

## Revisión

# Diagnóstico y tratamiento de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas

N. HIGUERA, S. VÁZQUEZ, R. PALENCIA

*Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.*

### RESUMEN

**Objetivo.** Se realiza una revisión actualizada de los procedimientos diagnósticos y del tratamiento de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas.

**Desarrollo.** Con la revisión de la literatura referente a estas enfermedades, se detallan los datos clínicos que permiten realizar una sospecha fundada, destacando los hallazgos de laboratorio, tanto los referentes a las isoformas de la transferrina (se encuentra un aumento de la disialotransferrina y de la asialotransferrina y un descenso de la tetrasialotransferrina), los enzimáticos específicos –deficiencia de fosfomanonomutasa–, así como las pruebas hepáticas (elevación de transaminasas) y de coagulación (descenso de los factores) y los aspectos radiológicos (atrofia del cerebelo y del tronco cerebral, con normalidad de estructuras supratentoriales). Además, se refieren las situaciones clínicas con las que hay que realizar un diagnóstico diferencial y se comentan los aspectos terapéuticos, destacando que sólo dos trastornos: CDG-Ib (manosa oral) y CDG IIc (mucosa) tienen un tratamiento etiopatogénico eficaz.

**Conclusiones.** En los pacientes con sospecha clínica de esta patología, la determinación de la transferrina es el primer paso para su diagnóstico, completándose con la demostración de la deficiencia enzimática, para confirmar mediante el análisis de las mutaciones del gen PMM2. En la actualidad no se dispone de un tratamiento para la forma CDG-Ia, la variante más frecuente.

**Palabras clave:** Defectos congénitos de la glicosilación; Deficiencia en carbohidratos; Diagnóstico y tratamiento.

### ABSTRACT

**Objective.** An up-dated review is made of the diagnostic procedures and treatment of congenital disorders of glycosylation of proteins.

**Development.** With the review of the literature regarding these diseases, details are given of the clinical data that make it possible to perform a well-founded suspicion, stressing the laboratory findings, both those regarding the transferrin isoforms (an increase is found in the disialotransferrin and asialotransferrin and decrease of the tetrasialotransferrin), specific enzymes - deficiency of the enzyme phosphomanomutase and hepatic (transaminase elevation) and coagulation (decrease of the factors) tests and radiological features (cerebellum and brainstem atrophy with normality of supratentorial structures). Furthermore, the clinical situations needed to make a differential diagnosis are mentioned and the therapeutic aspects are discussed, it standing out that only two disorders: CDG-Ib (oral manose) and CDG IIc (mucose) have an effective etiopathogenic treatment.

**Conclusions.** In patients with clinical suspicion of this condition, determination of transferrin is the first step for its diagnosis, completing it with the demonstration of the enzyme deficiency, to confirm the mutations of the PMM2 gene through the analysis. Currently, there is no treatment available for the CDG-Ia form, this being the most frequent variant.

**Key words:** Congenital defects of glycosylation; Carbohydrate deficiency; Diagnosis and treatment.

*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.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha por las manifestaciones clínicas (Tabla I) y se confirma con las pruebas de laboratorio. Diversas proteínas muestran una concentración o una actividad enzimática anormal en el suero, con distribución patológica en la isoelectrofocalización (*isoelectric focusing -IEF-*) debido a su anormal glicosilación. Su estudio –la transferrina es la más habitualmente empleada– es la base para el diagnóstico de esta patología<sup>(1,2)</sup>.

Una molécula de transferrina tiene unidas dos cadenas bi, tri o tetraantenarias de glicanos, cada una con dos, tres o cuatro residuos de ácido siálico, de manera que la isoforma mayoritaria en suero es la tetrasialotransferrina –transferrina con dos cadenas biantenarias con cuatro residuos de ácido siálico (dos cada una)–. Las isoformas con menos residuos de ácido siálico son asialotransferrina (ningún ácido siálico), monotransferrina (uno) y disialotransferrina (dos); la suma de todas ellas constituye la denominada transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). Cuando existe un defecto en la N-glicosilación de proteínas se altera la incorporación de ácido siálico a las cadenas de glicanos de la transferrina y se produce un aumento de las formas de transferrina con menos residuos de ácido siálico (asialo y disialotransferrina), cuya determinación se utiliza para la detección de CDG en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles. En el caso CDG-I el patrón de la transferrina sérica, con la isoelectrofocalización y posterior inmunofijación, permite ver el aumento de la disialotransferrina y de la asialotransferrina con descenso de la tetrasialotransferrina (que predomina en la electroforesis normal)<sup>(3)</sup>. En los CDG-II se detecta un descenso de la tetrasialotransferrina junto con un incremento de todas las formas hipoglicosiladas, incluidas la trisialotransferrinas y/o monosialotransferrinas.

