

Alteraciones endocrinológicas en pacientes con defectos congénitos de la glicosilación

Endocrine abnormalities in patients with congenital disorders of glycosylation

Julio Guerrero-Fernández, Ana Coral Barreda Bonis, Luis Salamanca Fresno,
Isabel González Casado

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Resumen

Los defectos congénitos de la glicosilación (DCG) son anomalías genéticas que determinan alteraciones en la síntesis o en la unión de restos glucídicos a proteínas y lípidos. Se pueden dividir en cuatro grupos en función del tipo de glicosilación. Aunque una gran parte de estos defectos son diagnosticados por problemas neurológicos, no son infrecuentes las anomalías endocrinas en muchos subtipos de DCG. Describimos la presentación clínica y la evolución de 3 casos de DCG con diversas anomalías endocrinas asociadas.

Palabras clave: defectos congénitos glicosilación, *Talla baja, hipotiroidismo, Retraso mental, insuficiencia suprarrenal, Hipoglucemia, hipocolesterolemia, criptorquidia, transferrina glicosilada.*

Abstract

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are genetic defects that determine changes in the synthesis or the attachment of carbohydrate moieties to glycoproteins and glycolipids. They can be divided into four groups depending on the type of glycosylation. Although much of these defects are diagnosed by

neurological problems, it's not uncommon endocrine abnormalities in certain subtypes of CDG. We describe the clinical presentation and outcome of 3 cases of CDG with different endocrine abnormalities.

Keys Words: *congenital defects glycosylation, Short stature, hypothyroidism, Mental retardation, adrenal insufficiency, Hypoglycemia, hypocholesterolemia, cryptorchidism, glycosylated transferrin.*

Introducción

Los defectos congénitos de la glicosilación (DCG) son anomalías genéticas que determinan alteraciones en la síntesis, transferencia o unión final de restos glucídicos a glucoproteínas y glucolípidos. En función del tipo de glicosilación alterada, los DCG se pueden dividir en cuatro grupos: defectos de la N-glicosilación proteica, defectos de la O-glicosilación proteica, defectos de la glicosilación lipídica y defectos mixtos o de otras vías de glicosilación.

Algunos de tales defectos suponen alteraciones en la glicosilación de hormonas, de sus proteínas transportadoras y/o de sus receptores, conllevando disfunción endocrina. Las endocrinopatías descritas en algunos DCG son el hipogonadismo hipergonadotropo en la mujer, la criptorquidia en el varón, el hipocortisolismo, el hipotiroidismo, el hipocrecimiento, la hipoglucemia no cetósica y la hipocolesterolemia.

Describimos la presentación clínica, el abordaje terapéutico y la evolución de 3 casos de DCG con diversas anomalías endocrinas asociadas.

Correspondencia:

Julio Guerrero-Fernández
Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz
Pso. Castellana, 261, 28046, Madrid, España
Tel: 917277210
E-mail: jguerrerofernandez@gmail.com
E-mail: jguerrerofernandez@yahoo.es

Casuística

Caso 1: Mujer de 9 años que padece DCG por deficiencia de fosfomanomutasa 2 (DCG tipo Ia) y que conlleva retraso psicomotor moderado con hipotonía, coagulopatía por defecto leve de antitrombina III y disfunción hepática moderada. Es remitida para valoración endocrinológica aunque no ha presentado antecedentes de hipoglucemia y el crecimiento se ha situado siempre en el p25-50. Su desarrollo puberal se encuentra en Tanner I, si bien, se detectan niveles de FSH de 129.20 mUI/mL, LH 26.40 mUI/mL y estradiol < 10 pg/mL. En su evolución acaba requiriendo terapia sustitutiva con valerato de estradiol sin llegar a normalizarse el hipergonadotropismo.

Caso 2: Varón de 5 años que padece DCG Ia (retraso psicomotor leve, coagulopatía moderada por defecto de proteína C y antitrombina III y disfunción hepática leve). El estudio endocrinológico demuestra una hipertirotrópinemia moderada mantenida que precisa de terapia sustitutiva, en ausencia de autoinmunidad y alteración en la morfología tiroidea. El resto de los ejes hormonales no muestran, hasta el momento, alteración.

