
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los Defectos Congénitos de la etapa I de la N-Glicosilación. Bases moleculares y manifestaciones clínicas.

Congenital disorders due to deficiencies on the first step of the N-glycosylation pathway. Molecular basis and clinical manifestations.

Tatiana Acosta Sánchez,^I Alejandro Jesús Bermejo Valdés,^{II} Jessica Archer Jiménez.^{III}

Resumen

Los defectos congénitos de la glicosilación son un grupo de rápida expansión que presentan una amplia sintomatología y variado grado de severidad. La causa molecular se relaciona con la deficiencia en el proceso de N-glicosilación. Este proceso tiene lugar tanto en el retículo endoplasmático como en el aparato de Golgi y ocurre mediante dos etapas. Hasta la fecha, se han descrito más de 30 tipos de trastornos genéticos de la N glicosilación. CDG-Ia es el más frecuente de todos. Los principales hallazgos clínicos resultan: el retraso psicomotor, ataxia, convulsiones, retinopatía, fibrosis hepática, coagulopatías, fallo de medro, rasgos dismórficos que incluyen las pezones invertidos y la distribución anómala de grasa subcutánea. Solo existe tratamiento efectivo demostrado para el CDG-Ib. Se realiza una actualización de los CDG que involucran afectación de la primera etapa de este proceso.

Palabras clave: N glicosilación, defectos congénitos de la glicosilación, CDG tipo I.

Abstract

The congenital disorders of glycosylation (CDG) are a rapidly expanding group of metabolic syndromes with a wide symptomatology and severity. They all stem from deficient N-glycosylation of proteins. This pathway take place in endoplasmatic reticulum and Golgi apparatus and occur in two stage. To date the group contains 19 different Type I (disrupted synthesis of the lipid-linked oligosaccharide precursor). CDG-Ia is the most common subtype. Main features of CDG involve psychomotor retardation; ataxia; seizures; retinopathy; liver fibrosis; coagulopathies; failure to thrive; dysmorphic features, including inverted nipples and subcutaneous fat pads; and strabismus. No treatment currently is available for the vast majority of these syndromes (CDG-Ib is a exceptions). In this review we will discuss the individual syndromes from deficient first stage of N-glycosylation pathway.

Keywords: N-glycosylation, congenital disorders of glycosylation, CDG type I.

^I Licenciada en Bioquímica. Máster en Genética Médica. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Jefa del Departamento de Genética Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas. La Habana. Cuba

^{II} Doctor en Medicina. Residente de Bioquímica Clínica. Facultad de Salud "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

^{III} Doctor en Medicina. Residente de Pediatría. Facultad de Salud "Finlay-Albarrán". Universidad de Ciencias Médicas. La Habana. Cuba

Introducción

Los defectos congénitos de la glicosilación (CDG por sus siglas en inglés) son enfermedades genéticas que se caracterizan por una deficiencia en la síntesis o reparación de los oligosacáridos unidos covalentemente a las proteínas y los lípidos.¹ La prevalencia, la incidencia y la frecuencia de portadores de algunos de las mutaciones responsables de los CDG de manera colectiva e individual por cada subtipo, se desconoce.² En la base de datos Orphanet se reporta una prevalencia colectiva al nacimiento de 1,5/100000 nacidos vivos.³ Algunos grupos de investigación reportan una prevalencia para el subtipo más frecuente de 1/20 000.⁴ En el año 2014 se publicó los resultados de un proyecto llevado a cabo en EEUU donde se predice teóricamente que la prevalencia de CDG debe ser 1/1000 en americanos de origen europeos y 2/1000 en americanos de origen africano.⁵ A pesar de esta aparente contradicción, los glicobiólogos coinciden en que aún los datos epidemiológicos de estas enfermedades son desconocidos.⁶⁻⁹

El modo de herencia en la mayoría de los tipos es autosómico recesivo, pero se han descrito subtipos ligados al cromosoma X y con herencia autosómico dominante.^{5,9} El espectro clínico es muy amplio, compromete mayoritariamente al sistema nervioso central y al sistema gastrointestinal. Son frecuentes la discapacidad intelectual, el retardo grave del desarrollo, las anomalías estructurales en el sistema nervioso central, las neuropatías periféricas, las enteropatías, los defectos cardíacos, las malformaciones, las alteraciones hormonales, los problemas de coagulación, las afecciones de la piel y las infecciones recurrentes.^{6,10-13}

Alrededor del 20% de los niños que la padecen mueren durante el primer año de vida por infecciones severas, insuficiencia hepática o cardiomiopatía.^{4,6,8}

Los glicoconjugados tienen papeles muy críticos en el metabolismo humano, son imprescindibles para el reconocimiento y adhesiones celulares, la migración celular, la resistencia a las proteasas, participan en los mecanismos de defensa y antigenicidad.¹⁴ Es por ello que en estos individuos, la hipoglicosilación de las proteínas da lugar frecuentemente a enfermedades multisistémicas y graves.

En la década del 80, Jacken y col. describieron y caracterizaron el primer paciente que padecía esta enfermedad.^{15,16} Desde esa fecha hasta Julio del 2014 alrededor de 75 errores innatos del metabolismo relacionados con defectos congénitos de la glicosilación han sido descritos.^{3,5,17} Estas enfermedades están consideradas como una familia

en rápido crecimiento pues entre los años 2003 y 2010 fueron descritos 33 nuevos subtipos.^{6,18} En el 2013, cada 17 días se reportó un nuevo paciente de CDG en el mundo.^{5,17} Se plantea que en este proceso están implicadas centenas de proteínas pero se calcula que aproximadamente 500 productos génicos están involucrados en el mismo, por ello es altamente probable que los casos diagnosticados no sean más que “la punta del iceberg”.^{19,20} Todo esto lleva a pensar que en el futuro, numerosos subtipos deben ser identificados.

