

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN DINÁMICA CELULAR

IDENTIFICACIÓN DE DESÓRDENES DE LA N-GLICOSILACIÓN EN
PACIENTES ADULTOS CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

Médico Cirujano Gabriela Denisse Mata Salgado

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Iván Martínez Duncker Ramírez

CODIRECTOR DE TESIS:

Dr. Juan José Morales Suárez

CUERNAVACA, MORELOS

Mayo 2024

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Abreviaturas.....	5
3. Marco Teórico.....	7
3.1 Epidemiología.....	9
3.2 Vía de la N-glicosilación.....	11
3.3 Manifestaciones Clínicas.....	15
3.4 Diagnóstico.....	20
3.5 Terapéutica.....	26
4. Marco de Referencia.....	28
5. Planteamiento del Problema.....	32
6. Justificación.....	33
7. Hipótesis.....	33
8. Objetivos.....	34
9. Diseño y Metodología.....	34
9.1 Tipo de estudio.....	34
9.2 Criterios de Inclusión.....	34
9.3 Criterios de Eliminación.....	36
9.4 Criterios de Exclusión.....	36
9.5 Tamaño de la Muestra.....	36
9.6 Descripción de las Variables de Estudio, Unidades de Medida y Escalas de Medición.....	36
9.7 Análisis Estadístico Propuesto.....	40
9.8 Selección de las Fuentes, Métodos, Técnicas y Procedimientos de Recolección de la Información.....	41
9.9 Descripción de los Procedimientos.....	42
9.10 Algoritmo Diagnóstico para el Presente Estudio.....	46
10. Resultados.....	47
10.1 Prueba de Isoelectroenfoque de Transferrina.....	51

10.2 Software para Cálculo de Similitud Fenotípica con Genes de la Vía de la N-glicosilación.....	52
10.3 Avances en el diagnóstico molecular.....	56
11. Discusión.....	60
12. Conclusiones.....	67
13. Perspectivas.....	69
14. Anexo 1.....	70
15. Referencias Bibliográficas.....	76

1.-RESUMEN

Introducción: La glicosilación, un proceso enzimático que permite la unión de carbohidratos a proteínas, lípidos y ARN, desempeña un papel crucial para el desarrollo, crecimiento, mantenimiento y supervivencia de un organismo. Los defectos genéticos en este proceso conllevan a los desórdenes congénitos de la glicosilación (CDG), una familia de enfermedades metabólicas hereditarias con más de 160 genes implicados, siendo la alteración en la vía de la N-glicosilación la más frecuentemente afectada. En estos casos, la manifestación clínica principal suele ser los trastornos del sistema nervioso central (SNC), como discapacidad intelectual, epilepsia, hipotonía, ataxia y eventos similares a accidentes cerebrovasculares en el contexto de una enfermedad multisistémica.

Objetivo: Diagnosticar CDG en pacientes adultos que presentan alteraciones del SNC de etiología desconocida además de alteraciones de otros órganos y/o sistemas.

Métodos: Se realizó un estudio ambilectivo, observacional y descriptivo, con un muestreo por conveniencia, incluyendo pacientes de ambos sexos, entre 18 y 75 años, con afectaciones neurológicas y sistémicas de causa desconocida. Se realizó isoelectroenfoque de transferrina (IEFTf) en el Centro de Investigación en Dinámica Celular de la UAEM y se desarrolló un software para comparar datos clínicos con casos reportados en la literatura de N-CDG, obteniendo un índice de Jaccard. Los pacientes con IEFTf anormal y/o índice de Jaccard >0.6 fueron seleccionados para estudios moleculares posteriores.

Resultados: De los 141 pacientes evaluados, tres mostraron perfiles anormales en el IEFTf, representando el 2% de la muestra. Se confirmó el diagnóstico molecular en dos de estos casos: un paciente con MAN1B1-CDG y una paciente con variantes patogénicas en el gen *ADCK3*. Además, se identificaron cinco pacientes con un índice de Jaccard >0.6 para algún N-CDG, incluyendo uno sugestivo para SRD5A3-CDG, quien también presentó un IEFTf anormal; tres con GMPPA-CDG, dos de los cuales ya tenían un diagnóstico establecido antes del inicio del estudio; y uno con NUS1-CDG. Sin embargo, la comunicación con estos últimos pacientes fue imposible después del IEFTf. Se espera la confirmación molecular en estos casos pendientes.

Conclusiones: Este estudio fue fundamental para alcanzar el diagnóstico molecular en dos pacientes, resaltando la importancia de investigar enfermedades genéticas multisistémicas en pacientes adultos. La estrategia utilizada maximizó las posibilidades de diagnóstico durante un periodo de 24 meses.

2.- ABREVIATURAS

ADCK3: Quinasa atípica COQ8A, mitocondrial

ADN: ácido Desoxirribonucleico

AG: aparato de Golgi

apoC-III : apolipoproteína C-III sérica

ARN: ácido ribonucleico

Asn: asparagina

CDG: Desordenes Congénitos de la Glicosilación

DI: discapacidad intelectual

Dol: dolicol

ERAD : Degradación Asociada al Retículo Endoplásmico

ESI: electrospray

Fuc: fucosa

Gal: galactosa

GDP: guanosín difosfato

Glc: glucosa

GlcNAc: N-acetilglucosamina

GlcNAc-T : N-acetilglucosaminiltransferasa

GMPPA: GDP-manosa pirofosforilasa A

IEF: isoelectroenfoque

Man: manosa

MAN1B1: manosidasa alfa clase 1B

MS: espectrometría de masas

N-CDG: Desordenes Congénitos de la N-Glicosilación

NUS1: Subunidad del complejo deshidrodolichil difosfato sintasa NUS1

OST: oligosacariltransferasa

pI: punto isoelectrónico

P: fosfato

RE: retículo endoplásmico

Ser: serina

Sia: ácido siálico

SNC: Sistema Nervioso Central

SRD5A3: esteroide 5 alfa-reductasa 3

Thr: treonina

Tf: transferrina sérica

UDP: uridina difosfato

VPs: variantes patogénicas

3. MARCO TEÓRICO

Los carbohidratos son biomoléculas con múltiples funciones que van desde proporcionar estructura hasta actuar como portadores de información, además de su contribución al metabolismo energético. Esto les permite desempeñar desde roles sutiles hasta críticos en el desarrollo, crecimiento, mantenimiento y supervivencia de los organismos (Varki, 2017). Estas biomoléculas, compuestas por carbono, hidrógeno y oxígeno en una proporción de 1:2:1, presentan una estructura que incluye un grupo carbonilo al final de la cadena de carbonos o en un carbono interno. Denominándose aldosas y cetonas respectivamente, con la capacidad de ciclarse cuando están formadas por cinco o más átomos de carbono en soluciones acuosas. Al producirse ciclación, el carbono carbonilo se transforma en un nuevo centro quiral denominándose carbono anomérico. La posición del hidroxilo del carbono anomérico se puede presentar en dos tipos de conformación la α , si el hidroxilo del carbono anomérico está por debajo del anillo ciclado y la β , si el hidroxilo se encuentra por encima, estas conjugaciones estereoquímicas α o β , genera maneras alternas de unión de un monosacárido con el siguiente, a este enlace entre el carbono anomérico de un monosacárido y un grupo hidroxilo del otro se denomina enlace glucosídico (Seeberger, 2017).

De acuerdo con el grado de polimerización los carbohidratos se pueden clasificar en monosacáridos (monómeros), disacáridos (la unión de dos monosacáridos), oligosacáridos (menos de 20 monosacáridos) y polisacáridos (unión a un gran número de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos). Estos se dividen en homoglicanos, formados por un solo tipo de monosacárido y heteroglicanos que contiene dos o más tipos de monosacáridos. Los principales heteroglicanos hallados en mamíferos son los que se unen a proteínas mediante enlace N (al grupo amida de la asparagina) y con enlaces O (al grupo hidroxilo de los aminoácidos serina o treonina), los glucosaminoglicanos de la matriz extracelular, los

componentes de los glicolípidos y los de anclaje de glicosilfosfatidilinositol (GPI; Seeberger, 2017).

La unión de glicanos a proteínas, lípidos, y ARN para formar glicoconjugados se realiza gracias a un proceso denominado glicosilación, catalizado por enzimas conocidas como glicosiltransferasas, que forman enlaces glicosídicos entre carbonos anoméricos de los glicanos y entre átomos de nitrógeno y oxígeno de otras macromoléculas. Este proceso es crucial y ocurre en dos lugares clave dentro de la célula: el Retículo Endoplasmático (RE) y el Aparato de Golgi (AG).

La glicosilación, desempeña un papel fundamental en la célula actuando como portadora de información al modificar las propiedades estructurales y funcionales de las proteínas, lípidos y RNA a los que se unen. Esto puede influir en su interacción con otras moléculas, su localización celular y su estabilidad. Debido a que los glicanos pueden funcionar como señales de reconocimiento celular y desempeñar roles importantes en procesos biológicos como la adhesión, la señalización, la inmunidad y el desarrollo. Por consiguiente, la presencia de glicanos en las macromoléculas es esencial para su correcto funcionamiento (Van Scherpenzeel, Willems y Lefeber, 2016; Varki, 2011; Reily, Stewart, Renfrow y Novak, 2019).

La regulación precisa de la glicosilación implica la actividad coordinada de varios genes en nuestro genoma. Las variantes patogénicas en uno o más de estos genes pueden desencadenar enfermedades al alterar la glicosilación, dando lugar a los CDG, una amplia familia de enfermedades metabólicas en las que están involucrados más de 160 genes (Francisco et al., 2020). Conforme el número de casos de CDG reportados aumentaba exponencialmente, el primer sistema de clasificación basado en un orden alfabético y cronológico fue reemplazado por un nuevo sistema de nomenclatura. Este nuevo enfoque vincula el nombre del gen con el diagnóstico individual de CDG, como en el caso de PMM2-CDG, donde

"PMM2" denota el gen con las variantes patogénicas y "CDG" hace referencia a este conjunto de enfermedades.

Es importante destacar que la N-glicosilación constituye la principal vía afectada en mayoría de los casos de CDG documentados en la literatura. Actualmente, se han identificado más de 70 genes asociados con esta vía (Francisco et al., 2020). Aunque algunos de estos genes codifican para proteínas exclusivas de esta vía, otros también participan en la vía de la O-glicosilación, generando defectos mixtos. La mayoría de los CDG se heredan de forma autosómica recesiva.

3.1 Epidemiología

Se estima que ~2% de todos los genes en el genoma humano codifican proteínas involucradas en varios aspectos de la glicosilación, por lo tanto, no sorprende que actualmente se hayan identificado más de 160 genes relacionados y que este número siga creciendo. La prevalencia de todos los tipos de CDG en conjunto no se han establecido, aunque se han informado pacientes en todo el mundo de casi todos los orígenes étnicos y en ambos sexos (Freeze, Eklund, Ng y Patterson, 2012).

Dentro de los CDG que afectan la N-glicosilación, la deficiencia de fosfomanomutasa 2 (PMM2-CDG) resalta como la entidad más común, con una prevalencia estimada de hasta 1/20,000 individuos (Pajusalu, Vals, Mihkla, Šamarina, Kahre y Õunap, 2021; Matthijs, Schollen, Bjursell, Erlandson, Freeze, Intiaz y Winchester, 2000). Este trastorno destaca como uno de los más ampliamente reconocidos, con más de 1,000 pacientes registrados en la literatura médica (tabla 1).

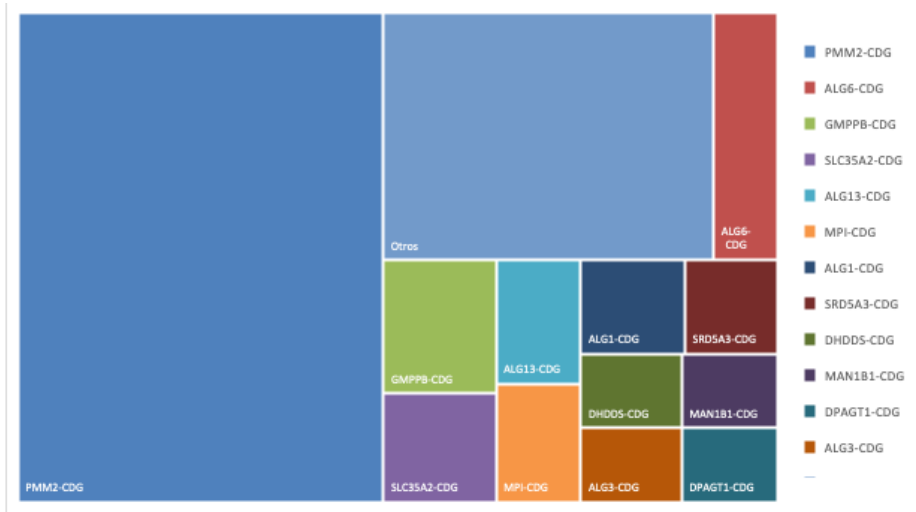
Tabla 1. Prevalencia de CDG global o por gen *PMM2* en distintas poblaciones estudiadas.