Caso 3: Varón de 7 meses que padece DCG Ia (retraso psicomotor moderado y disfunción hepática moderada con colestasis). La exploración física muestra distribución típica de la grasa a nivel suprapúbico, inguinal y supraglúteo (figuras 1 y 2), pezones invertidos (figura 3), estrabismo y criptorquidia bilateral intraabdominal. Durante su ingreso se constatan episodios recurrentes de hipoglucemia no cetósica controladas con nutrición enteral, hipertirotrópinemia con T4L baja y probable hipocortisolismo que precisaron de terapia sustitutiva. En la evolución ceden espontáneamente los episodios de hipoglucemia, se descarta la deficiencia glucocorticoidea pero persiste la necesidad de tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Discusión

La glicosilación constituye un proceso que acontece en todas las células del organismo y resulta esencial para el funcionamiento de gran parte de las proteínas y lípidos, por cuanto les confiere las propiedades requeridas para su maduración postrasduccional, les dota de resistencia a las proteasas, favorece el tráfico de señalización intracelular o su interacción con otras células^(1,2). Defectos en este procesamiento tienen repercusiones variables dependiendo del tipo de anomalía, de modo que algunas proteínas o lípidos pueden resultar completamente afectadas en su funcionamiento mientras que otras pueden no verse alteradas en absoluto. El término reservado para estas anomalías es el de *deficit congénito de la glicosilación* (DCG)^(1,2).

Figura 1. Distribución anormal de la grasa (acumulo graso peripúbico, inguinal y supraglúteo - flecha). Criptorquidia bilateral.



Figura 2. Distribución anormal de la grasa (acumulo graso peripúbico, inguinal y supraglúteo - flecha). Criptorquidia bilateral.



Hasta hace unos años la clasificación más extendida de estos trastornos estaba basada en la fase de glicosilación donde tenía lugar el defecto: *síntesis*, *transferencia* o *remodelado*. Entonces se sabía que en la

Figura 3. Pezones invertidos.



fase de *síntesis* se utilizaba un oligosacárido precursor universal de 14 azúcares; que la *transferencia* del mismo a las proteínas tenía lugar en el retículo endoplásmico; y que, finalmente, determinadas glucosidasas acababan con el *remodelado* de la proteína glicosilada hacia una forma ya madura en el aparato de Golgi⁽¹⁾. De este modo, cuando el defecto se encontraba en la síntesis o transferencia del oligosacárido universal mencionado se hablaba de DCG de tipo I seguido de una letra por orden alfabético (Ia, Ib, Ic, etc.), mientras que se denominaba DCG de tipo II (IIa, IIb, etc.) cuando el defecto tenía lugar a otro nivel de esta vía^(1,3).

Actualmente se conoce que este proceso de glicosilación es más complejo y tiene varias vías (O-glicosilación proteica, N-glicosilación proteica, glicosilación lipídica y mixta), de modo que se tiende a adoptar una nueva clasificación (tabla 1)^(2,4,5).

Con mucho, la forma más frecuente (incidencia estimada de 1/20.000) es la deficiencia de fosfomanomutasa 2 (PMM2, antiguo DCG-Ia - OMIM 212066), causado por mutaciones en el gen de la PMM2 (6p13), enzima encargada de la conversión de Manosa 1P a Manosa 6P y que, estando afectada, provoca una reducción en la síntesis del oligosacárido universal. Le siguen en frecuencia la deficiencia de la fosfomanosa isomerasa (DCG-Ib, gen MPI: 15q22.2qter) y la de alfa-1,3 glicosil transferasa (DCG-Ic, gen ALG6: 1p22.3); el resto de DCGs son excepcionales^(1,4,3). Todos estos, y la mayoría de los DCG, siguen una herencia autosómica recesiva, si bien, algunos subtipos están ligados al cromosoma X⁽⁴⁾.

Como se muestra en las tablas 1 y 2, la clínica de los DCG es muy heterogénea^(1,2,4,5) aunque, con excepción de DCG por mutación de MPI (tipo Ib), el retraso psicomotor suele ser una constante en estos pacientes.

La mortalidad de estos niños varía según el tipo de DCG pero se estima genéricamente en torno a un 20% en los primeros años de la vida⁽¹⁾. El deterioro

neurológico, sobre todo el motor, progresa durante la infancia y se estabiliza posteriormente^(1,3).