Las bases moleculares que se describían en los primeros años de este siglo para los CDG se relacionaban con la disfunción de las vías de N-glicosilación y/o O-glicosilación fundamentalmente.¹¹ Actualmente se conoce que en esta modificación post-traducciona de las proteínas están relacionadas diez rutas biosintéticas diferentes: unas adicionan un simple monosacárido y otras tienen como función la adición o eliminación de hasta cientos de unidades monoméricas. Esto ha conllevado a un cambio en la visión de estas enfermedades y hoy se abordan como defectos de la glicosilación donde se pueden encontrar afectadas uno a varias de estas vías biosintéticas.^{5,7,19,20}

Los defectos de la glicosilación actualmente se agrupan en cuatro grupos.^{9,20}

1. Defectos de la N- glicosilación de proteínas.
2. Defectos de la O-glicosilación de proteínas.
3. Defectos de glicosilación de los lípidos y glicosilfosfatidilinositol.
4. Defectos en múltiples vías o mixtos.

La mayoría de los pacientes diagnosticados se corresponden con la disfunción de la vía de la N glicosilación. Estos se corresponden con el grupo 1 o 4. En este artículo pretendemos realizar una actualización del tema. Para ello se abordará primeramente la vía de la N glicosilación, así como los defectos de la N-glicosilación, identificados hasta el 2014, donde se encuentre afectado alguno de los productos génicos que participan en la primera etapa de esa ruta metabólica. Por ser estos los más frecuentes y de mayor variabilidad clínica encontrada. Los otros defectos que involucran esta vía metabólica (etapa II y mixtos) serán abordados en otra publicación.

Proceso de N-glicosilación de las proteínas

La biosíntesis de los oligosacáridos N-ligados a las glicoproteínas tiene lugar mediante una vía metabólica que ocurre en dos etapas e involucra el citoplasma, el retículo endoplasmático (RE) y el Aparato de Golgi (AG). Primeramente se sintetiza un oligosacárido núcleo (LLO), compuesto por dos residuos de

N-acetilglucosamina (NAcGlc), nueve residuos de manosa (Man) y tres unidades de glucosa (Glu) que se transfiere a la proteína naciente. Posteriormente ocurre la modificación diferencial del mismo, para rendir tres tipos de N-glicoproteínas: ricas en manosa, híbridos o complejas.^{2,4,5}

La primera etapa implica la síntesis de las moléculas de dolicolfosfato (Dol-P) y dolicolpirofosfato (Dol-PP) en la cara citoplasmática del RE. Paralelamente en el citosol ocurre la formación de los monosacáridos activados (NAcGlc-UDP, Man-GDP, Glu-UDP). Las glucosiltransferasas, de elevada especificidad de sustrato y de acción, son las responsables de catalizar la unión progresiva de los monosacáridos al Dol-P y Dol-PP. Los donadores de las NAcGlc y de las cinco primeras unidades de Man son el NAcGlc-UDP y Man-GDP. Mientras que la incorporación de las restantes Man y de las tres unidades de Glu, es dependiente de Man-DolP y Glu-DolP. Esto tiene lugar en la luz del RE.^{2,5,21,22} Una vez completado el LLO, se transfiere en bloque mediante la acción del complejo enzimático oligosacaridiltransferasa. Este núcleo se une covalentemente al residuo de asparagina o glutamina (menos frecuente) de la proteína naciente que cumpla con la condición de estar seguido, por cualquier residuo de aminoácido excepto la prolina y a continuación un residuo de serina, treonina o cisteína. Este segmento en la estructura primaria de la proteína se conoce como secuencia consenso para N-glicosilación.²³

En la segunda etapa del proceso, varias enzimas glicosidasas y glucosiltransferasas remodelan la cadena del oligosacárido para dar lugar a estructuras más complejas. Esta remodelación supone la eliminación de residuos de Glu y Man, así como la adición diferencial de residuos de GlcNAc, galactosa (Gal), fucosa (Fuc) y ácido siálico (SAC). Los donadores de estos monosacáridos son las formas activadas de estos azúcares (NAcGlc-UDP, Gal-UDP, Fuc-GDP, SAC-CMP). Este procesamiento ocurre tanto en el RE como en el AG. Esta etapa está regulada por la eficiencia catalítica de estas enzimas así como por la disponibilidad de sus sustratos en ambos organelos. Por otra parte este último factor está determinado por los niveles de su síntesis citoplasmática y por la actividad de las proteínas transportadoras de membrana.^{2,5,21,22}

Defectos congénitos donde está afectada la vía de la N-glicosilación de las proteínas.

El nombre empleado por la comunidad científica para identificar este grupo de trastornos fue el

de Síndromes de Glicoproteínas Deficientes en Carbohidratos. En el año 1999 se decide adoptar el nombre de Defectos Congénitos de la Glicosilación.²⁴ Los defectos de la N-glicosilación se han dividido históricamente en dos grupos: CDG I y CDG II, en función de la etapa del proceso metabólico que se encuentra afectada.^{1,11} Esto fue empleado durante varios años para nombrar cada uno de los subtipos de estas enfermedades. La enfermedad se le nombraba con las siglas CDG (I o II) según la etapa afectada, seguido de una letra como subíndice según el orden cronológico de su identificación.²⁵ A partir del 2009 se identifica cada subtipo con el nombre del gen afectado seguido por las siglas CDG.²⁶ Aquellos casos donde se ha diagnosticado esta enfermedad pero no se conoce el defecto molecular específico, se designan como *CDG-X*.^{25,26}

Las bases moleculares de los defectos de la etapa I suponen la afectación de alguna de las glucosiltransferasas que participan en la misma, la disminución en la síntesis de los azúcares activados así como su disponibilidad en la cara citoplasmática y lumen del RE o la afectación de la oligosacariltransferasa.^{2,5,27} A continuación se describen las enfermedades genéticas donde se ha demostrado la afectación de algún gen cuyo producto participa en esta etapa. Se refleja el nombre de la enfermedad y su número OMIM, el nombre del gen afectado y su localización cromosómica, la función del producto génico y los principales hallazgos clínicos. En este grupo se reportan aquellos trastornos que, aunque se incluyen en el grupo de CDG mixtos, la base molecular está relacionada con esta etapa del proceso metabólico y consideramos pertinente su inclusión para contribuir a la mejor comprensión del fenómeno.^{28,29}

Enfermedades donde se encuentra afectada la primera etapa de la vía de la N-glicosilación.