Algunos autores<sup>(4,5)</sup> cuestionan la validez de la determinación de las isoformas de la transferrina para el diagnóstico de estas situaciones en pacientes menores de tres semanas. Por otra parte, hay pacientes con diagnóstico clínico de CDG-Ia y deficiencia de *fosfomanonomutasa* que tienen glicosilación normal de la transferrina<sup>(6,7)</sup>; en estos casos es preciso realizar determinaciones de otras proteínas glicosiladas:  $\alpha_1$ -antitripsina, haptoglobina, hexosaminidasa,  $\alpha_1$ -antiquimiotripsina, proteínas C y S o transaminasas. Finalmente, en casos muy seleccionados con una elevada sospecha clínica y un patrón de sialotransferrinas normal, es conveniente el estudio enzimático y/o molecular del defecto supuestamente responsable.

Los factores de la coagulación están disminuidos<sup>(8)</sup> y el D-dímero elevado. En los defectos CDG se produce una

TABLA I. DATOS DE SOSPECHA CLÍNICA DEL TRASTORNO DE LA GLICOSILACIÓN TIPO Ia (CDG-Ia).

## A. Niños

Presencia de retraso madurativo e hipotonía junto a alguno de los siguientes hallazgos:

- Fallo del crecimiento
- Disfunción hepática (transaminasas elevadas)
- Trastorno de la coagulación con bajas concentraciones séricas de los factores IX y XI, antitrombina, proteína C y/o proteína S.
- Hipotiroidismo, hipogonadismo
- Estrabismo
- Derrame pericárdico
- Distribución anómala de la grasa subcutánea, incluyendo aumento del depósito graso suprapúbico, hoyuelos cutáneos, mamilas invertidas.
- Convulsiones
- Episodios símilos-accidentes vasculares
- Escoliosis
- Hipoplasia/atrofia cerebelosa

## B. Adolescentes y adultos

Debe de considerarse este diagnóstico cuando exista historia sugestiva y alguna de las siguientes manifestaciones:

- Disfunción cerebelosa (ataxia, disartria, dismetría)
- Afectación cognitiva no progresiva
- Episodios símilos-accidentes vasculares
- Neuropatía periférica con o sin atrofia muscular
- Ausencia de pubertad en mujeres, testes pequeños en varones
- Retinitis pigmentaria
- Escoliosis progresiva
- Contracturas articulares

deficiencia combinada de factores pro-trombóticos (factor IX y XI) y antitrombóticos (proteína C y S y antitrombina III), lo cual explica que pueden producirse tanto fenómenos trombo-embólicos como sangrados. Estos defectos de la coagulación pueden contribuir a los episodios símilos-accidentes vasculares en la CDG tipo I<sup>(9)</sup>. Las enzimas hepáticas (elevadas) y los factores de la coagulación se suelen normalizar en los primeros años<sup>(10)</sup>. Algunos pacientes tienen niveles bajos de de IGF-I (*insulina-like growth factor-I*), lo que puede ser responsable del fallo del crecimiento de estos pacientes.

Los niveles séricos de cobre, hierro, zinc, colesterol, cortisol, tiroxina y triiodotironina están disminuidos. En los pacientes con CDG Ia las enzimas lisosomales están alteradas con incremento de la actividad de  $\beta$ -glucuronidasa,

*β*-hexosaminidasa, *β*-galactosidasa y aril-sulfatasa A, en tanto está reducida la actividad de varias enzimas en los leucocitos, particularmente la *α*-fucosidasa, *β*-glucuronidasa y *α*-mannosidasa<sup>(11)</sup>.