Para el diagnóstico general de estos procesos se utiliza la determinación de la transferrina mediante el denominado patrón de enfoque isoelectrico de esta glicoproteína a nivel sérico (TIEF, isoelectric focusing pattern)^(2,3,5). La incapacidad de este método para determinar el tipo concreto de defecto ha obligado en los últimos tiempos al desarrollo de otros procedimientos diagnósticos como la espectrometría de masas que podría orientar, según su peso molecular, hacia determinados subtipos de DCG, o el empleo de estudios moleculares directos^(1,2,4-7). Pese a ello, la determinación del grado de glicosilación de transferrina continua siendo la prueba inicial de despistaje de DCG debido a su alta sensibilidad y especificidad, pero exige el conocimiento de la existencia de falsos positivos (fructosemia no controlada, galactosemia, el consumo excesivo de alcohol y algunas causas de disfunción hepática) y falsos negativos hasta en un 25% de los casos (nuevas formas de DCG). En este sentido, la tabla 1 y el algoritmo adjunto proponen diferentes secuencias diagnósticas basadas en el TIEF y en la sospecha clínica^(2,5,6).

Desde un punto de vista terapéutico, solo tres entidades pueden beneficiarse de terapias específicas: la deficiencia de la fosfomanosa isomerasa (antiguo tipo Ib), la deficiencia del transportador de GDP-fucosa (MPDU1 o antiguo DCG tipo IIb) y la deficiencia de manosil-transferasa (PIGM, DCG recientemente descrito por anomalía de glicosilación lipídica)^(2,3,5). El tratamiento del primero de ellos (DCG-Ib) requiere de altas dosis de manosa para convertirse intracelularmente en Manosa-6P por vía hexokinasa, permitiendo la repleción de los depósitos de manosa GDP; este hecho se traduciría en una reversión de las hipoglucemias y una mejora en los niveles de antitrombina III en pocas semanas, mientras que normalizaría el nivel proteico haciendo desaparecer la enteropatía pierde proteínas en unos meses. Solo algunos casos severos de enteropatía requerirían el uso inicial de heparina como alternativa a la manosa cuando ésta resulta inefectiva al no poder ser absorbida por vía digestiva^(1,2,5). Por otro lado, ningún paciente que llega a adulto con este defecto requiere finalmente de manosa, sugiriéndose que esta terapia no es necesaria de por vida⁽²⁾.

La segunda entidad (MPDU1) suele responder a fucosa, mientras que la tercera (PIGM) a butirato⁽⁵⁾. Para el resto de los casos no existe terapia efectiva, si bien, se ha reportado éxito parcial de la funcionalidad de determinados sistemas (disfunción hepática, coagulopatía, enteropatía y cardiopatía) en el trasplante de los órganos implicados en pacientes con determinados DCG (hepático para la deficiencia de MPI y PMM2, y cardiaco para la deficiencia de DK1)^(1,2,8).

Tabla 1. Clasificación actual de los Defectos Congénitos de Glicosilación (DCG).

