

## Revisión

# Trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas. Patogenia y aspectos clínicos

N. HIGUERA, S. VÁZQUEZ, R. PALENCIA

*Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina*

### RESUMEN

**Objetivo.** Este trabajo se propone actualizar los conocimientos a cerca de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas (CDG), en los aspectos referentes a la patogenia y manifestaciones clínicas.

**Desarrollo.** Realizamos una revisión de la literatura considerando la evolución histórica de estas enfermedades, las bases bioquímicas y genéticas que permiten una clasificación, así como las manifestaciones clínicas; se hace especial hincapié en la descripción de la variante CDG Ia, la forma más frecuente, de la que se describen las tres etapas evolutivas: infantil multisistémica, infantil tardía y del adulto; de forma más breve se comentan las características de las variantes CDG Ib y CDG Ic.

**Conclusiones.** Los CDG constituyen una patología emergente que dada su heterogeneidad clínica debe sospecharse en todo paciente con un cuadro neurológico inexplicable, en particular si junto a retraso psicomotor, hipotonía y epilepsia, asocia alteraciones hepáticas o de la coagulación, así como en casos de hipoplasia cerebelosa u olivo pontocerebelosa de aparición en el período neonatal.

**Palabras clave:** Defectos congénitos de la glicosilación; Deficiencia en carbohidratos; Genética; Clínica.

### ABSTRACT

**Objective.** This work aims to provide an up-date on the knowledge regarding congenital disorders of glycosylation

(CDG) of proteins in aspects on pathogeny and clinical manifestations.

**Development.** We performed a review of the literature, considering the historical course of these diseases, biochemical and genetic bases that permit their classification and the clinical manifestations. Special emphasis is placed on the description of the CDG Ia variant, the most frequent form, describing the three evolutive states: infantile multi-system late-infantile and adult. Briefly, we comment on the characteristics of the CDG Ib and CDG Ic variants.

**Conclusions.** CDG is an emerging disease that, given its clinical heterogeneity, should be suspected in all patients with an unexplainable neurological picture, especially if it is accompanied by psychomotor retardation, hypotony and epilepsy, if it associates hepatic alterations of coagulation disorders and in cases of cerebellar hypoplasia or pontocerebellar and olive hypoplasia appearing in the neonatal period.

**Key words:** Congenital defects of glycosylation; carbohydrate deficiency; Genetics, Symptoms.

### INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos de la glicosilación (acrónimo CDG del inglés *congenital defects of glycosilation*)—antes denominados síndromes de glicoproteínas deficientes en carbohidratos— constituyen una nueva patología originada por un defecto en la síntesis de las glicoproteínas<sup>(1-3)</sup>. Recientemente se ha propuesto cambiar su denominación

*Correspondencia:* N. Higuera. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Avda Ramón y Cajal 7. 47005 Valladolid  
*Correo electrónico:* nuriahiguera@ya.com

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

**TABLA I.** TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA N-GLICOSILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS (CDG), SUS DÉFICITS ENZIMÁTICOS Y EL GEN IMPLICADO Y PROPUESTA DE NUEVA NOMENCLATURA<sup>(4)</sup>.