PMM2-CDG (CDG-Ia); OMIM #212065

Este subtipo fue el descrito por Jaeken y cols en 1984.¹⁶ El gen afectado es PMM2 (locus 16p13.2), que codifica para la enzima Fosfomanosa mutasa II.^{5,20} Los primeros pacientes diagnosticados con CDG-Ia fueron fenotípicamente similares. Se reportó presencia de pezones invertidos, almohadillas de grasa subcutánea, retraso psicomotor, ataxia debido a la hipoplasia cerebelosa, retinitis pigmentosa que progresa con el tiempo y baja estatura.¹⁵ Desafortunadamente, este fenotipo sigue considerándose como la presentación “clásica” del CDG. Este es el paradigma dominante entre los médicos que no trabajan directamente con

los pacientes CDG. Esto provoca una disminuida eficacia diagnóstica de esta entidad en un número considerable de pacientes examinados. Es necesario cambiar este actuar. PMM2-CDG es el grupo más frecuente, se han diagnosticado más de 900 casos a nivel mundial.³ Las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia se han reportado son: la presencia de mamilas invertidas, una peculiar distribución de la grasa subcutánea, los signos de insuficiencia hepática, la miocardiopatía hipertrófica, la hipoplasia cerebelosa, las coagulopatías, las endocrinopatías y el fallo de medro.^{6,7} Muchos pacientes mueren por infecciones recurrentes. Estas pueden aparecer en cualquier etapa de la vida.^{30,31} Las alteraciones más frecuentes en el período neonatal son: la encefalopatía con hipotonía axial, la esotropía, los movimientos oculares anormales, los ojos en forma de almendra, el retardo psicomotor pronunciado, la neuropatía periférica, la retinitis pigmentosa, las coagulopatías, la retracción de pezones y el hipogonadismo. Por otra parte, en la niñez tardía y adolescencia predominan la deficiencia mental estática, la ataxia cerebelar, la neuropatía de los miembros inferiores débilmente progresiva, la retinitis pigmentosa, la aparición de episodios de tipo Ictus y las deformidades esqueléticas donde destacan los dedos prominentes con falanges distales fusiformes. También se han reportado con menor frecuencia la presencia de labios mayores prominentes, acumulaciones adiposas simétricas, lipodistrofia glútea (pseudolipomas) que parecen desaparecer con la edad, derrame pericárdico y pleural bilateral, degeneración olivopontocerebelosa, nictalopía, infecciones severas e hiporreflexia.^{9,27,28} Se han realizado varios estudios encaminados a buscar algunos marcadores de laboratorio que puedan aumentar la sospecha diagnóstica de esta entidad. Los exámenes complementarios han mostrado niveles disminuidos de colesterol acompañado de una hipertrigliceridemia, una disminución de la actividad del factor XI, antitrombina III y proteína C. Por otra parte, la tomografía axial computarizada ha reflejado la presencia de hipoplasia cerebelar y desmielinización perineural.^{10,17,32}

MPI-CDG (CDG-Ib); OMIM #602579

Este subtipo fue descrito por primera vez por Pelletier y cols en 1986.³³ Se ha definido que la mutación tiene lugar en el gen MPI (15q24.1), cuyo producto génico es la enzima Fosfomanosa isomerasa.^{5,20} A nivel mundial se han diagnosticado alrededor de una decena de pacientes. Todos estos casos han presentado un cuadro clínico donde resalta la presencia de diarrea

crónica con enteropatía perdedora de proteínas, las coagulopatías y el retraso en el desarrollo. La presencia de hepatomegalia y vómitos también se reporta con frecuencia.^{6,7} Sin embargo existen otras manifestaciones colaterales a las típicas, entre ellas figuran: el fallo de medro, los eventos tromboticos, los sangrados gastrointestinales, la anemia, las convulsiones, presencia de apnea, aparición de edemas, infecciones virales gastrointestinales y bacterianas secundarias, circulación colateral y angiomas diseminados. Algunos pacientes desarrollan fibrosis hepática.^{10,12,17} MPI-CDG es clínicamente distinta al resto por la falta de compromiso significativo del sistema nervioso central. Un diagnóstico rápido es de gran importancia ya que es un trastorno potencialmente mortal (grave hipoalbuminemia; hemorragias masivas e hipoglicemia). Resulta vital que sea parte de los diagnósticos diferenciales en pacientes con coagulopatías inexplicables, pérdida intestinal de proteínas o hipoglucemia.^{9,27} Se ha empleado terapia con heparina que ha demostrado efectividad para contrarrestar la enteropatía perdedora de proteínas, pero algunos pacientes han desarrollado cirrosis. Este subtipo se diferencia de otros CDG en que se puede tratar con la administración de suplemento de manosa oral.^{9,18} En el 2014 se reportó un paciente resistente a la terapia con manosa, que mostraba ictero hemolítico, intolerancia al ejercicio, disneas severas y fibrosis hepática, todo lo que ha sido revertido luego de dos años de un exitoso trasplante de hígado.¹⁷

ALG6-CDG (CDG-Ic); OMIM #603147

Los primeros pacientes fueron descritos por Burda y colaboradores en el año 1998. Cuatro niños daneses con antecedentes de consanguinidad familiar.³⁵ Paralelamente Korner y colaboradores reportaron una niña de siete años igual sintomatología.³⁶ El gen afectado es el ALG6 (1p31.3) que codifica para la enzima DoIP-Glc:Man9GlcNAc2DoIP-PP α 1,3 glucosiltransferasa, responsable de la incorporación de la primera glucosa al LLO en síntesis.^{5,20} En términos de frecuencia, es el segundo subtipo donde más pacientes se han reportados.³ El fenotipo clínico es similar al PMM2-CDG pero con presentación moderada. Son característicos el retraso psicomotor, la presencia de pezones invertidos, las convulsiones, la hipotonía, las coagulopatías, así como las infecciones recurrentes y desórdenes endocrinos. También se ha reportado presencia de edema supraorbitario, pigmentación retinal atrófica, reducción de la vascularización de la retina, hiperopía y enteropatía perdedora de proteínas. En estos pacientes se han

detectado niveles disminuidos de LDL colesterol y factor XI de la coagulación, hipoglicemia con hiperinsulinemia.^{6,10,27,28}

