

Semne neurologice evocatoare în tulburările congenitale ale glicozilării

Neurological evocative signs in congenital disorders of glycosylation

Daniela Blăniță¹, Chiril Boiciuc¹, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Natalia Ușurelu¹

REZUMAT

Tulburările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de erori metabolice determinate de variantele patogenice în genele ce codifică proteinele implicate în procesul de glicozilare. Efectul acestora este exprimat în majoritatea sistemelor de organe, predominant în sistemul nervos central. Afectarea multisistemică determină variabilitate fenotipică exprimată, ceea ce conduce spre dificultatea recunoașterii CDG în perioada copilăriei. Semnele neurologice evocatoare pentru CDG sunt: retard psihomotor sever, dizabilitate intelectuală, hipotonie cu hiporeflexie, microcefalie, crize epileptice, sindrom cerebelar, neuropatie periferică, spasticitate, nistagmus, strabismus, retinita pigmentoasă, episoade "stroke-like" și diverse abnormalități ale substanței cerebrale/cerebelare la RMN cerebral. Afectarea neurologică deseori este asociată cu alte semne patognomonice ca: mameloane inversate, distribuția neuniformă a țesutului adipos subcutanat pe fese sau suprapubian și hipoplazia cerebelară în PMM2-CDG, acalazia și alacrimia fără insuficiență adrenală în GMPPA-CDG, creșterea valorilor fosfatazei alcaline, nistagm vertical în PIGN-CDG, unghii aplazice sau sindromul CHIME, etc. Metoda de elecție în diagnosticul CDG este Focusarea izoelectrică a transferinei, care în 60% de cazuri relevă un profil abnormal al transferinei. Datorită heterogenității clinice, cel mai mare randament în diagnosticul CDG este atribuit testărilor molecular-genetice (WES/CES). Considerarea CDG în algoritmul de diagnostic al afecțiunilor neurologice este primordială în cazul copiilor cu afectare multisistemică, predominant neurologică de etiologie neclară.

Cuvinte cheie: CDG, afectare multisistemică, profil transferinei, heterogenitate clinică.

SUMMARY

Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) are a group of metabolic errors caused by pathogenic variants in genes encoding proteins involved in the glycosylation process. Their effect is expressed in most organ systems, predominantly in the central nervous system. Multisystem impairment determines the clinical variability, which leads to difficulty in recognizing CDG during childhood. The neurological signs suggestive of CDG are: severe psychomotor retardation, intellectual disability, hypotonia with hyporeflexia, microcephaly, epileptic seizures, cerebellar syndrome, peripheral neuropathy, spasticity, nistagmus, strabismus, retinitis pigmentosa, stroke-like episodes and various abnormalities of cerebral MRI. Neurological impairment is often associated with other pathognomonic signs such as inverted nipples, abnormal distribution of subcutaneous adipose tissue on the buttocks or suprapubic region, and cerebellar hypoplasia in PMM2-CDG, achalasia and alacrimia without adrenal insufficiency in GMPPA-CDG, vertical alkaline phosphatase n PIGN-CDG, aplastic nails or CHIME syndrome, etc. The method of choice in the diagnosis of CDG is the isoelectric focus of transferrin, which in 60% of cases reveals an abnormal transferrin profile. Due to clinical heterogeneity, the highest efficiency in the diagnosis of CDG is attributed to molecular genetic testing (WES / CES). The consideration of CDG in the diagnostic algorithm of neurological disorders is paramount in the case of children with neurological impairment of unclear etiology and multisystem impairment.

Key words: CDG, multisystem impairment, transferrin profile, clinical heterogeneity.

INTRODUCERE

Tulburările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de erori metabolice înăscute, determinate de variantele patogenice în genele ce codifică proteinele implicate în procesul de glicozilare. Efectul acestora este exprimat în majoritatea sistemelor de organe, predominant în sistemul nervos central. De la primul caz de CDG, raportat în 1980 de către Prof. Jaeken J., până în prezent, acest grup de afecțiuni metabolice monogenice au demonstrat o creștere exponențială, datorită dezvoltării metodelor de secvențiere și metabolomică în ultimele decenii.

Actualmente sunt descrise peste 160 tipuri de CDG asociate cu aproximativ 210 fenotipuri [2]. PMM2-CDG, reprezintă cel mai frecvent tip determinat, cu o incidență mai mare de 1/20.000 [3]. Adevărata prevalență sau incidență nu poate fi apreciată, datorită complexității biologice și heterogenității clinice a CDG, ceea ce determină subdiagnosticarea acestui grup de patologii. Variabilitatea fenotipică este determinată de 157 gene raportate a fi elemente cheie în tulburările de glicozilare. Actualmente, în jur de 2500 de pacienți în Europa au fost diagnosticați cu CDG [4].

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

Adresa de corespondență:

Daniela Blăniță, e-mail: blanita.daniela@gmail.com

¹ IMSP Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

² "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding Author:

Daniela Blăniță, e-mail: blanita.daniela@gmail.com

În dependență de lanțul patogenetic, acest grup de patologii poate fi clasificat pe scară largă în patru categorii: (I) defecte de N-glicozilare; (II) defecte de O-glicozilare; (III) defecte ale biosintezei ancorei GPI și defecte de glicozilare a lipidelor; și (IV) defecte multiple ale căilor de glicozilare [5]. Afectarea căii patogenetice a N-glicozilării este responsabilă pentru dezvoltarea a cel puțin 70 tipuri de CDG [6].

Perturbarea glicozilării prin afectarea structurii glicoproteinelor și funcționalității acestora determină o suferință multisistemică foarte variată. Locul de frunte al celui mai afectat sistem cu un impact asupra calității vieții pacientului, se atribuie sistemului nervos central. Manifestările neurologice raportate în CDG sunt: retard psiho-motor/dizabilitate intelectuală (90-96%), convulsii epileptice (11-12%), sindrom WEST, EEG patologic (69%), hipotonie musculară (92%), ataxie/sindrom cerebelar (96%), neuropatie (53%), atrofie cerebelară (95%), strabismus (84%), retinitis pigmentosa (22%), nistagmus (9.5%), episoade trombotice "stroke-like" (89.3%), trăsături dismorfice și altele [7].

Encefalopatie epileptică

Encefalopatia epileptică se întâlnește în multe subtipuri de CDG. Combinația dintre aceasta și CDG poate fi o provocare în procesul de diagnostic datorită faptului că sunt raportați puțini pacienți și nu există o relatare detaliată a tipurilor de convulsii prezentate de aceștia. Etiologia convulsiilor în contextul CDG rămâne neclară și se presupune a fi multifactorială. Debutul precoce al encefalopatiei epileptice s-a relatat în 11 % cazuri confirmate pentru tipul PMM2-CDG [8]. În ALG6-CDG, cel mai frecvent tip după PMM2-CDG, în 90 % cazuri epilepsia este însoțită de ataxie, slăbiciune musculară proximală, dereglări de comportament, tulburări din spectrul autist și simptome depresive. Crizele convulsive se dezvoltă de obicei între 5 luni și 2 ani, sunt polimorfe (crize tonico-clonice, complexe parțiale, atone și mioclonice) și parțial răspund la tratamentul anticonvulsivant. Conform datelor de literatură, 22% din 41 de pacienți diagnosticați cu ALG6-CDG, au dezvoltat crize refractare la tratament [9,10]. Mutațiile la nivelul genei PIGA determină un grup de tulburări de glicozilare cu fenotip sever și mai puțin sever, care corelează cu gradul de reducere a activității enzimatică [11]. Formele severe implică mioclonii și supresie asimetrică pe EEG, anomalii multiple cu dismorfii faciale și mielinizare întârziată cu modele de difuzie restrânsă în

zone specifice. Formele mai puțin severe s-au prezentat cu dizabilitate intelectuală și convulsii tratabile (morfologie dominantă: convulsii tonice, clonice și secundar generalizate), fără dismorfism facial [12,13]. Până în anul 2020, au fost raportați un total de 76 de pacienți diagnosticați cu PIGA-CDG cu transmitere X-linkată, 8 dintre ei au prezentat convulsii mioclonice până la vârsta de 3 luni. La EEG majoritatea pacienților au prezentat model de activitate "burst-suppression" sau hipsaritmie. În formele mai puțin severe, frecvența crizelor s-a redus după doi ani [14].

În afară de tipurile CDG menționate mai sus, legate de forme speciale de encefalopatii epileptice, convulsiile rezistente la terapia autoconvulsivantă sunt descrise în ALG2-CDG, ALG8-CDG, ALG9-CDG, ALG12-CDG, DPM1-CDG, MPDU1-CDG, DPAGT1-CDG [15]. Se presupune că encefalopatiile epileptice severe evoluează de la sindromul Ohtahara, sindromul West până la sindromul Lennox-Gastaut. Morfologia crizelor se poate schimba odată cu înaintarea în vârstă. Pe măsură ce există o lipsă de urmărire pe termen lung a pacienților CDG cu epilepsie, cursul exact al acesteia nu poate fi determinat. S-a raportat că tendința spre epilepsii neurometabolice scade la unii indivizi afectați, odată cu înaintarea în vârstă. Tratamentul antiepileptic în CDG nu se abate de la standardele de tratament în funcție de semiologia crizelor convulsive sau de sindromul epileptic diagnosticat [7].

Anomaliile cerebrale și cerebelare.