Trastorno	Proteína afectada	Gen implicado
<b>Trastornos de la N-glicosilación</b>	<b>CDG tipo I (CDG-I):</b> trastorno en el ensamblaje de los glicanos y en su fijación a las proteínas en el citosol y en el retículo endoplásmico. <b>CDG tipo II (CDG-II):</b> defecto en el procesamiento de los glicanos o defectos en la glicosilación en el retículo endoplásmico y en aparato de Golgi.	
<b>CDG-I</b>		
CDG-Ia	Fosfomanomutasa	PMM2
CDG-Ib	Fosfomanosa isomerasa	MP1
CDG-Ic	Dol P-Glc: Man <sub>9</sub> -Glc <sub>2</sub> -P-P-dol glucosiltransferasa (glucosiltransferasa I)	ALG 6
CDG-Id	Dolo-P-Man: Man <sub>5</sub> -GlcNAc <sub>2</sub> -P-P-Dol manosiltransferasa (manosiltransferasa VI)	ALG3
CDG-Ie	GDP-Man: Dolichol-fosfato-manosiltransferasa (DOIP-Man sintasa 1)	DPM 1
CDG-If	Man-P-Dol Utilization 1/Lec 3	MPDU1
CDG-Ig	Dol-P-Man: Man <sub>7</sub> GlcNAc <sub>2</sub> P P-Dol manosiltransferasa (manosiltransferasa VIII)	ALG12
CDG-Ih	Dolichil-P-Glucosa: GLC <sub>1</sub> Man <sub>9</sub> -GlcNAc <sub>2</sub> -PP-dolichil glucosil-transferasa (glucosiltransferasa II)	ALG8
CDG-Ii	GDP-Man: Man <sub>1</sub> GlcNA <sub>2</sub> -PP-dolichol manosiltransferasa (manosiltransferasa II)	ALG2
CDG-Ij	UDP-GlcNAc: Dolichol fosfato N-acetilglucosamina-1 fosfato transferasa	DPAGT1
CDG-Ik	GDP-Man: GlcNAc <sub>2</sub> -P-PDol manosiltransferasa (manosiltransferasa I)	ALG1
CDG-Il	Dol-PMan: Man <sub>6</sub> -y Man <sub>8</sub> -GlcNAc <sub>2</sub> -P-P Dol manosiltransferasa (manosiltransferasa VII-IX)	ALG9
<b>CDG-II</b>		
CDG IIa	N-acetilglucosaminiltransferasa	MGAT2
CDG-IIb	Glucosidasa I GLS1 CDG-IIc transportador de GDP-fucosa	SLC35C1/ FUCT1
CDG-IId	β 1,4 galactosiltransferasa I	B4GALT1
CDG-IIe	Subunidad COG-7	
CDG-IIf	Transportador de CMP-ácido siálico	
CDG-x	Se desconoce el defecto subyacente	

incluyendo solamente el símbolo del gen seguido por CDG<sup>(4)</sup>.

Según el tipo de unión del glicano a la proteína, se distinguen las siguientes glicoproteínas: N-glicoproteínas (unión a través del nitrógeno -N- del grupo amino del aminoácido asparragina), O-glicoproteínas (por el grupo hidroxilo de los aminoácidos serina o treonina), C-glicoproteínas (a través del -C- del grupo carboxilo del aminoácido triptófano). Aunque la mayoría de los CDG se relacionan con una deficiente glicosilación de las proteínas, algunos lo hacen con la de los lípidos<sup>(13,14)</sup>. Se han descrito 16 defectos de la N-glicosilación, 8 defectos de la O-glicosilación y 17 defectos combinados de la N- y O-glicosilación y de otras vías de glicosilación.

#### TRASTORNOS DE LA N-GLICOSILACIÓN

En 1940, Norman describió una peculiar forma de atrofia cerebelosa<sup>(5)</sup> y Jaeken<sup>(6)</sup> aclaró que el error metabólico responsable era un trastorno congénito en la síntesis de N-gli-

coproteínas; otras aportaciones mejoraron el conocimiento de esta patología<sup>(7-12)</sup>.

La N-glicosilación se produce en tres compartimentos celulares: citosol, retículo endoplásmico (RE) y aparato de Golgi. El ensamblaje del glicano se inicia en el citosol y termina en el RE, mientras que su procesamiento tiene lugar en el aparato de Golgi. Los defectos de ensamblaje dan un patrón anómalo de sialotransferrinas séricas (Tf) característico que se denomina tipo I, mientras que los defectos de procesamiento dan un patrón anómalo de transferrinas tipo II<sup>(15,19-24)</sup> (Tablas I y II) (ver artículo siguiente de "Diagnóstico y Tratamiento"). En cambio, la O-glicosilación solo consiste en un proceso de ensamblaje mucho más variado que la N-glicosilación, y que ocurre fundamentalmente en el Golgi. La O-glicosilación no afecta a la sialotransferrina, por lo que su diagnóstico requiere del análisis de otras proteínas séricas.

Las enfermedades se designaban con las letras CDG, seguidas del grupo al que pertenecen (I-II) y de una letra minúscula que se relaciona con el defecto enzimático (a, b...); cuando todavía no se conoce el defecto molecular se denominan CDG-x<sup>(14,16)</sup>. La forma más frecuente de CDG-I es la

TABLA II. TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA O-GLICOSILACIÓN, COMBINADOS Y OTROS, SUS DÉFICITS ENZIMÁTICOS Y EL GEN IMPLICADO.