ALG3-CDG (CDG-Id); OMIM #601110

En el año 1995, Stibler y colaboradores describieron los dos primeros casos de este severo subtipo de CDG. Ambos presentaban microcefalia, hipsarritmias y convulsiones de difícil control.³⁷ El defecto genético se presenta en el gen ALG3 (3q27.1) que codifica para la enzima DolP-Man:Man5GlcNAc2Dol-PP α 1,3 manosiltransferasa, la que incorpora la sexta manosa al oligosacárido núcleo.^{5,20} Se han identificado seis pacientes a nivel mundial con manifestaciones clínicas muy severas. En todos se ha identificado dismorfias faciales múltiples, retraso mental severo, atrofia del nervio óptico, arritmia, anormalidades cerebrales, hipotonía, convulsiones y fallo significativo de medro. Se describe presencia de pezones hipoplásicos, coloboma del iris, anormalidades de la úvula, paladar alto en arco, epicanto, estrabismo, puente nasal ancho, hipoplasia del cuerpo calloso, atrofia cerebral progresiva, diarrea, vómito e intolerancia alimentaria. No son comunes las alteraciones hepáticas. Los rasgos dismórficos son variables, pero por lo general incluyen orejas grandes, nariz bulbosa y dedos largos.^{10,28,37}

ALG12-CDG (CDG-Ig); OMIM #607143

Chantret y cols en el 2002 reportaron el nacimiento de una niña que presentaba dificultades para succionar, hipotonía, microcefalia, dismorfia facial, fallo de medro e infecciones respiratorias recurrentes. Los estudios bioquímicos arrojaron que estaban en presencia de un nuevo tipo de trastorno de la glicosilación: CDG-Ig.³⁸ Se han descrito diez pacientes donde la actividad de la enzima DolP-Man:Man7GlcNAc2Dol-PP- α 1,6manosiltransferasa se encuentra disminuida y por lo tanto se afecta la adición de la octava unidad de manosa al LLO. El defecto molecular se encuentra en el gen ALG12 (22q13.33).^{5,10} Este subtipo se caracteriza por la presencia de retraso del desarrollo y crecimiento psicomotor, hipotonía, mamilas invertidas, infecciones recurrentes, dismorfias, hipogonadismo, convulsiones, fallos respiratorios, afectaciones de la piel y bajos niveles de IgG sérica. La gravedad del cuadro clínico es muy variable entre los pacientes y el empleo de fisioterapia ha dado buenos resultados.^{7,10,28,38}

ALG8-CDG (CDG-Ih); OMIM #608104

El subtipo CDG-Ih fue descrito por vez primera por Chantrier y cols en el 2003.³⁹ La paciente era

una niña que fue remitida a los 4 meses de edad por presentar hipoalbuminemia severa resultante de la enteropatía perdedora de proteínas. Ella carecía de manifestaciones dismórficas y el desarrollo psicomotor era normal, pero tenía diarrea severa y hepatomegalia. La combinación de anomalías de los factores de coagulación y enteropatía perdedora de proteínas sugirieron el diagnóstico de CDG.^{28,39} El gen afectado en este grupo es ALG8 (11q14.1), que contiene la información para la síntesis de la enzima DolP-Glc:Glc1Man9GlcNAc2 α 1,3 glucosiltransferasa que cataliza la incorporación del segundo monómero de glucosa.^{5,20} Este severo síndrome involucra al hígado, intestino y riñones donde se destaca la coagulopatía, enteropatía y fallo renal. También son característicos la presencia de mamilas invertidas, distribución anómala de grasas, los padecimientos cardiorespiratorios y ascitis. Junto con MPI-CDG, este es el único subtipo de CDG que puede presentarse sin afectación neuronal notable. Se han diagnosticado cinco pacientes y la expectativa de vida es pobre.^{10,12,18,28}

ALG2-CDG (CDG-Ii); OMIM #607906

En el año 2003 Thiel y cols descubrieron un defecto molecular en la vía de la N-glicosilación en una paciente femenina, que fue normal al nacimiento excepto por la presencia de colobomas bilateral del iris.⁴⁰ Estaban describiendo el único caso de CDG-Ii que se conoce hasta la fecha; donde el gen mutado es el ALG2 (9q22.33) y la actividad enzimática disminuida es la GDP-Man:Man1GlcNAc2-Dol-PP manosiltransferasa.^{5,10} Durante el primer año de vida desarrolló un desorden multisistémico con Retraso psicomotor acompañado de coloboma, catarata, nistagmus, defectos serios del nervio óptico, hepatomegalia con coagulopatía e hipomielinización.^{27,28,40}

DPAGT1-CDG(CDG-Ij); OMIM #608093

Wu y cols (2003) describieron una nueva forma de CDG, que designaron CDG-Ij.⁴¹ El paciente había desarrollado espasmos infantiles a la edad de 4 meses posterior de las 72 horas de recibir la inmunización DPT, se retrasó significativamente en el desarrollo de manera general, presentó microcefalia, paladar ojival, micrognatia, y esotropía; a los 6 años de edad apenas articulaba palabra.⁴¹ Se han descrito seis pacientes con DPAGT1-CDG.³ El gen defectuoso DPAGT1 (11q23.3) codifica para UDP-GlcNAc:Dol-P NAcetil glucosamina fosfotransferasa, responsable de catalizar la adición del primer residuo de NAcGlc al LLO en

formación.^{5,20} Los pacientes descritos presentaron problemas multisistémicos: retraso psicomotor, dismorfia, micrognatia, esotropia, convulsiones, insuficiencia respiratoria incluyendo asfixia al nacimiento y frecuentes apneas, dificultades para la deglución, cataratas, coagulopatías y debilidad muscular de las extremidades que responde al tratamiento con inhibidores de colinesterasa.^{17,41} Los resultados de los exámenes de laboratorio clínico han arrojado presencia de anemia crónica, niveles séricos aumentados de enzimas hepáticas, hipoproteinemia, disminución de la antitrombina III con un tiempo parcial de tromboplastina prolongado.^{28, 42}