	Características clínicas	Aproximación diagnóstica
DC de la O-glicosilación proteica: PMM2 (DCG-Ia) MPI (DCG-Ib) ALG6 (DCG-Ic) ALG3 (DCG-Id) ALG12 (DCG-Ig) ALG8 (DCG-Ih) ALG2 (DCG-Ii) DPAGT1 (DCG-Ij) ALG1 (DCG-Ik) ALG9 (DCG-Il) RFT1 (DCG-In) ALG11 (DCG-Ip) TUSC3 MAGT1 MGAT2 (DCG-IIa) GCS1 (DCG-IIb)	Retraso psicomotor, hipotonía, retraso en el habla, ataxia, convulsiones, neuropatía periférica. Rasgos faciales dismórficos, distribución grasa anómala. Estrabismo, cataratas, retinitis pigmentaria, pérdida visual. Enteropatía pierde proteínas, vómitos, disfunción hepática con o sin fibrosis, hepatomegalia. Hipocrecimiento, hipotiroidismo, hipocolesterolemia, criptoquidia, hipogonadismo hipergonadotropo en la niña. Miocardiopatía, derrame pericárdico. Trombosis, anomalías de la coagulación, Otros: proteinuria, osteoporosis, infecciones recurrentes, trombocitopenia.	El cribado mediante enfoque isoeléctrico de la transferrina (TIEF) permite la detección de los patrones tipo I o tipo II de la antigua clasificación. Cuando el resultado es indicativo de tipo I, debe procederse a la medición de la actividad enzimática en los leucocitos o fibroblastos de la fosfomanomutasa (PMM2) y la fosfomanoisomerasa (MPI); un resultado normal exige un análisis de oligosacáridos ligado a lípidos en los fibroblastos. En el tipo II, se precisa de una espectrometría de masas de N-glicano sérico aislado o una isoelectroforesis en suero de ApoC-III. En función de los hallazgos, se elegirá el análisis molecular adecuado. Por último, un resultado normal de la transferrina glicosilada mediante TIEF requerirá de un análisis molecular de otras formas de DCG.
DC de la N-glicosilación proteica: EXT1/EXT2 B4GALT7 GALNT3 SLC35D1 POMT1/POMT2 POMGNT1 SCDO3 B3GALTL	Exostosis múltiple. Talla baja / hiperlaxitud articular / progeria Calcinosis tumoral familiar. Displasia esquelética. Disostosis espondilocostal Distrofia muscular, anomalías del desarrollo cerebral; Anomalías oculares congénitas / catarata.	La sospecha clínica resulta esencial para indicar el análisis molecular adecuado.
DC de la glicosilación lipídica (de glucoesfingolípidos y de anclaje de glucosil-fosfatidil-inositol): SIAT9 PIGM PIGV	Retraso psicomotor . Epilepsia. Hepatomegalia / trombosis de vena portal Hiperfosfatasa.	Análisis molecular específico. Análisis de la expresión de las proteínas ligadas a glicosil-fosfatidil-inositol (v.g. CD59 o CD24) en células hematopoyéticas).
DC de la glicosilación múltiple y de otras vías: DPM1 (DCG-Ie) DPM3 (DCG-Io) MPDU1 (DCG-Ip) GNE B4GALT1 (DCG-IIId) SLC35A1 (DCG-IIIf) SLC35C1 (DCG-IIc) DK1 (DCG-Im) SRD5A3 (DCG-Iq) COG (COG1, COG4, COG5, COG6, COG7, COG8) ATP6V0A2 SEC23B	Retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, ataxia. Rasgos faciales dismórficos Estrabismo, pérdida visual. Cardiomiopatía Distrofia muscular Hepatomegalia Infecciones recurrentes Trombosis / sangrado. Ictiosis, cutis laxa. Displasia esquelética. Hipertermia Aducción de pulgares	El cribado mediante enfoque isoeléctrico de la transferrina (TIEF) permite la detección de los patrones tipo I o tipo II de la antigua clasificación. La detección de un patrón tipo II requerirá de un enfoque isoeléctrico adicional para la detección de Apo-C III. En pacientes con TIEF normal, si hay una presentación sindrómica se realizará el análisis molecular de la mutación sospechada. En los pacientes con distrofia muscular realizar tinción distroglicano en la biopsia muscular.

Tabla 2. Clínica de los déficits congénitos de glicosilación ^(2,3,6).

Alteraciones neurológicas	El retraso psicomotor, la hipotonía y la ataxia suelen ser las primeras manifestaciones (primer año de la vida); posteriormente pueden aparecer arreflexia, epilepsia y episodios pseudoisquémicos (PMM2 y ALG6). Otros hallazgos encontrados en otros tipo de DCG son la neuropatía periférica y la distrofia muscular. A nivel estructural son frecuentes los hallazgos de hipoplasia cerebelosa (PMM2 y ALG6), retraso de mielinización (PMM2, MPI y DPM1), alteraciones de la migración, microcefalia y atrofia cortical (PMM2, ALG6la, DPM1 y ALG3).
Dismorfia facial	Frente prominente, grandes pabellones auriculares, labio superior fino.
Alteraciones digestivas	Casi todos los pacientes con DCG presentan problemas de alimentación y fallo de medro. Otras alteraciones digestivas: reflujo gastroesofágico, enteropatía pierde proteínas, diarrea con o sin esteatorrea, vómitos, disfunción hepática (con y sin fibrosis) y hepatomegalia.
Alteraciones oculares	Estrabismo (signo precoz que predomina en PMM2). Son menos comunes la ceguera cortical, el nistagmus, las cataratas, la degeneración retiniana y el coloboma del iris.
Alteraciones endocrinas	Frecuentes en las formas PMM2 y MPI: Hipoglucemia no cetósica, hipoprecimiento, hipotiroidismo, hipocortisolismo, criptorquidia, insuficiencia ovárica e hipocolesterolemia.
Alteraciones renales	Quistes renales y tubulopatía proximal. Hiperecogenicidad renal.
Alteraciones cardíacas	Infrecuentes. Cardiomiopatía, pericarditis.
Alteraciones cutáneas	Piel de naranja, distribución anormal de la grasa (figuras 1 y 2) y, muy típicamente, pezones invertidos (figuras 3 y 4). Ictiosis, cutis laxa e hipertriosis en formas más raras de DCG.
Alteraciones osteoarticulares	Cifosis, limitación articular de los miembros. Hiperlaxitud articular. Displasia esquelética, exostosis múltiple. Aducción de pulgares, clinodactilia, camptodactilia.
Otras alteraciones	Alteraciones de la coagulación (hipo o hipercoagulabilidad), infecciones recurrentes, trombopenia, hiperfosfatasa, hipertermia, etc.