Trastorno	Proteína afectada	Gen implicado
<b>Trastornos de la O-glicosilación</b>		
<i>Defectos de O-siloxilglicano</i>		
- Exóstosis múltiple	Glucuroniltransferasa	EXT1/ EXT2
- Síndrome de Ehlers-Danlos	N-acetilglucosaminatransferasa $\beta$ -1,4-galactotransferasa 7	B4GALT7
<i>Defecto O-N-acetil-galactosa-minilglicano</i>		
- Calcinosis familiar tumoral hiperfosfatémica	O-N acetilgalactosaminil-transferasa 3	GALNT3
- Síndrome hiperóstosis hiperfosfatemia		
<i>Defectos O-manosilglicanos</i>		
- Síndrome Walker-Warburg	O-manosiltransferasa 1 y 2	POMT1/POMT2
- Enf. músculo-ojo-cerebro	O-manosa $\beta$ -1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa 1	POMGnT1
- DMC Fukuyama	Glucosiltransferasa putativa	FCMD
- DMC tipo 1C	Glucosiltransferasa putativa	FKRP
- Distrofia cintura tipo 2I	Glucosiltransferasa putativa	
- DMC tipo 1D	Glucosiltransferasa putativa	LARGE
<i>Defecto de O-fucosilglicano</i>		
- Disóstosis espondilo costal tipo 3	O-fucosa específica $\beta$ -1,3-N-acetil-glucosamino-transferasa	SCD03
Defectos múltiples de la glicosilación y otras vías		
- Síndrome de cutis laxa	Anormalidad en la O y N glicosilación	ATP6V0A2
- Síndrome óculo cerebro cutáneo	Defecto de 5 alfa reductasa tipo 3 necesaria para la síntesis de lolicol	SRD5A3
Miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión	UDP-GlcNAc epimerasa/cinasa	GNE
CDG II/COG7	Complejos oligoméricos de Golgi conservados en la subunidad 7	COG7
Deficiencia del transportador de ácido siálico CMP	Transportador CMP de ácido siálico	SLC35A1
CDG II/COG1	Complejos oligoméricos de Golgi conservados en la subunidad 1	COG1
<b>Defectos en la glicosilación de los lípidos</b>		
- Epilepsia infantil de los Amish	Lactoceramida $\alpha$ -2,3-sialotransferasa (GM3 sintetasa)	SIAT9
- Deficiencia en glicosil-fosfatidilinositol	Fosfatidilinositolglicano, clase M	PIGM

En defectos múltiples de la glicosilación y otras vías incluir los defectos de síntesis del lípido dolicol y los defectos de la V-ATPase (ATP6V0A2).

CDG Ia –síndrome de Jaeken–, cuya prevalencia se estima en 1/20.000<sup>(17,18)</sup>. Sin embargo, dada la gran heterogeneidad de defectos enzimáticos que se van describiendo en el síndrome CDG, en la actualidad se ha establecido una nueva clasificación que designa los defectos CDG en función del defecto genético. Así, la CDG Ia se designa con el acrónimo PMM-CDG.

## GENÉTICA

Los CDG son enfermedades autosómicas recesivas. Solo existen dos excepciones descritas en la actualidad: una forma

de retraso mental familiar no sindrómico ligado al X y causado por un defecto de oligosacaridiltransferasa (N-glicosilación) y la exostosis cartilaginosa múltiple (O-glicosilación) de herencia dominante.

La CDG-Ia se origina por mutaciones en el gen PMM2 (*phosphomannomutase-2*) –en 16p13.2<sup>(18,25,26)</sup>–, y se transmite con carácter autosómico recesivo<sup>(27)</sup>. Este gen codifica la fosfomanomutasa 2, que convierte Man-6-P en Man 1-P en fibroblastos, hígado y leucocitos<sup>(28)</sup>, por un defecto del precursor dolicol-pirofosfato-oligosacárido<sup>(29)</sup>.