Ante un patrón alterado de sialotransferrinas tipo 1, el siguiente paso es el estudio enzimático de *fosfomanomutasa* (PMM) y *fosfomanoisomerasa* (PMI). En los pacientes con la forma clásica de CDG-Ia la actividad de la enzima PMM en leucocitos, fibroblastos y tejido hepático es del 0-10% de la normal<sup>(3,12)</sup>. Sin embargo se han descrito pacientes con actividades enzimáticas residuales de PMM en el rango de portadores, por lo cual el estudio molecular del gen *PMM* es fundamental para la confirmación diagnóstica. En pacientes con patrón tipo 1 y actividades enzimáticas de PMM e PMI normales, es importante el análisis de dolicoles en suero.

En pacientes con patrón de sialotransferrinas tipo 2 el siguiente paso en el algoritmo diagnóstico es la determinación de otras proteínas glicosiladas en suero, como la apoC III.

Es importante destacar que los defectos aislados de la O-glicosilación no tienen un marcador bioquímico en suero que permita su diagnóstico. Así, por ejemplo, el diagnóstico de las distrofias musculares congénitas causadas por defectos en la glicosilación del alfa-distroglicano requieren de estudios histológicos de fibras musculares y posteriormente de estudios moleculares.

La genética molecular mediante el análisis de las mutaciones del gen *PMM2* en pacientes con CDG Ia permite completar el estudio. En pacientes con la alteración enzimática demostrada, la tasa de mutación en el gen *PMM2* es del 100%; la mutación R141H es la más frecuente, se muestra en el estado heterocigoto en aproximadamente el 40% y no se detecta nunca en homocigotos. La mutación F119L se encuentra con frecuencia en el norte de Europa (43% de los alelos daneses). Por otro lado, los cambios V44A y D65Y se han identificado sólo en pacientes de la Península Ibérica y Latinoamérica<sup>(42)</sup> (describir las mutaciones solo con una nomenclatura, bien por nucleótidos bien por cambios de aminoácidos pero no mezclarlas).

La resonancia magnética cerebral<sup>(14,18-22)</sup> muestra en la CDG Ia una atrofia-hipoplasia del cerebelo, aislada o en combinación con hipoplasia del tronco cerebral. El defecto de formación de la fosa posterior –a veces ha sido erróneamente interpretada como una malformación de Dandy-Walker–<sup>(23)</sup>. Las estructuras supratentoriales pueden ser normales o bien presentar signos de atrofia y anomalías en la mielinización.

El estudio histológico<sup>(13,14)</sup> evidencia una atrofia de cerebelo o atrofia olivo-ponto-cerebeloso<sup>(15,16)</sup>. El cerebro y la

médula no muestran alteraciones significativas. Otros hallazgos histopatológicos son: quistes renales<sup>(17)</sup>, fibrosis hepática con esteatosis y depósito de glucógeno, fibrosis de testículos y miocardiopatía hipertrófica<sup>(4)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe sospechar un CDG en todo niño con un cuadro de ataxia recesiva en particular si asocia retraso psicomotor, hipotonía y epilepsia, junto con alteraciones hepáticas o de la coagulación, así como en casos de hipoplasia cerebelosa u olivo pontocerebelosa neonatal. En pacientes con alta sospecha clínica es recomendable determinar la tasa de *fosfomanomutasa* cuando la transferrina es normal o no concluyente<sup>(25)</sup>.

Algunos pacientes han sido catalogados como síndrome de Joubert, lipodistrofia, síndrome de Smith-Lemli-Opitz o de Marfan. Otras situaciones necesarias de diferenciar incluyen miopatías congénitas, enfermedades mitocondriales y peroxisomales.

## PRONÓSTICO

El cuadro de ataxia y retraso mental tiene un curso clínico estático, en tanto que la retinopatía y polineuropatía son progresivas<sup>(26)</sup>. La evolución a largo plazo indica que la CDG-Ia es una entidad estable después de las primeras décadas, lo que puede permitir una aceptable calidad de vida.