Gen	Prevalencia x 10,000	Población	Autores
<i>Global</i>	0.14	Saudí	Alsubhi, S., et al.
<i>Global</i>	10	Estadunidense de origen europeo	Freeze, H., et al.
<i>Global</i>	0.01-0.05	Europea	Péanne, R., et al.
<i>PMM2</i>	1	Holandesa	Schollen, E. et al.

<i>PMM2</i>	1.17	Danesa	Schollen, E. et al.
<i>PMM2</i>	1	Polaca	Schollen, E. et al.
<i>PMM2</i>	0.36	Europea no Finlandesa	Pajusalu, S. et al.
<i>PMM2</i>	0.53	Finlandesa	Pajusalu, S. et al.
<i>PMM2</i>	0.16	Estonia	Pajusalu, S. et al.
<i>PMM2</i>	0.03	Africana/Afroamericana	Pajusalu, S. et al.
<i>PMM2</i>	0.15	Latina / Americana	Pajusalu, S. et al.
<i>PMM2</i>	0.06	Asiática oriental	Pajusalu, S. et al.
<i>PMM2</i>	0.02	Asiática del sur	Pajusalu, S. et al.
<i>PMM2</i>	0.50	Judía Ashkenazi	Pajusalu, S. et al.

Otros como ALG6-CDG, GMPPB-CDG, SLC35A2-CDG y ALG13-CDG emergen con menos de 100 casos registrados cada uno (gráfica 1). Caracterizados por su diversidad clínica y su impacto multisistémico, resaltando la complejidad y variabilidad inherentes a los CDG asociados con alteraciones en la N-glicosilación (Clark et al., 2023; Sun et al., 2020).

En México, se han documentado los casos de cuatro pacientes con variantes patogénicas (VPs) en genes de la vía de la N-glicosilación: uno con PMM2-CDG, dos con GMPPA-CDG y uno con ALG1-CDG con una media de edad al diagnóstico de 23 años (González-Domínguez et al., 2020; Benítez et al., 2018; González-Domínguez et al., 2021). Recientemente, se reportó un caso de ALG2-CDG en México, a la edad de un año, contribuyendo así a los 14 casos descritos a nivel mundial (Martinez Duncker et al., 2024). La brecha entre los más de 2000 casos reportados en todo el mundo y los escasos casos documentados en México resalta la necesidad de aumentar los esfuerzos en la búsqueda, diagnóstico y tratamiento de los CDG en el país. Esta disparidad pone de relieve la importancia de impulsar la investigación y la conciencia sobre estas enfermedades metabólicas poco frecuentes en México.



Gráfica 1. Porcentajes de los principales CDG con alteración en la N glicosilación que presentan afección multisistémica. El 47% de los pacientes diagnosticados presentan PMM2-CDG (datos extraídos a partir de la revisión bibliográfica).

3.2 Vía de N-glicosilación

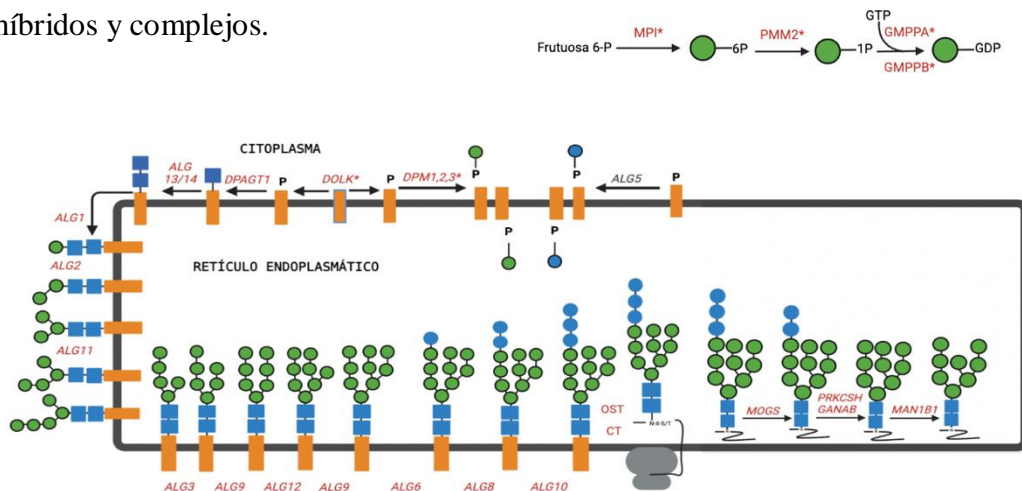
La N-glicosilación se encuentra presente en todos los dominios de la vida. El proceso se inicia con la acción de una GlcNAc-1-fosfotransferasa que transfiere GlcNAc-1-P de UDP-GlcNAc al poliprenol dolicol pirofosfato en eucariontas, posteriormente se transfieren una segunda GlcNAc y cinco residuos de manosa desde UDP-GlcNAc y GDP-Man, respectivamente, para generar Man5GlcNAc2-PP-Dol en el lado citoplásmico de la membrana del RE, este precursor Man5GlcNAc2 -PP- Dol se transloca a través de la bicapa de la membrana del RE a través de una "flipasa", para después extenderse mediante la adición de cuatro residuos manosas y tres glucosas transferidas desde Dol-P-Man y Dol-P-Glc, generando así un oligosacárido precursor Glc3Man9GlcNAc2-PP-Dol (Aebi, 2013; Stanley, Taniguchi y Aebi, 2017; Reily, Stewart, Renfrow y Novak, 2019).

En caso de que el glicano precursor sea sintetizado adecuadamente, este es transferido en bloque a la asparagina que se encuentra dentro de una secuencia

receptora específica (Asn-X-Ser / Thr) de la proteína naciente, de ahí el nombre de N-glicano, por un complejo proteico llamado oligosacariltransferasa (OST). Las deficiencias en la síntesis del glicano precursor o su transferencia a las proteínas resultan en la formación de cadenas de glicanos ausentes, lo que caracteriza al CDG tipo 1 y revela la localización del defecto (figura 1). Esta reducción en la glicosilación afecta la función de estas macromoléculas, teniendo un impacto significativo en la homeostasis tisular, es decir, en el equilibrio y el funcionamiento adecuado de los tejidos del cuerpo (Aebi, 2013; Stanley, Taniguchi y Aebi, 2017; Reily, Stewart, Renfro y Novak, 2019).

El oligosacárido transferido a la proteína naciente sufre modificaciones, iniciando con la eliminación de los residuos terminales de glucosa por la glucosidasa I y II. Para evitar más modificaciones antes de que la glicoproteína adopte su estado de plegamiento adecuado, se produce una adición transitoria de una glucosa, esto contribuye al tiempo de retención en el RE. Una vez que la glucosidasa II elimina el último residuo de glucosa, la proteína ya cuenta con un adecuado plegamiento, para posteriormente el oligosacárido Man₉GlcNAc₂ sea procesado por una serie de manosidasas.

La α -manosidasa I del RE elimina el α 1-2Man terminal del brazo central de Man₉GlcNAc₂ para producir Man₈GlcNAc₂. El recorte de residuos de α 1-2Man continúa con la acción de α 1-2 manosidasas IA, IB e IC en el cis Golgi para dar Man₅GlcNAc₂, siendo este un intermediario clave en la vía hacia los N-glicanos híbridos y complejos.



Complejo Oligosacaryltransferasa (OST)	<i>STT3A</i>	Complejo Traslocon (CT)	<i>SRR3</i>
	<i>STT3B</i>		<i>SRR4</i>
	<i>DDOST</i>		<i>SRR1</i>
	<i>TUSC3</i>		<i>SRR2</i>
	<i>MAGT1</i>		
	<i>RPN1</i>		
	<i>RPN2</i>		
	<i>DAD1</i>		
	<i>KRTCAP2</i>		
	<i>OSTC</i>		

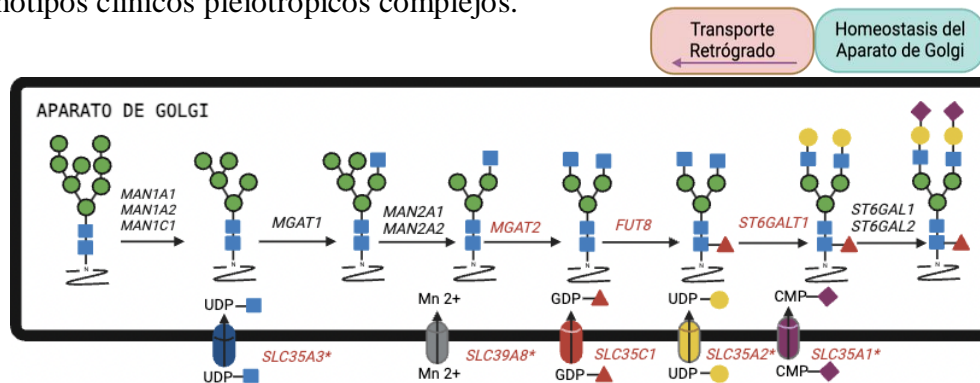
Figura 1. Vía de la N-glicosilación: Representación de los genes involucrados. Los genes marcados con asteriscos (*) participan en otras vías de glicosilación, mientras que aquellos en letras negras, son genes en los que hasta la fecha no se ha descrito ningún caso.

La biosíntesis de N-glicanos híbridos y complejos se inicia en el AG medial por la acción de una N-acetilglucosaminiltransferasa llamada GlcNAc-TI, que agrega un residuo de GlcNAc al C-2 del α 1-3 Man en el núcleo de Man5GlcNAc2. Posteriormente, la mayoría de los N- glicanos son recortados por las enzimas α -manosidasa II en el Golgi medial, que eliminan los residuos terminales α 1-3Man y α 1-6Man de GlcNAcMan5GlcNAc2 para formar GlcNAcMan3GlcNAc2 y posteriormente agregar un segundo GlcNAc al C-2 del α 1-6Man en el núcleo de N-glicano mediante la acción de GlcNAc-TII para producir el precursor de todos los N-glicanos complejos biantenarios.

Las reacciones finales más importantes implican la adición de Sia, Fuc, Gal, GlcNAc y sulfato a ramificaciones complejas de N-glicano (Bieberich, 2014; Arigoni-Affolter, Scibona, Lin, Brühlmann, Souquet, Broly y Aebi, 2019).

Alteraciones en el procesamiento del N-glicano unido a la proteína, ya sea en la etapa final del RE o en el compartimento de Golgi, resultarán en un CDG tipo II, lo que ocasiona la formación de cadenas de glicanos trucas (figura 2)

La expresión ubicua de los genes que regulan este proceso en tejidos humanos sanos concuerda con la observación de que la mayoría de los CDG muestran fenotipos clínicos pleiotrópicos complejos.



Transporte Retrógrado	<i>COG1*</i>
	<i>COG2*</i>
	<i>COG3</i>
	<i>COG4*</i>
	<i>COG5*</i>
	<i>COG6*</i>
	<i>COG7*</i>
	<i>COG8*</i>

Homeostasis de Golgi	<i>TMEM165*</i>
	<i>TMEM199</i>
	<i>CCDC115</i>
	<i>ATP6AP2</i>
	<i>ATP6AP1</i>
	<i>VMA21</i>

Figura 2. Vía de la N-glicosilación: Representación de los genes involucrados. Los genes marcados con asteriscos (*) participan en otras vías de glicosilación, mientras que aquellos en letras negras, son genes en los que hasta la fecha no se ha descrito ningún caso.

3.3 Manifestaciones Clínicas

Se han identificado variantes patogénicas en 57 de los más de 70 genes vinculados con la vía de la N-glicosilación, lo que supone aproximadamente el 80%. De estos genes, 51 muestran alteraciones en el SNC. El reconocimiento de estos CDG ha sugerido que los procesos de glicosilación anormales desempeñan un papel crucial en el SNC, dando lugar a problemas como desarrollo cerebral anómalo, retraso global en el desarrollo, discapacidad intelectual, convulsiones y otros trastornos neurológicos (Scott y Panin, 2014).

La investigación sobre las alteraciones en la N-glicosilación en el SNC revela su función esencial en diversos procesos neurales, tales como el crecimiento de neuritas, la diferenciación neuronal, la plasticidad sináptica, la excitabilidad de la membrana, la neurotransmisión y la homeostasis de las células gliales, entre otros. Estos procesos están involucrados en la señalización neuronal y el metabolismo, regulando por tanto aspectos críticos para el funcionamiento cerebral, en procesos fisiológicos importantes, como la consolidación y formación de la memoria, el comportamiento social, el aprendizaje y la toma de decisiones (figura 3).

La señalización neuronal es un proceso altamente complejo que implica una serie de eventos moleculares interrelacionados. En este proceso, los actores principales están N-glicosilados para desempeñar su función de manera efectiva. Esto abarca desde la regulación del potencial de membrana en reposo mediante la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa, hasta la activación de axones a través de canales iónicos dependientes de voltaje, pasando por la carga y el tráfico de vesículas sinápticas, la unión de neurotransmisores y las subsiguientes cascadas de señalización en la hendidura sináptica (Scott y Panin, 2014).