Se conocen numerosas mutaciones<sup>(9)</sup>. La mayoría de ellas son mutaciones de cambio aminoacídico, siendo la más frecuente la R141H (c.422G>A) (en España su frecuencia es de

un 26% frente al 43-50% en otras poblaciones) y la segunda la F119L, esta última muy frecuente en Europa y no identificada en España<sup>(30)</sup>. Por otro lado, los cambios V44A y D65Y se han identificado sólo en pacientes de la Península Ibérica y latinoamericanos. Las manifestaciones clínicas dependen del genotipo y la severidad también, así los pacientes con R141H y F119L presentan la forma clínica más severa y generalmente nuestros pacientes muestran un fenotipo más leve que el descrito en otras series<sup>(34,35)</sup>. En cualquier caso, hay que dejar claro que actualmente no se ha establecido una clara correlación genotipo-fenotipo para la gran mayoría de pacientes CDG-Ia.

## CLÍNICA

Los CDG son enfermedades multisistémicas con afectación del sistema nervioso central –sólo el tipo Ib es una forma exclusivamente gastrohepática sin manifestaciones neurológicas–<sup>(36)</sup>.

La CDG Ia es la forma más frecuente conocida (más de 700 pacientes descritos en la literatura) y cursa con alteraciones neurológicas y metabólicas que aparecen en edades tempranas, combinadas con otras hepáticas, gastrointestinales y de la coagulación<sup>(38-41)</sup>. Se han descrito varias etapas evolutivas:

- *Etapla infantil multisistémica*: con dismorfias (en pacientes del norte de Europa se ha descrito una facies peculiar con puente nasal y mandíbula prominentes y orejas grandes)<sup>(42,43)</sup>, distribución anormal de la grasa en pliegues ilíacos y labios mayores, lipoatrofia focal<sup>(4)</sup>, mamilas invertidas, criptorquidia, infecciones repetidas, ocasional hipotiroidismo (la mayoría mantienen una función tiroidea normal)<sup>(44)</sup>, afectación del crecimiento<sup>(45)</sup>, nefropatía –síndrome nefrótico, hiperecogenicidades causadas por quistes renales–<sup>(46)</sup>, alteraciones digestivas (enteropatía pierde-proteínas, vómitos y diarrea), hepatopatía (las transaminasas se elevan en el primer año de vida y pueden retornar a la normalidad hacia los tres-cinco años), alteraciones neurológicas (dificultad para la succión, retraso madurativo, estrabismo alternante, hipotonía, a veces convulsiones que pueden ocurrir en el segundo o tercer año de vida y suelen responder bien al tratamiento), coagulopatía con hemorragias, trombosis venosas y en algunos pacientes un cuadro de hídrops fetal con edemas periféricos y acúmulo de líquido en pericardio y espacio subdural<sup>(47-50)</sup>. En ocasiones presentan cardiopatía congénita, así como cardiomiopatía hipertrófica con isquemia miocárdica transitoria o derra-

me pericárdico, que suelen desaparecer en uno o dos años, aunque a veces son persistentes<sup>(51,52)</sup>; las displasias esqueléticas son excepcionales (afectación vertebral y compresión medular)<sup>(53)</sup>.

Según la clínica pueden distinguirse dos subtipos de CDG Ia: uno con manifestaciones neurológicas (retraso psicomotor, estrabismo, hipoplasia cerebelosa, retinitis pigmentaria); otro con manifestaciones multiviscerales, neurológicas y extraneurológicas (afectación hepática, cardíaca, renal o gastrointestinal)<sup>(54)</sup>. Las dismorfias, las mamilas invertidas, la hipoplasia cerebelosa o la distribución anómala del tejido adiposo no son constantes en los pacientes con CDG Ia<sup>(1)</sup>.

En esta fase fallecen un 20-25% de los pacientes con CDG Ia<sup>(55,56)</sup>, por estado de mal epiléptico, insuficiencia hepática, renal o respiratoria, neumonía aspirativa, afectación cardíaca o infecciones (algunos paciente tienen una disfunción inmunológica con disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos y respuesta pobre a las vacunas, con mejoría tras administración venosa de gammaglobulinas)<sup>(57)</sup>.