## TRATAMIENTO

En la actualidad sólo dos trastornos de CDG tienen un tratamiento etiopatogénico eficaz: CDG-Ib y CDG-IIc. En los pacientes con CDG-Ib es útil la administración de manosa oral a dosis de 350-750 mg/kg/día, lo que permite sortear el paso enzimático deficiente: conversión de la fructosa-6-P-en manosa-6-P<sup>(27)</sup>. En el trastorno tipo Ia, pese a algunas publicaciones esperanzadoras<sup>(28)</sup>, otras contradicen su utilidad<sup>(29)</sup>.

En el CDG-IIc (síndrome de adhesión leucocitaria), con defecto en el transporte de gdp-fructosa al aparato de Golgi, los resultados del tratamiento con fucosa oral (490 mg/kg/día) son controvertidos<sup>(30,31)</sup>.

Además se realizará un tratamiento sintomático: el retraso en el desarrollo requiere la práctica de fisioterapia –junto a medidas ortopédicas– y terapia ocupacional, así como logopedia; los niños recibirán nutrición que les aporte las

calorías necesarias (toleran bien todos los principios inmediatos), con administración –oral, sonda nasogástrica, incluso por gastrostomía– según sus posibilidades, manteniendo la rehabilitación de la disfunción oral para pasar a alimentación por boca en cuanto sea posible. En caso de vómitos o reflujo gastroesofágico se adoptarán medidas de tratamiento postural o antiácidos; los problemas visuales o endocrinológicos requieren el correspondiente control. Los trastornos de la coagulación pueden requerir una especial atención –con necesidad de corregir los factores deficientes– en caso de una intervención quirúrgica.

## PREVENCIÓN

El trastorno tipo Ia tiene herencia autosómica recesiva. Los padres del probando son heterocigotos de manera obligada y cada uno porta un alelo con la mutación; los hermanos tienen un riesgo teórico de ser afectados del 25%, el 50% son portadores asintomáticos y el 25% no afectados ni portadores. No se ha descrito que un enfermo haya tenido hijos.

El diagnóstico de portadores sólo es posible mediante el estudio genético (no es útil ni el patrón de transferrina fetal ni la determinación del enzima PMM en amniocitos o trofoblastos); los portadores son heterocigotos y no corren el riesgo de sufrir la enfermedad. En los embarazos de riesgo puede efectuarse el diagnóstico prenatal identificando la mutación en el gen PMM2 mediante el análisis del ADN de células fetales obtenidas por amniocentesis –realizada entre la 15-18 semana de gestación–, o por biopsia de las vellosidades coriónicas –se efectúa hacia la 12 semana de gestación–; también es posible realizar el diagnóstico genético preimplantacional que, como para el prenatal, requiere la previa identificación de la mutación responsable de la enfermedad en esa familia.

## TRASTORNOS DE LA O-GLICOSILACIÓN

En 1999 se describió la variante progeroide del síndrome de Ehlers-Danlos, el primer trastorno de la O-glicosilación de las proteínas; se origina por una deficiencia de la enzima  $\beta$ -1,4-galactosiltransferasa 7<sup>(32)</sup> que afecta a la síntesis de O-xilosilglicanos o glucosaminoglicanos. Con posterioridad se demostró que la exóstosis múltiple, enfermedad que cursa con múltiples tumores del cartílago, se origina por una deficiencia de *heparan sulfato copolimera*, en relación con un defecto del complejo EXT1/EXT2 de Golgi; esta

entidad es el único trastorno de la glicosilación de las proteínas que tiene una herencia autosómica dominante<sup>(33)</sup>.

Otros defectos de la O-glicosilación se relacionan con la O-manosilglicosilación por deficiencia de glicosil transferasas, responsables de varios tipos de distrofia muscular congénita<sup>(34)</sup>. Además, los defectos de la O-glicosilación pueden afectar a los glicanos tipo mucina y originan la calcinosis tumoral familiar, caracterizada por el acúmulo de calcio en los tejidos; en ella se han identificado mutaciones en el gen GALNT3 que codifica la enzima *N-acetil-galactosaminiltransferasa 3*<sup>(35)</sup>.