Glicozilarea adecvată a proteinelor reprezintă un proces de importanță primordială în dezvoltarea creierului. Luând în considerare rolul crucial al glicoproteinelor în funcționarea SNC, frecvența și diversitatea anomaliilor de dezvoltare a creierului în CDG se subînțelege. Anomaliile congenitale ale SNC în CDG pot fi împărțite în malformații corticale, cerebrale, anomalii de volum, tulburări de mielinizare și tromboza sinusul venos. Dintre multitudinea de defecte, tulburările migrării neuronale de tip lizencefalie, polimicrogirie, schizencefalie și heterotopii neuronale sunt relatate cu cea mai înaltă frecvență în CDG. Malformațiile congenitale, anomaliile de dezvoltare, precum și ventriculomegalia/hidrocefalia și tulburările de mielinizare, sunt printre caracteristicile comune ale mai multor tipuri de tulburări de glicozilare [16]. Cele mai frecvent întâlnite sunt totuși anomaliile corpului calos și atrofia cerebelară, de obicei progresivă. Agenezia/hipoplazia

corpului calos reprezintă o valoare diagnostică scăzută pentru CDG, fiind descrisă în aproximativ 200 de sindroame genetice diferite.

Tulburările congenitale ale O-glicozilării sunt menționate ca prototip al tulburărilor metabolice asociate cu diverse defecte de migrare neuronală [16]. În general, malformațiile severe sunt cele mai caracteristice pentru sindroamele de distrofie musculară-distroglicanopatii. Dintre multiplele tulburări structurale ale creierului - pahigiria, polimicrogria și lizencefalia se necesită a fi considerate în evaluarea pacienților suspecți pentru CDG. Malformațiile sus numite pot fi chiar caracteristice pentru anumite tipuri (tab. I). Lizencefalia pietruită de tip II este cunoscută ca fiind asociată, în special, cu defecte de O-glicozilare și este cel mai frecvent descrisă la pacienții cu variante ale genelor POMT1, POMT2, POMGNT1, LARGE și FKR P [17]. Potrivit unor autori, disgeneza cerebrală asemănătoare pietruirii poate fi o caracteristică sugestivă, de exemplu pentru ATP6V0A2-CDG sau malformații cerebrale pentru DPAGT1-CDG [18]. Rareori, sunt prezente displazia corticală sau heterotopia. Hipoplazia pontocerebeloasă

Tabelul I - Malformații ale SNC în CDG.

MALFORMAȚII ALE SNC	TIPURILE DE CDG
PAHIGIRIA	ATP6V0A2, FKRP, FKTN, LARGE, POMGNT1, POMT2, POMT1
POLIMICROGRIE	B3GALNT2, POMGNT1, POMT1, POMT2
LIZENCEFALIE	B3GALNT2, FKRP, FKTN, ISPD, POMGNT1, POMT1, POMT2, TMEM5
DISPLAZIE CORTICALĂ	ISPD, POMGNT1, POMT2
ANOMALII ALE CORPULUI CALOS	ALG3, ALG6, COG2, COG4, FKRP, FKTN, ISPD
HIPOPLAZIE PONTOCEREBELARĂ	B3GALNT2 PMM2
ATROFIE CORTICALĂ	ALG1, ALG9, B4GALNT1, B3GALTL, COG1, COG2, COG4, COG5, COG7, COG8, DPAGT1, DPM1, FKTN, MOGS, NANS, NUS1, PGAP2, PIGG, PIGN, PIGT, POMT2, SLC35A2, SLC35C1, SLC39A8, SRD5A3, ST3GAL5, STT3A, STT3B, TMEM5, TRAPC11
VENTRICULOMEGALIE/HIDROCEFALIE	ALG12, ALG13, B3GALNT2, FKRP, FKTN, ISPD, NANS, POMGNT1, POMT2
DEREGLAREA MIELINIZĂRII	ALG2, ALG9, ALG13, DDOST, DPM1, PGAP1, PGM3, PIGA, SLC35A2
TROMBOZA SINUSURILOR VENOASE	PGM1, PMM2

este descrisă în PMM2- și B3GALNT2-CDG, iar tromboza sinusală venoasă, observată la pacienții cu PMM- și PGM1-CDG. Tulburările de mielinizare și atrofia progresivă a creierului, la rândul lor, sunt mai frecvent raportate în defectele de biosinteză

a glicozilfosfatidilinozitolului (GPI ancora). La majoritatea pacienților cu deficit de GPI, în absența malformațiilor corticale, prevalența și severitatea înaltă a epilepsiilor cu debut precoce se presupune că rezultă din defecte/deficiență de proteine ancorate. Anomaliile de dezvoltare a cerebelului, cum ar fi hipoplazia și atrofia, sunt o caracteristică importantă și comună a diferitelor forme de CDG (tab. II).

Tabelul II - Anomaliile cerebelare în tipuri specifice de CDG.

Atrofie cerebelară	Hipoplazie cerebelară	Chisturi cerebelare
ALG1	ALG1	B3GALNT2/ FKRP
ALG3	ALG3	FKTN
ALG6	DPM2	POMGNT1
ALG8	GMPPB	POMT1
ALG9	ISPD	POMT2
COG8	PGAP1	SRD5A3
DPM1	PIGA	
FKRP	PIGG	
FKTN	PIGT	
PIGN	PMM2	
PMM2	POMGNT1	
SLC35A2	POMT1	
SLC39A8	POMT2	
SRD5A3	VPS13B	
STT3A		
STT3B		
TRAPPC11		

Cel mai frecvent sunt descrise în PMM2-CDG și diverse tipuri de distroglicanopatii. Alte semne patognomonice sunt chisturile cerebeloase, care pot servi ca un indiciu de diagnostic pentru tulburările O-glicozilării, dar observat și în SRD5A3-CDG. Anomaliile substanței albe nu sunt printre cele mai tipice caracteristici ale CDG-urilor, însă ele au fost totuși observate la mai multe persoane afectate. În 2019, cele mai frecvente anomalii descrise la RMN cerebral la un grup de 15 pacienți (11 femei și 4 bărbați) cu SLC35A2-CDG au fost atrofia cerebrală cu mielinizare întârziată și hiperintensități anormale neomogene ale substanței albe, care păreau a fi neprogresive [18]. Prezența semnelor caracteristice pentru leucodistrofie în CDG a fost raportată recent de Larsen și colab. [19], însă această ipoteză a fost pusă sub semnul întrebării de către alții [20].

Microcefalia, ca și caracteristică a CDG-ului manifestată de obicei la naștere, este relatată la indivizii diagnosticați cu variante patogene în genele DPM2 [10], ALG11 [21], SLC35A2 [22], ALG1 [8], ALG3 [23], COG6-CDG [24] și COG2-CDG [25]. În 2019, Mulkey și colab., relatează un caz cu microcefalie depistată prenatal, în concordanță cu perturbare dezvoltării creierului fetal, caracteristică neraportată anterior a microcefaliei congenitale

în ALG11-CDG [26]. Biometria fetală la 20 de săptămâni de gestație nu a relevat abnormalități. În urma screeningului, la 36 de săptămâni de gestație, a fost observată microcefalia. Imagistica prin rezonanță magnetică fetală a evidențiat subțierea corticală, agenezia corpului calos și ventriculomegalie. Péanne și colab., a rezumat că microcefalia ar putea fi o caracteristică a sindromului Gillesen-Kaesbach-Nishimura, ALG9-CDG, ALG12-CDG, ATPVO2-CDG, COG1-CDG, COG4-CDG, COG7-CDG, DPAGT1-CDG, DPM1-CDG, MGAT2-CDG, NUS1-CDG, PGAP1-CDG, PGAP2-CDG, PGAP3-CDG, PIGY-CDG, RFT1-CDG, SLC35A1-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG, ST3GAL5-CDG, STT3B, STT3B -CDG, TMEM5-CDG [4].

Dizabilitatea intelectuală este caracteristica frecvent observată în numeroase tipuri de CDG (PMM2-CDG, PIGA-CDG, ALG13-CDG, LARGE-CDG, DOLK-CDG). Gradul de afectare intelectuală variază de la ușor până la sever. În tipul PGM1-CDG, a fost relatat cazul unui băiat de 10 ani, cu afectare multisistemică, dar cu dizabilitate intelectuală ușoară [27]. Dezvoltarea cognitivă normală a fost raportată, de asemenea, la indivizi care suferă de ALG13-CDG [28]. Recent, a fost identificată o nouă variantă homozigotă, tipul ALG12-CDG (c.77T>A, p.Val26Asp), la o femeie de 25 de ani fără dizabilitate intelectuală. La toți acești pacienți, afectarea neurologică ușoară (sau lipsa) este o caracteristică neobișnuită care extinde fenotipul CDG cu implicare multiorganica [29].

Ataxia, reprezintă o caracteristică a CDG-urilor mai frecvent relatată în ALG6-CDG, COG8-CDG, DPM1-CDG, PMM2-CDG, COG4, COG5, GMPPB, MPDU1, NANS, PGM3, SLC35A1 și TRAPPC11 [7]. Ataxia și telangiectazia sunt semne clinice care caracterizează o tulburare neurodegenerativă cunoscută sub numele de Ataxie-telangiectazie, dar pot fi observate și în alte tulburări genetice, cum ar fi CDG. Aceste semne clinice, însoțite de retard mental, abnormalități oftalmologice, cerebelare și hipotonie sunt observate în SRD5A3-CDG, subtip extrem de rar, mondial fiind raportate doar 38 de cazuri [30]. În CDG, ataxia cel mai des este raportată în prezența hipoplaziei cerebeloase, mai ales în PMM2-CDG. Prin urmare, la pacienții care prezintă ataxie aparent cauzată de hipoplazie cerebeloasă de etiologie genetică necunoscută, se recomandă screeningul prin IEF sau măsurarea

activității enzimatică, atunci când profilul transferinei este normal sau neconcludent [31].