- *Etapla infantil tardía (etapa de retraso mental y ataxia)*. Acontece entre los tres y diez años de edad. El curso se enlentece y destaca la hipotonía, ataxia y debilidad muscular. (Pocos pacientes logran caminar sin apoyo debido al severo cuadro de ataxia y neuropatía periférica y su lenguaje es pobre. Pueden presentarse crisis epilépticas, con frecuencia precipitadas por infecciones, que suelen responder a la medicación. El cociente de inteligencia oscila entre 40-70 y los pacientes son extrovertidos y alegres. Entre las manifestaciones oftalmológicas destacan miopía, anomalías de la motilidad ocular, retinopatía pigmentaria progresiva<sup>(58-60)</sup>, afectación de las habilidades visuperceptivas, coordinación ojo-mano y organización visoespacial<sup>(61)</sup>. En esta etapa, y en la siguiente, pueden presentarse episodios símil-accidentes vasculares –en casi el 50%– o coma inexplicable, a veces en asociación con fiebre, convulsiones, deshidratación o trauma, con habitual recuperación en pocas semanas o meses (a veces persisten los déficits neurológicos).
- *Etapla del adulto*. Los supervivientes presentan retraso mental moderado con ataxia severa no progresiva<sup>(62)</sup>, hipogonadismo, deformidades torácicas y de la columna –no referidas en pacientes españoles–<sup>(63)</sup> con escoliosis, neuropatía periférica –puede comenzar en la etapa anterior–<sup>(64)</sup>, proteinuria, discreta hepatomegalia; se han descrito formas intermedias<sup>(65-67)</sup> así como pacientes con desarrollo mental y motor normales<sup>(40,65,68)</sup> o en el límite,

con clínica dominada por las manifestaciones hepáticas y gastrointestinales (recuerdan al tipo Ib)<sup>(69)</sup>. En adultos se han descrito trombosis venosas profundas<sup>(68)</sup>, por posible coagulopatía. En las mujeres se observa retraso del desarrollo puberal, en relación con hipogonadismo hipogonadotrófico<sup>(44,70,71)</sup>, aunque en otras es normal<sup>(72)</sup>; algunas carecen de ovarios. Los varones tienen un desarrollo sexual normal, si bien algunos presentan disminución del volumen testicular. Otras alteraciones endocrinológicas incluyen hiperprolactinemia y resistencia a la insulina<sup>(44)</sup>.

La CDG Ib (deficiencia de *fosfomanosa isomerasa*) se ha descrito en alrededor de 20 pacientes y cursa con manifestaciones digestivas (vómitos, enteropatía pierde proteínas), hipoglucemia, fibrosis hepática, coagulopatía y fallo del crecimiento.

El subtipo Ic (déficit de *glucosiltransferasa I*) es la segunda forma más frecuente con unos 30 pacientes conocidos. Destaca por manifestaciones neurológicas: retraso del desarrollo, hipotonía y epilepsia, pero sin los hallazgos característicos del tipo Ia (mamilas invertidas, distribución anormal de la grasa o la hipoplasia cerebelosa) y tienen mejor pronóstico neurológico; el patrón de la transferrina sérica es similar en ambos tipos<sup>(76)</sup>.

Los subtipos Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il (la proteína defectuosa se detalla en la tabla I) cursan con una clínica en la que predominan las manifestaciones neurológicas.