Además, las lamininas, integrinas y proteínas tirosina fosfatasas receptoras dependen críticamente de la N-glicosilación para regular procesos fundamentales en el sistema nervioso. Estos incluyen la migración neuronal, el crecimiento y la mielinización de axones, el desarrollo de uniones neuromusculares y la supervivencia neuronal, entre otras funciones vitales (Hang et al., 2016).

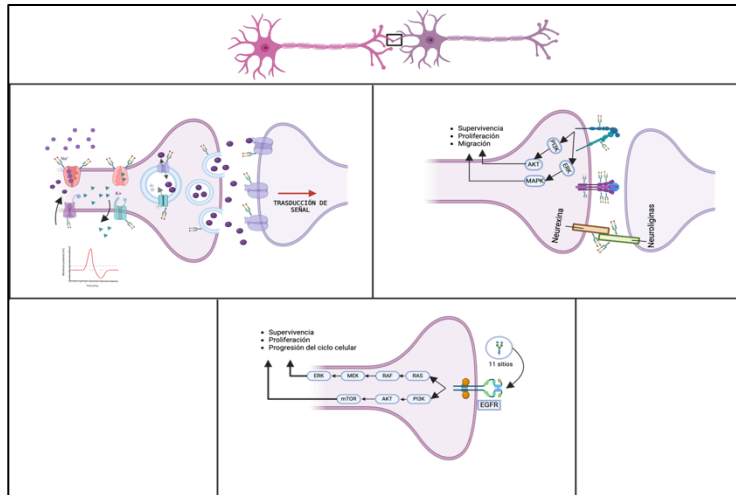


Figura 3. Importancia de los Glicanos en la Señalización y Homeostasis Neuronal. Esta figura ilustra la participación esencial de los glicanos en la señalización neuronal y su influencia en la regulación de la excitabilidad celular. Se resalta cómo la glicosilación impacta la función de varios canales iónicos dependientes de voltaje, así como la proteína SV2 en el tráfico vesicular sináptico. Además, se aborda el papel de los N-glicanos en la actividad de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) y se analiza el efecto de la N-glicosilación en los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR) y su relevancia en la plasticidad sináptica. Por último, se examina la función de lamininas, integrinas y proteínas tirosina fosfatasa receptores en diversos procesos neurales, desde la migración y crecimiento neuronal hasta la supervivencia y la formación de sinapsis neuromusculares.

Por lo tanto, no resulta sorprendente que los CDG afecten primordialmente al SNC, como destaca Jaeken (2013). En el caso del PMM2-CDG, el tipo más frecuente, los afectados suelen presentar retraso psicomotor o discapacidad intelectual (>90%), ataxia o síndrome cerebeloso (>90%), atrofia cerebelosa (>90%), hipotonía acompañada de hiporreflexia (>90%), encefalopatía epiléptica (11-12%) y anomalías en el electroencefalograma (>60%). Informes de casos de adultos o pacientes diagnosticados en la infancia con algún tipo de CDG y que han sido objeto de seguimiento neurológico, indican que estos síntomas pueden no progresar tras la pubertad (Paprocka, Jezela-Stanek, Tyłki-Szymańska y Grunewald, 2021).

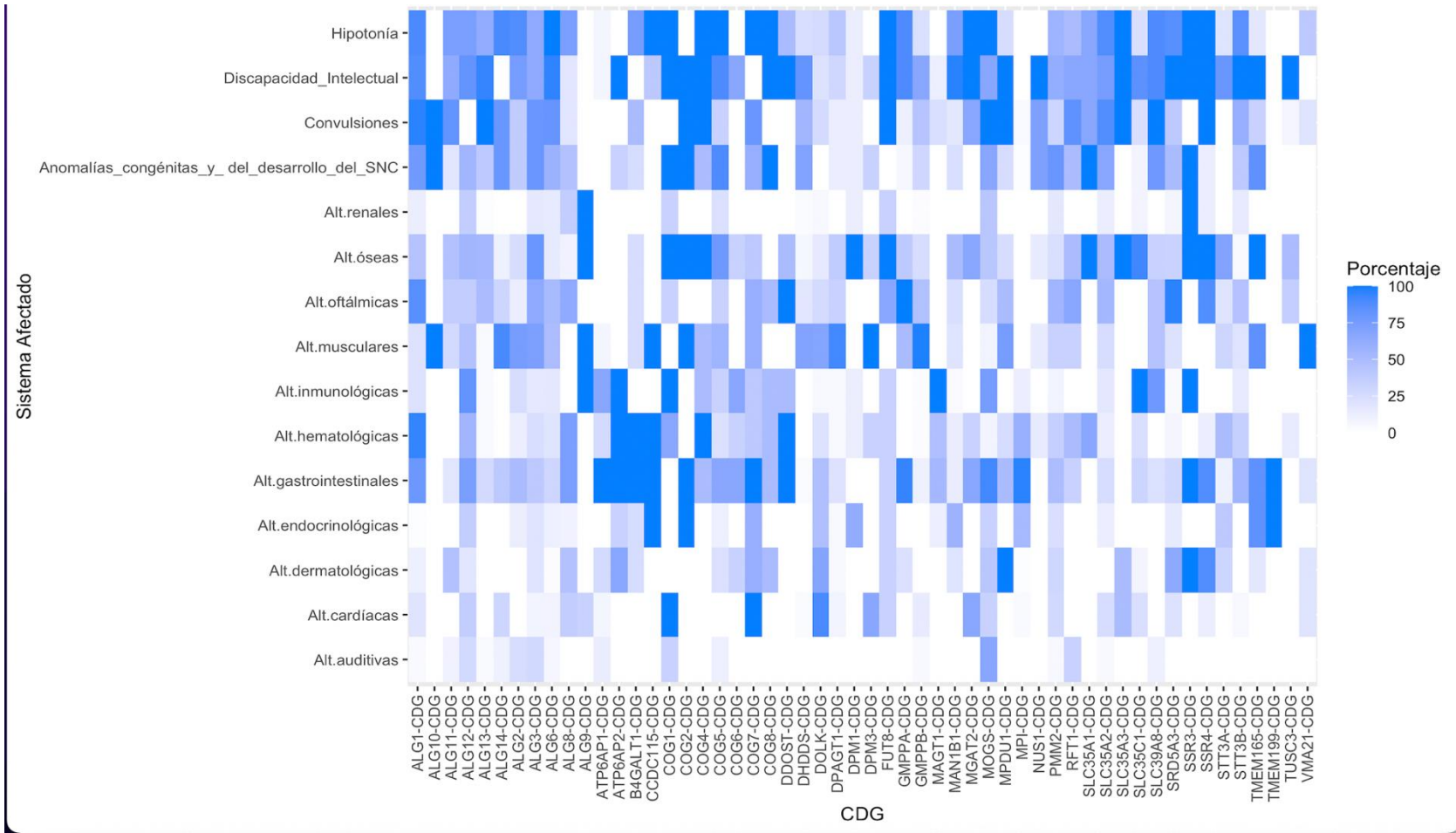
A pesar de que los CDG fueron identificados en la década de 1980, aún existe una comprensión insuficiente de la evolución clínica de estos pacientes. En las

etapas posteriores a la infancia, se presentan importantes lagunas en el panorama clínico, principalmente debido a la escasez de datos sobre pacientes identificados en la edad adulta o al seguimiento limitado de aquellos detectados durante la infancia. De los 57 N-CDG, sólo 29 tienen casos diagnosticados en esta etapa, lo que ha generado una falta de datos clínicos que dificulta la comprensión de la evolución de la presentación durante la infancia y complica el proceso de diagnóstico de N-CDG en adultos (gráfica 3).

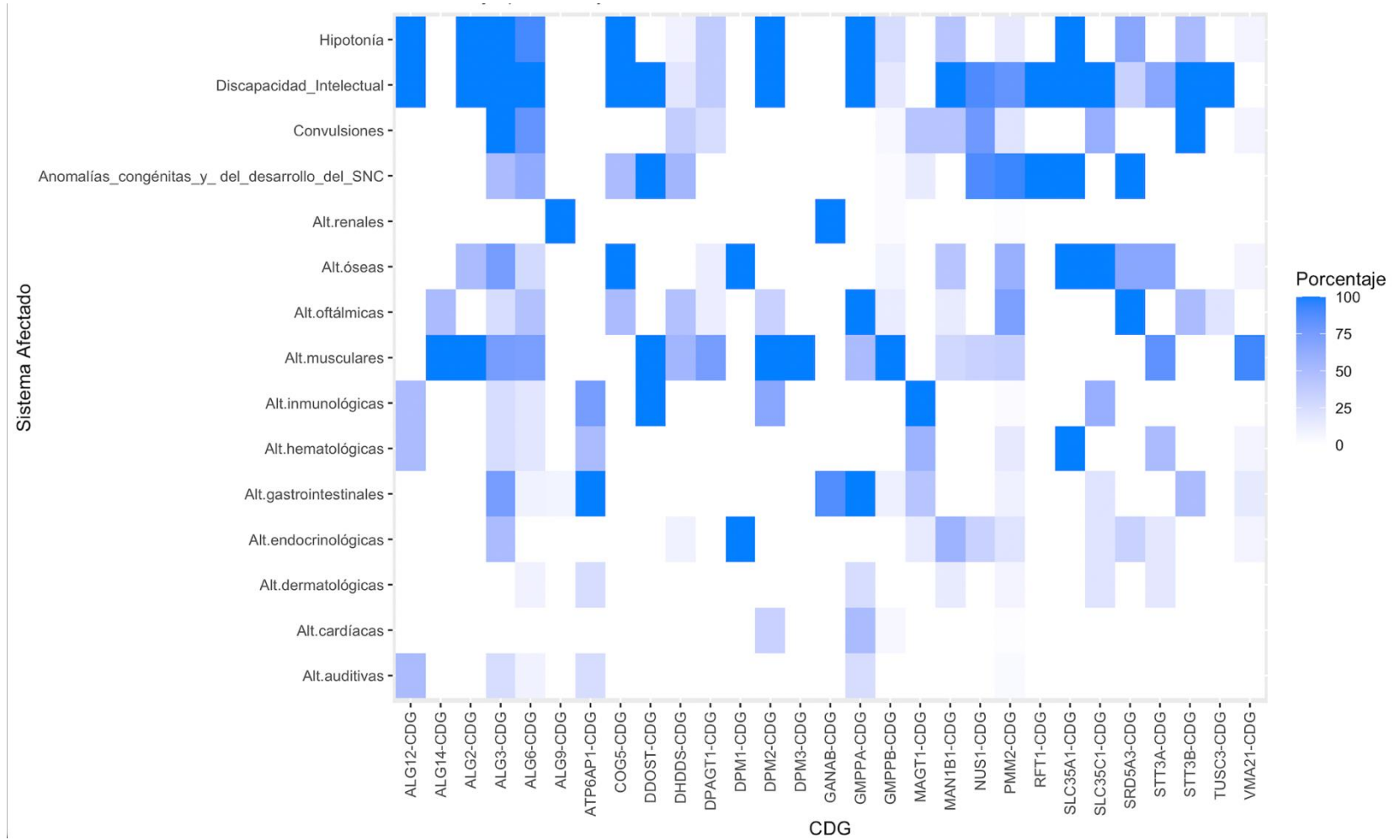
Aunque los CDG asociados con alteraciones en la N-glicosilación son trastornos multisistémicos, con un predominio de afectación en SNC, es importante destacar que el panorama clínico puede cambiar a lo largo del tiempo. Por ejemplo, a edades tempranas, los individuos diagnosticados con PMM2-CDG presentan manifestaciones neurológicas, problemas de alimentación, vómitos, retraso en el crecimiento y distribución anormal de la grasa subcutánea. Sin embargo, en etapas de adolescencia y adultez, las manifestaciones prioritarias para la atención médica pueden ser las afectaciones en el sistema óseo, como deformidades torácicas y espinales con osteoporosis, riesgo aumentado de trombosis venosa, y el desarrollo de hipogonadismo hipogonadotrópico. Durante esta etapa, las alteraciones gastrointestinales pueden disminuir o estabilizarse, y la distribución anormal de la grasa puede desaparecer (Chang, He y Lam, 2018).

Es importante tener en cuenta que estas correlaciones específicas pueden no aplicarse a otros tipos de CDG, ya que cada desorden puede tener características clínicas distintas. Sin embargo, se espera que, al aumentar los casos diagnosticados en edades posteriores a la infancia, se puedan documentar y comprender mejor las complicaciones clínicas en estos pacientes. Esto permitirá una adecuada vigilancia clínica y una mejora en su calidad de vida (Chang, He y Lam, 2018).

Gráfica 2. Mapa de calor que visualiza el porcentaje de sistemas afectados en pacientes diagnosticados con N-CDG, los cuales son responsables de la afección multisistémica (datos extraídos a partir de la revisión bibliográfica).