Alteraciones endocrinas asociadas a DCG

Los defectos de glicosilación pueden afectar a todos los ejes del sistema endocrino ya que determinan alteraciones a distintos niveles: en la estabilidad estructural de las hormonas, en la función de sus proteínas transportadoras o en la afinidad a sus receptores ^(1,4).

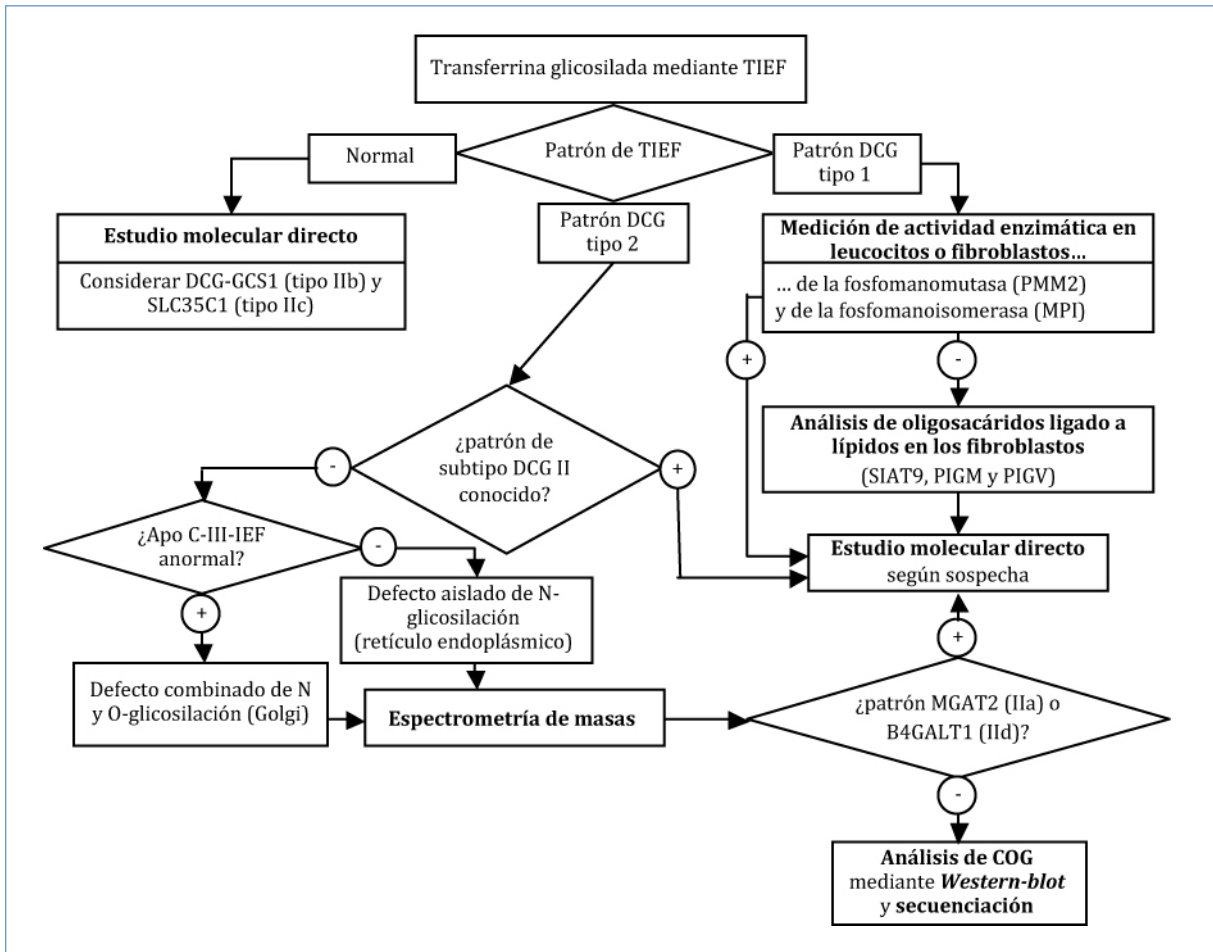
Las alteraciones endocrinológicas descritas en algunos DCG son la hipoglucemia no cetósica recidivante,