ALG1-CDG (CDG-Ik); OMIM #608540

En el 2004 Omim Schwarz y cols realizaron los estudios bioquímicos pertinentes a un paciente con sospecha clínica de CDG pero sin subtipo caracterizado desde 1998 y demostraron la existencia del primer caso de CDG Ik.⁴³ Las manifestaciones comenzaron a ser visibles en etapa prenatal, el feto a las 30 semanas manifestaba signos de hepatoesplenomegalia e hydrops fetal no inmune. El niño nació a las 35 semanas y mostraba signos dismórficos múltiples, fontanela alargada, hipertelorismo, micrognatia, hipogonadismo, fracturas múltiples, arreflexia, cardiomiopatía y actividad epiléptica multifocal. El niño falleció a los dos años de edad.⁴³ Desde entonces se han reportado ocho pacientes todos con manifestaciones clínicas muy severas incompatibles con la vida; solo cuatro de ellos han sobrepasado el segundo año de vida. Se han detectado en estos pacientes el retraso psicomotor, coagulopatía, hipogammaglobulinemia, convulsiones, hipotonía, anormalidades cerebrales y cerebelosas, hipogonadismo, microcefalia, síndrome nefrótico.^{12,17,27,28} Los estudios bioquímicos han demostrado baja actividad de la enzima GDP-Man:GlcNAc2Dol-PP β manosiltransferasa, cuyo gen se denomina ALG11 (6p13.3).^{5,20}

ALG9-CDG (CDG-II); OMIM #608776

Este subtipo tiene su base molecular en la deficiencia de la manosiltransferasa que cataliza la adición de la séptima y novena manosa del núcleo de oligosacárido de la etapa I de la vía de N glicosilación. El gen que codifica para esta enzima es el ALG9 (11q23.1) y la proteína es DolP-Man:Man6/8GlcNAc2Dol-PP α 1,2 manosiltransferasa.^{5,20} Se han reportado dos pacientes con este subtipo, el primero fue diagnosticado por Frank y cols (2004) y el otro por Weintein y cols (2005). Ambos tenían anormalidades cerebrales graves, incluyendo microcefalia, atrofia cerebral

difusa, hipoplasia cerebelosa, desmielinización y convulsiones. El último paciente también mostró retraso en el desarrollo, riñones quísticos, hepatoesplenomegalia, derrame pericárdico y pezones invertidos. Ninguno de los dos poseía dismorfia facial ni lipodistrofia.^{9,28,44,45}

RFT1-CDG (CDG-In); OMIM #612015

En 1998 el Stibler y cols, identificaron un paciente que mostraba síntomas observados frecuentemente en casos de CDG: retardo del desarrollo, hipotonía, hepatomegalia, coagulopatía y convulsiones. Estuvo diagnosticado como CDG-X, hasta el año 2008 en que el grupo dirigido por Haeuptle demostró que el paciente tenía marcada acumulación de intermediario DolPP-NAcGlc2-Man5 en el RE de sus células. Este fenotipo bioquímico junto a la severa hipoglicosilación de las proteínas, sirvió de base para detectar la disfunción de la proteína transportadora de membrana Man5GlcNAc2 Dol-PP flipasa, codificada por RFT1 (3p211); responsable de un nuevo subtipo para ese entonces: CDG-In, actualmente nombrado RFT1-CDG.^{9,34,46} Se han reportado seis pacientes con este defecto genético donde resalta la presencia de sordera sensorial, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía, problemas respiratorios, trombosis venosa, anormalidades cerebrales, hepatomegalia con coagulopatía y microcefalia. RFT1-CDG es el primer tipo donde la sordera es un hallazgo característico.^{17,27,28}

ALG11-CDG (CDG Ip); OMIM #613661

Los primeros pacientes que se conocen con este subtipo fueron descrito por Rind y cols (2010); dos hermanos turcas, hijos de padres consanguíneos, con un desorden metabólico multisistémico que fallecieron a la edad de dos años.

Durante su corta vida padecieron de hipotonía muscular, vómitos recurrentes y dificultad para la alimentación, convulsiones, inestabilidad en la temperatura corporal, trastornos visuales, respuesta auditiva anormal y pezones invertidos.⁴⁷ En el 2012, Thiel y cols describieron tres casos ALG11-CDG. Todos mostraron un severo retardo en el desarrollo psicomotor, retraso mental, ausencia de comunicación verbal e interacción limitada. También fueron características de su cuadro clínico, la presencia de hipotonía axial e hipertensión periférica, convulsiones, microcefalia, pezones invertidos, retrognatia, escoliosis, distribución anómala de grasas, inestabilidad de la temperatura corporal, vómitos recurrentes, disminución agudeza visual

y del parpadeo.⁴⁸ La reacción enzimática afectada en este subtipo es la que antecede al paso afectado en el RFT1-CDG, la adición de la cuarta y la quinta manosa al LLO. Reacción catalizada por la enzima GDP-Man:Man 3/4 GlcNAc2 Dol-PP α 1,2 manosiltransferasa cuyo gen se denomina ALG11 (1q22)^{5,10} Atendiendo a que estos dos subtipos de CDG son los que presentan sordera, se ha hipotetizado que la acumulación de LLO con dos, tres y cuatro unidades de manosa pueden ser glicanos tóxicos para el sistema auditivo.¹⁷

DDOST-CDG (CDG-Ir); OMIM #614507

Jones y cols (2012) informaron de un niño de 6 meses de edad, de origen europeo que se presentó con retraso en el desarrollo, reflujo gastroesofágico, retraso en el desarrollo e infecciones del oído. A la edad de 1 año, mostró hipotonía, estrabismo externo, disfunción hepática de leve a moderada y estreñimiento. Pudo caminar a los 3 años y nunca desarrolló el habla. Los estudios de laboratorio a la edad de 6 años mostraban una deficiencia de factor XI, antitrombina III, proteína C y proteína S. La resonancia magnética sugirió mielinización desordenada. También había avanzada edad ósea y osteopenia leve. El diagnóstico molecular llevado a cabo por secuenciación del exoma del niño, demostró que uno de los alelos del gen DDOST (1p36.12) presentaba una mutación que provocaba la síntesis de la proteína oligosacariltransferasa con actividad disminuida.⁴⁹ Esto constituyó la base molecular de un nuevo subtipo el DDOST-CDG; CDG-Ir, según la antigua nomenclatura.^{24,26} Hasta la fecha es el único caso que aparece reportado internacionalmente.^{3,28}