Gráfica 3. Mapa de calor que ilustra los sistemas principales afectados en pacientes adultos con N-CDG, donde se destacan 29 de los 57 N-CDG conocidos por su implicación en alteraciones multisistémicas según la literatura disponible (datos extraídos a partir de la revisión bibliográfica).



3.4 Diagnóstico

Desde su introducción en 1984, el IEFTf se ha consolidado como el método inicial de elección para diagnosticar defectos en la N-glicosilación (Jaeken et al., 1984). Esta técnica analiza las diferentes formas glicosiladas de la transferrina, la proteína fundamental en el transporte de hierro y una de las principales proteínas N glicosiladas en el suero sanguíneo. Al separar las moléculas de transferrina (Tf) según su punto isoeléctrico (pI), que es el pH en el que la molécula tiene carga neta cero, el IEFTf permite detectar variaciones en la glicosilación, particularmente en relación con el ácido siálico.

La Tf tiene una masa molecular calculada de 79'570 Da y consta de 679 aminoácidos. Se caracteriza por tener dos dominios distintos: el N-terminal y el C-terminal, cada uno con su propio sitio de unión al hierro. La mayor parte de la Tf sérica se encuentra en forma de tetrasiálotransferrina, con dos cadenas de oligosacáridos biantenarios unidas a N (Asn432 y Asn630), cada una de estas antenas con un ácido siálico terminal (Lipiński, Tylki-Szymańska, 2021).

Cualquier alteración en la síntesis o el procesamiento de los glicanos resulta en cambios en el número de ácidos siálicos de la Tf y, por lo tanto, en glicofomas distintas, detectables mediante IEFTf. Es así como, una prueba IEFTf puede arrojar tres resultados distintos. En primer lugar, puede mostrar un resultado normal, que no excluye la posibilidad de un defecto en la N-glicosilación. Se han documentado casos de pacientes con ALG11-CDG, ALG13-CDG, ALG14-CDG, ALG2-CDG, B4GALT1-CDG, COG6-CDG, DPAGT1-CDG, FUT8-CDG, GMPPA-CDG, GMPPB-CDG, MOGS-CDG, NUS1-CDG, PMM2-CDG, SLC35A2-CDG y TUSC3-CDG, donde el IEFTf muestra un resultado normal (figura 4).

Por otro lado, el IEFTf puede revelar un perfil anormal, que puede ser tipo I o tipo II. En los perfiles tipo I, se observa un aumento en las isoformas asialo y disialo-Tf, y una disminución en tetrasiálo-Tf, lo que sugiere un defecto en el ensamblaje o transferencia del glicano unido a dolicol. En los perfiles tipo II, se observa un aumento en las formas asialo, monosialo, disialo y trisialo-Tf, lo que

indica un defecto en el procesamiento posterior a la transferencia de glucanos en el RE o durante la glicosilación en el AG (figura 4).

Tanto los perfiles tipo I e intermedios (perfiles con características de ambos tipos I y II) pueden estar asociados con condiciones distintas a los CDG, como galactosemia, intolerancia a la fructosa hereditaria, enfermedad hepática, abuso crónico de alcohol, infecciones por microorganismos productores de neuraminidasa y polimorfismos de transferrina, defectos secundarios de la glicosilación (tabla 2). Por lo tanto, ante la presencia de un perfil anormal, se necesitan estudios adicionales para realizar un diagnóstico definitivo (Scott et al., 2014; Chang, He y Lam, 2018).

Figura 4. Representación del IEFTf tipo I, II y control.

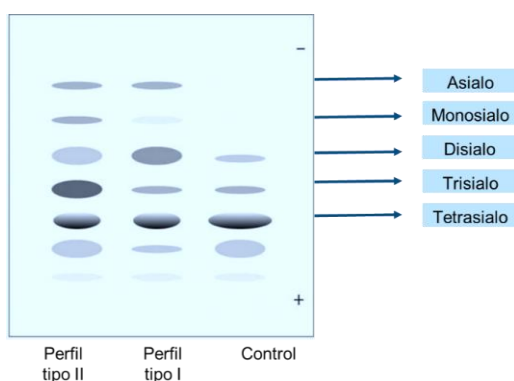
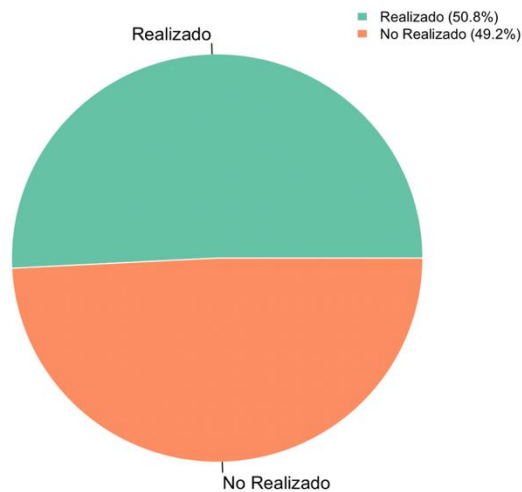


Tabla 2. Comparación de las alteraciones en el IEFTf en pacientes con perfil tipo I, II y pacientes con defectos secundarios de la glicosilación.

	Asialidades	Monosialidades	Disialidades	Trisialidades	Tetrasialidades	Pentasialidades
<i>Normal</i>	-	-	+	+	++++	++
<i>CDG-I</i>	++	-	++	+	+++	+
<i>CDG-II</i>	+	+	++	+++	++	+
<i>Ingestión de alcohol</i>	-	-	++	++	++	+
<i>Galactosemia</i>	++	-	+++	++	++	+
<i>Intolerancia a la fructosa</i>	++	-	++	++	+	++
<i>Cirrosis Biliar Primaria</i>	-	-	+	+	++++	+
<i>Colangitis extra-hepática</i>	-	-	+	+	++++	+
<i>Cirrosis hepática</i>	-	+	+	++++	+	+

Aunque el IEFTf es la prueba diagnóstica inicial para estos desórdenes, aproximadamente la mitad de los casos descritos en la literatura (50.8%) han sido evaluados mediante este estudio (gráfica 4). No obstante, existen casos de CDG, como DHDDS-CDG, DPM1-CDG, ALG9-CDG, ALG10-CDG, GANAB-CDG, COG2-CDG, COG4-CDG, SLC35A3-CDG, SLC39A8-CDG, MAGT1-CDG, SLC35C1-CDG y SLC35C2-CDG, en los cuales no se ha realizado IEFTf en ningún paciente hasta ahora documentado en la literatura (gráfica 5).

Esta falta de evaluación dificulta la capacidad para determinar si estos CDG podrían mostrar un perfil anormal y, por ende, complica el diagnóstico de una alteración en la glicosilación mediante esta prueba.



Gráfica 4. Gráfico de pastel que muestra el porcentaje de casos descritos en la literatura en los que se ha llevado a cabo la prueba de IEFTf, prueba diagnóstica inicial (datos extraídos a partir de la revisión bibliográfica).

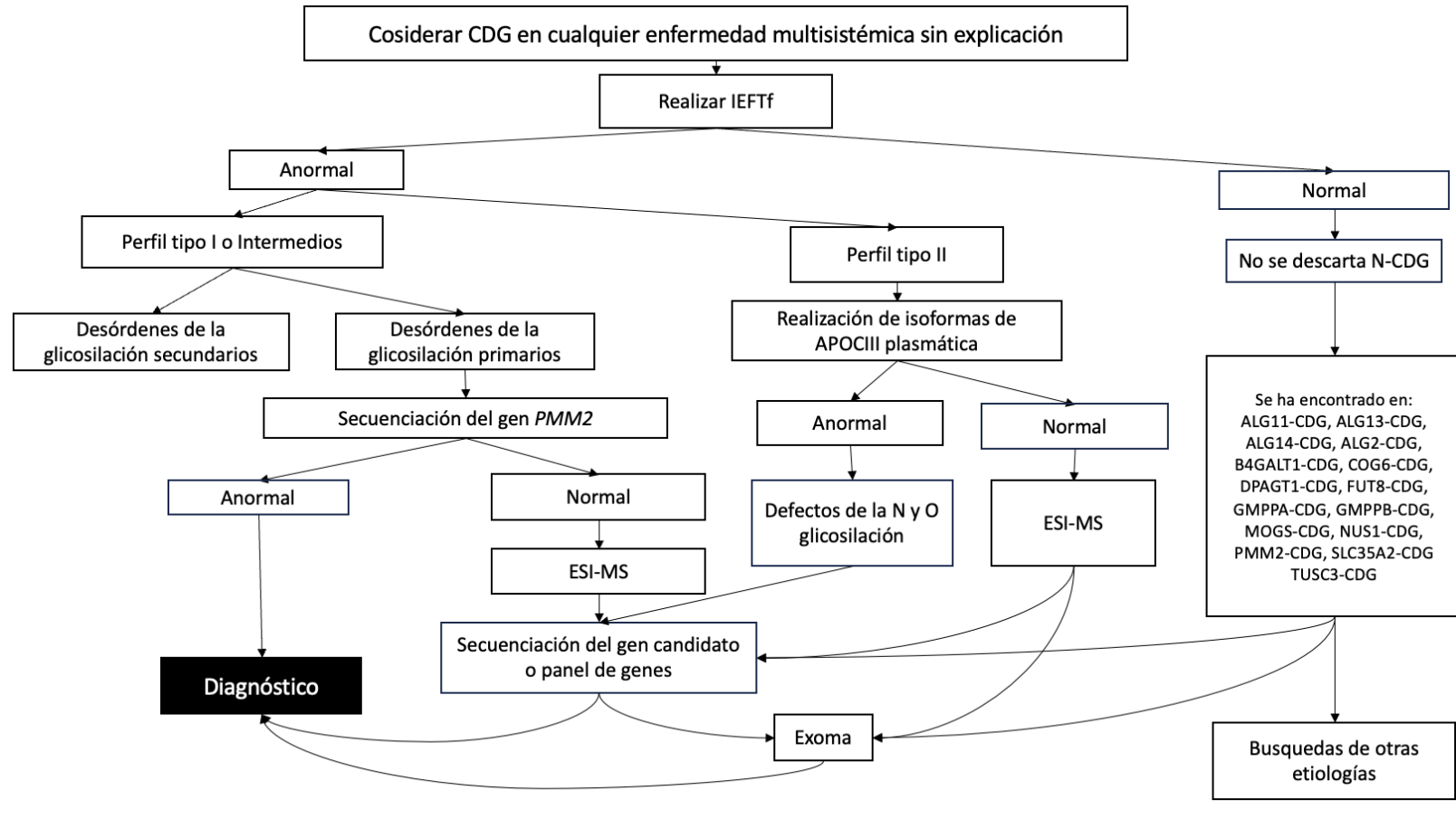
Con base en la revisión de la literatura, se ha desarrollado un algoritmo diagnóstico para abordar los distintos escenarios que pueden surgir a partir de la prueba diagnóstica inicial.

En el caso de un perfil tipo I, se recomienda realizar la secuenciación del gen *PMM2*. Si no se encuentran variantes patogénicas en este gen, el siguiente paso consiste en llevar a cabo un análisis estructural de los glicanos mediante espectrometría de masas (MS) con electrospray (ESI). Esto permite identificar