Otros fenotipos clínicos de gran interés se han descrito recientemente en pacientes con una alteración combinada en múltiples vías de la glicosilación. El síndrome de cutis laxa autosómica recesiva tipo II o *Wrinkled skin syndrome* está causado por un defecto en la subunidad V-ATPase (ATP6V0A2)<sup>(77)</sup> (*Morava y col 2009*). Asimismo, un elevado número de pacientes CDG-Ix con ataxia, dismorfias, colobomas (en iris, retina o nervio óptico) e ictiosis (síndrome oculo-cerebro-cutáneo) presentan defectos enzimáticos en la vía de síntesis del dolicol, lípido de anclaje para los glicanos en la vía de glicosilación de las proteínas (*Morava et al. 2010*)<sup>(78)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Lonlay P, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet.* 2001; 38: 14-19.
- Grünwald S. Congenital disorders of glycosylation: rapidly enlarging group of (neuro) metabolic disorders. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 825-30.
- Martínez DI, Palomares AL, Sánchez FD, Mollicone R, Ibarra GI. Trastornos de la glicosilación: abordaje clínico y de laboratorio. *Acta Pediatr Mex* 2008; 29: 78-88.
- Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: Time for change! *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009; 1792: 825-826.
- Norman RM. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum: an unusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life. *Brain.* 1940; 63: 365-379.
- Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CDF protein: a new syndrome? *Pediatr Res.* 1980; 14: 179.
- Kristiansson B, Andersson M, Tonnby B, Hagberg B. Disialotransferrin developmental deficiency syndrome. *Arch Dis Child.* 1989; 64: 71-76.
- Jaeken J, Casaer P. Carbohydrate-deficient glycoconjugate (CDG) syndromes: a new chapter of neuropaediatrics. *Eur J Paediatr Neurol.* 1997; 1: 61-66.
- Jaeken J. Komrower Lecture. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's all in it!. *J Inher Metab Dis.* 2003; 26: 99-118
- Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 359-379.
- Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: a booming chapter of pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2004; 16: 434-439.
- Dupré T, Lavieu G, Moore S, Seta N. Inherited disorders of protein glycosylation. *Med Sci.* 2004; 20: 331-338.
- Freeze HH. Genetic defects in the human glycome. *Nt Rev Genet.* 2006; 7: 537-551.
- Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genom Human Genet.* 2007; 8: 261-278.
- Jaeken J, Schachter H, Carchon H, De Cock P, Coddeville B, Spick G. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type II: a deficiency in a Golgi localised N-cetylglucosaminyltransferase II. *Arch Dis Child.* 1994; 71: 123-127.
- Pérez-Cerdá C, Ugarte M. Defectos congénitos de la glicosilación. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol.* 2006; 43(supl 1): S145-S156.
- Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: the rapidly growing tip of the iceberg. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14: 811-5.
- Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001; 2: 129-151.
- Etzioni A, Tonetti M. Leukocyte adhesion deficiency II: from A to almost Z. *Immunol Rev.* 2000; 178: 138-147.
- Wopereis S, Morava E, Grünwald S, Adamowicz M, Huijben KMLC, Lefeber DJ, et al. Patients with unsolved congenital disorders of glycosylation type II can be subdivided in six distinct biochemical groups. *Glycobiology.* 2005a; 15: 1312-1319.
- Martínez DI, Dupré T, Piller V, Piller F, Candelier JJ, Trichet C, et al. Genetic complementation reveals a novel congenital disorder