## TRASTORNOS COMBINADOS DE LA N Y LA O-GLICOSILACIÓN

Algunos pacientes presentan una alteración tanto de la N- como de la O-glicosilación, como ha sucedido en casos previamente considerados CDG II; en ellos se han encontrado mutaciones en alguna de las subunidades del complejo COG (complejo oligomérico de Golgi, proteína compuesta por 8 subunidades Cog 1-8) –en concreto en Cog 1 y Cog 7–. Los pacientes con mutación en Cog7 presentaban un cuadro muy grave con hipotonía, dismorfia, ictiosis, convulsiones, infecciones repetidas, visceromegalia, falleciendo en las primeras etapas de la vida<sup>(36)</sup>, mientras que los afectados de la mutación en Cog 1 tienen un curso menos severo, con hipotonía, talla baja y retraso psicomotor leve<sup>(37)</sup>.

Presentan un patrón de sialotransferrinas tipo 2 y, asimismo, en el de las formas isomorfas de la lipoproteína plasmática ApoC-III, con aumento de la isoforma que no contiene ningún residuo de ácido siálico (ApoC-III<sub>0</sub>)<sup>(38)</sup>. Similares alteraciones de la transferrina y ApoC III<sub>0</sub> se han encontrado en pacientes con cutis laxa autosómica recesiva tipo II o Wrinkled skin syndrome, retraso psicomotor y convulsiones<sup>(39,40)</sup>, posteriormente diagnosticados de defectos en la subunidad V-ATPasa (ATP6V0A2) (Morava y cols. 2009)<sup>(43,44)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marklova E, Albahri Z. Screening and diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 385: 6-20.
2. Sanz-Nebot V, Balaguer E, Benavente F, Neusub C, Barbosa J. Characterization of transferring glycoforms in human serum by CE-ESI-MS. *Electrophoresis*. 2007; 28: 1949-1957.
3. Carchon H, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ia (phosphomannomutase deficiency). *Biochem Biophys Acta*. 1999; 1455: 155-165.