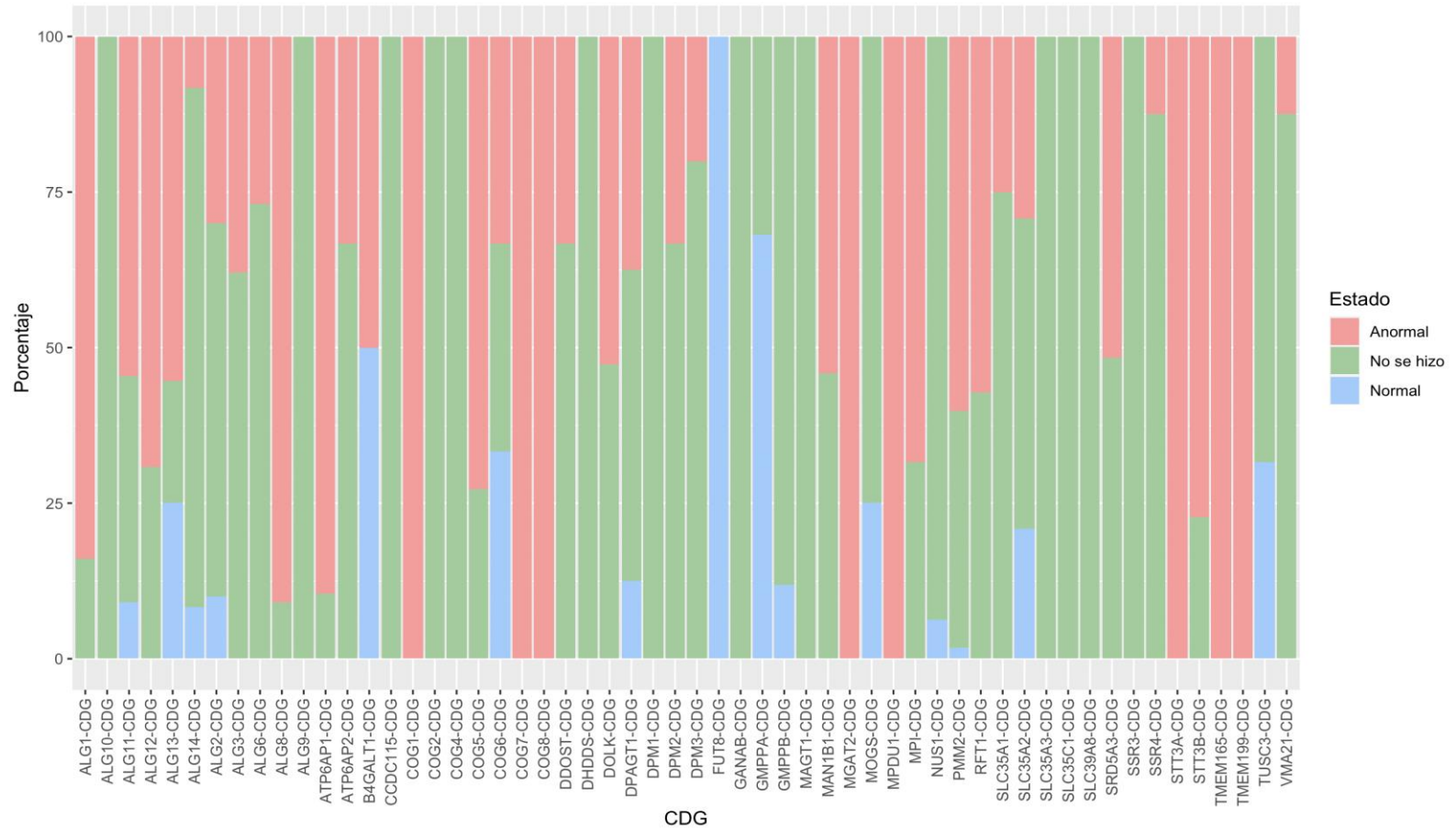
dónde ocurrió el defecto y proponer posibles genes candidatos relacionados con la alteración. Si no es posible determinar el gen responsable, se puede realizar una secuenciación del exoma para identificar variantes patogénicas en genes previamente asociados con la hipoglicosilación proteica (Van Scherpenzeel, Willems y Lefeber, 2016).

En cambio, en el caso de un perfil tipo II, se recomienda realizar un isoelectroenfoque (IEF) de la apolipoproteína C-III sérica (apoC-III). Esta proteína presenta un O-glicano en Thr-94 y no está N-glicosilada. Este análisis ayuda a distinguir entre un defecto exclusivo de la N-glicosilación o un trastorno mixto de N- y O-glicosilación. Si el resultado del IEF de apoC-III es normal, se procede a realizar un análisis estructural de los glicanos para identificar el paso defectuoso en la síntesis del N-glicano y, de esta manera, determinar los posibles genes candidatos (Lefeber, Morava y Jaeken, 2011).

Algoritmo Diagnóstico de N-CDG.



Gráfica 5. Gráfica de barras apiladas donde se observa la distribución de casos en los que se ha realizado el estudio de IEF Tf por CDG. Cada barra representa el porcentaje de casos categorizados como IEF Tf anormal, IEF Tf no realizado y IEF Tf normal, lo que proporciona una visión detallada de la frecuencia de cada categoría en relación con el total de casos por N-CDG (datos extraídos a partir de la revisión bibliográfica).



3.5 Terapéutica.

Aun con el aumento en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de enfermedad en los diferentes sistemas, las opciones de tratamiento siguen siendo limitadas, con muy pocas opciones terapéuticas curativas, y la mayoría de las veces, centradas en las manifestaciones sintomáticas de la enfermedad (Park y Marquardt, 2021).

Existen varios enfoques terapéuticos que han dado resultados en algunos N-CDG como son la suplementación de monosacáridos externos, suplementación de cofactores esenciales y otros que se encuentran siendo evaluados como la administración de chaperonas farmacológicas. También se considera el tratamiento para afecciones clínicas prioritarias y de mayor riesgo, incluyendo la posibilidad de trasplante de órganos cuando sea necesario.

La suplementación dietética sigue siendo una de las terapias más ampliamente utilizadas, esta estrategia terapéutica implica proporcionar monosacáridos exógenos, que son sustratos de las enzimas afectadas, con el fin de favorecer la glicosilación (Verheijen, Tahata, Kozicz, Witters y Morava, 2020). La mayoría de estas terapias de suplementación se administran por vía oral, por lo que a menudo se consideran terapias nutricionales.

En algunos subtipos de N-CDG, como el MPI-CDG, la deficiencia de la enzima manosa-6-fosfato isomerasa afecta la conversión de fructosa-6-fosfato a manosa-6-fosfato. Esta anomalía conduce a una fosforilación directa de la manosa por parte de la hexoquinasa. En este contexto, la suplementación con manosa ha demostrado ser clínicamente beneficiosa. Por otra parte, en PGM1-CDG, el problema central radica en la conversión entre glucosa-1-fosfato y glucosa-6-fosfato, lo que afecta la producción de UDP-glucosa. La ingestión de galactosa resulta beneficiosa, ya que la UDP-galactosa generada puede convertirse en UDP-glucosa mediante la enzima UDP-galactosa 4'-epimerasa (GALE), atenuando así los efectos de la deficiencia de PGM1 (Park y Marquardt, 2021).

Además, la suplementación con galactosa se ha demostrado efectiva en trastornos como el SLC35A2-CDG, donde variantes patogénicas en este gen afectan la

función del transportador de UDP-galactosa. En el caso del SLC39A8-CDG y el TMEM165-CDG, la disfunción de las glicosiltransferasas se relaciona con la deficiencia de manganeso, un cofactor crucial para la beta-1,4-galactosiltransferasa, lo que resulta en una galactosilación defectuosa. Por consiguiente, la suplementación de galactosa junto con el cofactor puede corregir las anomalías de la glicosilación secundaria (Ng y Freeze, 2018). Sin embargo, uno de los principales desafíos en la terapia de reemplazo de este cofactor es su potencial efecto tóxico tras exposición crónica (Park et al., 2021). Similarmente a la suplementación con sustrato, la adición de cofactores busca mejorar la función enzimática al optimizar las condiciones de reacción para desplazar el equilibrio hacia el producto, lo cual aún está siendo investigado con resultados prometedores.

Por otro lado, las chaperonas farmacológicas representan un área de investigación en desarrollo, especialmente en variantes patogénicas que pueden resultar en un plegamiento defectuoso de las proteínas y, como consecuencia, en una actividad enzimática reducida. Estas moléculas, diseñadas para unirse a proteínas mutadas con estructuras alteradas, facilitan su correcto plegamiento. Esta estrategia terapéutica está siendo explorada en diversos trastornos y se ha demostrado su eficacia en enfermedades lisosomales, lo que resalta su potencial como herramienta terapéutica (Park et al., 2021).

Mientras tanto, en situaciones críticas donde los síntomas son severos o potencialmente mortales, se recurre a intervenciones como el trasplante hepático utilizado para algunos CDG como MPI-CDG, y ATP6AP1-CDG, el trasplante de corazón utilizado como tratamiento en pacientes con DOLK-CDG, entre otros. (Verheijen, Tahata, Kozicz, Witters y Morava, 2020, Park, y Marquardt, 2021). En conjunto, aunque las terapias actuales no ofrecen una cura definitiva, los esfuerzos continuos en la investigación biomédica están constantemente ampliando el arsenal terapéutico disponible acercándonos a tratamientos más efectivos y, eventualmente, a curas para estas complejas enfermedades.

4.- MARCO DE REFERENCIA

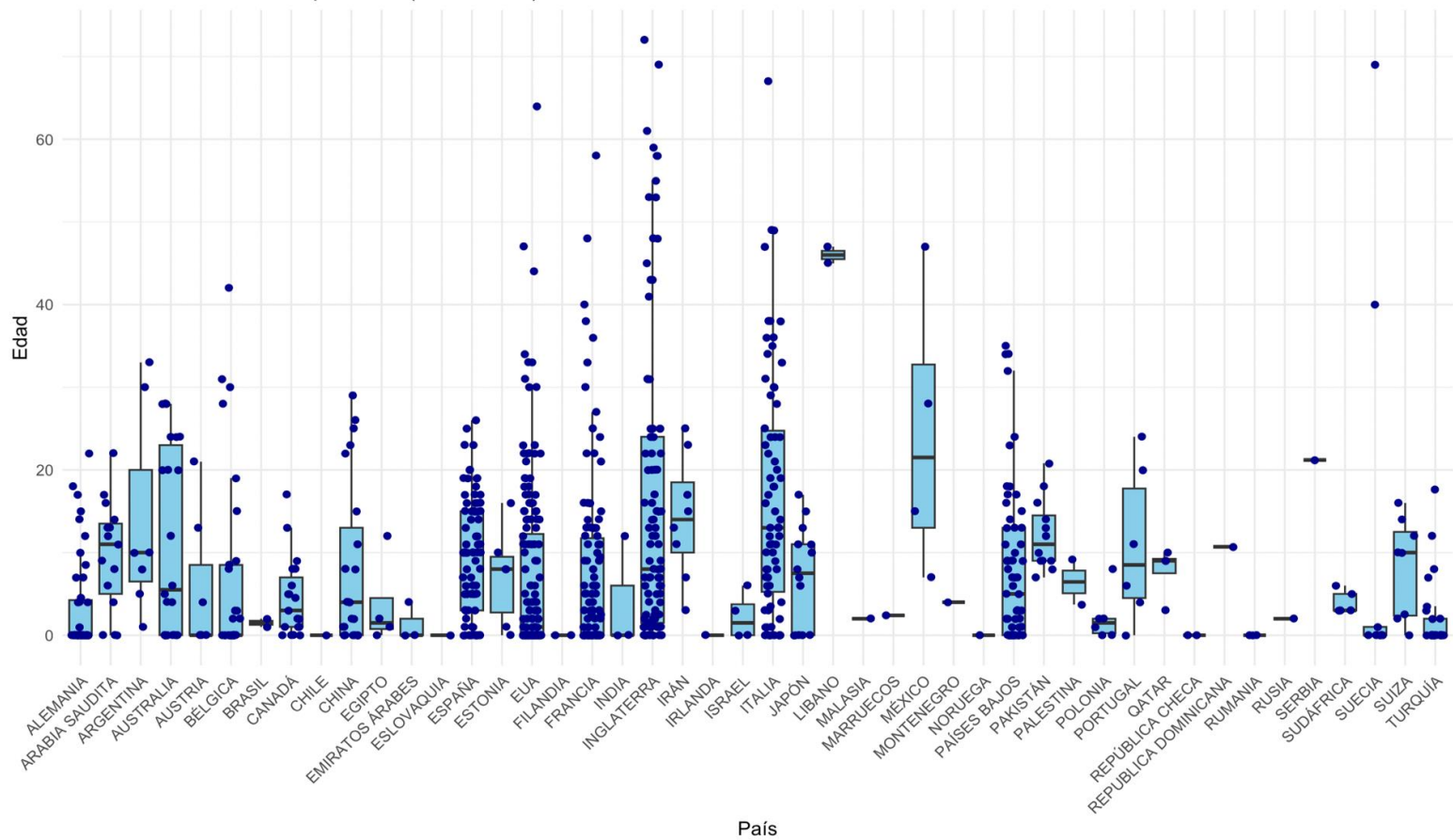
La mayoría de los artículos informan series de pacientes con Desórdenes Congénitos de la N-glicosilación (N-CDG) en población pediátrica porque el diagnóstico generalmente se establece durante la infancia (gráfico 7). Aunque un subconjunto de pacientes pediátricos se ve afectado por una forma neurológica multivisceral grave con eventos potencialmente mortales y una tasa de mortalidad informada del 20%, muchos de ellos tienen una afectación neurológica importante que puede asociarse con trastornos viscerales leves, que pueden sobrevivir hasta la adolescencia y edad adulta (Krasnewich et al 2007, Verheijen, Tahata, Kozicz, Witters y Morava, 2020, Francisco et al 2023).

Después de la pubertad, los síntomas pueden permanecer estables y los pacientes pueden llevar una vida socialmente funcional, lo que hace que el diagnóstico en este grupo de pacientes no sea prioridad para los clínicos. La mejora del fenotipo de los pacientes adultos, debido a una disminución de la tasa metabólica, más la falta de acceso a pruebas de detección, han dejado a los adultos que padecen estas enfermedades con pocas posibilidades para realizar su diagnóstico (Verheijen, Tahata, Kozicz, Witters y Morava, 2020).