el hipoprecimiento, el hipotiroidismo, el hipogonadismo hipergonadotropo en la mujer, la criptorquidia en el varón, el hipocortisolismo y la hipocolesterolemia ^(1,4,3).

1. Hipoglucemia

Aunque típicamente descrita en la deficiencia de la fosfomanosa isomerasa (DCG-Ib), también se ha descrito en la deficiencia de fosfomanomutasa (tipo Ia),

Algoritmo.



como sucede en uno de nuestros pacientes. Habitualmente son debidas a hiperinsulinismo por un mecanismo no bien conocido, frente al cual se ha especulado un posible malfuncionamiento del canal de K por hipoglicosilación de la subunidad sulfonil-urea SUR1. Tales formas suelen responder a diazóxido, si bien, el tratamiento con manosa en la forma Ib podría permitir su retirada y la normalización de las glucemias en pocas semanas (1,3). Pese a lo mencionado, en una pequeña proporción de los casos descritos no ha podido demostrarse analíticamente el hiperinsulinismo como origen de las hipoglucemias (1,9).

Algunas formas no tipificadas de DCG han presentado hipoglucemias reiteradas debidas a déficit de GH (1).

2. Hipocrecimiento

El crecimiento de los DCG suele verse comprometido en un alto porcentaje de los casos, en parte debido al problema nutricional que padecen y, en parte, a defectos en la señalización del eje GH-IGF1 (1,10), sin olvidar los casos secundarios a otros déficits hormonales concomitantes como el hipotiroidismo o el hipogonadismo durante la adolescencia (1).

Son diversas las posibilidades patogénicas que pueden encontrarse a este nivel, desde el déficit de GH, pasando por la resistencia a su acción, y hasta una alteración en la conformación del complejo ternario (1,10). En este sentido, se ha encontrado defectos de glicosilación sobre GHBP que alteran sus niveles en sangre y su funcionamiento (1), sobre IGF-BP3 que no afecta a su unión con IGF-1 pero si puede incrementar la susceptibilidad del complejo ternario a la proteólisis, y sobre la estabilidad de la subunidad ácido-lábil (ALS) alterando los niveles de IGF-1 (1,10). Todo ello explica el nivel bajo de ALS, IGF-BP3, IGF-1 total y libre detectado en muchos de estos pacientes (10), aunque el tratamiento con manosa de los casos secundarios a deficiencia de fosfomano isomerasa (tipo Ib) normalizarían dichos niveles y permitiría un crecimiento recuperador (1,10).

3. Hipotiroidismo

Aunque son frecuentes las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas en los pacientes con DCG, éstos deben considerarse, en términos globales, eutiroideos. Son dos los patrones posibles (1,3):

- Función tiroidea normal con nivel total de T4 bajo y una deficiencia parcial de su proteína transportadora (TBG), hallazgo presente en el 75% de los casos, con claro predominio entre los que presentan una deficiencia de PMM2 (DCG Ia) y MPI (DCG Ib). Dicho patrón se debe a un incremento de formas hipoglicosiladas de TBG que reducen su vida media en un 15% pero, como se ha detectado en algunos estudios, sin reducirse la afinidad por T4 y T3.
- Hipotiroidismo primario subclínico con T4 libre normal o disminuida y TSH elevada, situación presente en dos de nuestros pacientes. En tales casos se ha observado que el nivel de TSH suele acabar normalizándose con la edad, motivo por el que solo se aconseja terapia sustitutiva en aquellos que presentan T4L disminuida.