Prezentare neuromusculară. CDG se caracterizează printr-o heterogenitate de simptome neuromusculare. Mai multe tipuri de CDG combină simptomele miastenice cu alte semne de implicare a SNC. În distroglicanopatii de tip DPAGT1, care fac parte din CDG, sindromul miastenic implică afectarea membrelor superioare și inferioare [32]. Tipul ALG2-CDG determină debutul variabil al sindromului miastenic cu caracteristici miopatie. În ALG14-CDG, Cossins și colab. au identificat sindromul miastenic izolat cu afectarea brațelor și picioarelor cu debut în copilărie [33]. Mai târziu, s-au descris cinci pacienți diagnosticați cu ALG14-CDG, cu fenotip letal, iar caracteristicile clinice dominante au fost simptomele miastenice și miopatie cuplate cu atrofie cerebrală și epilepsie refractară. RMN-ul cerebral a evidențiat mielinizare întârziată cu atrofie fronto-parietală, pierderea substanței albe și ventriculomegalie. [34]. Tipurile DPM1-CDG, DPM2-CDG, DPM3-CDG sunt asociate cu hipoglicozilarea alfadistroglicanului, manifestându-se prin nivel crescut al creatinkinazei și distrofie musculară. În același timp, distrofia musculară congenitală este, de asemenea, legată de următoarele gene: POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRP, LARGE, ISPD, GTDC2, B3GNT1, GMPPB, SGK196, TMEM5 [4]. Acest grup de distroglicanopatii pot varia ca fenotip de la sindromul Walker-Warburg, o formă severă, congenitală, cu implicare a creierului, până la forme mai ușoare de distrofii ale membrelor superioare și inferioare.

Spasticitatea. Cel mai adesea, Tulburările Congenitale ale Glicozilării sunt asociate cu hipotonie. Însă în tipul ST3GAL5-CDG, denumit sindromul „sare și piper”, este descrisă spasticitatea, asociată cu dizabilitate intelectuală severă, trăsături dismorfice, convulsii, scolioză, coreoatetoză și alterarea pigmentării dermice [35]. S-au raportat mutații în gena B4GALNT1 care codifică GM2/GD2/GA2 sintaza în asociere cu paraplegia spastică ereditară HSP26 [36]. Péanne și colab., menționează prezența tetraplegiei spastice în COG-CDG și hipertonie periferică în PIGP-CDG [4].

Neuropatie periferică. În general, neuropatiile periferice în CDG sunt frecvent etichetate ca fenotip asemănător bolii Charcot-Marie-Tooth. În PMM2-CDG, se relatează în 53% de pacienți, iar studiile de neurofiziologie au arătat o încetinire a

conducerii nervilor motori fără afectarea conducerii nervoase senzitive [37, 38]. În NGLY1-CDG, neuropatie periferică este asociată cu întârzierea globală a dezvoltării, hiperkinezii și alacrimia/hipolacrimia [39]. Pe baza studiilor experimentale, se sugerează că afectarea conducerii axonale și pierderea fibrelor nervoase mielinizate sunt responsabile pentru neuropatia periferică în acest tip de CDG.

Tulburări de mișcare involuntare pot fi semnificative pentru o gamă largă de patologii, în special de natură neurologică. Acestea sunt frecvent clasificate în: forme hiperkinetice (stereotipii, ticuri, tremor, coree, distonie) și hipokinetice (fenotip parkinsonian). În baza analizării detaliate a opt pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 28 de ani, diagnosticați cu CDG (PMM2-CDG, ALG6-CDG, ALG8-CDG, COG5-CDG), mișcările involuntare anormale au fost documentate începând din perioada copilăriei. Mișcările detectate au fost exacerbate de stres emoțional și oboseală. Se consideră că, tulburările de mișcare hiperkinetică în CDG, la moment, prezintă o frecvență mai înaltă. (tab. III) [40].

Tabelul III - Tulburări de mișcări în CDG

Tulburări de mișcare	Tipul de CDG																	
	B4GALNT1-CDG	ST3GAL5-CDG	PIG1-CDG	PIGN-CDG	PGAP1-CDG	TRAPP1-CDG	SRD5A3-CDG	MOGS-CDG	COG5-CDG	DDOST-CDG	DPAGT1-CDG	MGAT2-CDG	ALG13-CDG	ALG8-CDG	ALG6-CDG	ALG3-CDG	PMM2-CDG	NGLY1-CDG
Coree	+	+						+										
Atetoză	+	+																
Distonie	+	+	+	+			+											
Stereotipii		+						+		+								
Tremor	+	+								+	+							

Episoade asemănătoare unui accident vascular cerebral (LES).

LES sunt frecvent descrise în PMM2-CDG, fiind raportate la 20-55% dintre pacienți. În neuroimagingul zonele implicate nu corespund distribuției vasculare clasice, implicând predominant lobii temporal, parietal, occipital și substanța albă subcorticală [41]. Durata unui singur episod (stare confuzională, mono- sau hemipareză, disfazie, disfagie, deviație oculară conjugată, orbire) poate fi de la 1 oră până la câteva luni [42]. Recuperarea completă se observă la majoritatea pacienților, dar anomalii motorii reziduale pot persista în mod excepțional. De obicei, o bună hidratare și tratamentul epileptic sunt suficiente. Pe baza analizei observaționale, în 96 cazuri, Schiff și

colab., au concluzionat că LES a apărut la 12 pacienți (12,5%) ca o zonă localizată cu difuzie restricționată (edem citotoxic) [43]. Mecanismele patognomonice de apariție a LES în CDG sunt încă necunoscute.

Tulburări de spectrul autistic (ASD)

Interacțiunile sociale anormale, interesele limitate și comportamentele stereotipice, repetitive, care sunt toate caracteristice ale tulburărilor din spectrul autismului (ASD), nu sunt manifestări tipice întâlnite în CDG. Ca urmare a descrierii unor noi tipuri de CDG, o legătură potențială între aceste manifestări și tulburările de glicozilare totuși a fost evidențiată [38]. Cele mai frecvente tipuri de CDG asociate cu ASD sunt prezentate în tabelul IV [44].

Tabelul IV - Tulburări de spectrul autistic ca manifestări ale CDG

Gena	Caracteristicile clinice
ALG6	Tulburări de tip autistic (comunicare anormală, dificultăți de interacțiune socială, episoade recurente de comportament repetitiv)
DOLK	Dizabilitate intelectuală și tulburări de spectrul autistic
SLC35A3	Epilepsie, artrogripoză, întârziere în dezvoltare și tulburări din spectrul autistic.

Retinita pigmentară nu este o caracteristică constantă a CDG-ului, însă se recomandă, includerea CDG-ului în algoritmul de diagnostic diferențial, în special în evaluarea pacienților cu convulsii, ataxie, areflexie, întârziere în dezvoltare (ALG6-CDG) sau să fie evaluată la indivizii diagnosticați cu PMM2-CDG (tab. V).

Tabelul V - Retinita pigmentoasă determinată de tulburări ale glicozilare.

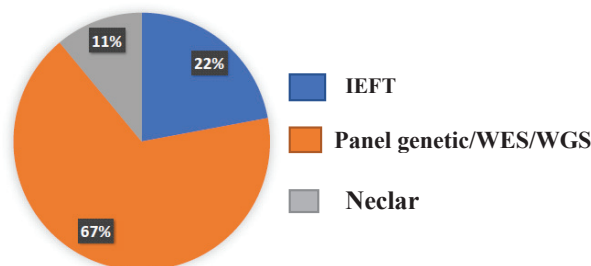
Tipul de CDG	Manifestările clinice
ALG6-CDG	Al doilea cel mai mare subtip de CDG, caracterizat prin retard psiho-motor. Accident cerebro-vascular și uneori enteropatie proteino-calorică. Au fost raportate, de asemenea, scăderea vascularizației retiniene, chiar și atrofia acesteia.
DHDDS-CDG	Primul caz de retinită pigmentoasă în DHDDS-CDG a fost confirmat în 2016 [114].
PMM2-CDG	Conform datelor lui Andréasson et al., pacienții cu CDG prezintă o tulburare degenerativă retiniană progresivă de tip retinită pigmentară determinate de tulburările glicozilării la nivelul reticulului endoplasmatic [117].
POMGNT1-CDG	În 2016, Wang și colab. au prezentat dovezi ale implicării glicozilării O-manozilului în apariția retinitei pigmentare izolate, determinate de mutații la nivelul genei POMGNT1. [118]

CONCLUZII

Glicozilarea reprezintă un proces fiziologic extrem de important pentru interacțiunea celulară, structura membranei, imunitate, migrarea celulelor în

timpul dezvoltării fetale, etc. Perturbarea glicozilării determină afectare multisistemică cu fenotip heterogen. Prezentarea clinică și evoluția CDG sunt incredibil de variabile, de la retard fizic cu epilepsie până la coagulopatia subclinică [45]. Datorită posibilității de suprapunere a fenotipurilor, recunoașterea CDG-ului poate fi dificilă mai ales la vârsta fragedă, în stadiile incipiente ale bolii. Cu toate acestea, sunt descrise unele semne patognomonice, ca mameloane inversate și distribuția anormală a țesutului adipos subcutanat în regiune feselor sau suprapubian, hipoplazia cerebeloasă în PMM2-CDG; acalazia și alacrimia fără insuficiență suprarenală în GMPPA-CDG; fosfataza alcalină crescută în tulburările de sinteza a ancorei GPI și nistagmus vertical în PIGN-CDG, unghii aplastice/hipoplazice sau sindrom CHIME [46]. Tabloul clinic raportat în CDG, frecvent, este divizat în afectare multisistemică (SCV, sistemul endocrin și imunitar, tractul gastrointestinal, osteo-articular, tulburări de coagulare) sau prezentarea neurologică izolată. Definirea fenotipului specific unui anumit tip este împovărată de faptul că se cunosc foarte puțini pacienți pentru mai multe subtipuri de CDG. În paralel, din cauza diversității suplimentare a căilor de glicozilare implicate, procesul de diagnosticare a CDG devine din ce în ce mai complex. Primul pas în determinarea CDG, se realizează prin Focusarea izoelectrică a transferinei, care reprezintă metoda de elecție în screeningul CDG. Prin IEFT pot fi identificate CDG tip I și tip II, însă această metodă, nu are capacitatea de a determina toate subtipurile de CDG. Având în vedere heterogenitatea clinică, cel mai mare randament de diagnostic pentru CDG, se atribuie testării genetice folosind secvențierea exomului întreg/genom (WES/WGS) sau secvențierea pe panel de gene (fig.1). Aceste metode permit diagnosticarea, descoperirea tipurilor rare de CDG și identificarea mutațiilor de novo. Procesul de diagnostic genetic trebuie totuși susținut de analize clinice detaliate,