ALG13-CDG (CDG Is); OMIM #300884

Este es el primer subtipo que se describe con un modo de herencia recesivo ligado al X. El gen afectado es ALG13 y se localiza en Xq23; Codifica para la Subunidad de UDP-GlcNAc: GlcNAc-PP-Dol Nacetilglucosamina transferasa del retículo endoplasmático. Esta enzima es la encargada de catalizar la adición de la segunda N acetil glucosamina del LLO en formación.^{5,10} Se han descrito cinco pacientes y las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas son: epilepsia refractaria con convulsiones, hepatomegalia, edema de las manos, pies y supraorbitario, infecciones recurrentes, tendencia incrementada al sangrado, microcefalia aunque puede existir macrocefalia, nistagmo horizontal, atrofia bilateral del nervio óptico, signos piramidales y extrapiramidales, problemas para

la alimentación del neonato, hipotonía, desarrollo psicomotor tardado. Con menor frecuencia se ha planteado la presencia de automutilación, trastornos del sueño, hipertelorismo, inserción baja de la oreja, ligera micrognatia, manos y pies pequeños, contracturas articulares y escoliosis.^{3,28} El primer caso fue descrito por Timal y cols en 2012, fue un niño caucásico que falleció al año de vida.⁵⁰

STT3A-CDG (CDG-Iw); OMIM #615596 y STT3B-CDG (CDG-Ix); OMIM #615597

En el 2013 Shrima y cols. identificaron en dos familias, Pakistán e Irán, nuevas mutaciones en regiones del ADN relacionadas con la síntesis de un dominio de la enzima oligosacariltransferasa.⁵¹ Los dos hermanos pakistaníes presentaban retardo en el desarrollo, fallo de medro, hipotonía, atrofia cerebelar y convulsiones; el varón presentó una fenotipo más severo ya que presentaba dificultades visuales e inhabilidad para sentarse sin ayuda hasta los 13 años de edad. El estudio molecular demostró que eran homocigóticos para mutaciones en el gen SST3A (11q24.2), El niño iraní mostró una afectación severa del desarrollo y anomalías congénitas que incluyeron microcefalia, hipoplasia del nervio óptico, atrofia cerebelar, hipotonía, alteraciones de los genitales (micropene, hipoplasia del escroto y no descenso de los testículos); también su cuadro clínico se caracterizó por la presencia de convulsiones, fallo de medro, trombocitopenia, disfunción hepática; falleció a los cuatro años de edad. La causa molecular fue identificada en el gen STT3B (3p23).^{17,28,51} Se reportaron de esta manera, dos nuevos subtipos de CDG. Los productos génicos afectados se corresponden con dos subunidades catalíticas diferentes de la enzima responsable de transferir el núcleo de N-glicano a la proteína nascente, paso final de la etapa I de la vía metabólica.^{3,5,51}

MRT7; OMIM # 611093

Molinari y cols en el 2008, al estudiar dos hermanos franceses, describieron una nueva enfermedad de retraso mental no sindrómico de herencia autosómica recesiva.⁵² De igual manera, Garbashi y cols identificaron siete integrantes de una extensa familia iraní con igual sintomatología y demostraron la presencia en simple dosis de un alelo afectado del gen TUSC3 (8p22) en estos individuos.^{53,54} Los estudios bioquímicos dilucidaron que gen codifica para una proteína de la membrana plasmática involucrada en el transporte del ión Mg²⁺ y vital para el desarrollo óptimo de la primera etapa del proceso de N

glicosilación de algunas células, fundamentalmente del sistema nervioso central. Por tal motivo, se considera esta enfermedad dentro del grupo de los defectos congénitos de la N glicosilación.^{5,28,53}

XMEN; OMIM # 300853

XMEN es una inmunodeficiencia con modo de herencia ligado al cromosoma X caracterizada por una disminución en los linfocitos CD4, presencia de severas infecciones virales crónicas y defectos en la activación de los linfocitos T, predisposición a linfomas y retardo mental. Fue descrita por Li y cols (2011) al examinar a dos hermanos de tres y siete años de edad respectivamente que se caracterizaban por presentar infecciones recurrentes incluyendo infección por virus Epstein-Barr, conteos celulares disminuidos de CD4-T, inversión en la relación CD4/CD8, lo que sugería defectos en el timo. Los estudios de genética molecular arrojaron una pérdida de 10pb en el gen MAGT1 (Xq21.1) que codifica para un transportador altamente selectivo de magnesio, que al igual que el producto génico de TUSC3 es primordial para la N glicosilación. Por ello, se considera como una deficiencia de origen genético que pertenece a esta familia.^{5,17,28, 55}

CMSWTA; OMIM #616227

Esta enfermedad desconocida como síndrome miasténico sin agregados tubulares; fue descrita por Cossins y cols (2013), en dos hermanas de ascendencia europeas que presentaban debilidad muscular progresiva durante su infancia, con dificultad para caminar, correr y subir escaleras. A los 18 años fue diagnosticada como miastenia autoinmune. En la adultez debutaron con debilidad generalizada de extremidades y tronco y contracturas en múltiples articulaciones, no tenía defectos en los movimientos extraoculares. La biopsia muscular no demostró la presencia de agregados tubulares. Ambos pacientes mostraron beneficio a largo plazo de medicamentos anticolinesterásicos y no tuvieron respuesta al tratamiento inmunosupresor. Se realizaron estudios moleculares y se detectó afectación en el gen ALG14 (1p21.3).⁵⁶ La proteína Alg14 es una subunidad reguladora de la UDP - GlcNAc: GlcNAc- PP- Dol NAcetilglucosamina transferasa del retículo endoplasmático, encargada de catalizar la adición del segundo monómero del LLO en el proceso de N glicosilación. Atendiendo a este hallazgo, los glicobiólogos deciden incluir esta

enfermedad en el grupo de los trastornos congénitos de la glicosilación.^{5,17,28}

