614202 9q34.3	Manosidasa 1	>15/Retraso mental no sindrómico, predominio del lenguaje, macrocefalia, obesidad	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 88) MGAT2-CDG/ #212066 14q21.3	N-acetilglucosaminiltransferasa 2	9/Retraso mental y de crecimiento, convulsiones, dismorfias faciales, alteración plaquetaria	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 89) B4GALT1-CDG/ #607091 9p21.1	Galactosiltransferasa 1	2/Retraso mental leve, hidrocefalia, Dandy-Walker, miopatía (↑ CKs), síndrome colestático, coagulopatía, hepatopatía	Perfil de Tf tipo 2 en suero
(ref. 90) ST3GAL3-CDG/ #611090; #615006 1p34.1	Sialiltransferasa 6	>12/Retraso mental, epilepsia severa (espasmos infantiles). Síndrome de West	Perfil de Tf no reportado
Defectos que afectan a la síntesis y utilización del dol-P-Man que afectan a varias rutas de glicosilación			
(ref. 91) DPM1-CDG/ #608799 20q13.13	Dol-P-manosa sintasa. Subunidad 1	6/(ref. 92) Retraso mental, ataxia, epilepsia, microcefalia, neuropatía periférica, dismorfias y distrofia muscular	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 93) DPM2-CDG/ #615042 9q34.11	Dol-P-manosa sintasa. Subunidad 2	3/Fallo de medro, retraso psicomotor, microcefalia, epilepsia refractaria, distrofia muscular (↑ CKs) e hipotonía, hepatopatía, osteopenia	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 94) DPM3-CDG/ #612937 1q22	Dol-P-manosa sintasa. Subunidad 3	1/Miopatía esquelética, cardiomiopatía dilatada, episodios <i>stroke-like</i>	Perfil de Tf tipo 1 en suero
(ref. 95) MPDU1-CDG/ #609180 17p13.1	Utilización de dol-P-Man	5/Retraso psicomotor severo, epilepsia a veces refractaria, ataxia, eritrodermia, ictiosis, enanismo, colesterol bajo, amaurosis, atrofia cerebral	Perfil de Tf tipo 1 en suero
Defectos de transportadores de nucleótido-azúcares			
(ref. 96) SLC35C1-CDG/ #266265 11p11.2	Transportador de GDP-fucosa	9/Retraso mental severo, fallo de medro, microcefalia, dismorfias, infecciones, leucocitosis	Perfil de Tf y ApoC3 en suero normales Grupo sanguíneo Bombay
(ref. 97) SLC35A1-CDG/ #603585 6q15	Transportador de CMP-siálico	2/Retraso mental, convulsiones, ataxia, macrotrombocitopenia, alteraciones cardíacas y renales, neutropenia, inmunodeficiencia	Perfil de Tf normal
(ref. 98) SLC35D1-CDG/ #269250 1p31.3	Transportador de UDP-glucurónico/ N-acetilgalactosamina	18/Displasia Schneckbecken (displasia espondilodisplásica severa y letal)	Perfil de Tf no reportado
(ref. 99) SLC35A2-CDG/ #300896 Xp11.23	Transportador de UDP-galactosa	6/Encefalopatía epiléptica ligada al X. Síndrome de Otahara	Perfil de Tf tipo 2 en suero que se normaliza con la edad
Defectos de proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del Golgi y transporte vesicular de proteínas e iones			
(ref. 100) COG1-CDG/ #611209 17q25.1	Subunidad 1 del complejo COG	3/Displasia costovertebral, dismorfias. Hipotonía, fallo de medro, retraso psicomotor moderado, microcefalia progresiva, atrofias cerebral y cerebelosa leves, cardiopatía y hepatomegalia	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 101) COG2-CDG/ #606974 1q42.2	Subunidad 2 del complejo COG	1/Microcefalia adquirida, retraso mental, epilepsia, hipertransaminasemia, niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en sangre	Perfil de Tf tipo 2 en suero

(Continúa)

TABLA 1. ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS (continuación)

Nombre de la enfermedad/#MIM Localización cromosómica	Proteína (o función)	N.º de pacientes descritos/síntomas clínicos	Prueba de laboratorio inicial
<i>Defectos de proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del Golgi y transporte vesicular de proteínas e iones</i>			
(ref. 102) COG4-CDG/ #613489 16q22.1	Subunidad 4 del complejo COG	2/Retraso mental, microcefalia, epilepsia, ataxia, infecciones	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 103) COG5-CDG/ #613612 7q22.3	Subunidad 5 del complejo COG	7/Retraso psicomotor y del crecimiento, dismorfias, microcefalia progresiva, epilepsia, sordera neurosensorial, ceguera cortical, cuadriplejía espástica, vejiga neurógena, ictiosis	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 104) COG6-CDG/ #614576 13q14.11	Subunidad 6 del complejo COG	2/Retraso psicomotor, epilepsia refractaria, dismorfias, microcefalia, cirrosis, infecciones de repetición por inmunodeficiencia y enfermedad inflamatoria intestinal. Hipohidrosis e hipertermia	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 105) COG7-CDG/ #608779 16p12.2	Subunidad 7 del complejo COG	2/Retraso mental, epilepsia, neuropatía periférica, dismorfias, hipotonía, piel arrugada, ictericia, hepatoesplenomegalia, cardiopatía, hipertermia	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 106) COG8-CDG/ #611182 16q22.1	Subunidad 8 del complejo COG	2/Retraso psicomotor severo, ataxia, epilepsia, hipotonía, microcefalia, contracturas, coagulopatía	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 107) ATP6V0A2-CDG/ #219200 13q24.31	Subunidad A2 de la ATPasa del transporte vesicular de H ⁺ en lisosomas	>20/Cutis laxa tipo II	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 108) SEC23B-CDG/ #224100 20p11.23	Subunidad de la proteína COPII, transporte de proteínas de ER a Golgi	>100/Anemia congénita diseritropoyética tipo II o HEMPAS	Perfil de Tf y ApoC3 no reportado
(ref. 109) TMEM165-CDG/ #614727 4q12	Transporte de H ⁺ /calcio en Golgi	5/Retraso psicomotor, sustancia blanca cerebral anormal e hipófisis hipoplásica, dismorfias, obesidad, deficiencia parcial de GH, displasias óseas, coagulopatía	Perfil de Tf tipo 2 y alterado de ApoC3 en suero
(ref. 110) NGLY1-CDG/ #615273 2p24.2	N-glicanasa Defecto congénito de deglicosilación	10/Retraso mental, hipotonía, epilepsia, blefaritis crónica, úlceras corneales, neuropatía periférica con atrofia muscular y movimientos anormales	Perfil de Tf normal Aumento de GAG en orina

de azúcares al Golgi y 8) las diferentes proteínas implicadas en el mantenimiento estructural del aparato de Golgi y el transporte vesicular de proteínas e iones. Se utilizará la nomenclatura consensuada en 2008⁶, en la que cada enfermedad se denomina con el nombre del gen afecto seguido de «CDG»; por ejemplo, el CDG1a (nombre tradicional) con la nueva nomenclatura es PMM2-CDG.

Diagnóstico clínico

PMM2-CDG (CDG1a). Entre los defectos de la N-glicosilación de proteínas, es el que tiene más pacientes descritos en la literatura; y seguramente, incluso siendo así, es una enfermedad infradiagnosticada^{7,8}. Supone cerca del 80% de los pacientes con trastornos de la N-glicosilación.

El sistema nervioso central (principalmente el cerebelo) y el sistema nervioso periférico están alterados de forma predominante; pero además hay una implicación multisistémica, con afectación de la función hepatointestinal, coagulación con posibilidad de episodios *stroke-like*, y alteración endocrinológica y oftalmológica. Existe una gran variabili-

dad clínica, habiéndose descrito pacientes con clínica muy severa y fallecimiento en los primeros meses de vida y otros con fenotipos clínicos muy leves.