Figura. 1 Impactul metodelor de diagnostic în CDG



inclusiv examen fizic (prezența/absența unor trăsături dismorifice faciale, anomalii congenitale minore, cum ar fi brahidactilia, unghiile hipoplazice, mamelonele inversate), antecedentele familiale și obstetricale, evaluarea malformației congenitale majore (în special în sistemul nervos central), evaluarea oculară și neurologică detaliată (concentrată pe istoricul medical al convulsiilor) și constatările de laborator. Testele biochimice specializate, inclusiv măsurarea activităților enzimatiche, sau efectuarea unei analize aprofundate a profilului de glicozilare pot fi utilizate ca teste de confirmare a diagnosticului genetic [45,46]. În urma cercetărilor de-a lungul deceniilor, s-a constatat faptul că nu există tratament pentru 12 dintre formele de CDG [47].

Luând în considerare afectarea multisistemică și heterogenitatea clinică, criteriile clinice de suspiciune a CDG sunt foarte variate. Din punct de vedere neurologic, se recomandă ca CDG să fie luat în considerare în algoritmul de diagnosticul unui pacient care se prezintă cu o implicare multisistemică inexplicabilă, cuprinzând epilepsie de debut precoce și/sau convulsii febrile, retard de dezvoltare, malformații cerebrale și/sau trăsături dismorifice.

Finanțat din PS „Medicina Genomică și Metabolomică în serviciul profilaxiei bolilor genetice pentru generații sănătoase în Republica Moldova” [SCREENGEN, cifru: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS din 03.01.2022]

*

**

INTRODUCTION

The Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) represents a group of inborn errors of metabolism, determined by the pathogenic variants in the genes that encode the proteins involved in the glycosylation process. Their effect is expressed in most organ systems, predominantly in the central nervous system. From the

first case of CDG, reported in 1980 by Prof. Jaeken J., until now, thanks to the development of sequencing and metabolomics methods in the last decades this group of monogenic metabolic disorders has shown exponential growth. Currently, more than 160 types of CDG associated with approximately 210 phenotypes are described [2]. PMM2-CDG is the most common

type determined, with an incidence greater than 1/20,000 [3]. The true prevalence or incidence cannot be appreciated, due to the biological complexity and clinical heterogeneity of CDG, which determines the underdiagnosis of this group of pathologies. The variability of phenotype is determined by the 157 genes reported to be key elements in glycosylation disorders. Currently, around 2500 patients in Europe have been diagnosed with CDG [4].

Depending on the pathogenetic chain, this group of pathologies can be broadly classified into four categories: (I) N-glycosylation defects; (II) O-glycosylation defects; (III) GPI anchor biosynthesis defects and lipid glycosylation defects; and (IV) multiple defects in glycosylation pathways[5]. Impairment of the pathogenetic pathway of N-glycosylation is responsible for the development of at least 70 types of CDG [6].

Disturbance of glycosylation by affecting the structure of glycoproteins and their functionality caused a wide variety of multisystem suffering. The leading place of the most affected system with an impact on the patient's quality of life is attributed to the central nervous system. The neurological manifestations reported in CDG are: psychomotor retardation/intellectual disability(90-96%), epileptic seizures(11-12%), WEST syndrome, pathological EEG(69%),muscle hypotonia(92%),ataxia/ cerebellar syndrome (96%),neuropathy (53%),cerebellar atrophy (95%), strabismus (84%), retinitis pigmentosa (22%), nystagmus (9.5%), stroke-like thrombotic episodes (89.3%), dysmorphic features and others [7].

Epileptic encephalopathy

The epileptic encephalopathy occurs in many types of CDG. The combination with the CDG can be a challenge in the diagnostic process because few patients are reported and there is no detailed description of the types of seizures they present. The etiology of seizures in the context of the CDG remains unclear and is assumed to be multifactorial. Early onset of epileptic encephalopathy was reported in 11% of confirmed cases of the PMM2-CDG type[8]. In ALG6-CDG, the most common type after PMM2-CDG, in 90% of cases epilepsy is accompanied by ataxia, proximal muscle weakness, behavioral disturbances, autism spectrum disorders and depressive symptoms. Seizures usually develop between 5 months and 2 years, are polymorphic (tonic-clonic seizures, partial complexes, atonic and

myoclonic) and partially respond to anticonvulsant treatment. According to literature data, 22% of 41 patients diagnosed with ALG6-CDG developed seizures refractory to treatment [9,10]. Mutations in the PIGA gene cause a group of glycosylation disorders with severe and less severe phenotypes, which correlate with the degree of reduction in enzyme activity [11]. Severe forms involve myoclonus and asymmetric suppression on the EEG, multiple abnormalities with a facial dysmorphism, and delayed myelination with restricted diffusion patterns in specific areas. Less severe forms are presented with intellectual disability and treatable seizures (dominant morphology: tonic, clonic and secondary generalized seizures), without facial dysmorphism [12,13]. Until 2020, a total of 76 patients diagnosed with PIGA-CDG with X-linked transmission have been reported, 8 of whom presented with myoclonic seizures by 3 months of age. On EEG, most patients presented a "burst-suppression" activity pattern or hypsarrhythmia. In the less severe forms, the frequency of seizures decreased after two years [14]. Apart from the mentioned CDG types related to special forms of epileptic encephalopathies, seizures resistant to anticonvulsant therapy are described in ALG2-CDG, ALG8-CDG, ALG9-CDG, ALG12-CDG, DPM1-CDG, MPDU1-CDG, DPAGT1-CDG [15]. Severe epileptic encephalopathies are thought to progress from Ohtahara syndrome and West syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. The morphology of seizures can change with age. As there is a lack of long-term follow-up of CDG patients with epilepsy, its exact course cannot be determined. The tendency toward neurometabolic epilepsies has been reported to decrease in some affected individuals with age. Antiepileptic treatment in CDG does not deviate from treatment standards, depending on the semiology of seizures or the diagnosed epileptic syndrome [7].

Brain abnormalities

Protein glycosylation is a process of primary importance in brain development. Considering the crucial role of glycoproteins in CNS function, the frequency and diversity of brain developmental abnormalities in CDG are understandable. Congenital anomalies of the CNS in CDG can be divided into cortical malformations, cerebral malformations, volume anomalies, myelination disorders and venous sinus thrombosis. Among the multitude of defects, disorders of neuronal migration such as lissencephaly, polymicrogyria, schizencephaly, and neuronal

heterotopias are reported with the highest frequency in CDG. Congenital malformations, developmental abnormalities, as well as ventriculomegaly/hydrocephalus, and myelination disorders, are among the common features of several types of glycosylation disorders [16]. The most common, however, are corpus callosum abnormalities and cerebellar atrophy, usually progressive. Agenesis/hypoplasia of the corpus callosum appears to reveal a low diagnostic value for CDG, being described in approximately 200 different genetic syndromes [7].

Congenital disorders of O-glycosylation are mentioned as the prototype of the metabolic disorders associated with diverse defects of neuronal migration [16]. In general, the severe malformations are the most characteristic of muscular dystrophy syndromes-dystroglycanopathies. Among the multiple structural disorders of the brain - pachygyria, polymicrogyria, and lissencephaly need to be considered in the evaluation of suspected patients for CDG. The above-mentioned malformations can even be characteristic of certain types (tab. I). Lissencephaly cobblestone type II is known to be associated, in particular, with defects in O-glycosylation and is most frequently described in patients with variants of the POMT1, POMT2, POMGNT1, LARGE and FKR genes [17]. According to some authors, cobblestone-like cerebral dysgenesis can be a suggestive feature, for

example for ATP6V0A2-CDG or brain malformations for DPAGT1-CDG [18]. Rarely, cortical dysplasia or heterotopia are present. Pontocerebellar hypoplasia is described in PMM2- and B3GALNT2-CDG, and venous sinus thrombosis, is seen in the patients with PMM- and PGM1-CDG. Myelination disorders and progressive brain atrophy, in turn, are more commonly reported in glycosylphosphatidylinositol (GPI anchor) biosynthesis defects. In most GPI-deficient patients, in the absence of cortical malformations, the high prevalence and severity of early-onset epilepsies are thought to result from anchor protein defects/deficiency. Developmental abnormalities of the cerebellum, such as hypoplasia and atrophy, are an important and common feature of various forms of CDG (tab. II). They are most commonly described in PMM2-CDG and various types of dystroglycanopathies. Other pathognomonic signs are cerebellar cysts, which can serve as a diagnostic clue for the O-glycosylation disorders but also are seen in SRD5A3-CDG. White matter abnormalities are not among the most typical features of CDGs, but they have nevertheless been observed in several affected individuals. In 2019, the most common abnormalities described on brain MRI in a group of 15 patients (11 women and 4 men) with SLC35A2-CDG were cerebral atrophy with delayed myelination and abnormal inhomogeneous white matter hyperintensities, which appeared to be non-progressive [18]. The presence of characteristic signs of leukodystrophy in CDG was recently reported by Larsen et al., [19], but this hypothesis has been questioned by the others researchers [20].