- of glycosylation type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood*. 2005; 105: 2671-2676.
22. 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.
  23. Marquardt T, Luhn K, Srikrishna G, Freeze HH, Harms E, Vestweber D. Correction of leukocyte adhesion deficiency type II with oral fucose. *Blood*. 1999; 94: 3976-3985.
  24. Hansske B, Thiel C, Lubke T, Hasilik M, Honning S, Peters V, et al. Deficiency of UDP-galactose: N-acetylglucosamine  $\beta$ -1,4-galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type II. *J Clin Invest*. 2002; 109: 725-733.
  25. Martinsson T, Bjursell C, Stibler H, Kristiansson B, Skovby F, Jaeken J, et al. Linkage of a locus for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (CDG1) to chromosome 16p, and linkage disequilibrium to microsatellite marker D16S406. *Hum Mol Genet*. 1994; 3: 2037-3042.
  26. Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cunha M, Jaeken J, Cassiman JJ, Van Schaftingen E. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nature Genet*. 1997; 16: 88-92.
  27. Matthijs G, Legius E, Schollen, Vandenberg P, Jaeken J, Barone R, et al. Evidence for genetic heterogeneity in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I (CDG1). *Genomics*. 1996; 35: 597-599.
  28. Jaeken J, Matthijs G, Barone R, Carchon H. Syndrome of the month. Carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I. *J Med Genet*. 1997; 34: 73-76.
  29. Mizugishi K, Yamanaka K, Kuwajima K, Yuasa I, Shigemoto K, Kondo I. Missense mutations in the phosphomannomutase 2 gene of two Japanese siblings with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Brain Dev*. 1999; 21: 223-228.
  30. Westphal V, Peterson S, Patterson M, Tournay A, Blumenthal A, Treacy E, et al. Functional significance of PMM2 mutations in mildly affected patients with congenital disorders of glycosylation Ia. *Genet Med*. 2001; 3: 393-398.
  31. Erlandson A, Bjursell C, Stibler H, Kristiansson B, Wahlstrom J, Martinsson T. Scandinavian CDG-Ia patients: genotype/phenotype correlation and geographic origin of founder mutations. *Hum Genet*. 2001; 108: 359-367.
  32. Matthijs G, Schollen E, Heykants L, Grunewald S. Phosphomannomutase deficiency: the molecular basis of the classical Jaeken syndrome (CDGS type Ia). *Mol Genet Metab*. 1999; 68: 220-226.
  33. Tayebi N, Andrews DQ, Park JK, Orvisky E, McReynolds J, Sidransky E, et al. A deletion-insertion mutation in the phosphomannomutase 2 gene in an African American patient with congenital disorders of glycosylation-Ia. *Am J Med Genet*. 2002; 108: 241-246.
  34. Kjaergaard S, Schwartz M, Skoby F. Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 236-239.
  35. Pérez-Cerdá C, Ugarte M. Defectos congénitos de la glicosilación. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2006; 43(Supl 1): S145-S156.
  36. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Körner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest*. 1998; 101: 1414-1420.
  37. Grunewald S. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1792: 827-834.
  38. 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.
  39. Veneselli E, Biancheri R, Di Rocco M, Tortorelli S. Neurophysiological findings in a case of carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome type 1 with phosphomannomutase deficiency. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998; 2: 239-244.
  40. Stibler H, Blennow G, Kristiansson B, Lindehammer H, Hagberg B. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: clinical expression in adults with a new metabolic disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 552-556.
  41. Gordon N. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes. *Postgrad Med J*. 2000; 76: 145-149.
  42. Krasnewich D, Gahl WA. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Adv Pediatr*. 1997; 44: 109-140.
  43. Enns GM, Steiner RD, Buist N, Cowan C, Lepping KA, McCracken MF, et al. Clinical and molecular features of congenital disorder of glycosylation in patients with type I sialotransferrin pattern and diverse ethnic origins. *J Pediatr*. 2002; 141: 695-700.
  44. 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.
  45. Kjaergaard S, Muller J, Skovby F. Prepubertal growth in congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Arc Dis Child*. 2002; 87: 324-327.
  46. Van der Knaap MS, Wevers RA, Monnens L, Jakobs C, Jaeken J, Wijk JA. van Congenital nephrotic syndrome: a novel phenotype of type I carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inher Metab Dis*. 1996; 19: 787-791.
  47. De Koning TJ, Toet M, Dorland L, de Vries LS, van den Berg IE, Duran M, et al. Recurrent nonimmune hydrops fetalis associated with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inher Metab Dis*. 1998; 21: 681-682.
  48. Noelle V, Knuepfer M, Pulzer F, Schuster W, Matthijs G, Vogtman. Unusual presentation of congenital disorder of glycosylation type Ia: congenital persistent thrombocytopenia, hypertrophic cardiomyopathy and hydrops-like aspect due marked peripheral oedema. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 223-226.
  49. McKenzie FA, Fietz M, Fletcher J, Smith RLL, Wright IMR, Jaeken J. A previously undescribed form of congenital disorder of glycosylation with variable presentation in siblings: early fetal loss with hydrops fetalis, and infant death with hypoproteinemia. *Am J Med Genet A*. 2007; 143: 2029-2034.