En el **fenotipo clásico** se encuentran, ya en los primeros meses de vida, signos como fallo de medro, hipotonía, retraso en la adquisición de los hitos y trastornos en la motilidad ocular, junto con otros rasgos característicos como las mamilas invertidas, la presencia de lipodistrofia y una facies peculiar con ojos rasgados y pómulos marcados que se acentúa con la edad. Más adelante se puede hacer más evidente el riesgo de infecciones (siendo ésta una de las primeras causas de mortalidad en los primeros años), la hepatopatía con fenómenos trombóticos o de hemorragia, la enteropatía y el trastorno en el ritmo intestinal, y otros rasgos de la afectación cerebelosa (ataxia, dismetría, *nistagmus* ocular...), la afectación cognitiva y la afectación del sistema nervioso periférico. La epilepsia, en caso de presentarse, no suele ser refractaria. La afectación ocular, además del estrabismo y el *nistagmus*, que son muy frecuentes, puede incluir una retinopatía pigmentaria que no suele ser frecuente en la primera década, sino más adelante, aunque hay pacientes descritos desde los 2 años. La afectación en-

doocrinológica puede ser más evidente desde el punto de vista del laboratorio, siendo frecuente una TSH elevada sin significación clínica. Durante la pubertad, predominantemente en mujeres, puede presentarse un hipogonadismo hipogonadotropo⁹.

A continuación se señalan algunas de las características o signos guía que pueden ayudar a orientar al clínico en el proceso diagnóstico de **cualquier tipo de CDG** (tabla 1), que pueden presentarse, en general, con manifestaciones clínicas en todos los órganos y sistemas, siendo la afectación neurológica la que está presente en la mayoría de ellos¹⁰:

- 1. Según el tipo de herencia.** Ante la sospecha de una enfermedad ligada al cromosoma X, existen varios defectos descritos: ALG13-CDG, MAGT1-CDG, SSR4-CDG y SLC35A2-CDG. El resto de defectos genéticos se manifiestan con una herencia autosómica recesiva.
- 2. Déficit cognitivo¹¹.** El déficit cognitivo es una manifestación frecuente en la mayoría de los cuadros clínicos, siendo especialmente relevante por su gravedad en ALG3-CDG, ALG2-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ST3GAL3-CDG, ALG13-CDG, DPM2-CDG, MPDU1-CDG, GCS1-CDG, SLC35C1-CDG y COG8-CDG. En otros defectos enzimáticos se describe una ausencia de compromiso cognitivo, como es el caso de ALG14-CDG, MPI-CDG, GNE-CDG, GFPT1-CDG, PGM1-CDG, DPM3-CDG, SEC23B-CDG (predominantemente hematológica), ATP6V0A2-CDG (predominantemente dermatológica), SLC35D1-CDG (que es únicamente ósea) y DHDDS-CDG (afectación retiniana exclusiva). En el resto, incluido PMM2-CDG, se describen alteraciones cognitivas moderadas, incluso leves en los fenotipos menos graves.
- 3. Epilepsia.** La epilepsia se ha descrito en muchas formas de CDG, llegando en ocasiones a ser muy refractaria y suponer la sintomatología predominante. Éste es el caso de las enfermedades GMPPB-CDG, ALG3-CDG, ALG2-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ALG13-CDG, DPM2-CDG, MPDU1-CDG, COG2-CDG, COG6-CDG, DPAGT1-CDG, NGLY1-CDG, DOLK-CDG y ST3GAL3-CDG, en estos dos últimos casos dando lugar a un síndrome de espasmos infantiles (West). En otros defectos la epilepsia puede presentarse –no es un hallazgo constante– de una forma más leve y tratable, como en PMM2-CDG, ALG6-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, MGAT2-CDG y GCS1-CDG.
- 4. Alteraciones en el perímetro craneal.** Bien sea microcefalia (GMPPB2-CDG, ALG3-CDG, ALG12-CDG, DPAGT1-CDG, ALG9-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, ALG13-CDG, DPM1-CDG, DPM2-CDG, DOLK-CDG, SLC35C1-CDG, COG1-CDG, COG2-CDG, COG4-CDG, COG5-CDG y COG8-CDG) o macrocefalia (como en Man1B1-CDG). También se han descrito malformaciones en la fosa posterior con hidrocefalia y malformación tipo Dandy-Walker en el defecto B4GALT1-CDG. En el GMPPB-CDG se puede encontrar una hipoplasia pontocerebelosa.
- 5. Alteración en el tono muscular.** Habitualmente el rasgo más asociado es un bajo tono muscular (ALG6-CDG, ALG8-CDG, DPAGT1-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, PMM2-CDG, DDOST-CDG, DPM2-CDG, DOLK-CDG, COG1-CDG y GCS1-CDG), aunque se ha descrito espasticidad (ALG13-CDG y COG5-CDG) e incluso signos extrapiramidales (ALG13-CDG). En el GMPPB-CDG se ha descrito desde una debilidad muy inicial a un cuadro tardío de distrofia muscular de cinturas. En el NGLY1-CDG se describe atrofia muscular y presencia de movimientos involuntarios.
- 6. Ataxia.** Es un hallazgo nuclear en PMM2-CDG¹² y también lo es en ALG8-CDG, DPM1-CDG y DPAGT1-CDG.
- 7. Neuropatía periférica.** Descrita hasta la fecha en DPM1-CDG y en PMM2-CDG¹³.
- 8. Inmunodeficiencias.** Las infecciones de repetición son frecuentes en pacientes con CDG; hasta un 50% de las muertes precoces han sido asociadas con procesos infecciosos. Se han descrito infecciones recurrentes en pacientes con PMM2-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, ALG13-CDG, DDOST-CDG, GCS1-CDG, SLC35A1-CDG y PGM3-CDG (asociando además neutropenia estas dos últimas), COG4-CDG, COG8-CDG y COG6-CDG. En algunos de estos defectos (PMM2-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, GCS1-CDG y COG6-CDG) se ha descrito hipogammaglobulinemia, acortamiento en la vida media de las IgG y respuesta deficiente de anticuerpos ante antígenos vacunales. En PGM3-CDG hay hipergammaglobulinemia IgE.
- 9. Alteración de la coagulación¹⁴.** Los factores de la coagulación son proteínas altamente glicosiladas y, por lo tanto, susceptibles de ver alterada su función. Se ha descrito sangrado y alteraciones de la coagulación en PMM2-CDG, MPI-CDG, ALG8-CDG, ALG2-CDG, ALG13-CDG, DDOST-CDG, SRD5A3-CDG, TMEM165-CDG y COG8-CDG. En MGAT2-CDG y en SLC35A1-CDG hay alteración plaquetaria fundamentalmente, en el último caso con macrotrombocitopenia.
- 10. Presencia de cardiopatía^{15,16}.** Se trata de un hallazgo frecuente en los diferentes defectos y habitualmente se trata de una miocardiopatía dilatada (ALG6-CDG, ALG12-CDG, ALG8-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, DOLK-CDG, DPM3-CDG, PMM2-CDG, PGM1-CDG y SLC35A1-CDG) o bien del hallazgo casual de derrame pericárdico a veces sin repercusión clínica (lo que es frecuente en PMM2-CDG).
- 11. Afectación del músculo esquelético¹⁷.** Se ha descrito una miopatía con cuerpos de inclusión como única clínica asociada en el caso de GNE-CDG; otros defectos que asocian miopatía son DPM1-CDG, DPM2-CDG y DPM3-CDG (donde la miopatía es el síntoma nuclear),

PGM1-CDG y B4GALT1-CDG. Se han descrito dos defectos con presentación como síndrome miasténico congénito (GFPT1-CDG y ALG14-CDG) y otro con clínica miasteniforme (DPAGT1-CDG).