Microcephaly, as a feature of CDG usually manifested at birth, is reported in individuals diagnosed with pathogenic variants in the genes DPM2 [10],

Table I – Brain Malformations in CDG.

BRAIN MALFORMATIONS	TYPE OF CDG
PACHYGYRIA	ATP6V0A2, FKR, FKTN, LARGE, POMGNT1, POMT2, POMT1
POLYMICROGYRIA	B3GALNT2, POMGNT1, POMT1, POMT2
LISSENCEPHALY	B3GALNT2, FKR, FKTN, ISPD, POMGNT1, POMT1, POMT2, TMEM5
CORTICAL DYSPLASIA	ISPD, POMGNT1, POMT2
ANOMALIES CORPUS CALLOSUM	ALG3, ALG6, COG2, COG4, FKR, FKTN, ISPD
PONTOCEREBELAR HYPOPLASIA	B3GALNT2 PMM2
CORTICAL ATROPHY	ALG1, ALG9, B4GALNT1, B3GALTL, COG1, COG2, COG4, COG5, COG7, COG8, DPAGT1, DPM1, FKTN, MOGS, NANS, NUS1, PGAP2, PIGG, PIGN, PIGT, POMT2, SLC35A2, SLC35C1, SLC39A8, SRD5A3, ST3GAL5, STT3A, STT3B, TMEM5, TRAPC11
VENTRICULOMEGALY/HYDROCEPHALY	ALG12, ALG13, B3GALNT2, FKR, FKTN, ISPD, NANS, POMGNT1, POMT2
MYELINIZATION DISORDERS	ALG2, ALG9, ALG13, DDOST, DPM1, PGAP1, PGM3, PIGA, SLC35A2
VENOUS SINUS THROMBOSIS	PGM1, PMM2

Table II - Cerebellar Abnormalities in specific type of CDG.

Cerebellar Atrophy	Cerebellar Hypoplasia	Cerebellar Cysts
ALG1	ALG1	B3GALNT2/ FKRP
ALG3	ALG3	FKTN
ALG6	DPM2	POMGNT1
ALG8	GMPPB	POMT1
ALG9	ISPD	POMT2
COG8	PGAP1	SRD5A3
DPM1	PIGA	
FKRP	PIGG	
FKTN	PIGT	
PIGN	PMM2	
PMM2	POMGNT1	
SLC35A2	POMT1	
SLC39A8	POMT2	
SRD5A3	VPS13B	
STT3A		
STT3B		
TRAPC11		

ALG11 [21], SLC35A2 [22], ALG1 [8], ALG3 [23], COG6 -CDG [24] and COG2-CDG [25]. In 2019, Mulkey et al., report a case with prenatally diagnosed microcephaly, consistent with fetal brain development disturbance, a previously unreported feature of congenital microcephaly in ALG11-CDG [26]. Fetal biometry at 20 weeks of gestation did not reveal any abnormalities. Following the screening, at 36 weeks of gestation, microcephaly was observed. Fetal magnetic resonance imaging revealed cortical thinning, corpus callosum agenesis, and ventriculomegaly. Péanne et al., summarized that microcephaly could be a feature of Gillesen-Kaesbach-Nishimura syndrome, ALG9-CDG, ALG12-CDG, ATPVO2-CDG, COG1-CDG, COG4-CDG, COG7-CDG, DPAGT1-CDG, DPM1-CDG, MGAT2-CDG, NUS1-CDG, PGAP1-CDG, PGAP2-CDG, PGAP3-CDG, PIGY-CDG, RFT1-CDG, SLC35A1-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG, ST3GAL5-CDG, STT3B, STT3B-CDG, TMEM5-CDG [4].

Intellectual disability is a frequently observed feature in many types of CDG (PMM2-CDG, PIGA-CDG, ALG13-CDG, LARGE-CDG, DOLK-CDG). The degree of intellectual impairment varies from mild to severe. In the PGM1-CDG type, the case of a 10-year-old boy with multisystem involvement but with mild intellectual disability was reported [27]. Normal cognitive development has also been reported in individuals suffering from ALG13-CDG [28]. Recently, a new homozygous variant, type ALG12-CDG (c.77T>A, p.Val26Asp), was identified in a 25-year-old woman without intellectual disability. In all these patients, mild neurological impairment (or lack thereof) is an uncommon feature that extends the phenotype of CDG with multiorgan involvement [29].

Ataxia, is a feature of CDGs more commonly reported in ALG6-CDG, COG8-CDG, DPM1-CDG, PMM2-CDG, COG4, COG5, GMPPB, MPDU1, NANS, PGM3, SLC35A1 and TRAPPC11 [7]. Ataxia and telangiectasia are clinical signs that characterize a neurodegenerative disorder known as Ataxia-telangiectasia, but can also be seen in other genetic disorders, such as CDG. These clinical signs, accompanied by mental retardation, ophthalmological, cerebellar abnormalities, and hypotonia, are observed in SRD5A3-CDG, an extremely rare subtype, with only 38 cases reported worldwide [30]. In CDG, ataxia is most often

reported in the presence of cerebellar hypoplasia, especially in PMM2-CDG. Therefore, in patients presenting with ataxia apparently caused by cerebellar hypoplasia of unknown genetic etiology, screening by IEFT or measurement of enzyme activity is recommended when the transferrin profile is normal or inconclusive [31].

Neuromuscular presentation. CDG is characterized by heterogeneity of neuromuscular symptoms. Several types of CDG combine myasthenic symptoms with other signs of CNS involvement. In DPAGT1-type dystroglycanopathies, which are part of CDG, the myasthenic syndrome involves upper and lower limbs [32]. The ALG2-CDG type determines the variable onset of myasthenic syndrome with myopathic features. In ALG14-CDG, Cossins et al. identified isolated myasthenic syndrome with the involvement of arms and legs in childhood-onset [33]. Later, five patients diagnosed with ALG14-CDG were described, with a lethal phenotype, and the dominant clinical features were myasthenic and myopathic symptoms coupled with cerebral atrophy and refractory epilepsy. Brain MRI revealed delayed myelination with fronto-parietal atrophy, white matter loss, and ventriculomegaly. [34]. DPM1-CDG, DPM2-CDG, and DPM3-CDG types are associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan, manifested by elevated creatine kinase and muscular dystrophy. At the same time, Congenital Muscular Dystrophy is also linked to the following genes: POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRP, LARGE, ISPD, GTDC2, B3GNT1, GMPPB, SGK196, TMEM5 [4]. This group of dystroglycanopathies can range in phenotype from Walker-Warburg syndrome, a severe, congenital form involving the brain, to milder forms of upper and lower limb dystrophies.

Spasticity. Most often, Congenital Glycosylation Disorders are associated with hypotonia. However, in the type, ST3GAL5-CDG, called “salt and pepper” syndrome, spasticity is described, as associated with severe intellectual disability, dysmorphic features, seizures, scoliosis, choreoathetosis, and alteration of dermal pigmentation [35]. Mutations in the gene have been reported in B4GALNT1 encoding GM2/GD2/GA2 synthase in association with HSP26 hereditary spastic paraplegia [36]. Péanne et al., mention the presence of spastic tetraplegia in COG-CDG and peripheral hypertonia in PIGP-CDG [4].

Peripheral neuropathy. In general, peripheral neuropathies in CDG are frequently labeled as a Charcot-Marie-Tooth disease-like phenotype. In PMM2-CDG, it is reported in 53% of patients, and neurophysiological studies have shown slowing of motor nerve conduction without affecting sensory nerve conduction [37, 38]. In NGLY1-CDG, peripheral neuropathy is associated with global developmental delay, hyperkinesias, and alacrimia/hypolacrimia [39]. Based on experimental studies, it is suggested that impaired axonal conduction and loss of myelinated nerve fibers are responsible for the peripheral neuropathy in this type of CDG.

Involuntary movement disorders can be significant for a wide range of pathologies, especially of a neurological nature. These are frequently classified into hyperkinetic forms (stereotypies, tics, tremors, chorea, dystonia) and hypokinetic (parkinsonian phenotype). Based on a detailed analysis of eight patients, aged 2 to 28 years, diagnosed with CDG (PMM2-CDG, ALG6-CDG, ALG8-CDG, COG5-CDG), abnormal involuntary movements were documented starting in childhood. The detected movements were exacerbated by emotional stress and fatigue. Hyperkinetic movement disorders in CDG are currently considered to have a higher frequency. (tab. III) [40].

Stroke-like episodes (SLE).

SLE is frequently described in PMM2-CDG, being reported in 20-55% of patients. In neuroimaging, the involved areas do not correspond to the classic vascular distribution, predominantly involving the temporal, parietal, occipital lobes, and subcortical white matter [41]. The duration of a single episode (confusional state, mono- or hemiparesis, dysphasia, dysphagia, conjugate ocular deviation, blindness) can be from 1 hour to several months [42]. Complete recovery is seen in most patients, but residual motor abnormalities may exceptionally persist. Good hydration and epileptic treatment are usually

sufficient. Based on the observational analysis, in 96 cases, Schiff et al. concluded that SLE appeared in 12 patients (12.5%) as a localized area with restricted diffusion (cytotoxic edema) [43]. The pathognomonic mechanisms of SLE in CDG are still unknown.