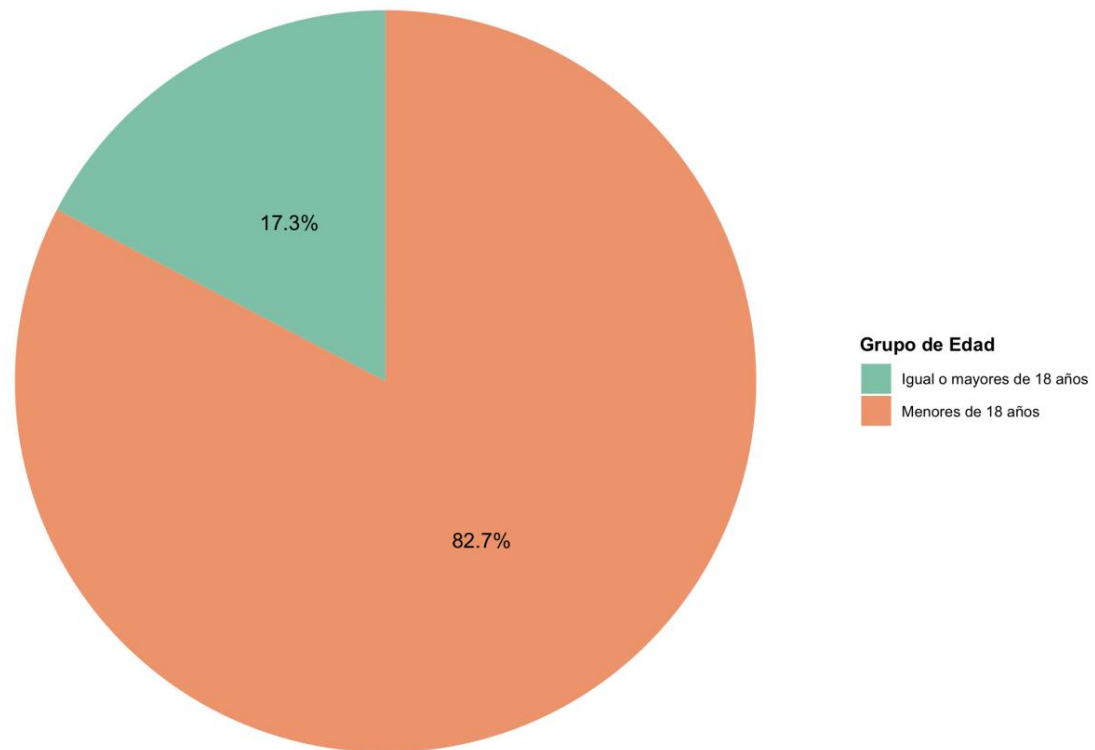
La falta de diagnóstico a edades posteriores a la infancia, ha generado que después de más de cuarenta años de haber diagnosticado el primer caso de CDG, sigamos sin tener conocimiento de la historia natural de este grupo de enfermedades. Los pocos reportes de casos diagnosticados a edad adulta carecen de datos disponibles de los síntomas clínicos agregados en cada etapa del desarrollo, generando lagunas sobre la evolución clínica retrasando, además, la posibilidad de evaluar tratamientos efectivos que necesitan de una comprensión sólida de la historia natural de la enfermedad (Lipiński, Tylki-Szymańska, 2021).

El diagnóstico de N-CDG en pacientes adultos y la documentación de sus manifestaciones clínicas no sólo ofrecen una ventaja considerable en el seguimiento adecuado de estos individuos, sino que también facilitan discusiones de pronóstico más informadas con las familias de pacientes jóvenes afectados por la misma condición, fomentando una medicina preventiva para ciertas situaciones clínicas a las cuales nos

podemos anticipar. Este enfoque destaca la importancia de reconocer y abordar la existencia de una población adulta afectada por enfermedades genéticas sin diagnosticar, lo que subraya la necesidad de investigaciones y recursos específicamente dirigidos a este grupo de pacientes.



Gráfica 6. Gráfico de cajas y bigotes que muestra la distribución de medias de edad de los pacientes diagnosticados con N-CDG, segmentados por país (datos extraídos a partir de la revisión bibliográfica).



Gráfica 7. Gráfico de pastel que muestra el porcentaje de casos diagnosticados a edades menores de 18 años y mayores de 18 años (datos extraídos a partir de la revisión bibliográfica).

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los glicanos cumplen una función vital en numerosos procesos biológicos, actuando como señales de reconocimiento celular y desempeñando roles esenciales en la adhesión, inmunidad, crecimiento y desarrollo, cruciales para la supervivencia de los organismos. La relevancia de estas funciones se evidencia en la diversidad de síntomas clínicos observados en pacientes con defectos en la glicosilación (Gagneux, Hennet y Varki, 2022; Varki, 2017).

En la práctica clínica actual, el diagnóstico de estas enfermedades metabólicas se basa en una alta sospecha de enfermedad multisistémica, especialmente con afectación del SNC. Sin embargo, muchos casos permanecen subdiagnosticados, especialmente en la adolescencia y edad adulta, debido a la escasez de criterios clínicos claros y al limitado acceso a pruebas diagnósticas. Además, el cambio en el cuadro clínico en la edad adulta dificulta aún más el diagnóstico preciso.

En una búsqueda exhaustiva, no encontramos informes en la literatura sobre el tamizaje de pacientes adultos con CDG con afectación multisistémica. Realizar una búsqueda de estos trastornos en pacientes con afectación del SNC y síntomas multisistémicos podría aumentar la detección de casos, mejorar la comprensión de la historia natural de estas enfermedades y facilitar el desarrollo de criterios diagnósticos específicos, lo que ayudaría a los médicos en su identificación.

6.- JUSTIFICACIÓN

Desde la primera descripción del defecto en la N-glicosilación en 1980, se ha avanzado significativamente en la caracterización de los genes asociados con esta vía. Hasta el año 2020, se habían identificado más de 70 genes que tienen un papel directo en la N-glicosilación, con variantes patogénicas asociadas a enfermedades en aproximadamente el 80% de estos genes. A pesar de que más de 2000 casos han sido registrados en la literatura médica, en México, el diagnóstico de N-CDG sólo se ha realizado en 5 pacientes, lo que evidencia una falta de estudios dirigidos para diagnosticar este tipo de enfermedades.

Actualmente, los N-CDG están siendo reconocidos y estudiados en adultos, tanto en aquellos que han sobrevivido a las manifestaciones de la infancia y han alcanzado la edad adulta, como en adultos con discapacidad intelectual que no han sido previamente diagnosticados. Por lo tanto, realizar una búsqueda de estos desórdenes en pacientes con enfermedad multisistémica y afectación del SNC nos proporcionará datos clínicos esenciales para su caracterización.

Este enfoque permitirá identificar a pacientes que han enfrentado una odisea diagnóstica, brindándoles la oportunidad de obtener un diagnóstico preciso. Además, proporcionará la base para ofrecer asesoramiento genético personalizado y una vigilancia clínica adecuada para su enfermedad, mejorando así la calidad de vida y la atención médica de estos pacientes.

7.- HIPÓTESIS

a. Hipótesis de trabajo

El tamizaje mediante el estudio de Isoelectroenfoque de Transferrina (IEFTf), en pacientes adultos con afecciones en el SNC y con manifestaciones clínicas extraneurológicas de etiología desconocida, permite el diagnóstico de Desórdenes Congénitos de la N- glicosilación (N-CDG).

8.- OBJETIVOS

Objetivo general.

- Identificar casos de N-CDG en pacientes adultos, con alteraciones del SNC de etiología desconocida, que además presenten alteraciones de otros órganos y/o sistemas.

Objetivos específicos.

- Implementar sistemas de reclutamiento en los institutos participantes para la selección de pacientes.
- Realizar el estudio bioquímico del IEFTf en los pacientes participantes para identificar perfiles sospechosos de N-CDG.
- Desarrollar un software que compare los fenotipos presentes en los pacientes seleccionados para este estudio y los fenotipos descritos en la literatura de pacientes con N-CDG e identificar aquellos que guarden una similitud significativa con alguno de los fenotipos característicos de N-CDG (índice de Jaccard >0.6).
- Identificar pacientes con IEFTf anormal y/o similitud fenotípica (índice de Jaccard superior a 0.6), con el fin de valorar la realización de estudios moleculares adicionales.
- Describir la historia natural de CDG en la población adulta donde se haya establecido un diagnóstico preciso.

9.- DISEÑO Y METODOLOGÍA

9.1 Tipo de estudio.

Se trata de un estudio ambielectivo, observacional, multicéntrico.

9.2 Criterios de Inclusión.

Pacientes de cualquier sexo entre 18 y 75 años de edad vistos en la consulta de genética de los institutos participantes (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Instituto Nacional de Rehabilitación), en el periodo comprendido de enero 2015 a enero del 2024, que de acuerdo a la revisión presenten uno o más de los siguientes trastornos neurológicos sin un origen etiológico conocido:

- **Hipotonía axial y/o discapacidad intelectual**
- **Anomalías congénitas y del desarrollo del SNC:** malformaciones corticales (lisencefalia, polimicrogiria, paquigiria, displasia cortical,

heterotopía neuronal) alteraciones en las estructuras cerebrales de la línea media (anomalías del cuerpo calloso, hipoplasia pontocerebelosa), anomalías de volumen (atrofia cerebral y/o cerebelosa, y/o ventriculomegalia y /o hidrocefalia) trastornos de la mielinización y trombosis del seno venoso

- **Convulsiones** (ejemplo crisis tónico-clónicas, focales, de ausencia, migratorias, gelásticas, miotónicas, espasmos epilépticos) con o sin antecedente de crisis febriles de inicio.

Y que además presenten una o más de las siguientes manifestaciones extraneurológicas:

- **Musculares** (distrofia muscular, polineuropatía, debilidad muscular, distonía,
- **Endocrinológicas** (distiroidismo, ovarios poliquísticos, dislipidemia, hipogonadismo, hipoglucemia, lipodistrofias)
- **Hematológicas** (hemorragias o trombosis recurrentes, así como en casos donde se encuentren reportadas alteraciones en los factores de coagulación, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de protrombina, y conteo plaquetas)
- **Inmunológicas** (infecciones recurrentes, inmunodeficiencias, alteraciones del complemento).
- **Gastrointestinales** (fibrosis hepática, diarreas crónicas, gastroparesias, transaminasas elevadas sin origen conocido, hepatomegalia).
- **Óseas** (artrogriposis, escoliosis, exostosis, osteoporosis).
- **Renales** (quistes renales, alteración estructural renal).
- **Dermatológicas** (distribución anormal de grasa, lipodistrofia, manchas hipopigmentadas, eccema, cutis laxa, hiperqueratosis)
- **Malformaciones congénitas** (cardiacas, alacrimia, coloboma).

9.3 Criterios de eliminación.

No aplica.

9.4 Criterios de exclusión.

Debido a que el método de medición de la glicosilación mediante el IEFTf puede modificarse en individuos con procesos neoplásicos e ingesta de sustancias como el alcohol, se excluirán

- Pacientes que presenten cáncer sólido o hematológico al momento del estudio.
- Pacientes que consuman alcohol en un periodo de 14 días antes de la toma de muestra.

9.5 Tamaño de la muestra.

Es un estudio exploratorio diagnóstico en el que se realizó un muestreo por conveniencia, en 141 pacientes.

9.6 Descripción de las variables de estudio, unidades de medida y escalas de medición.

Variables de estudio				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Resta de la fecha actual, la fecha del nacimiento del sujeto de estudio.	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Sexo	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo. Hacer referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Revisión de expediente clínico, e interrogatorio directo.	Cualitativa Dicotómica	Femenino o Masculino
Lugar de Residencia	Lugar en que la persona vive en el momento del censo.	Revisión de expediente clínico, e interrogatorio directo.	Cualitativa Nominal	Especificar lugar

Lugar de Nacimiento	Lugar donde nació una persona.	Revisión de expediente clínico, e interrogatorio directo.	Cualitativa Nominal	Especificar lugar
Ocupación	La clase o tipo de trabajo desarrollado.	Revisión de expediente clínico, e interrogatorio directo.	Cualitativa Nominal	Categorías
Talla baja (de acuerdo a talla blanco familiar)	Talla calculada dependiendo de la talla de los padres.	Suma de las alturas de los padres dividida por 2, si es mujer se resta 6.5 cm y si es hombre se suma 6.5 cm Se determinara talla baja cuando se sitúen por debajo de 2 DE de la media o bien por debajo de la percentil 3 en las tablas correspondientes para edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Talla en metros
Peso	Magnitud que mide la fuerza con la que la gravedad presiona atrae un cuerpo hacia la tierra	Medición con una báscula clínica de pesaje manual o digital.	Cuantitativa Continua	Kilogramos
Discapacidad Intelectual	Trastorno que comienza durante el periodo de desarrollo y que incluye limitaciones del funcionamiento intelectual, así como del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico.	Revisión del expediente clínico, en donde se deberá contar con una prueba psicométrica para evaluación de IQ ejemplo: el Wechsler Adult Intelligence Scale o WAIS y/o la Escala de Inteligencia Stanford-Binet	Cualitativa Ordinal	Categorías ordenadas