12. **Alteraciones endocrinológicas¹⁸ y del metabolismo lipídico y del cobre.** En caso de PMM2-CDG es frecuente encontrar anomalías en los valores de TSH, sin mucho correlato clínico, y un hipogonadismo hipergonadotropo (más frecuente en niñas). Las alteraciones endocrinológicas se han descrito también en ALG6-CDG y ALG12-CDG. En ALG8-CDG se describe una pseudoginecomastia y en MAN1B1-CDG y TMEM165-CDG, la presencia de obesidad. El defecto TMEM165-CDG, además, asocia hipófisis hipoplásica y un defecto de GH. El defecto GMPPA-CDG asocia una insuficiencia adrenal. En MPDU1-CDG y NGLY1-CDG hay alteraciones en el metabolismo del colesterol, con colesterol bajo. En los pacientes con PMM2-CDG se observa con frecuencia una distribución anómala de la grasa subcutánea (lipodistrofia). En COG2-CDG se describen niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en sangre.
13. **Manifestaciones cutáneas¹⁹.** Se describen como: piel arrugada en COG7-CDG; eritrodermia en MPDU1-CDG; ictiosis en MPDU1-CDG, SRD5A3-CDG, DOLK-CDG, ALG12-CDG y MPDU1-CDG; cutis laxa en ATP6V0A2-CDG, COG7-CDG y MAN1B1-CDG, e hiperqueratosis en DOLK-CDG. En algunos pacientes con PMM2-CDG se describe una típica piel de naranja y linfedema, además de la lipodistrofia. En GMPPA-CDG se encuentra una ausencia de lágrima con otros síntomas disautonómicos. En la deficiencia COG6-CDG puede presentarse hipohidrosis e hipertermia.
14. **Alteraciones hematológicas.** Se puede encontrar leucocitosis en SLC35C1-CDG, neutropenia y megacariocitos en SLC35A1-CDG y anemia congénita diseritropoyética tipo II o HEMPAS en el defecto SEC23B-CDG. La neutropenia asociada a PGM3-CDG puede acabar en fallo medular.
15. **Alteraciones óseas²⁰.** Displasia Schneckbecken (displasia espondilodisplásica severa y letal) en SLC35D1-CDG, displasia costovertebral en COG1-CDG y displasia esquelética en ALG12-CDG y TMEM165-CDG. En PGM3-CDG hay displasia ósea con braquidactilia y dismorfias faciales muy evidente. Se asocia una osteopenia severa en NGLY1-CDG.
16. **Alteraciones oculares.** En ALG2-CDG y en SRD5A3-CDG se describen malformaciones oculares con hipoplasia del nervio óptico, coloboma de iris y cataratas, y en DHDDS-CDG retinopatía pigmentaria aislada (o en asociación con otros síntomas en PMM2-CDG)²¹. La afectación visual a lo largo de la vida es frecuente en general, así como el estrabismo. En GMPPB-CDG se han descrito cataratas, así como *nistagmus* y estrabismo, que son hallazgos más inespecíficos dentro de los CDG. La blefaritis resistente a tratamiento se ha descrito en el defecto NGLY1-CDG.

Diagnóstico de laboratorio

Técnicas bioquímicas de cribado

La presentación clínica de estos defectos es muy variable y, por tanto, cualquier paciente con enfermedad multisistémica inexplicable debe seleccionarse para diagnóstico diferencial de CDG.

Análisis de transferrina (Tf). La Tf es una proteína transportadora de hierro en sangre que está presente en gran concentración. La isoforma mayoritaria en el suero es la tetrasialo-Tf, con cuatro residuos de ácido siálico. Las isoformas menos sialiladas de la Tf, con ninguno (asialo-Tf), uno (monosialo-Tf) o dos (disialo-Tf) residuos de ácido siálico, son minoritarias, y la suma de ellas se denomina transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). Cuando hay un defecto, genético o adquirido, en la N-glicosilación de proteínas, se produce una incorporación deficiente del ácido siálico a las cadenas de glicanos de la transferrina, lo que se traduce en un aumento de la concentración de la CDT.

1. Medida del valor absoluto de CDT o del porcentaje de CDT en suero mediante radioinmunoensayo con dilución isotópica o inmunoturbidimetría: se ha utilizado para la monitorización de la alcoholemia y puede utilizarse como método de cribado de un CDG en pacientes con sospecha de enfermedad metabólica^{22,23}. Esta técnica, sin embargo, sólo informa sobre si hay elevación de isoformas hiposialiladas de la transferrina, sin identificar cuáles y en cuánto están alteradas.

2. El análisis del perfil de las isoformas de la transferrina por isoelectroenfoque (IEF) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o electroforesis capilar de zona (CZF) es definitivamente informativo²⁴. En la mayoría de los pacientes con N-glicosilación alterada, las isoformas de la Tf sérica muestran un incremento de las formas menos sialiladas (figura 2):

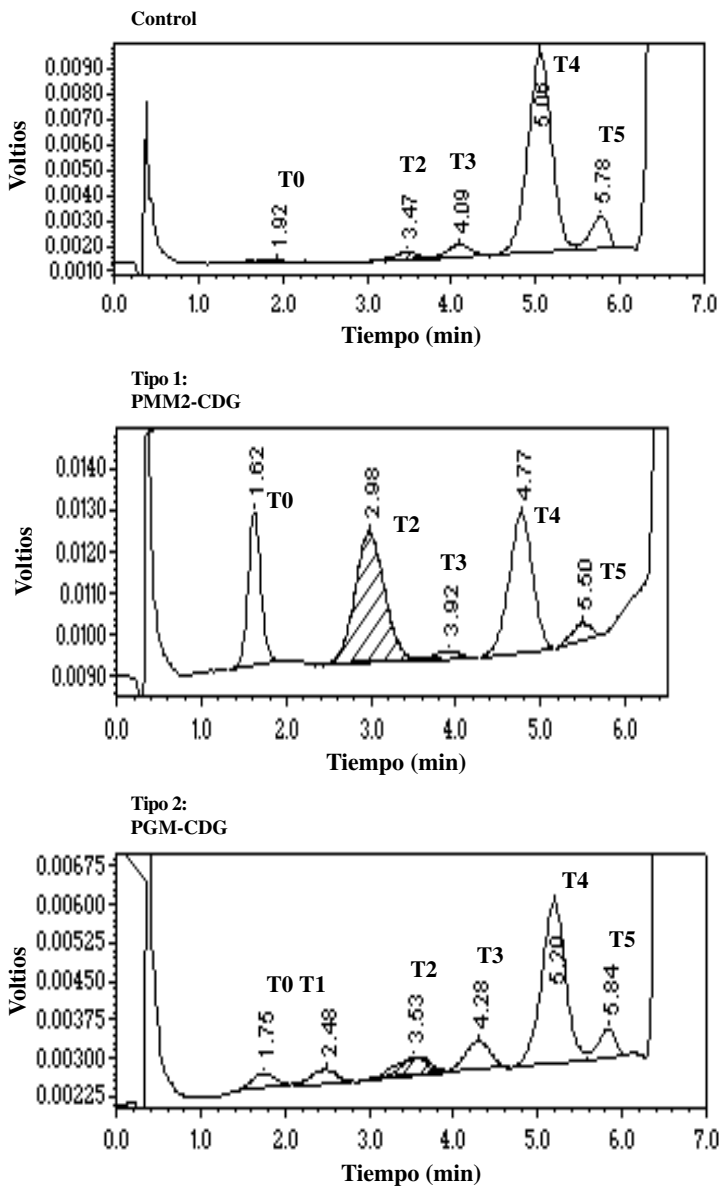
a. Perfil tipo 1, aumento de las isoformas disialo-Tf y asialo-Tf, junto con una disminución más o menos evidente de la tetrasialo-Tf, lo que indica una pérdida de glicanos completa, típica de los pacientes con defectos en el ensamblaje del glicano estándar (CDG-I).

b. Perfil tipo 2, cualquier alteración diferente de la tipo 1 se denomina tipo 2 (CDG-II).