4. Clayton PT, Winchester BG, Keir G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 1992; 15: 857-861.
5. Stibler H, Skovby F. Failure to diagnose carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome prenatally. *Pediatr Neurol.* 1994; 11: 71.
6. 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.
7. Hann SH, Minnich SJ, O'Brien JF. Stabilization of hypoglycolation in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 235-237.
8. Stibler H, Holzbach U, Tengborn L, Kristiansson B. Complex functional and structural coagulation abnormalities in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7: 118-126.
9. Fiumara A, Barone R, Buttitta P, Musso R, Pavone L, Nigro f, et al. Haemostatic studies in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Thromb Haemost.* 1996; 76: 502-504.
10. Arnoux JB, Boddaert N, Valayannopoulos V, Romano S, Bahi-Buisson N, I.Desguerre I, et al. Risk assessment of acute vascular events in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 444-449.
11. Barone R, Carchon H, Jansen E, Pavone L, Fiumara A, Bosshard U et al. Lysosomal enzyme activities in serum and leukocytes from patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type A (phosphomannomutase deficiency). *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21: 167-172.
12. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett.* 1995; 377: 318-320.
13. Aronica E, van Kempen AA M W, van der Heide M, Poll-The BT, van Slooten HJ, Troost D et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: a clinicopathological report of a newborn infant with cerebellar pathology. *Acta Neuropathol.* 2005; 109: 433-442.
14. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Quijano-Roy S, Gutiérrez-Molina M, Morales-Bastos MC, Velázquez-Fragua R, Maties M. Ataxia cerebelosa de Norman-Jaeken. Presentación de siete pacientes españoles. *Rev Neurol.* 2006; 42: 723-728.
15. Strimpe P, Maehlen J, Strim EH, Torvik A. Postmortem findings in two patients with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 375(suppl): 55-62.
16. Bailie N, Hensey O, King MD. Phenotypic variation in carbohydrate-deficient glycoprotein disease (CDG). *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40: 15
17. Strom EH, Stromme P, Westvik J, Pedersen SJ. Renal cysts in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7: 253-255.
18. Wichman A, Frank LM, Kelly TE. Autosomal recessive congenital cerebellar hypoplasia. *Clin Genet.* 1985; 27: 373-382.
19. Mathews KD, Afifi AK, Hanson JW. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol.* 1989; 4: 189-192.
20. Blennow G, Jaeken J, Wiklund LM. Neurological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 375 (Suppl): S14-20.
21. Akaboshi S, Ohno K, Takeshita K. Neuroradiological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Neuroradiology.* 1995; 37: 491-495.
22. Antoun H, Villeneuve N, Gelot A, Panisset S, Adamsbaum C. Cerebellar atrophy: an important feature of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1. *Pediatr Radiol.* 1999; 29: 194-198.
23. Pavone L, Fiumara A, Barone R, Rizzo R, Buttitta WB, Dobyns WE, et al. Olivopontocerebellar atrophy leading to recognition of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *J Neurol.* 1996; 243: 700-705.
24. Peters V, Penzien JM, Reiter G, Korner C, Hackler R, Assmann B, et al. Congenital disorder of glycosylation Iid (CGD -Iid) -new entity: clinical presentation with Dandy-Walker malformation and myopathy. *Neuropediatrics.* 2002; 33: 27-32.
25. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Weyers RA, et al. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007; 254: 1356-1358.
26. Miossec-Chauvet E, Mikaeloff Y, Heron D, Merzoug V, Cormier-Daire V, de Lonlay P et al. Neurological presentation in pediatric patients with congenital disorders of glycosylation type Ia. *Neuropediatrics.* 2003;34: 1-6.
27. Alton G, Kjaergaard S, Etchinson JR, Skovby F, Freeze H. Oral ingestion of mannose elevates levels blood mannose levels: a first step carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med.* 1997; 60: 127-133.
28. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome fibroblasts. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1478-1487.
29. Mayetepek E, Schöder M, Kohlmüller D, Bieger WP, Nützenadel W. Continuous manose infusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 1138-1140.
30. Marquardt T, Brune T, Luhn K, Zimmer KP, Korner C, Fabritz L, et al. Leukocyte adhesion deficiency II syndrome, a generalized defect in fucose metabolism. *J Pediatr.* 1999; 134: 681-688.
31. Etzioni A, Sturla L, Antonellis A, Green ED, Gershoni-Baruch R, Berninson PM, et al. Leukocyte adhesion deficiency (LAD) type II/ carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) IIc founder effect and genotype/phenotype correlation. *Am J Med Genet.* 2002; 110: 131-135.
32. Okajima T, Fukumoto S, Furukawa K, Urano T, Furukawa K. Molecular Basis for the Progeroid Variant of Ehlers-Danlos Syndrome identification and characterization of two mutations in galactosyltransferase I gene. *J Biol Chem.* 1999; 274: 28841-28844.
33. Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses. Mutations in the EXT1and EXT2 genes. *Hum Mutat* 2000; 15: 220-227.
34. Muntori F, Brockington M, Blake DJ, Torelli S, Brown SC. Defective glycosylation in muscular dystrophy. *Lancet.* 2002; 360: 1419-1421.
35. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrachi M, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet.* 2004; 36: 579-581.
36. Wu X, Street 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.

37. Foulquier F, Vasile E, Schollen E, Callewaert N, Raemaekers T, Quelhas D, et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit 1 deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 3764-3769.
38. Wopereis S, Grünewald S, Morava É, Penzien JM, Briones P, García-Silva MT, et al. Apolipoprotein C-III isofocusing in the diagnosis of genetic defects in O-glycan biosynthesis. *Clin Chem*. 2003; 49: 1839-1845.
39. Wopereis S, Morava É, Grünewald S, Mills PB, Winchester BG, Clayton P, Coucke P, Huijben KMLC, Wevers RA. A combined defect in the biosynthesis of N- and O-glycans in patients with cutis laxa and neurological involvement: the biochemical characteristics. *Biochim Biophys Acta*. 2005b; 1741(1-2): 156-164.
40. Morava E, Wopereis S, Coucke P, Gillessen-Kaesbach G, Voit T, Smeitink J, et al. Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005; 3: 414-421.
41. Albahri Z, Marklová E, Dúdek P, Hojdíková H, Fiedler Z, Lefeber D et al. CDG: a new case of a combined defect in the biosynthesis of N- and O-glycans. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 203-204.
42. Pérez-Cerdá C, Ugarte M. defectos congénitos de la glicosilación. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2006; 43(supl 1): S145-S156.
43. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal Recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Human Genetics*. 2009; 17: 1099-1110
44. 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.