Hipotonía	Disminución del tono muscular en forma generalizada o focal	Exploración física	Cualitativa Dicotómica	Presente o ausente
Crisis convulsivas	Movimientos súbitos, descontrolados del cuerpo y cambios en el comportamiento que se presentan por una actividad eléctrica anormal en el cerebro.	Revisión del expediente clínico e interrogatorio directo.	Cualitativa Dicotómica	Presente o ausente
Antecedente de crisis convulsivas febriles	Movimientos súbitos, descontrolados del cuerpo y cambios en el comportamiento que se presentan por una actividad eléctrica anormal en el cerebro que tuvieron lugar en el pasado.	Revisión del expediente clínico e interrogatorio directo	Cualitativa Dicotómica	Si o no
Alteraciones dermatológicas	Lesiones sobre la dermis que producen modificaciones del color y/o textura y pueden ser el signo de una enfermedad	Exploración física y revisión del expediente clínico.	Cualitativa Ordinal	Escala de principales alteraciones
Alteraciones oculares	Diagnóstico de alteraciones oculares anatómicas y funcionales.	Exploración física y revisión del expediente clínico.	Cualitativa Ordinal	Escala de principales alteraciones
Discapacidad auditiva	Déficit total o parcial en la percepción que se evalúa por el grado de pérdida de la audición en cada oído.	Exploración física y revisión del expediente clínico.	Cualitativa Ordinal	Escala de valor según la OMS

Eventos trombóticos	Evento caracterizado por la coagulación de la sangre en el interior de las venas (trombosis).	Revisión del expediente clínico e interrogatorio directo.	Cualitativa Dicotómica	Presente o ausente
Hemorragias frecuentes	Pérdida de sangre de vasos sanguíneos de manera cotidiana o en una ocasión perdida de más de 750 ml, no producto de cirugía de mayor.	Revisión del expediente clínico e interrogatorio directo.	Cualitativa Dicotómica	Presente o ausente
Hepatomegalia	Signo físico que se caracteriza por el aumento anormal del tamaño hepático.	Exploración física y revisión del expediente clínico.	Cualitativa y Dicotómica	Presente o ausente
Esplenomegalia	Incremento del tamaño de bazo mayor a sus dimensiones normales	Exploración física y revisión del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	Presente o ausente
Antecedente de abortos en la madre del probando	La interrupción de un embarazo tras la implantación del huevo fecundado en el endometrio antes de que el feto haya alcanzado viabilidad, es decir, antes de que sea capaz de sobrevivir y mantener una vida extrauterina independiente.	Revisión del expediente clínico e interrogatorio directo.	Cualitativa Dicotómica	Si o No
Estado hipercinético	Movimientos involuntarios.	Exploración física y revisión del expediente clínico.	Cualitativa Dicotómica	Presente o Ausente
Densitometría Mineral Ósea	Procedimiento que mide la cantidad de calcio y otros minerales que hay en un hueso al pasar rayos X con dos grados diferentes de energía a través de él.	Revisión del expediente clínico.	Cualitativa Ordinal	No evaluado, Normal, osteopenia, osteoporosis en al menos 1 segmento evaluado.

Radiografía ósea	Examen imagenológico para examinar los huesos.	Revisión del expediente clínico.	Cualitativa Ordinal	Alteraciones esqueléticas, escala de valor
Eco o electrocardiograma	Gráfico que registra la posición y los movimientos del corazón mediante ondas ultrasónicas o mediante un electrocardiógrafo.	Revisión del expediente clínico.	Cualitativa Dicotómica	No evaluado, sin alteración o con alteración.
Endocrinopatía	Alteración de una acción hormonal fisiológica.	Revisión del expediente clínico e interrogatorio directo.	Cualitativa Ordinal	Escala de principales alteraciones
Alteración por imagen en órganos de aparato digestivo	Examen imagenológico para examinar el aparato digestivo.	Revisión del expediente clínico.	Cualitativa Dicotómica	Presente o ausente/no evaluado
Alteración por imagen del SNC	Examen imagenológico para examinar el SNC	Revisión del expediente clínico y exploración clínica neurológica.	Cualitativa Ordinal	Escala de las principales alteraciones
Cariotipo	La prueba de cariotipo examina el tamaño, la forma y el número de los cromosomas.	Revisión del expediente clínico en búsqueda del reporte de dicha prueba.	Cualitativa Ordinal	Normal, anormal, no evaluado.
Estudios adicionales	Estudios imagenológicos, de laboratorio o de biología molecular que permitan aportar información en el cuadro clínico del paciente.	Revisión del expediente clínico.	Cualitativa	Especificar qué estudio se realizó y la información médica obtenida de dicho estudio. Clasificándose como un estudio anormal o normal

9.7 Análisis estadístico propuesto.

El análisis estadístico llevado a cabo en esta investigación se fundamentó en la aplicación de métodos descriptivos y pruebas inferenciales. Las variables categóricas se presentaron mediante tablas de frecuencias y porcentajes absolutos, mientras que las variables numéricas se caracterizaron por medidas de tendencia central y dispersión.

En función del tipo de variable y su distribución, se aplicaron pruebas paramétricas, como la prueba t de Student, prueba t de Welch, y el coeficiente de correlación de Pearson, así como pruebas no paramétricas, tales como la prueba de Chi-cuadrada, Kruskal-Wallis y el coeficiente de correlación de Spearman. Se estableció un umbral de significancia estadística de $p < 0.05$.

Además, se empleó el índice de Jaccard para comparar fenotipos. Esta medida de similitud entre dos conjuntos devuelve un valor entre 0 y 1, donde 0 indica ausencia de elementos comunes y 1 indica una identidad total entre los conjuntos. Cuanto mayor sea el valor del índice de Jaccard, mayor será la similitud entre los conjuntos.

9.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se realizó la revisión del expediente físico y electrónico de pacientes seleccionados por los criterios de inclusión y exclusión, para la obtención de información sociodemográfica (lugar de residencia, lugar de origen, ocupación, nivel socioeconómico, sexo, escolaridad y ocupación) y clínica, para la realización de una lista de verificación, basada en la literatura de las principales características en pacientes adultos con defectos de la N-glicosilación (talla, desarrollo psicomotor, alteraciones dermatológicas, estado hiperkinético, alteración en órganos de los sentidos (ojo y oído), eventos trombóticos, hemorragias, infecciones recurrentes, alteración ósea, endocrinopatía, cardiopatía, alteración muscular, alteración del SNC (estructural o por evaluación clínica), se corroboró la información con una videoconsulta o consulta presencial.

Se recopiló información clínica, de laboratorio y gabinete de cada paciente. Esta información se ingresó en una base de datos de manera codificada, utilizando un libro de códigos previamente establecido. La base de datos se almacenará de forma digital por un periodo de 5 años.

Se estableció contacto con el tutor legal, en casos donde fue necesario debido a las condiciones clínicas del paciente, o con el paciente seleccionado, por vía telefónica o de forma presencial en los institutos participantes del proyecto durante las citas. Se les extendió una invitación y se les proporcionó una explicación detallada sobre su

participación en el estudio. En caso de aceptación, se les solicitó firmar el consentimiento informado.

9.9 Descripción de los procedimientos

A la población de estudio se les dio cita para la extracción de sangre periférica. Una vez obtenida la muestra, esta fue enviada al laboratorio de Biología Molecular en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMSZ), donde se centrifugó y se separó el suero en alícuotas, las cuales fueron identificadas y congeladas a -70 grados Celsius hasta su envío al Centro de Investigación en Dinámica Celular de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CDC-UAEM).

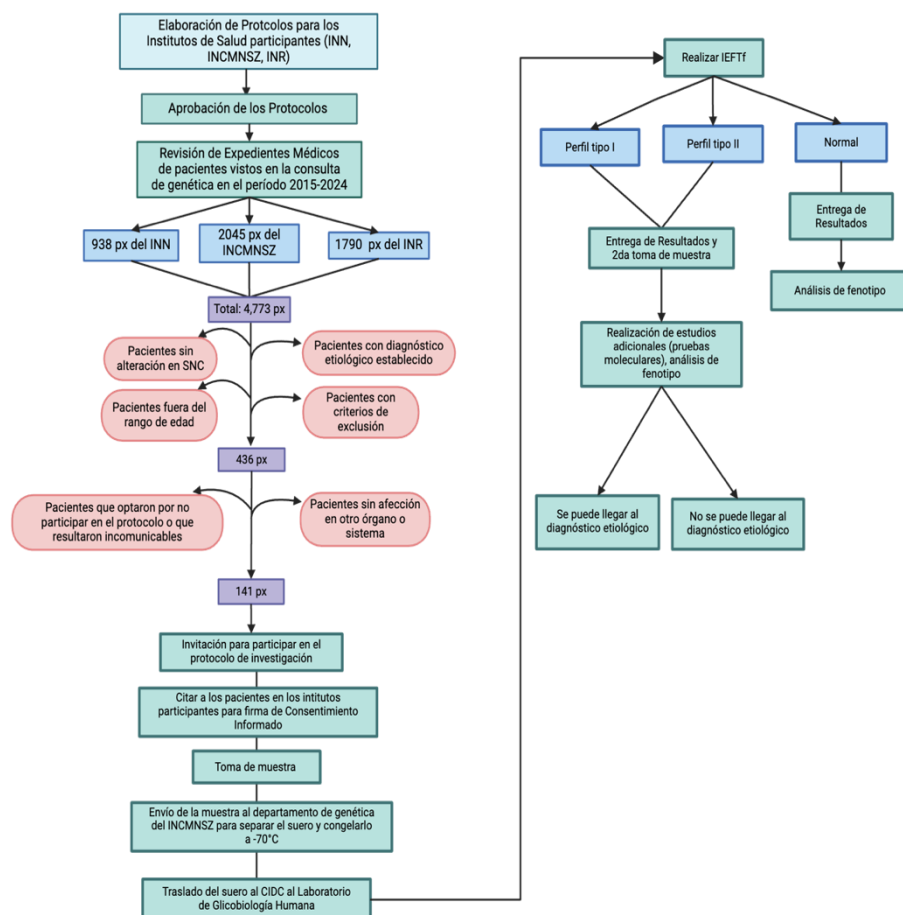
Isoelectroenfoque de Transferrina (IEFTf)

Se realizó el estudio de IEFTf en los pacientes seleccionados, utilizando la siguiente técnica: el suero del paciente (100 μ L) se saturó con hierro, a temperatura ambiente, durante 1 hora con 5 μ L de 0.5 M NaHCO₃ y 5 μ L de 20 mM FeCl₃. Se aplicó un microlitro de suero diluido 10 veces sobre geles de poliacrilamida que contenían 5.7% de anfolitos (pH 5-7). Después de la electroforesis, el gel se cubrió con 100 μ L de antitransferrina durante 30 minutos a 4 °C. El gel se lavó durante la noche con solución salina fisiológica, se fijó, se tiñó con Coomassie Brilliant Blue R-250, para posteriormente desteñirse y fotografiarse.

Los pacientes que mostraron un perfil de glicosilación tipo I o II mediante el IEFTf fueron citados para una segunda toma de muestra de sangre periférica. En esta ocasión, se extrajo un volumen de 10 ml de sangre en tubos vacutainer con EDTA. Después de la obtención de la muestra, se procedió a separar las células mononucleares por gradiente con ficoll en un lapso no mayor a 1 hora. Estas células se preservaron en solución de RNA later (Ambion) y se almacenaron a -70°C hasta su uso. Este procesamiento permitió preservar el material genético de estas células (ADN, ARN, proteínas) y mantenerlo intacto para futuros estudios.