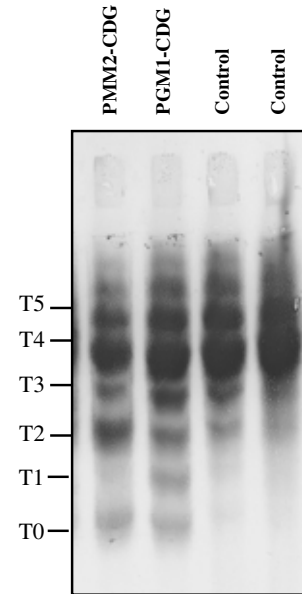
Existen otras causas de resultados alterados como variantes polimórficas de la Tf, otros defectos de glicosilación secundarios como galactosemia, intolerancia a la fructosa, sepsis, hepatopatía, inmadurez. Hay que tener en cuenta que no todos los tipos de CDG pueden detectarse de esta manera. Se han descrito perfiles normales de isoformas de Tf en numerosos tipos de CDG (tabla 1). También se ha descrito la existencia de un perfil de Tf normal en pacientes adultos o neonatos con PMM2-CDG²⁵.

Pruebas complementarias de laboratorio. Son muy útiles e informan sobre la existencia de: problemas de coagulación (disminución de la actividad antitrombina III, del factor XI, de proteínas C y S), anemia o pancitopenia, transaminasas

A) Isoformas de la transferrina por HPLC-Variant



B) Isoformas de la transferrina por IEF



C) Isoformas de la ApoC3 por IEF

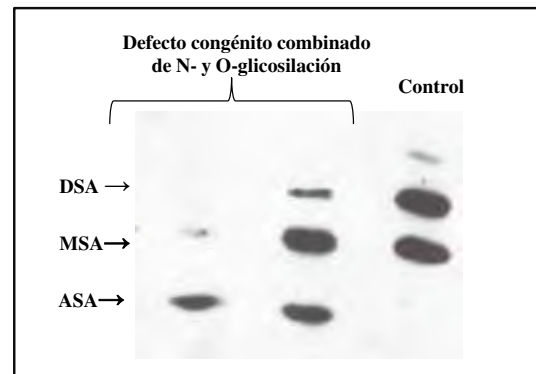


Figura 2. Análisis de las isoformas de la N-glicoproteína transferrina y de la O-glicoproteína lipoproteína ApoC3 en suero para la detección de defectos congénitos de glicosilación. **(A)** Perfil de las isoformas de la transferrina separadas y cuantificadas por HPLC-Variant. La isoforma mayoritaria en suero control es la tetrasialilada (T4); se observa un perfil alterado tipo 1, en un paciente con PMM2-CDG, con aumento de las isoformas hipoglicosiladas: asialilada (T0) y disialilada (T2) y tipo 2, en un paciente con PGM1-CDG, en donde se observan aumentos de las isoformas: asialilada (T0), monosialilada (T1), disialilada (T2) y trisialilada (T3). En ambos casos se observa la disminución de la isoforma mayoritaria T4. **(B)** Análisis por isoelectroenfoque de la transferrina: en este caso las isoformas se separan por su punto isoelectrónico en gradiente de pH. Se observan las bandas patológicas en los pacientes con PMM2-CDG (T0 y T2) y PGM1-CDG (T0, T1, T2 y T3, respectivamente). **(C)** Análisis por isoelectroenfoque de la ApoC3: las isoformas también se separan en función de su punto isoelectrónico en un gradiente de pH. Los dos primeros carriles corresponden a dos pacientes con un defecto combinado en la N- y la O-glicosilación de proteínas. En un caso se observa aumento de la isoforma asialilada (ASA) y desaparición de las bandas correspondientes a las formas disialilada (DSA) y monosialilada (MSA), y en el otro aumento de la isoforma MSA y fuerte disminución de la DSA de la ApoC3

altas, hipoglucemia, hipoproteinemia, hipo o hipercolesterolemia, alteraciones hormonales como hipotiroidismo, hiperinsulinismo, hiperprolactinemia, elevación de proteína c-nasa, etc.; hallazgos que orientan al diagnóstico de CDG.

Otras técnicas bioquímicas y genéticas

Una vez establecida la sospecha de CDG, es necesario localizar el defecto enzimático/genético. Según el **algoritmo diagnóstico** de la figura 3:

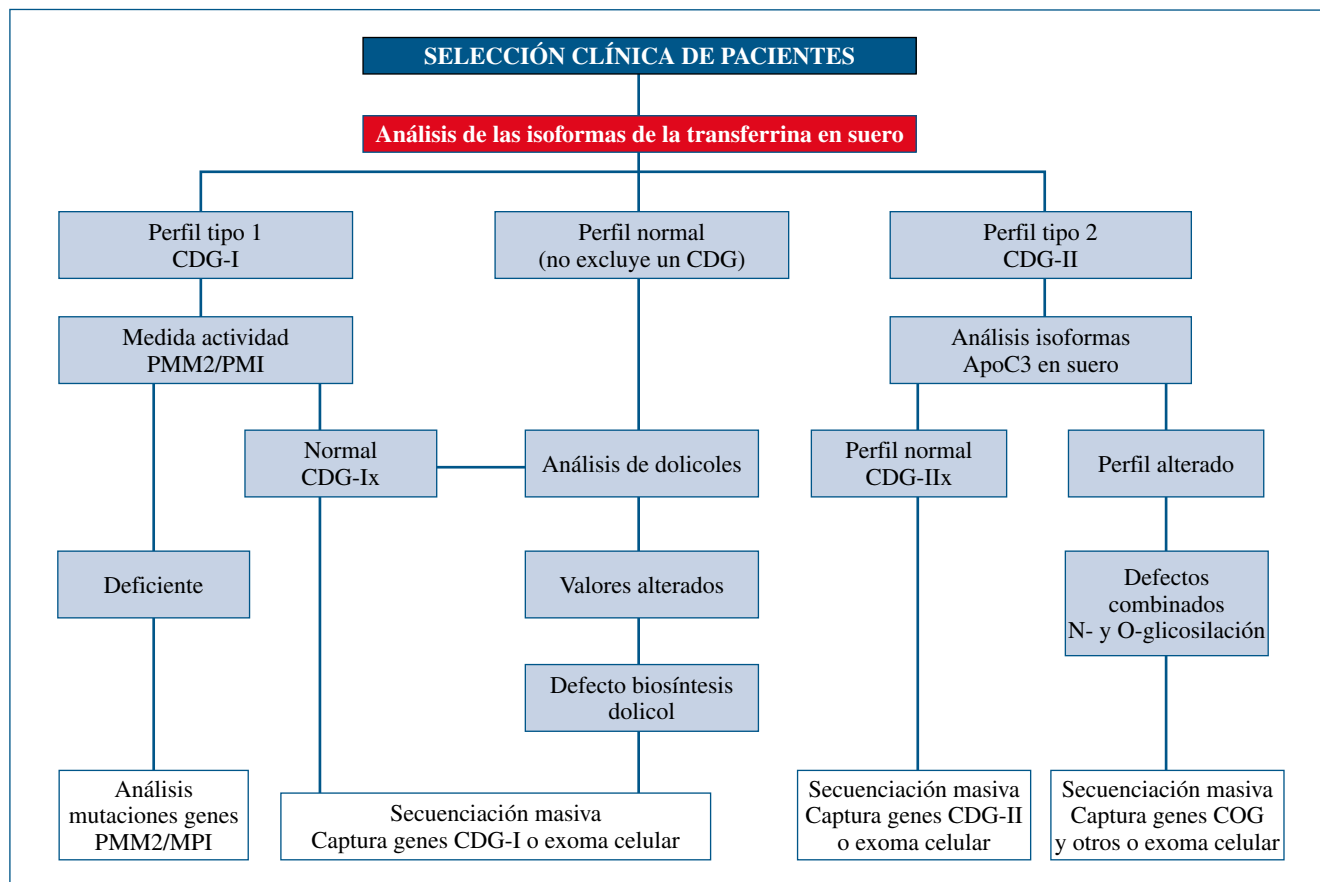


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de los defectos congénitos de glicosilación