50. Van de Kamp JM, Lefeber DJ, Ruitjer GJ, Steggorda SJ, den Hollander NS, Willem SM, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting with hydrops fetalis. *J Med Genet.* 2007; 44: 277-280.
51. Kristiansson B, Stibler H, Conradi N, Eriksson BO, Ryd W. The heart and pericardial effusions in CDGS-I (carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I). *J Inheret Meritab Dis.* 1998; 21: 112-124.
52. Marquardt T, Hulskamp G, Gehrman J, Debus V, Harms E, Kehl HG. Severe transient myocardial ischaemia caused by hypertrophic cardiomyopathy in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 524-527.
53. Schade van Westrum S, Nederkoorn P, Schuurman RP, Vulsmat T, Duran M, Poll-The B T. Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type IA. *J Pediatr.* 2006; 148: 115-117.
54. Hertz-Pannier L, Dechaux M, Sinico M, Emond S, Cormier-Daire V, Saudubray JM, et al. Congenital disorders of glycosylation type I: a rare but new cause of hyperechoic kidneys in infants and children due to early microcystic changes. *Pediatr Radiol.* 2006; 36: 108-114.
55. Grünewald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res.* 2002; 52: 618-624.
56. Leonard J, Grünewald S, Clayton P. Diversity of congenital disorders of glycosylation. *Lancet.* 2001; 357: 1382-1383.
57. Blank C, Smith L, Hammer D, Fehrenbach M, DeLisser H, Perez E, et al. Recurrent infections and immunological dysfunction in congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG Ia). *J Inheret Metab Dis.* 2006; 29: 592 (short report).
58. Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Di Pietro M, Scuderi A, Nigro F, et al. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I: ophthalmic aspects in four Sicilian patients. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 845-846.
59. Jensen H, Kjaergaard S, Klie F, Moller HU. Ophthalmic manifestations of congenital disorder of glycosylation type Ia. *Ophthalmic Genet.* 2003; 24: 181-88.
60. Stark KL, Gibson JB, Hertle RW, Brodsky MC. Ocular motor signs in an infant with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130: 533-535.
61. Barone R, Pavone L, Fiumara A, Bianchini R, Jaeken J. Developmental patterns and neuropsychological assessment in patients with carbohydrate-deficient glycoconjugate syndrome type IA (phosphomannomutase deficiency). *Brain Dev.* 1999; 21: 260-263.
62. Schoffer K, O'Sullivan J, McGill J. Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting as early-onset cerebellar ataxia in an adult. *Movement Disorders.* 2006; 6: 869-872.
63. Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, Pineda M, Poo P, Campistol J, Cusí V, et al. Long-term evolution of eight Spanish patients with CDH type Ia: Typical and atypical manifestations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13: 444-451.
64. Norborg C, Hagberg B, Kristiansson B. Sural nerve pathology in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 375(suppl): 39-49.
65. Coman D, McGill J, McDonald R, Morris D, Klingberg S, Jaeken J, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: three siblings with a mild neurological phenotype. *J Clin Neurosci.* 2007; 14: 668-672.
66. Mader I, Döbler-Neumann M, Küker W, Stibler H, Krägelh-Mann I. Congenital disorder of glycosylation type Ia: benign clinical course in a new genetic variant. *Child's Nerv Syst.* 2002; 18: 77-80.
67. Westphal V, Enn GM, McCracken MF, Freeze HH. Functional analysis of novel mutations in a congenital disorder of glycosylation Ia patient with mixed Asian ancestry. *Mol Genet Metab.* 2001; 73: 71-76.
68. Krasnewich D, O'Brien, Sparks S. Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). *Am J Med Genet.* 2007; 145: 302-306.
69. Barone R, Sturiale L, Fiumara A, Uziel G, Garozzo D, Jaeken J. Borderline mental development in a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ia patient with multisystemic involvement (intermediate phenotype). *J Inheret Metab Dis.* 2007; 30: 107 (short report).
70. De Zegher F, Jaeken J. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I from birth through adolescence. *Pediatr Res.* 1995; 37: 395-401.
71. Kristiansson B, Stibler H, Wide L. Gonadal function and glycoprotein hormones in the carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 655-660.
72. Pineda M, Pavía C, Vilaseca MA, Ferrer I, Temudo T, Chavas A, et al. Normal pubertal development in a female with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Arch Dis Child.* 1996; 74: 242-243.
73. Pascual-Castroviejo I. Congenital disorders of glycosylation syndromes. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44: 357-358.
74. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Martínez V, Maties M. Atrofia cerebelosa de Norman-Jaeken. *Neurología.* 2006; 21: 256-257.
75. Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Eiris-Puñal J. Ataxia cerebelosa de Norman-Jaeken. Otros dos pacientes españoles. *Rev Neurol.* 2006; 43: 573.
76. Grünewald S, Imbach T, Huijben K, Rubio-Gozalbo ME, Verrips A, de Klerk JB et al. Clinical and biochemical characteristics of congenital disorder of glycosylation type Ic, the first recognized endoplasmic reticulum defect in N-glycan synthesis. *Ann Neurol.* 2000; 47: 776-781.
77. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Human Genetics.* 2009; 17: 1099-1110.
78. Morava E, Wevers RA, Cantagrel V, Hoefsloot LH, Al Gazali L, et al. A novel cerebello-ocular syndrome with abnormal glycosylation due to abnormalities in dolichol metabolism. *Brain.* 2010; 133: 3210-20.