Autistic spectrum disorders (ASD).

Abnormal social interactions, limited interests, and stereotyped, repetitive behaviors are all characteristic of autism spectrum disorders (ASD), they are not typical manifestations found in CDG. As a result of the description of new types of CDG, a potential link between these manifestations and glycosylation disorders was however highlighted [38], The most common types of CDG associated with ASD are shown in table IV [44].

Retinitis pigmentosa is not a constant feature of CDG, but it is recommended to include CDG in the differential diagnosis algorithm, especially in the evaluation of patients with seizures, ataxia, areflexia, development delay (ALG6-CDG) and needs to be evaluated in the patients with PMM2-CDG (tab. V).

CONCLUSIONS

Glycosylation is an extremely important physiological process for cell interaction, membrane structure, immunity, cell migration during fetal development, etc. Disturbance of glycosylation causes multisystemic damage with heterogeneous phenotype. The clinical presentation and course of CDG are incredibly variable, ranging from physical retardation with epilepsy to subclinical coagulopathy [45]. Due to the possibility of overlapping phenotypes, recognition of CDG can be difficult especially at a young age, in the early stages of the disease. However, some pathognomonic signs are described, such as inverted nipples and abnormal distribution of subcutaneous adipose tissue in the buttock or suprapubic region, cerebellar hypoplasia in PMM2-CDG; achalasia and alacrimia without adrenal insufficiency in GMPPA-CDG; elevated alkaline phosphatase in GPI anchor synthesis disorders and vertical nystagmus in PIGN-CDG, aplastic/hypoplastic nails or CHIME

Table III – Movement disorders in CDG

Movement disorders	Type of CDG																	
	NGLY1-CDG	PMM2-CDG	ALG3-CDG	ALG6-CDG	ALG8-CDG	ALG13-CDG	MGA12-CDG	DPAGT1-CDG	DDOST-CDG	COG5-CDG	MOGS-CDG	SRD5A3-CDG	TRAPP1-CDG	PGAP1-CDG	PIGN-CDG	PIGV-CDG	ST3GAL5-CDG	B4GALNT1-CDG
Chorea	+	+		+	+	+												
Atetosis	+	+		+													+	+
Dystonia	+	+	+	+							+						+	+
Stereotypies		+		+			+							+				
Tremor	+	+		+				+	+				+		+			+

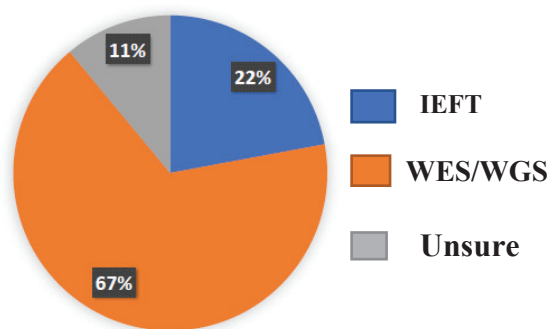
Table IV - Autistic spectrum disorders in CDG

Gene	Clinical manifestation
ALG6	Autistic features (abnormal communication, social interaction difficulties, recurrent episodes of repetitive behavior)
DOLK	Intellectual disability and autism spectrum disorder
SLC35A3	Epilepsy, arthrogryposis, developmental delay and autism spectrum disorders

Table V - Retinitis pigmentosa as a feature of CDG.

Type of CDG	Clinical manifestations
ALG6-CDG	The second largest subtype of CDG, characterized by psychomotor retardation. Cerebro-vascular accident and sometimes protein-caloric enteropathy. Decreases have also been reported retinal vasculature, even its atrophy.
DHDDS-CDG	The first case of retinitis pigmentosa in DHDDS-CDG was confirmed in 2016
PMM2-CDG	According to the data of Andréasson et al., patients with CDG present a progressive retinal degenerative disorder of the type retinitis pigmentosa determined by glycosylation disorders at the level of the endoplasmic reticulum
POMGNT1-CDG	In 2016, Wang et al. presented evidence of the involvement of O-mannosyl glycosylation in the development of retinitis pigmentosa isolated, determined by mutations in the POMGNT1 gene.

syndrome [46]. The clinical picture reported in CDG is often divided into multisystem impairment (CVS, endocrine and immune system, gastrointestinal tract, osteoarticular, and coagulation disorders) or isolated neurological presentation. Defining the type-specific phenotype is hampered by the fact that very few patients are known for many CDG subtypes. In parallel, due to the additional diversity of glycosylation pathways involved, the diagnostic process of CDG becomes increasingly complex. The first step in the determination of CDG is performed by the isoelectric focussing of transferrin, which is the method of choice in CDG screening. Through IEFT, CDG type I and type II can be identified, but this method does not have the ability to determine all subtypes of CDG. Given the clinical heterogeneity, the highest diagnostic yield for CDG is attributed to genetic testing using whole exome/genome sequencing (WES/WGS) or gene panel sequencing (fig.1). These methods allow diagnosis, the discovery of rare types of CDG and identification of de novo mutations. The genetic diagnostic process must however be supported by detailed clinical analysis, including a physical examination (presence/absence of facial dysmorphic features, minor congenital anomalies such

**Figure. 1 The impact of diagnostic methods in CDG.**

as brachydactyly, hypoplastic nails, inverted nipples), family and obstetric history, assessment of major congenital malformation (especially in the central nervous system), detailed ocular and neurological assessment (focusing on the medical history of seizures) and laboratory findings. Specialized biochemical tests, including measurement of enzyme activities, or performing an in-depth analysis of the glycosylation profile can be used as tests to confirm the genetic diagnosis [45,46]. After decades of research, there is no treatment for only 12 forms of CDG [47].

Considering the multisystem involvement and the clinical heterogeneity, the clinical criteria for suspicion of CDG are very varied. Neurologically, it is recommended that CDG be considered in the diagnostic algorithm of a patient presenting with unexplained multisystem involvement, including early-onset epilepsy and/or febrile seizures, developmental delay, brain malformations, and/or dysmorphic features.

Funded from the PS "Genomic and Metabolomic Medicine in the service of the prevention of genetic diseases for healthy generations in the Republic of Moldova" [SCREENGEN, code: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS of 03.01.2022]

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY:

1. Jaeken, J., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Casaer, P. et al. Familial 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?: 90. *Pediatr Res* 14, 179 (1980). <https://doi.org/10.1203/00006450-198002000-00117>
2. Francisco, R.; Brasil, S.; Pascoal, C.; Jaeken, J.; Liddle, M.; Videira, P.A.; dos Reis Ferreira, V. The Road to Successful People-Centric Research in Rare Diseases: The Web-Based Case Study of the Immunology and Congenital Disorders of Glycosylation Questionnaire (ImmunoCDGQ). *Orphanet J. Rare Dis.* 2022, 17, 134
3. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000;16(5):386-394;
4. Péanne, R.; de Lonlay, P.; Foulquier, F.; Kornak, U.; Lefeber, D.J.; Morava, E.; Pérez, B.; Seta, N.; Thiel, C.; van Schaftingen, E.; et al. Congenital Disorders of Glycosylation (CDG): Quo Vadis? *Eur. J. Med. Genet.* 2018, 61, 643–663;
5. Francisco R., Marques-da-Silva D., Brasil S., Pascoal C., Dos Reis Ferreira V., Morava E., Jaeken J. The challenge of CDG diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 126:1–5. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003;