- 1. Determinación de la actividad PMM y PMI** en fibroblastos o leucocitos de pacientes que presenten un perfil 1 de Tf, seguido del análisis de mutaciones en caso de deficiencia. Si el paciente tiene síntomas compatibles con un MPI-CDG, el diagnóstico rápido enzimático o mediante el análisis de mutaciones es primordial para la implementación del tratamiento con manosa que evitaría el agravamiento del cuadro clínico.
- 2. Análisis de los oligosacáridos unidos a dol-P** en fibroblastos, tras la incubación con sustratos radiactivos (manosa o N-acetilglucosamina)²⁶, para el diagnóstico del resto de tipos de **CDG-I**. La acumulación de oligosacáridos truncados señala el paso enzimático deficiente.
- 3. Análisis de dolicoles** en suero y orina por HPLC o espectrometría de masas²⁷, en los casos en los que no haya acumulación de oligosacáridos truncados, y para algunas entidades en las que tampoco se demuestra una alteración en el perfil de Tf y en función de la sintomatología clínica.
- 4. Análisis de las isoformas de la O-glicoproteína ApoC3**, cuyo perfil alterado (figura 2) orienta hacia un defecto genético que afecta simultáneamente a la **N- y O-glicosilación (CDG-II)**.
- 5. Estudio del transporte anterógrado y retrógrado del Golgi** mediante el tratamiento con brefeldina de fibro-

blastos cultivados, que confirmaría un defecto genético de tráfico vesicular (COG y otros).

- 6. El análisis de las estructuras anómalas de los glicanos unidos a las proteínas séricas** mediante espectrometría de masas MALDI-TOFF sería también una herramienta útil para orientar el diagnóstico de los **CDG-II**. En algunos casos el perfil de glicanos anómalos es específico de un defecto concreto, aunque en otros sólo se observa el aumento inespecífico de estructuras hiposialiladas o hipogalactosiladas, que confirma una glicosilación alterada.

Sin embargo, la mayoría de las técnicas bioquímicas anteriormente indicadas son muy laboriosas y muy costosas económicamente y no están disponibles en los laboratorios de diagnóstico asistencial.

- 7. Identificación del gen implicado y análisis de mutaciones:** se utiliza la técnica de secuenciación masiva del denominado «exoma clínico» o de paneles de genes relacionados con la enfermedad, técnica coste-efectiva y eficaz para el diagnóstico de estos defectos²⁸.

Una vez conocidas las mutaciones causantes de enfermedad y confirmada la segregación mendeliana en los padres, es

posible el correcto asesoramiento genético y ofrecer diagnóstico prenatal, preimplantacional y de portadores a la familia.

Genética del PMM2-CDG

El defecto **PMM2-CDG o CDGIa** se hereda de forma autosómica recesiva y está causado por mutaciones en el gen *PMM2*, que mapea en el cromosoma 16p13. Es una enfermedad con una gran heterogeneidad genética, en la que se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en pacientes de distintos orígenes geográficos²⁹ (HGMD profesional: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=PMM2>). La mayor parte (80%) son mutaciones de cambio de aminoácido, y la más frecuente en todas las poblaciones estudiadas es la p.Arg141His. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos de dos cambios diferentes, y no se han encontrado homocigotos de mutaciones severas, ya que probablemente son incompatibles con la vida³⁰. El análisis de mutaciones de 58 familias no relacionadas de la Península Ibérica demostró la presencia de 30 mutaciones diferentes³¹⁻³³; entre ellas, la más frecuente seguía siendo la p.Arg141His, pero en menor proporción (21%) que en otras poblaciones en las que esta mutación se corresponde con el 35-43% de los alelos mutantes; por otro lado, no se ha detectado la mutación p.Phe119Leu, la más frecuente en la población escandinava³⁴. El análisis más reciente de las mutaciones en 60 familias de nuestra población PMM2-CDG muestra una gran heterogeneidad clínica y genética, por lo que es muy difícil establecer una relación fenotipo-genotipo, aunque es importante señalar que, en general, tienen un fenotipo más leve que el de otras series estudiadas. Las tres mutaciones más prevalentes en nuestra población son: p.Arg141His (22,5%), p.Thr237Met (8,3%) y p.Pro113Leu (6,6%).

Tratamiento

- **MPI-CDG.** Es el único defecto para el que, hasta la fecha, se ha descrito un tratamiento efectivo y seguro, que consiste en sortear el defecto mediante la administración de **manosa exógena**³⁵. De forma reciente se ha descrito la efectividad a largo plazo del trasplante hepático en este grupo de pacientes³⁶.
- **PGM1-CDG.** Se está probando la suplementación de **D-galactosa** a pacientes, en un ensayo multicéntrico³⁷.
- **SLC35C1-CDG.** También se ha probado la administración de **L-fucosa** en pacientes con este defecto, con un éxito parcial. Se hipotetiza que el aumento de fucosa intracelular conduce a un aumento de su transporte al Golgi, siendo éste dependiente de la mutación y de la actividad residual del transportador³⁸.
- **DPAGT1-CDG, ALG2-CDG, ALG14-CDG y GFPT1-CDG.** Recientemente se ha descrito síndrome miasténico congénito en este grupo de pacientes. Este síndrome está

caracterizado por una deficiencia en la transmisión de la señal en la unión neuromuscular, provocando debilidad muscular localizada o generalizada. Una de las causas de este síndrome miasténico es la existencia de mutaciones en alguna de las subunidades del receptor de la acetilcolina (AChR)³⁹. Defectos en estos genes podrían causar inestabilidad del receptor AChR debido a su incorrecta glicosilación⁴⁰⁻⁴², por lo que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con **colinesterasa** o drogas que incrementan la liberación de acetilcolina de los terminales nerviosos.

- **PMM2-CDG.** No se ha descrito ninguna terapia efectiva en esta enfermedad. Se han publicado diferentes aproximaciones terapéuticas, algunas de ellas exitosas en modelos celulares pero lejos de poder ser aplicables en pacientes⁴³. La primera fue la administración de manosa oral, sin que se apreciara ninguna mejoría en los pacientes^{44,45}. Una de las hipótesis que se barajan para la explicación del fracaso de este tratamiento es que en pacientes PMM2-CDG la manosa-6-P generada a partir de la manosa exógena es desviada a través de la MPI, utilizando una hexocinasa, hacia la glicolisis en vez de hacia la glicosilación⁴⁶. En algunas líneas celulares derivadas de pacientes se ha llevado a cabo con éxito la inhibición de la MPI a la vez que se añade manosa al medio de cultivo, desviando de esta manera su flujo hacia la glicosilación⁴⁷. Otra aproximación sería el tratamiento de estos pacientes con suplementos de manosa-1-P, con el fin de sortear el bloqueo, pero ésta es impermeable a la membrana celular. Se han probado diferentes modificaciones químicas, de las cuales algunas han tenido éxito en cultivos celulares de pacientes^{48,49}, pero estos derivados son demasiado inestables y tóxicos para su uso clínico, por lo que son necesarios más estudios o el uso de transportadores lipídicos para poder trasladar esta terapia a pacientes⁵⁰.
- Una de las aproximaciones terapéuticas en desarrollo más prometedoras durante la última década en numerosas enfermedades genéticas es el **tratamiento con chaperonas farmacológicas** y otros reguladores de la proteostasis, con el fin de rescatar a las proteínas mal plegadas al estimular y preservar su correcto plegamiento⁵¹. En el caso del PMM2-CDG podría ser una aproximación interesante, ya que se han descrito varias mutaciones desestabilizantes que podrían ser rescatadas con este tipo de fármacos^{52,53}.

Tratamiento de soporte

Al tratarse de enfermedades multisistémicas, y no haber tratamientos recomendados con evidencia científica para la mayoría de ellas, se recurre a tratamientos de soporte para los diferentes órganos y sistemas.