SSR4-CDG

Este es un nuevo defecto de la glicosilación con herencia recesiva ligada al X; fue descrito a partir de la identificación de una mutación “de novo” en el gen SSR4 (Xq28) de un paciente masculino. Este gen codifica para un dominio del complejo proteico que se responsabiliza del tránsito de las N-glicoproteínas desde de el RE hasta el AG. Este caso fue estudiado por Losfled y cols en el 2013 y presentaba: microcefalia, micrognatia, clinodactilia bilateral del cuarto y quinto dedo, hipospadias, distribución anómala de grasas, hipotonía, reflujo exogástrico, epilepsia y retardo en el desarrollo.^{5,17, 57}

Consideraciones finales

Los defectos congénitos de la glicosilación están asociados a elevada morbilidad y mortalidad infantil. Las manifestaciones clínicas de estos defectos genéticos pueden involucrar a cualquier sistema de órganos, se presentan en las diferentes etapas de la vida y muestran diferentes grados de severidad. Se plantea que se debe sospechar de CDG en cualquier paciente con un síndrome inexplicable. Paralelamente, estas entidades son fenocopias de otras enfermedades metabólicas como las mitocondriales y lisosomales. La mayoría de los subtipos son de manifestación multisistémica con un espectro extremadamente heterogéneo de síntomas; pero algunos CDG afectan solo a uno o pocos sistemas de órganos. Otro aspecto a considerar es el hecho de que dentro de un mismo subtipo se ha reportado gran variabilidad clínica, a lo que no se le ha encontrado explicación aún. Por todo ellos consideramos que el diagnóstico de los CDG es un enorme reto para los clínicos.

Son varios los países donde aún no se ha confirmado el primer diagnóstico, Cuba es uno de ellos: Por tal motivo y por la emergencia diagnóstica internacional que advierte que tales entidades pasan desapercibidas ante nuestros “ojos”, nos motivamos a este trabajo. El mismo pretendemos que, más que una forma de conocimiento sobre el tema, sea una vía que incite a la investigación. El Sistema de Salud en Cuba es comparable en calidad con los países del “Primer Mundo”, por ello debemos continuar con nuestra visión evolucionadora.

Referencias bibliográficas

1. Freeze HH, Aebi M. Altered glycan structures: the molecular basis of congenital disorders of glycosylation. *Curr Opin Struct Biol.* 2005; 15: 490–8.
2. Stanley P, Schachter H, Taniguchi N, Glycans N, In: Varki A, Cummings R.D, et al. *Essentials of Glycobiology*. Second Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press; Cold Spring Harbor: 2009. pp. 101–14.
3. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - May 2014 Number.2. Disponible en: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence of rare diseases by decreasing prevalence or cases.pdf>.
4. Freeze HH. Genetic defects in the human glycome. *Nat Rev Genet.* 2006; 7: 537–51.
5. Freeze H, Chong J, Bamshad M, Ng B. Solving Glycosylation Disorders: Fundamental approaches Reveal Complicated Pathways. *Am J Hum Genet.* 2014; 94(2): 161–75.
6. Jaak Jaeken. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it!. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34:853–8
7. Hennet T. Diseases of glycosylation beyond classical congenital disorders of glycosylation. *Biochim Biophys Acta.* 2012 ;1820(9):1306–17
8. Supraha S, Dabelic S, Dumic J. Insights into complexity of congenital disorders of glycosylation. *Biochemia Medica.* 2012;22(2):156–70.
9. Cylwik B, Naklicki M, Chrostek L, Gruszewska E. Congenital disorders of glycosylation. Part I. Defects of protein N-glycosylation. *Acta biochimica polonica.* 2013; 60(2):151–61
10. Eklund EA, Freeze H. The Congenital Disorders of Glycosylation: A Multifaceted Group of Syndromes. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2006;3: 163–254
11. Vodopiutz J, Bodamer A. Congenital disorders of glycosylation—a challenging group of IEMs. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31:267–9
12. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1214: 190–8.
13. Rymen D, Jaeken J. Skin manifestations in CDG. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:699–708
14. Dipak K, Banerjee. N-glycans in cell survival and death: Cross-talk between Glycosyltransferases. *Biochim Biophys Acta.* 2012 ;1820(9): 1338–46.
15. Jaeken J, Vanderschueren-Lodewyckx M, Snoeck L, Corbeel L, Wggermont E, Eeckels R. Familiar psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum Arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res.* 1980; 14: 179.
16. Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, et al. Sialic acid deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta.* 1984;144: 245–7.
17. Scott K¹, Gadomski T, Kozicz T, Morava E. Congenital disorders of glycosylation: new defects and still counting. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Jul;37(4):609–17
18. Theodore M, Morava E. Congenital disorders of glycosylation: sweet news. *Cur Opin Pediatr* 2011; 23: 581–87.
19. Morava E, Lefeber D. CDG – an update. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:847–8
20. Freeze H.H. Understanding human glycosylation disorders: biochemistry leads the charge. *J. Biol. Chem.* 2013;288: 6936–45.
21. Schwarz F, Aebi M. Mechanisms and principles of N-linked protein glycosylation. *Curr Opin Struct Biol* 2011;21: 576–82.
22. Larkin A, Imperiali B. The expanding horizons of asparagine-linked glycosylation. *Biochemistry* 2011;50: 4411–26.
23. Mohorko E, Glockshuber R, Aebi. M. Oligosaccharyltransferase: the central enzyme of N-linked protein glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34:869–78
24. Aebi M, Helenius A, Schenk B, et al. Carbohydrate deficient glycoprotein syndromes become congenital disorders of glycosylation: an updated nomenclature for CDG. First International Workshop on CDGS. *Glycoconj J.* 1999;16: 669–71
25. Jaeken J, Hennet T, Freeze H, Matthijs G. On the nomenclature of congenital disorders of glycosylation (CDG). *J Inherit Metab Dis.* 2008;31: 669–72
26. Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: time for a change! *Biochim Biophys Acta* 2009;1792: 825–6.
27. Martínez-Duncker I, Asteggiano C, Freeze H. Congenital Disorders of Glycosylation. In: Hector Manuel Mora-Montes editors. *Glycans: Biochemistry, characterization and Applications*. Nova Science Publishers. 2012. Pp59–81
28. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), [2014]. Disponible en: [www: http://omim.org/](http://omim.org/).
29. Orphanet Report Series- List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical number – July 2014. Disponible en: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List of rare diseases in alphabetical order.pdf>.