6. Jaeken J., Peanne R. What is new in CDG? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017;40: 569–586.
7. Paprocka J., Jezela-Stanek A., Tyłki-Szymańska A., Grunewald S. Congenital Disorders of Glycosylation from a Neurological Perspective. *Brain Sci.* 2021 Jan; 11(1): 88. doi: 10.3390/brainsci11010088;
8. Fiumara A., Barone R., Del Campo G., Striano P., Jaeken J. Early-Onset Epileptic Encephalopathy in infants with different forms of Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) *Brain Dev.* 2017;39:366–367. doi: 10.1016/j.braindev.2016.11.008.
9. Gardeitchik T., Wyckmans J., Morava E. Complex phenotypes in inborn errors of metabolism. *Pediatr. Clin.* 2018;65:375–388. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.012.
10. Morava E., Tiemes V., Thiel C., Seta N., de Lonlay P., de Klerk H., Mulder M., Rubio-Gozalbo E., Visser G., van Hasselt P., et al. ALG6-CDG: A recognizable phenotype with epilepsy, proximal muscle weakness, ataxia and behavioral and limb anomalies. *Inherit. Metab. Dis.* 2016;39:713–723.
11. Kato M., Saito H., Murakami Y., Kikuchi K., Watanabe S., Iai M., Miya K., Matsuura R., Takayama R., Ohba C., et al. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology.* 2014;82:1587–1596.
12. Olson H.E., Kelly M.K., LaCoursiere C.M., Pinsky R., Tambunan D., Shain C., Ramgopal S., Takeoka M., Libenson M.H., Julich K., et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann. Neurol.* 2017;81:419–429. doi: 10.1002/ana.24883
13. Tarailo-Graovac M., Sinclair G., Stockler-Ipsiroglu S., Van Allen M., Rozmus J., Shyr C., Biancheri R., Oh T., Sayson B., Lafek M., et al. The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015;10:23. doi: 10.1186/s13023-015-0243-8.
14. Kim Y.O., Yang J.H., Park C., Kim S.K., Kim M.K., Shin M.G., Woo Y.J. A novel PIGA mutation in a family with X-linked, early-onset epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2016;38:750–754
15. Gilfix B.M. Congenital disorders of glycosylation and the challenge of rare diseases. *Hum. Mutat.* 2019;40: 1010–1012.
16. Schiller S., Rosewich H., Grünewald S., Gärtner J. Inborn errors of metabolism leading to neuronal migration defects. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020;43:145–155
17. Devisme L., Bouchet C., Gonzalès M., Alanio E., Bazin A., Bessières B., Bigi N., Blanchet P., Bonneau D., Bonnières M., et al. Cobblestone lissencephaly: Neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain.* 2012;135 Pt 2:469–482.
18. Vals M.A., Ashikov A., Ilves P., Loorits D., Zeng Q., Barone R., Huijben K., Sykut-Cegielska J., Diogo L., Elias A.F., et al. Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 553–564.
19. Larsen K.B., Bayat A., Møller R.S., Maroun L.L., Lund E.L. First report of the neuropathological findings in a patient with leukodystrophy and compound heterozygous variants in the PIGT gene. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2019;45: 732–735.
20. Mierzewska H., Jezela-Stanek A. Is leucodystrophy really a feature of PIGT-CDG? *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2020;46: 615–616.
21. Thiel C., Rind N., Popovici D., Hoffmann G.F., Hanson K., Conway R.L., Adamski C.R., Butler E., Scanlon R., Lambert M., et al. Improved diagnostics lead to identification of three new patients with congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum. Mutat.* 2012; 33: 485–487.
22. Ng B.G., Sosicka P., Agadi S., Almannai M., Bacino C.A., Barone R., Botto L.D., Burton J.E., Carlston C., Chung B.H., et al. SLC35A2-CDG: Functional characterization, expanded molecular, clinical, and biochemical phenotypes of 30 unreported individuals. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 908–925.
23. Himmelreich N., Dimitrov B., Geiger V., Zielonka M., Hutter A.M., Beedgen L., Hüllen A., Breuer M., Peters V., Thiemann K.C., et al. Novel variants and clinical symptoms in four new ALG3-CDG patients, review of the literature, and identification of AAGRP-ALG3 as a novel ALG3 variant with alanine and glycine-rich N-terminus. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 938–951.
24. Li G., Xu Y., Hu X., Li N., Yao R., Yu T., Wang X., Guo W., Wang J. Compound heterozygous variants of the COG6 gene in a Chinese patient with deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex (COG6-CDG) *Eur. J. Med. Genet.* 2019; 62: 44–46.
25. Kodera H., Ando N., Yuasa I., Wada Y., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Saitoh S., Matsumoto N., Saito H. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin. Genet.* 2015; 87: 455–460.
26. Mulkey S.B., Ng B.G., Vezina G.L., Bulas D.I., Wolfe L.A., Freeze H.H., Ferreira C.R. Arrest of Fetal Brain Development in ALG11-Congenital Disorder of Glycosylation. *Pediatr. Neurol.* 2019; 94:64–69.
27. Ondruskova N., Honzik T., Vondrackova A., Tesarova M., Zeman J., Hansikova H. Glycogen storage disease-like phenotype with central nervous system involvement in a PGM1-CDG patient. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014;35:137–141.
28. Gadomski T.E., Bolton M., Alfadhel M., Dvorak C., Ogunsakin O.A., Nelson S.L., Morava E. ALG13-CDG in a male with seizures, normal cognitive development, and normal transferrin isoelectric focusing. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017;173:2772–2775.
29. de la Morena-Barrio M.E., Sabater M., de la Morena-Barrio B., Ruhaak R.L., Miñano A., Padilla J., Toderici M., Roldán V., Gimeno J.R., Vicente V., et al. ALG12-CDG: An unusual patient without intellectual disability and facial dysmorphism, and with a novel variant. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020;8:e1304.
30. Hesam nabavizadeh, Rafat Noeiaghdam, Leila Johari, et al. A rare case of SRD5A3-CDG in a patient with ataxia and telangiectasia: A case report. *Authorea.* June 27, 2022.
31. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Wevers RA, Knoers NA, Morava E, Lefeber DJ. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007 Oct; 254 (10):1356-8. doi: 10.1007/s00415-007-0546-3. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17694350
32. Yang A.C., Ng B.G., Moore S.A., Rush J., Waechter C.J., Raymond K.M., Willer T., Campbell K.P., Freeze H.H., Mehta L. Congenital disorder of glycosylation due to DPM1 mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 2013;110:345–351
33. Cossins J., Belaya K., Hicks D., Salih M.A., Finlayson S., Carboni N., Liu W.W., Maxwell S., Zoltowska K., Farsani G.T., et al. Congenital myasthenic syndromes due to a mutations in ALG2 and ALG14. *Brain J. Neurol.* 2013;136: 944–956.
34. Schorling D.C., Rost S., Lefeber D.J., Brady L., Müller C.R., Korinthenberg R., Tarnopolsky M., Bönemann C.G., Rodenburg R.J., Bugiani M., et al. Early and lethal neurodegeneration with myasthenic and myopathic features: A new ALG14-CDG. *Neurology.* 2017;89: 657–664.
35. Bowser L.E., Young M., Wenger O.K., Ammous Z., Brigatti K.W., Carson V.J., Moser T., Deline J., Aoki K., Morlet T., et al. Recessive GM3 synthase deficiency: Natural history, biochemistry, and therapeutic frontier. *Mol. Genet. Metab.* 2019;126: 475–488.
36. Trincherà M., Parini R., Indelicato R., Domenighini R., dall’Oli F. Diseases of ganglioside biosynthesis: An expanding group of congenital disorders of glycosylation. *Mol. Genet. Metab.*

- 2018;124: 230–237.
37. Altassan R., Péanne R., Jaeken J., Barone R., Bidet M., Borgel D., Brasil S., Cassiman D., Cechova A., Coman D. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 5–28.
 38. Freeze H.H., Eklund E.A., Ng B.G., Patterson M.C. Neurological aspects of human glycosylation disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2015;38: 105–125.
 39. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; Seattle, WA, USA: 2018. pp. 1993–2020.
 40. Mostile G., Barone R., Nicoletti A., Rizzo R., Martinelli D., Sturiale L., Fiumara A., Jankovic J., Zappia M. Hyperkinetic movement disorders in congenital disorders of glycosylation. *Eur. J. Neurol.* 2019;26: 1226–1234.
 41. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116: 4–12.
 42. Izquierdo-Serra M., Martínez-Monseny A.F., López L., Carrillo-García J., Edo A., Ortigoza-Escobar J.D., García Ó., Cancho-Candela R., Carrasco-Marina M.L., Gutiérrez-Solana L.G., et al. Stroke-Like Episodes and Cerebellar Syndrome in Phosphomannomutase Deficiency (PMM2-CDG): Evidence for Hypoglycosylation-Driven Channelopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:619.
 43. Schiff M., Roda C., Monin M.L., Arion A., Barth M., Bednarek N., Bidet M., Bloch C., Boddart N., Borgel D., et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J. Med. Genet.* 2017; 54: 843–851.
 44. Dwyer C.A., Esko J.D. Glycan susceptibility factors in autism spectrum disorders. *Mol. Asp. Med.* 2016;51: 104–114.
 45. Funke S., Gardeitchik T., Kouwenberg D., Mohamed M., Wortmann S.B., Korsch E., Adamowicz M., Al-Gazali L., Wevers R.A., Horvath A., et al. Perinatal and early infantile symptoms in congenital disorders of glycosylation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2013;161 A: 578–584.
 46. Jezela-Stanek A., Mierzevska H., Szczepanik E. Vertical nystagmus as a feature of PIGN-related glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 196: 106033.
 47. Nina Ondruskova, Anna Cechova, Hana Hansikova, Tomas Honzik, Jaak Jaeken, Congenital disorders of glycosylation: Still “hot” in 2020, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Volume 1865, Issue 1, 2021, ISSN 0304-4165, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129751>.
 48. Jaeken, J., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Casaer, P. et al. Familial 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?: 90. *Pediatr Res* 14, 179 (1980). <https://doi.org/10.1203/00006450-198002000-00117>
 49. Francisco, R.; Brasil, S.; Pascoal, C.; Jaeken, J.; Liddle, M.; Videira, P.A.; dos Reis Ferreira, V. The Road to Successful People-Centric Research in Rare Diseases: The Web-Based Case Study of the Immunology and Congenital Disorders of Glycosylation Questionnaire (ImmunoCDGQ). *Orphanet J. Rare Dis.* 2022, 17, 134
 50. Matthijs G, Schollen E, Bjursell C, et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). *Hum Mutat.* 2000;16(5):386–394;
 51. Péanne, R.; de Lonlay, P.; Foulquier, F.; Kornak, U.; Lefeber, D.J.; Morava, E.; Pérez, B.; Seta, N.; Thiel, C.; van Schaftingen, E.; et al. Congenital Disorders of Glycosylation (CDG): Quo Vadis? *Eur. J. Med. Genet.* 2018, 61, 643–663;
 52. Francisco R., Marques-da-Silva D., Brasil S., Pascoal C., Dos Reis Ferreira V., Morava E., Jaeken J. The challenge of CDG diagnosis. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 126:1–5. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003;
 53. Jaeken J., Peanne R. What is new in CDG? *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017;40: 569–586.
 54. Paprocka J., Jezela-Stanek A., Tylki-Szymańska A., Grunewald S. Congenital Disorders of Glycosylation from a Neurological Perspective. *Brain Sci.* 2021 Jan; 11(1): 88. doi: 10.3390/brainsci11010088;
 55. Fiumara A., Barone R., Del Campo G., Striano P., Jaeken J. Early-Onset Epileptic Encephalopathy in infants with different forms of Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) *Brain Dev.* 2017;39:366–367. doi: 10.1016/j.braindev.2016.11.008.
 56. Gardeitchik T., Wyckmans J., Morava E. Complex phenotypes in inborn errors of metabolism. *Pediatr. Clin.* 2018;65:375–388. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.012.
 57. Morava E., Tiemes V., Thiel C., Seta N., de Lonlay P., de Klerk H., Mulder M., Rubio-Gozalbo E., Visser G., van Hasselt P., et al. ALG6-CDG: A recognizable phenotype with epilepsy, proximal muscle weakness, ataxia and behavioral and limb anomalies. *Inherit. Metab. Dis.* 2016;39:713–723.
 58. Kato M., Saito H., Murakami Y., Kikuchi K., Watanabe S., Iai M., Miya K., Matsuura R., Takayama R., Ohba C., et al. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology.* 2014;82:1587–1596.
 59. Olson H.E., Kelly M.K., LaCoursiere C.M., Pinsky R., Tambunan D., Shain C., Ramgopal S., Takeoka M., Libenson M.H., Julich K., et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann. Neurol.* 2017;81:419–429. doi: 10.1002/ana.24883
 60. Tarailo-Graovac M., Sinclair G., Stockler-Ipsiroglu S., Van Allen M., Rozmus J., Shyr C., Biancheri R., Oh T., Sayson B., Lafek M., et al. The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015;10:23. doi: 10.1186/s13023-015-0243-8.
 61. Kim Y.O., Yang J.H., Park C., Kim S.K., Kim M.K., Shin M.G., Woo Y.J. A novel PIGA mutation in a family with X-linked, early-onset epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2016;38:750–754
 62. Gilflix B.M. Congenital disorders of glycosylation and the challenge of rare diseases. *Hum. Mutat.* 2019;40: 1010–1012.
 63. Schiller S., Rosewich H., Grunewald S., Gärtner J. Inborn errors of metabolism leading to neuronal migration defects. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020;43:145–155
 64. Devisme L., Bouchet C., Gonzalès M., Alanio E., Bazin A., Bessières B., Bigi N., Blanchet P., Bonneau D., Bonnières M., et al. Cobblestone lissencephaly: Neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain.* 2012;135 Pt 2:469–482.
 65. Vals M.A., Ashikov A., Ilves P., Loorits D., Zeng Q., Barone R., Huijben K., Sykut-Cegielska J., Diogo L., Elias A.F., et al. Clinical, neuroradiological, and biochemical features of SLC35A2-CDG patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 553–564.
 66. Larsen K.B., Bayat A., Møller R.S., Maroun L.L., Lund E.L. First report of the neuropathological findings in a patient with leukodystrophy and compound heterozygous variants in the PIGT gene. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2019;45: 732–735.
 67. Mierzevska H., Jezela-Stanek A. Is leucodystrophy really a feature of PIGT-CDG? *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2020;46: 615–616.
 68. Thiel C., Rind N., Popovici D., Hoffmann G.F., Hanson K.,