Manifestaciones neurológicas. El tratamiento de soporte en el aspecto educativo y el uso de herramientas de comunicación aumentativa resultan esenciales para mejorar la vida diaria de los pacientes. La epilepsia relacionada con los CDG se trata de forma empírica, con fármacos utilizados habitualmente en la clínica, y no se han desarrollado pautas de consenso ya que, en el caso del PMM2-CDG, que es el

CDG más frecuente, se trata de una epilepsia de fácil manejo con fármacos antiepilépticos habituales. Para la hipotonía y las manifestaciones motoras asociadas, la fisioterapia realizada por personal experto puede mejorar mucho la autonomía, así como el uso de ortesis y dispositivos para el desplazamiento adaptados, que además pueden prevenir las deformidades musculoesqueléticas. Las alteraciones cardíacas son pocas veces clínicamente relevantes en el PMM2-CDG. En otros defectos, requieren tratamiento en forma de fármacos que mejoren el inotropismo cardíaco o disminuyan la poscarga. Sin embargo, en algún defecto, como el DOLK-CDG, son muy relevantes, llevando a la muerte súbita en determinados casos. En estos pacientes, el trasplante cardíaco ha resultado efectivo⁵⁴.

Manifestaciones oculares. Éstas precisan un seguimiento cercano y tratamiento sintomático en caso de que afecten a la agudeza visual. Es el caso de las cataratas y el estrabismo. En este segundo caso, en ocasiones se comienza con la oclusión ocular y, más adelante, se puede utilizar la corrección quirúrgica y, en algún caso, el uso de toxina botulínica.

Infecciones recurrentes e inmunodeficiencia. Son signos que asocian algunos CDG. De forma aguda se puede recurrir al uso de antibióticos; no obstante, el seguimiento y monitorización –a través de la analítica– por un inmunólogo especializado permitirá iniciar tratamientos preventivos como estimuladores de colonias o gammaglobulinas, según el caso.

Alteraciones óseas, dermatológicas y endocrinológicas. Deben ser evaluadas y seguidas por un traumatólogo, dermatólogo y endocrinólogo, respectivamente, con experiencia en CDG.

Alteraciones hematológicas. Son frecuentes sobre todo en pacientes con PMM2-CDG. Estas alteraciones pueden dar lugar a estados de procoagulabilidad que determinen una alta morbimortalidad en situaciones de inmovilidad, por lo que se deben seguir recomendaciones de anticoagulación o antiagregación según las características clínicas y de laboratorio de cada paciente, así como sus antecedentes. En referencia a los episodios *stroke-like* descritos en los pacientes con déficit de PMM2, cada vez más se habla de una patogenia mixta vascular y de carácter epiléptico, por lo que algunos autores recomiendan tratar, además, con algún fármaco antiepiléptico durante el evento, lo que ha demostrado mejorar las alteraciones electroencefalográficas y la sintomatología⁵⁵.

Agradecimientos

Este protocolo está consensuado entre tres grupos de investigación financiados durante los últimos años por el Fondo de Investigaciones Sanitarias integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII –Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria– y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI11/01096 a la Dra. Paz Briones y la Dra. María Luisa Girós, PI11/01254 a la Dra. Celia Pérez-Cerdá y PI14/00021 a

la Dra. Mercedes Serrano). Los autores agradecen a los pacientes con un CDG, a sus familias y a los médicos y personal sanitario que los cuidan su colaboración y apoyo en la investigación de este grupo de enfermedades; muy especialmente hacen también extensivo este agradecimiento y reconocimiento a la Dra. Paz Briones, por su labor pionera en la identificación e investigación de los defectos congénitos de glicosilación.

Bibliografía

1. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1,214: 190-198.
2. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 453-466.
3. Schachter H, Freeze HH. Glycosylation diseases: quo vadis? *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1,792: 925-930.
4. Ferreina V, Briones P, Vilaseca MA. Congenital disorders of glycosylation (CDG): from glycoproteins to patient care. *Carbohydr Chem.* 2009; 38: 124-155.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 853-858.
6. Jaeken J, Hennet T, Freeze HH, Matthijs G. On the nomenclature of congenital disorders of glycosylation (CDG). *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 669-672.
7. Briones P, Vilaseca MA, García-Silva MT, Pineda M, Colomer J, Ferrer I, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. *Eur J Paediatr Neurol.* 2001; 5: 127-131.
8. Giurgea I, Michel A, Le Merrer M, Seta N, de Lonlay P. Underdiagnosis of mild congenital disorders of glycosylation type Ia. *Pediatr Neurol.* 2005; 32: 121-123.
9. Grunewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1,792: 827-834.
10. Wolthuis DF, Janssen MC, Cassiman D, Lefeber DJ, Morava-Kozicz E. Defining the phenotype and diagnostic considerations in adults with congenital disorders of N-linked glycosylation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014; 14: 217-224.
11. Wolfe LA, Krasnewich D. Congenital disorders of glycosylation and intellectual disability. *Developmental disabilities research reviews.* 2013; 17: 211-225.
12. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Wevers RA, et al. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007; 254: 1.356-1.358.
13. Krasnewich D, O'Brien K, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet.* 2007; 145C: 302-306.
14. Van Geet C, Jaeken J, Freson K, Lenaerts T, Arnout J, Vermynen J, et al. Congenital disorders of glycosylation type Ia and IIa are associated with different primary haemostatic complications. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24: 477-492.
15. Footitt EJ, Karimova A, Burch M, Yayeh T, Dupre T, Vuillaumier-Barrot S, et al. Cardiomyopathy in the congenital disorders of glycosylation (CDG): a case of late presentation and literature review. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32 suppl 1: S313-S319.
16. Gehrmann J, Sohlbach K, Linnebank M, Bohles HJ, Buderus S, Kehl HG, et al. Cardiomyopathy in congenital disorders of glycosylation. *Cardiol Young.* 2003; 13: 345-351.
17. Houlden H. Defective N-linked protein glycosylation pathway in congenital myasthenic syndromes. *Brain.* 2013; 136(Pt 3): 692-695.
18. Miller BS, Freeze HH. New disorders in carbohydrate metabolism: congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003; 4: 103-113.