30. He P1, Srikrishna G, Freeze HH. N-glycosylation deficiency reduces ICAM-1 induction and impairs inflammatory response. *Glycobiology*. 2014;24(4):392-8.
31. Casado M, O'Callaghan MM, Montero R, Pérez-Cerda C, Pérez B, Briones P, Quintana E, et al. Mild clinical and biochemical phenotype in two patients with PMM2-CDG (congenital disorder of glycosylation Ia). *Cerebellum*. 2012 Jun;11(2):557-63.
32. Van Geet C, Jaeken J, Freson K, Lenaerts T, Arnout J, Vermynen J, Hoylaerts M. F. Congenital disorders of glycosylation type Ia and IIa are associated with different primary haemostatic complications. *J. Inher. Metab. Dis*. 2001;24: 477-92.
33. Pelletier V A, Galeano N, Brochu P, Morin C L, Weber A. M, Roy, C C. Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome. *J. Pediatr*. 1986;108: 61-5.
34. Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Europ. J. Pediatr*. 2003;162: 359-79.
35. Burda P, Borsig L, de Rijk-Andel J, Wevers R, Jaeken J, Carchon H, et al. Novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J. Clin. Invest*. 1998;102: 647-52.
36. Korner C, Knauer R, Holzbach U, Hanefeld F, Lehle L, von Figura K. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type V: deficiency of dolichyl-P-Glc:Man(9)GlcNAc(2)-PP-dolichyl glucosyltransferase. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 1998;95: 13200-5.
37. Stibler H, Stephani U, Kutsch U. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: a fourth type. *Neuropediatrics*. 1995;26: 235-7.
38. Chantret I, Dupre T, Delenda C, Bucher S, Dancourt J, Barnier A, et al. Congenital disorders of glycosylation type Ig is defined by a deficiency in dolichyl-P-mannose:Man-7-GlcNAc2-PP-dolichyl mannosyltransferase. *J. Biol. Chem*. 2002;277: 25815-22.
39. Chantret I, Dancourt J, Dupre T, Delenda C, Bucher S, Vuillaumier-Barrot S, et al. S. E. H. A deficiency in dolichyl-P-glucose: Glc-1-Man-9-GlcNAc2-PP-dolichyl alpha-3-glucosyltransferase defines a new subtype of congenital disorders of glycosylation. *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 9962-71.
40. Thiel C, Schwarz M, Peng J, Grzmil M, Hasilik M, Braulke T, Kohlschütter A, et al. 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: 22498-505.
41. Wu X, Rush J S, 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: 144-50.
42. Wurde A E, Reunert J, Rust S, Hertzberg C, Haverkamper S, Nurnberg G, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ij (CDG-Ij, DPAGT1-CDG): extending the clinical and molecular spectrum of a rare disease. *Molec. Genet. Metab*. 2012;105: 634-41.
43. Schwarz M, Thiel C, Lubbehusen J, Dorland B, de Koning T, von Figura K, et al. Deficiency of GDP-Man:GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase causes congenital disorder of glycosylation type Ik. *Am. J. Hum. Genet*. 2004;74: 472-81.
44. Frank CG, Grubenmann CE, Eyaid W, Berger EG, Aebi M, Hennot 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: 146-50.
45. Weinstein M, Schollen E, Matthijs G, Neupert C, Hennot T, Grubenmann CE, Frank CG, et al. CDG-IL: an infant with a novel mutation in the ALG9 gene and additional phenotypic features. *Am. J. Med. Genet*. 2005;136A: 194-7.
46. Haeuptle MA, Pujol FM, Neupert C, Winchester B, Kastaniotis AJ, Aebi M, Hennot T. Human RFT1 deficiency leads to a disorder of N-linked glycosylation. *Am. J. Hum. Genet*. 2008;82: 600-6
47. Rind N, Schmeiser V, Thiel C, Absmanner B, Lubbehusen J, Hocks J, Apeshiotis N, severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmatic mannosyltransferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum. Molec. Genet*. 2010;19: 1413-24.
48. Thiel C, Rind N, Popovici D, Hoffmann G F, Hanson K, Conway R L, et al. Improved diagnostics lead to identification of three new patients with congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum. Mutat*. 2012;33: 485-7.
49. Jones M A, Ng B G, Bhidé 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: 363-8.
50. Timal S, Hoischen A, Lehle L, Adamowicz M, Huijben K, Sykut-Cegielska J, et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum. Molec. Genet*. 2012;21: 4151-61
51. Shrima S, Ng B G, Losfeld M-E, Gilmore R, Freeze H H. Mutations in STT3A and STT3B cause two congenital disorders of glycosylation. *Hum. Molec. Genet*. 2013;22: 4638-45.
52. Molinari F, Foulquier F, Tarpey P S, Morelle W, Boissel S, Teague J, et al. Oligosaccharyltransferase-subunit mutations in

- nonsyndromic mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;82: 1150-7.
53. Garshasbi M, Hadavi V, Habibi H, Kahrizi K, Kariminejad R, Behjati F, et al. A defect in the TUSC3 gene is associated with autosomal recessive mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;82: 1158-64.
54. Garshasbi M, Kahrizi K, Hosseini M, Nouri Vahid L, Falah M, Hemmati S, et al. A novel nonsense mutation in TUSC3 is responsible for non-syndromic autosomal recessive mental retardation in a consanguineous Iranian family. *Am. J. Med Genet.* 2011; 155A: 1976-1980.
55. Li F-Y, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews H F, Douek D C, et al. Second messenger role for Mg (2+) revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature.* 2011; 475: 471-476.
56. 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: 944-956.
57. Losfeld ME, Ng BG, Kircher M, Buckingham KJ, Turner EH, Eroshkin A, et al. University of Washington Center for Mendelian Genomics, Freeze HH. 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.* 2013. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24218363.