4. Hipocortisolismo

Esta anomalía es muy poco prevalente. Se ha descrito en casos de DCG que cursan con disminución de la transcortina secundaria a hipoproteinemia por enteropatía pierde proteínas; por tanto, parece exclusiva de los defectos de la O-glicosilación, fundamentalmente en la deficiencia de alfa-1,3 glicosil transferasa (subtipo Ic) ^(1,4).

5. Criptorquidia en el varón e hipogonadismo hipergonadotropo en la mujer.

Aunque no existen casuísticas concluyentes, la incidencia de criptorquidia parece muy elevada, superior al 50% en los DCG tipo Ia. Este hallazgo, junto con la ausencia de ambigüedad genital en varones, parece explicarse por un fenómeno de hipoglicosilación que afecta exclusivamente a la FSH y a su receptor, no a la LH. Este mismo fenómeno explica porque en mujeres existe, a diferencia de los varones, hipogonadismo hipergonadotropo ⁽¹⁾. Ambos hallazgos están presentes en dos de nuestros casos, uno de sexo masculino y otro femenino.

No obstante, la pubertad en varones puede verse retrasada en algunos casos con tamaños testiculares y niveles de testosterona que oscilan desde la normalidad hasta la disminución en diverso grado, esto último generalmente presente en la época adulta ^(1,4).

En la niña, esa falta de glicosilación de FSH y su receptor explica la presencia de un fallo ovárico por falta de estimulación folicular pero con respuesta adecuada a beta-hCG. Suele observarse falta de desarrollo puberal y, secundariamente, la tasa de osteopenia resulta ser mayor en estas pacientes ^(1,4).

7. Hipocolesterolemia.

Basándose en la fisiopatología que explica el incremento de LDL y triglicéridos de la hiperglucemia, se especula que el fenómeno contrario, una hipoglicosilación de la LDL, mejoraría la captación de dicha molécula por parte del hígado y explicaría los casos de DCG con hipocolesterolemia. Por otro lado, también parece que el grado de glicosilación sobre las apoproteínas alterarían su estabilidad y contribuirían a este hecho ⁽¹⁾.

Conclusiones

La sospecha clínica de DCG debe estar presente en pacientes con alteraciones endocrinológicas, fundamentalmente hipoglucemias no cetósicas, que se combinen con la afectación de otros sistemas, básicamente el neurológico (retraso psicomotor, hipotonía) y el digestivo (malabsorción y hepatopatía). Aunque el estudio de la transferrina glicosilada mediante el denominado patrón de enfoque isoelectrico (TIEF, isoelectric focusing pattern) constituye el método inicial de screening, otros procedimientos diagnósticos como la espectrometría de masas o el empleo de estudios moleculares directos suelen ser necesarios para confirmar los casos sospechosos. Solo tres formas de DCG tienen terapias específicas y eficaces, por lo que el pronóstico global del resto de los DCG, aunque dependiente del subtipo, suele ser pobre.

Referencias Bibliográficas

1. 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;4:103-13.
2. Theodore M, Morava E. Congenital disorders of glycosylation. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:581-7.
3. 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;38:14-9.
4. Krasnewich D. Human glycosylation disorders. *Cancer Biomarkers.* 2014;14:3-16.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): It's (nearly) all in it! *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:853-8.
6. Mohamed M, Guillard M, Wortmann SB, Cirak S, Marklova E, Michelakakis H, et al. Clinical and diagnostic approach in unsolved CDG patients

- with a type 2 transferrin pattern. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* Elsevier B.V.; 2011;1812(6):691-8.
7. Freeze HH. Understanding human glycosylation disorders: Biochemistry leads the charge. *J Biol Chem.* 2013;288(10):6936-45.
 8. Janssen MCH, de Kleine RH, van den Berg a. P, Heijdra Y, van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, et al. Successful Liver Transplantation and Long-Term Follow-up in a Patient With MPI-CDG. *Pediatrics.* 2014;134(1):e279-83.
 9. Shanti B, Silink M, Bhattacharya K, Howard NJ, Carpenter K, Fietz M, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: Heterogeneity in the clinical presentation from multivisceral failure to hyperinsulinaemic hypoglycaemia as leading symptoms in three infants with phosphomannomutase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2009;32.
 10. Miller BS, Khosravi MJ, Patterson MC, Conover C a. IGF system in children with congenital disorders of glycosylation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:892-7.