19. Rymen D, Jaeken J. Skin manifestations in CDG. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 699-708.
20. Coman D, Irving M, Kannu P, Jaeken J, Savarirayan R. The skeletal manifestations of the congenital disorders of glycosylation. *Clin Genet.* 2008; 73: 507-515.
21. Jensen H, Kjaergaard S, Klie F, Moller HU. Ophthalmic manifestations of congenital disorder of glycosylation type Ia. *Ophthalmic Genet.* 2003; 24: 81-88.
22. Colomé C, Ferrer I, Artuch R, Vilaseca MA, Pineda M, Briones P. Personal experience with the application of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) assays to the detection of congenital disorders of glycosylation. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38: 965-969.
23. Pérez-Cerdá C, Quelhas D, Vega AI, Ecay J, Vilarinho L, Ugarte M. Screening using serum percentage of carbohydrate-deficient transferrin for congenital disorders of glycosylation in children with suspected metabolic disease. *Clin Chem.* 2008; 54: 93-100.
24. Quintana E, Navarro-Sastre A, Hernández-Pérez JM, García-Villoria J, Montero R, Artuch R, et al. Screening for congenital disorders of glycosylation (CDG): transferrin HPLC versus isoelectric focusing (IEF). *Clin Biochem.* 2009; 42: 408-415.
25. Fletcher JM, Matthijs G, Jaeken J, Van Schaftingen E, Nelson PV. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: beyond the screen. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23: 396-398.
26. Burda P, Borsig L, De Rijk-van Andel J, Wevers R, Jaeken J, Carchon H, et al. A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J Clin Invest.* 1998; 102: 647-652.
27. Buczkowska A, Swiezewska E, Lefeber DJ. Genetic defects in dolichol metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38: 157-169.
28. Jones MA, Bhide S, Chin E, Ng BG, Rhodenizer D, Zhang VW, et al. Targeted polymerase chain reaction-based enrichment and next generation sequencing for diagnostic testing of congenital disorders of glycosylation. *Genet Med.* 2011; 13: 921-932.
29. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, Erlandson A, Freeze H, Imtiaz F, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000; 16: 386-394.
30. 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: 367-371.
31. Quelhas D, Quental R, Vilarinho L, Amorim A, Azevedo L. Congenital disorder of glycosylation type Ia: searching for the origin of common mutations in PMM2. *Ann Hum Genet.* 2007; 71(Pt 3): 348-353.
32. Briones P, Vilaseca MA, Schollen E, Ferrer I, Maties M, Busquets C, et al. Biochemical and molecular studies in 26 Spanish patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25: 635-646.
33. Pérez B, Briones P, Quelhas D, Artuch R, Vega AI, Quintana E, et al. The molecular landscape of phosphomannose mutase deficiency in Iberian Peninsula: identification of 15 population-specific mutations. *JIMD Rep.* 2011; 1: 117-123.
34. Bjursell C, Erlandson A, Nordling M, Nilsson S, Wahlstrom J, Stibler H, et al. PMM2 mutation spectrum, including 10 novel mutations, in a large CDG type IA family material with a focus on Scandinavian families. *Hum Mutat.* 2000; 16: 395-400.
35. Martín Hernández E, Vega Pajares AI, Pérez González B, Ecay Crespo MJ, Leal Pérez F, Manzanares López-Manzanares J, et al. Defecto congénito de glicosilación tipo Ib. Experiencia en el tratamiento con manosa. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69: 358-365.
36. Janssen MC, De Kleine RH, Van den Berg AP, Heijdra Y, Van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, et al. Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics.* 2014; 134: e279-e283.
37. Morava E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency; review and outlook for a novel treatable CDG. *Mol Genet Metab.* 2014; 112: 275-279.
38. 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: 6.816-6.822.
39. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. *Arch Neurol.* 1999; 56: 163-167.
40. Belaya K, Finlayson S, Slater CR, Cossins J, Liu WW, Maxwell S, et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet.* 2012; 91: 193-201.
41. Cossins J, Belaya K, Hicks D, Salih MA, Finlayson S, Carboni N, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain.* 2013; 136(Pt 3): 944-956.
42. Zoltowska K, Webster R, Finlayson S, Maxwell S, Cossins J, Muller J, et al. Mutations in GFPT1 that underlie limb-girdle congenital myasthenic syndrome result in reduced cell-surface expression of muscle AChR. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: 2.905-2.913.
43. Freeze HH. Towards a therapy for phosphomannomutase 2 deficiency, the defect in CDG-Ia patients. *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis.* 2009; 1.792: 835-840.
44. Kjaergaard S, Kristiansson B, Stibler H, Freeze HH, Schwartz M, Martinsson T, et al. Failure of short-term mannose therapy of patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 884-888.
45. Mayatepek E, Kohlmuller D. Mannose supplementation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I and phosphomannomutase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 605-606.
46. Freeze HH, Sharma V. Metabolic manipulation of glycosylation disorders in humans and animal models. *Semin Cell Dev Biol.* 2010; 21: 655-662.
47. Sharma V, Ichikawa M, He P, Scott DA, Bravo Y, Dahl R, et al. Phosphomannose isomerase inhibitors improve N-glycosylation in selected phosphomannomutase-deficient fibroblasts. *J Biol Chem.* 2011; 286: 39.431-39.438.
48. Eklund EA, Merbouh N, Ichikawa M, Nishikawa A, Clima JM, Dorman JA, et al. Hydrophobic Man-1-P derivatives correct abnormal glycosylation in type I congenital disorder of glycosylation fibroblasts. *Glycobiology.* 2005; 15: 1.084-1.093.
49. Hardré R, Khaled A, Willemetz A, Dupre T, Moore S, Gravier-Pelletier C, et al. Mono, di and tri-mannopyranosyl phosphates as mannose-1-phosphate prodrugs for potential CDG-Ia therapy. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007; 17: 152-155.
50. Rawat M, Singh D, Saraf S, Saraf S. Development and in vitro evaluation of alginate gel-encapsulated, chitosan-coated ceramic nanocores for oral delivery of enzyme. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; 34: 181-188.
51. Muntau AC, Leandro J, Staudigl M, Mayer F, Gersting SW. Innovative strategies to treat protein misfolding in inborn errors of metabolism: pharmacological chaperones and proteostasis regulators. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37: 505-523.
52. Vega AI, Pérez-Cerdá C, Abia D, Gámez A, Briones P, Artuch R, et al. Expression analysis revealing destabilizing mutations in phosphomannomutase 2 deficiency (PMM2-CDG): expression analysis of PMM2-CDG mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34: 929-939.
53. Yuste-Checa P, Gámez A, Brasil S, Desviat LR, Ugarte M, Pérez-Cerdá C, et al. The effects of PMM2-CDG-causing mutations on the folding, activity, and stability of the PMM2 protein. *Hum Mutat.* 2015; 36: 851-860.
54. Kapusta L, Zucker N, Frenckel G, Medalion B, Ben Gal T, Birk E, et al. From discrete dilated cardiomyopathy to successful cardiac transplantation in congenital disorders of glycosylation due to dolichol kinase deficiency (DK1-CDG). *Heart Fail Rev.* 2013; 18: 187-196.
55. Dinopoulos A, Mohamed I, Jones B, Rao S, Franz D, DeGrauw T. Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatrics.* 2007; 119: e768-e772.