- Conway R.L., Adamski C.R., Butler E., Scanlon R., Lambert M., et al. Improved diagnostics lead to identification of three new patients with congenital disorder of glycosylation-Ip. *Hum. Mutat.* 2012; 33: 485–487.
69. Ng B.G., Sosicka P., Agadi S., Almannai M., Bacino C.A., Barone R., Botto L.D., Burton J.E., Carlston C., Chung B.H., et al. SLC35A2-CDG: Functional characterization, expanded molecular, clinical, and biochemical phenotypes of 30 unreported Individuals. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 908–925.
70. Himmelreich N., Dimitrov B., Geiger V., Zielonka M., Hutter A.M., Beedgen L., Hüllen A., Breuer M., Peters V., Thiemann K.C., et al. Novel variants and clinical symptoms in four new ALG3-CDG patients, review of the literature, and identification of AAGRP-ALG3 as a novel ALG3 variant with alanine and glycine-rich N-terminus. *Hum. Mutat.* 2019; 40: 938–951.
71. Li G., Xu Y., Hu X., Li N., Yao R., Yu T., Wang X., Guo W., Wang J. Compound heterozygous variants of the COG6 gene in a Chinese patient with deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex (COG6-CDG) *Eur. J. Med. Genet.* 2019; 62: 44–46.
72. Kodera H., Ando N., Yuasa I., Wada Y., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Saitoh S., Matsumoto N., Saito H. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin. Genet.* 2015; 87: 455–460.
73. Mulkey S.B., Ng B.G., Vezina G.L., Bulas D.I., Wolfe L.A., Freeze H.H., Ferreira C.R. Arrest of Fetal Brain Development in ALG11-Congenital Disorder of Glycosylation. *Pediatr. Neurol.* 2019; 94:64–69.
74. Ondruskova N., Honzik T., Vondrackova A., Tesarova M., Zeman J., Hansikova H. Glycogen storage disease-like phenotype with central nervous system involvement in a PGM1-CDG patient. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014;35:137–141.
75. Gadomski T.E., Bolton M., Alfadhel M., Dvorak C., Ogunsakin O.A., Nelson S.L., Morava E. ALG13-CDG in a male with seizures, normal cognitive development, and normal transferrin isoelectric focusing. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017;173:2772–2775.
76. de la Morena-Barrio M.E., Sabater M., de la Morena-Barrio B., Ruhaak R.L., Miñano A., Padilla J., Toderici M., Roldán V., Gimeno J.R., Vicente V., et al. ALG12-CDG: An unusual patient without intellectual disability and facial dysmorphism, and with a novel variant. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2020;8:e1304.
77. Hesam nabavizadeh, Rafat Noeiaghdam, Leila Johari, et al. A rare case of SRD5A3-CDG in a patient with ataxia and telangiectasia: A case report. *Authorea.* June 27, 2022.
78. Vermeer S, Kremer HP, Leijten QH, Scheffer H, Matthijs G, Wevers RA, Knoers NA, Morava E, Lefeber DJ. Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *J Neurol.* 2007 Oct; 254 (10):1356-8. doi: 10.1007/s00415-007-0546-3. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17694350
79. Yang A.C., Ng B.G., Moore S.A., Rush J., Waechter C.J., Raymond K.M., Willer T., Campbell K.P., Freeze H.H., Mehta L. Congenital disorder of glycosylation due to DPM1 mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 2013;110:345–351
80. Cossins J., Belaya K., Hicks D., Salih M.A., Finlayson S., Carboni N., Liu W.W., Maxwell S., Zoltowska K., Farsani G.T., et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain J. Neurol.* 2013;136: 944–956.
81. Schorling D.C., Rost S., Lefeber D.J., Brady L., Müller C.R., Korinthenberg R., Tarnopolsky M., Bönnemann C.G., Rodenburg R.J., Bugiani M., et al. Early and lethal neurodegeneration with myasthenic and myopathic features: A new ALG14-CDG. *Neurology.* 2017;89: 657–664.
82. Bowser L.E., Young M., Wenger O.K., Ammous Z., Brigatti K.W., Carson V.J., Moser T., Deline J., Aoki K., Morlet T., et al. Recessive GM3 synthase deficiency: Natural history, biochemistry, and therapeutic frontier. *Mol. Genet. Metab.* 2019;126: 475–488.
83. Trinchera M., Parini R., Indelicato R., Domenighini R., dall’Oli F. Diseases of ganglioside biosynthesis: An expanding group of congenital disorders of glycosylation. *Mol. Genet. Metab.* 2018;124: 230–237.
84. Altassan R., Péanne R., Jaeken J., Barone R., Bidet M., Borgel D., Brasil S., Cassiman D., Cechova A., Coman D. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *Inherit. Metab. Dis.* 2019;42: 5–28.
85. Freeze H.H., Eklund E.A., Ng B.G., Patterson M.C. Neurological aspects of human glycosylation disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 2015;38: 105–125.
86. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; Seattle, WA, USA: 2018. pp. 1993–2020.
87. Mostile G., Barone R., Nicoletti A., Rizzo R., Martinelli D., Sturiale L., Fiumara A., Jankovic J., Zappia M. Hyperkinetic movement disorders in congenital disorders of glycosylation. *Eur. J. Neurol.* 2019;26: 1226–1234.
88. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116: 4–12.
89. Izquierdo-Serra M., Martínez-Monseny A.F., López L., Carrillo-García J., Edo A., Ortigoza-Escobar J.D., García Ó., Cancho-Candela R., Carrasco-Marina M.L., Gutiérrez-Solana L.G., et al. Stroke-Like Episodes and Cerebellar Syndrome in Phosphomannomutase Deficiency (PMM2-CDG): Evidence for Hypoglycosylation-Driven Channelopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:619.
90. Schiff M., Roda C., Monin M.L., Arion A., Barth M., Bednarek N., Bidet M., Bloch C., Boddart N., Borgel D., et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. *J. Med. Genet.* 2017; 54: 843–851.
91. Dwyer C.A., Esko J.D. Glycan susceptibility factors in autism spectrum disorders. *Mol. Asp. Med.* 2016;51: 104–114.
92. Funke S., Gardeitchik T., Kouwenberg D., Mohamed M., Wortmann S.B., Korsch E., Adamowicz M., Al-Gazali L., Wevers R.A., Horvath A., et al. Perinatal and early infantile symptoms in congenital disorders of glycosylation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2013;161 A: 578–584.
93. Jezela-Stanek A., Mierzewska H., Szczepanik E. Vertical nystagmus as a feature of PIGN-related glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 196: 106033.
94. Nina Ondruskova, Anna Cechova, Hana Hansikova, Tomas Honzik, Jaak Jaeken, Congenital disorders of glycosylation: Still “hot” in 2020, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Volume 1865, Issue 1, 2021, ISSN 0304-4165, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129751>.