56. Jaeken J, Artigas J, Barone R, Fiumara A, De Koning TJ, Poll-The BT, et al. Phosphomannomutase deficiency is the main cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with type I isoelectrofocusing pattern of serum sialotransferrins. *J Inher Metab Dis.* 1997; 20: 447-449.
57. Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, Pineda M, Poo P, Campistol J, Cusi V, et al. Long-term evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13: 444-451.
58. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: phosphomannose isomerase deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(9).
59. Pérez B, Medrano C, Ecay MJ, Ruiz-Sala P, Martínez-Pardo M, Ugarte M, et al. A novel congenital disorder of glycosylation type without central nervous system involvement caused by mutations in the phosphoglucomutase 1 gene. *J Inher Metab Dis.* 2012; 36: 535-542.
60. Tegtmeyer LC, Rust S, Van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld ME, Timal S, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med.* 2014; 370: 533-542.
61. Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Lyons JJ, Datta S, Lamborn IT, et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1.400-1.409, 1.409.e1-5.
62. Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, De Dios JK, Malicdan MC, Leoyklang P, et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat.* 2014; 35: 915-926.
63. Senderek J, Muller JS, Dusl M, Strom TM, Guerguelcheva V, Diepolder I, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet.* 2011; 88: 162-172.
64. Koehler K, Malik M, Mahmood S, Giesselmann S, Beetz C, Hennings JC, et al. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 727-734.
65. Carss KJ, Stevens E, Foley AR, Cirak S, Riemersma M, Torelli S, et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 29-41.
66. Zelinger L, Banin E, Obolensky A, Mizrahi-Meissonnier L, Berzozkin A, Bandah-Rozenfeld D, et al. A missense mutation in DHDDS, encoding dehydrololichyl diphosphate synthase, is associated with autosomal-recessive retinitis pigmentosa in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 2011; 88: 207-215.
67. Cantagrel V, Lefeber DJ, Ng BG, Guan ZQ, Silhavy JL, Bielas SL, et al. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell.* 2010; 142: 203-217.
68. Kranz C, Jungeblut C, Denecke J, Erlekotte A, Sohlbach C, Debus V, et al. A defect in dolichol phosphate biosynthesis causes a new inherited disorder with death in early infancy. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 433-440.
69. Park EJ, Grabinska KA, Guan Z, Stranecky V, Hartmannova H, Hodanova K, et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation. *Cell Metab.* 2014; 20: 448-457.
70. Wu X, Rush JS, Karaoglu D, Krasnewich D, Lubinsky MS, Waechter CJ, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc:dolichol phosphate N-acetylglucosamine-1 phosphate transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of glycosylation type Ij. *Hum Mutat.* 2003; 22: 144-150.
71. Carrera IA, Matthijs G, Pérez B, Cerdá CP. DPAGT1-CDG: report of a patient with fetal hypokinesia phenotype. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A: 2.027-2.030.
72. Haeuptle MA, Pujol FM, Neupert C, Winchester B, Kastaniotis AJ, Aebi M, et al. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 600-606.
73. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: ALG1 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet.* 2015 Feb 4. [Epub ahead of print]
74. Thiel C, Schwarz M, Peng J, Grzmil M, Hasilik M, Bräulke T, et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-II) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem.* 2003; 278: 22.498-22.505.
75. Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: ALG6 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(2).
76. Stolting T, Omran H, Erlekotte A, Denecke J, Reunert J, Marquardt T. Novel ALG8 mutations expand the clinical spectrum of congenital disorder of glycosylation type Ih. *Mol Genet Metab.* 2009; 98: 305-309.
77. Frank CG, Grubenmann CE, Eyaid W, Berger EG, Aebi M, Henner T. Identification and functional analysis of a defect in the human ALG9 gene: definition of congenital disorder of glycosylation type IL. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 146-150.
78. Rind N, Schmeiser V, Thiel C, Absmanner B, Lubbehusen J, Hocks J, et al. A severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmic mannosyltransferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 1.413-1.424.
79. Kranz C, Basinger AA, Gučasavas-Calikoglu M, Sun L, Powell CM, Henderson FW, et al. Expanding spectrum of congenital disorder of glycosylation Ig (CDG-Ig): sibs with a unique skeletal dysplasia, hypogammaglobulinemia, cardiomyopathy, genital malformations, and early lethality. *Am J Med Genet A.* 2007; 143: 1.371-1.378.
80. Bissar-Tadmouri N, Donahue WL, Al-Gazali L, Nelson SF, Bayraktar-Toydemir P, Kantarci S. X chromosome exome sequencing reveals a novel ALG13 mutation in a nonsyndromic intellectual disability family with multiple affected male siblings. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A: 164-169.
81. Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, Morelle W, Boissel S, Teague J, et al. Oligosaccharyltransferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 1.150-1.157.
82. Jones MA, Ng BG, Bhide S, Chin E, Rhodenizer D, He P, et al. DDOST mutations identified by whole-exome sequencing are implicated in congenital disorders of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012; 90: 363-368.
83. Losfeld ME, Ng BG, Kircher M, Buckingham KJ, Turner EH, Eroshkin A, et al. A new congenital disorder of glycosylation caused by a mutation in SSR4, the signal sequence receptor 4 protein of the TRAP complex. *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 1.602-1.605.
84. Shrimal S, Ng BG, Losfeld ME, Gilmore R, Freeze HH. Mutations in STT3A and STT3B cause two congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: 4.638-4.645.
85. Vleugels W, Schollen E, Foulquier F, Matthijs G. Screening for OST deficiencies in unsolved CDG-I patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 390: 769-774.
86. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, Nuytinck LK, Vliegenthart JF, Breuer W, et al. A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 1.744-1.756.
87. Rymen D, Peanne R, Millon MB, Race V, Sturiale L, Garozzo D, et al. MAN1B1 deficiency: an unexpected CDG-II. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1003989.
88. Tan J, Dunn J, Jaeken J, Schachter H. Mutations in the MGAT2 gene controlling complex N-glycan synthesis cause carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II, an autosomal recessive disease with defective brain development. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 810-817.
89. Hansske B, Thiel C, Lubke T, Hasilik M, Honing S, Peters V, et al. Deficiency of UDP-galactose:N-acetylglucosamine beta-1,4-galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type IId. *J Clin Invest.* 2002; 109: 725-733.
90. Hu H, Eggers K, Chen W, Garshasbi M, Motazacker MM, Wrogemann K, et al. ST3GAL3 mutations impair the develop-

- ment of higher cognitive functions. *Am J Hum Genet.* 2011; 89: 407-414.
91. Kim S, Westphal V, Srikrishna G, Mehta DP, Peterson S, Filiano J, et al. Dolichol phosphate mannosase synthase (DPM1) mutations define congenital disorder of glycosylation Ie (CDG-Ie). *J Clin Invest.* 2000; 105: 191-198.
 92. García-Silva MT, Matthijs G, Schollen E, Cabrera JC, Sánchez del Pozo J, Martí Herreros M, et al. Congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ie. A new patient. *J Inher Metab Dis.* 2004; 27: 591-600.
 93. Barone R, Aiello C, Race V, Morava E, Foulquier F, Riemersma M, et al. DPM2-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol.* 2012; 72: 550-558.
 94. Lefeber DJ, Schonberger J, Morava E, Guillard M, Huyben KM, Verrijp K, et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 76-86.
 95. Kranz C, Denecke J, Lehrman MA, Ray S, Kienz P, Kreissel G, et al. A mutation in the human MPDU1 gene causes congenital disorder of glycosylation type If (CDG-If). *J Clin Invest.* 2001; 108: 1.613-1.619.
 96. Lubke T, Marquardt T, Etzioni A, Hartmann E, Von Figura K, Korner C. Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet.* 2001; 28: 73-76.
 97. Martínez-Duncker I, Dupré T, Piller V, Piller F, Candelier JJ, Trichet C, et al. Genetic complementation reveals a novel human congenital disorder of glycosylation of type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood.* 2005; 105: 2.671-2.676.
 98. Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, et al. Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J Med Genet.* 2009; 46: 562-568.
 99. Ng BG, Buckingham KJ, Raymond K, Kircher M, Turner EH, He M, et al. Mosaicism of the UDP-galactose transporter SLC35A2 causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2013; 92: 632-636.
 100. Foulquier F, Vasile E, Schollen E, Callewaert N, Raemaekers T, Quelhas D, et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit I deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 3.764-3.769.
 101. Kodera H, Ando N, Yuasa I, Wada Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, et al. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric Golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin Genet.* 2015; 87: 455-460.
 102. Reynders E, Foulquier F, Leao Teles E, Quelhas D, Morelle W, Rabouille C, et al. Golgi function and dysfunction in the first COG4-deficient CDG type II patient. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 3.244-3.256.
 103. Paesold-Burda P, Maag C, Troxler H, Foulquier F, Kleinert P, Schnabel S, et al. Deficiency in COG5 causes a moderate form of congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 4.350-4.356.
 104. Lubbehusen J, Thiel C, Rind N, Ungar D, Prinsen B, De Koning TJ, et al. Fatal outcome due to deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex leading to a new type of congenital disorders of glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 3.623-3.633.
 105. Wu X, Steet RA, Bohorov O, Bakker J, Newell J, Krieger M, et al. Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nat Med.* 2004; 10: 518-523.
 106. Foulquier F, Ungar D, Reynders E, Zeevaert R, Mills P, García-Silva MT, et al. A new inborn error of glycosylation due to a Cog8 deficiency reveals a critical role for the Cog1-Cog8 interaction in COG complex formation. *Hum Mol Genet.* 2007; 16: 717-730.
 107. Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A, Van Reeuwijk J, Fischer B, Rajab A, et al. Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H⁺-ATPase subunit ATP6V0A2. *Nat Genet.* 2008; 40: 32-34.
 108. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Boschetti C, Barcellini W, Iurlo A, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAII) is caused by mutations in the SEC23B gene. *Hum Mutat.* 2009; 30: 1.292-1.298.
 109. Foulquier F, Amyere M, Jaeken J, Zeevaert R, Schollen E, Race V, et al. TMEM165 deficiency causes a congenital disorder of glycosylation. *Am J Hum Genet.* 2012; 91: 15-26.
 110. Enns GM, Shashi V, Bainbridge M, Gambello MJ, Zahir FR, Bast T, et al. Mutations in NGLY1 cause an inherited disorder of the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway. *Genet Med.* 2014; 16: 751-758.