Extracción de ADNg

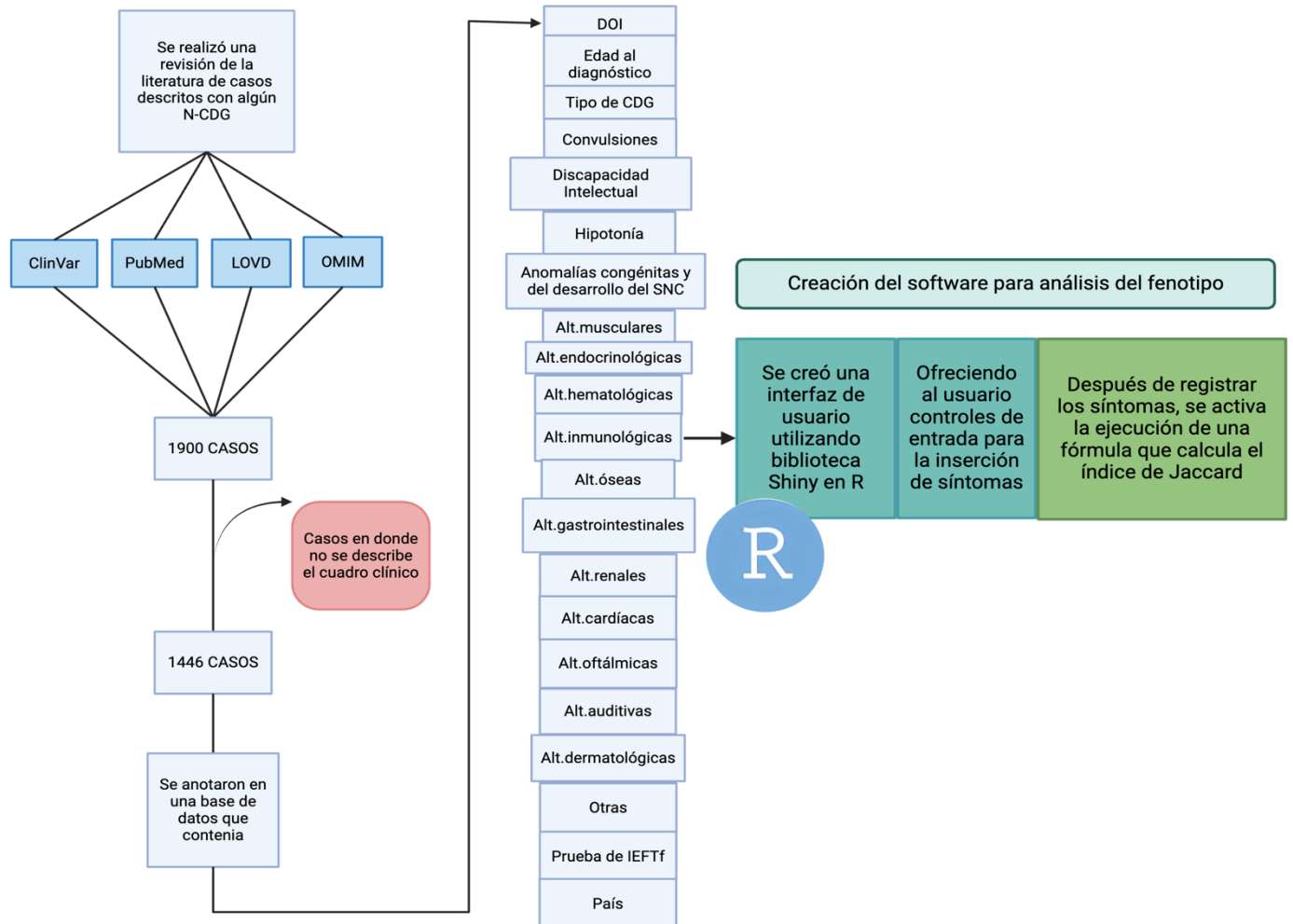
Posteriormente, se procedió a realizar la extracción de ADN utilizando kits comerciales (QuiAmp DNA Micro Kit de QUIAGEN y Measy Midi Spin Columns de QUIAGEN). Se determinó la concentración de cada muestra y su pureza de acuerdo con estándares en el equipo Nanodrop. Además, se evaluó la calidad por electroforesis en gel de agarosa. El ADN extraído se mantuvo a -70°C hasta su uso. Esto con el propósito de llevar a cabo pruebas moleculares adicionales para alcanzar un diagnóstico preciso.



Algoritmo para la selección de muestra y pasos posteriores para realizar estudio bioquímico (IFTf), pruebas moleculares y análisis de fenotipo. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INN) y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

Realización de software

Se llevó a cabo la codificación de fenotipos y del DOI asociados a casos publicados en la literatura relacionada con N-CDG. Esta información se utilizó para construir una base de datos. Posteriormente, se realizó la programación de un software en el lenguaje de R.



El propósito central de este software es permitir al usuario ingresar datos clínicos específicos, y mediante el cálculo del índice de Jaccard determinar la similitud entre los casos ingresados y los registrados en la base de datos. De esta manera, el software identifica el caso con el índice de Jaccard más alto, indicando una concordancia sustancial.

Para programar el software, utilizamos la biblioteca Shiny en R. El desarrollo se enfocó en comparar la similitud del fenotipo ingresado con el fenotipo clásico de algún N-CDG, así como con cada uno de los fenotipos descritos para cada N-CDG. Esto permite realizar comparaciones incluso con fenotipos menos comunes, proporcionando una evaluación más exhaustiva de la similitud fenotípica.

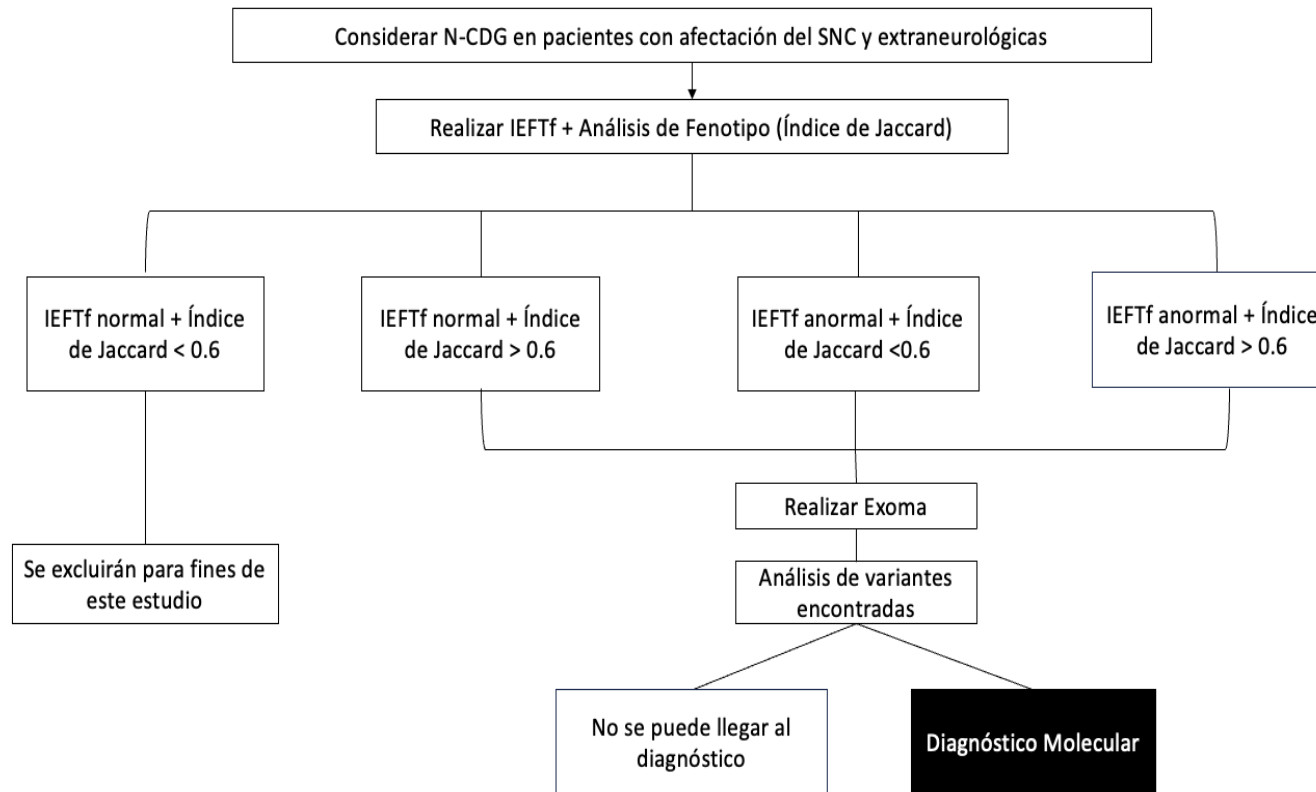
La interfaz de usuario facilita la introducción de síntomas, lo que activa el cálculo del índice de Jaccard basado en los datos clínicos proporcionados. Posteriormente, la aplicación emplea el algoritmo de k-means para agrupar los N-CDG según la similitud calculada y muestra los resultados a través de un gráfico de dispersión.

La plantilla de interacción con el usuario se presenta como una interfaz intuitiva y eficiente, compuesta por 16 campos, donde se requiere que todos los datos sean ingresados en mayúsculas. Los primeros tres campos están diseñados para indicar la presencia o ausencia de ciertos datos clínicos, especificando con "SI" o "NO" según corresponda.

Una vez introducidos los datos, la aplicación ofrece la posibilidad de calcular la similitud basada en el índice de Jaccard con tan solo pulsar el botón "Calcular Similitud". Este proceso activa una evaluación que despliega tanto el gráfico de dispersión como el cálculo del índice de Jaccard de manera inmediata. Este enfoque integrado permite a los usuarios obtener información visual y numérica simultáneamente. Posteriormente, al hacer clic en el botón "Referencia", se accede automáticamente al DOI del artículo donde se describe el caso con mayor similitud fenotípica.

Aquellos casos con un índice de Jaccard superior a 0.6 fueron seleccionados para una segunda toma de muestra de sangre periférica. Se procedió luego a la extracción de ADNg y la realización de pruebas moleculares adicionales para alcanzar un diagnóstico preciso.

Algoritmo diagnóstico para el presente estudio.

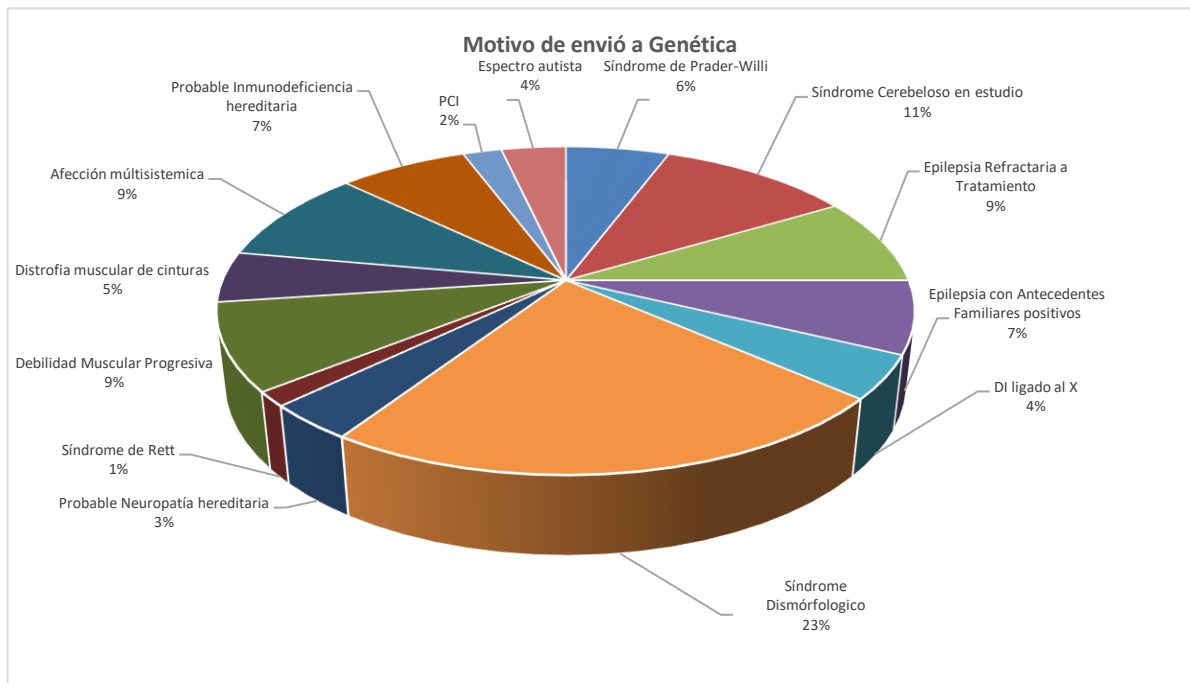


Software para el Índice de Jaccard.

10.- RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de pacientes atendidos en la consulta de genética durante el periodo de 2015 a 2024, y se incluyeron un total de 141. Para cada uno de ellos, se examinaron minuciosamente las evaluaciones de laboratorio, las imágenes radiológicas y los datos recopilados de todos los especialistas involucrados en su atención. Durante el análisis, se observó que los pacientes fueron remitidos a la consulta de genética debido a motivos ambiguos o a propuestas diagnósticas de síndromes que no concordaban con las características clínicas presentes. Además, algunos de estos síndromes fueron descartados mediante pruebas moleculares. En 139 casos, no se logró identificar ninguna entidad genética durante la consulta. Como resultado, estos pacientes quedaron bajo evaluación y seguimiento por el servicio de genética, sin que se pudiera establecer un diagnóstico presuntivo definitivo. Exceptuando dos pacientes previamente diagnosticados como GMPPA-CDG, para quienes la prueba de IEFTf no se había realizado como parte del diagnóstico inicial (Benítez et al., 2018).

Gráfico 8. Motivo de envío a la consulta de genética representado en porcentajes en el gráfico de pastel.



La mediana de edad al momento del estudio fue de 30.5 años (rango: 18 a 79 años) representando el 55.3% a mujeres (n=78) y el 44.7% a hombres (n=63).

Todos los pacientes presentaron alteración en SNC, correspondiendo en el 21.9% a hipotonía, el 66.6% a discapacidad intelectual, en el 31.2 % a anomalías congénitas y del desarrollo del SNC y el 36.8 % a convulsiones.

Tabla 3. Porcentaje de pacientes por tipo de alteración del SNC

Alteración en el SNC	Pacientes (porcentaje)
Hipotonía	31/141 (21.9)
Discapacidad Intelectual	94/141 (66.6)
Anomalías congénitas y del desarrollo del SNC	44/141 (31.2)
Convulsiones	52/141 (36.8)

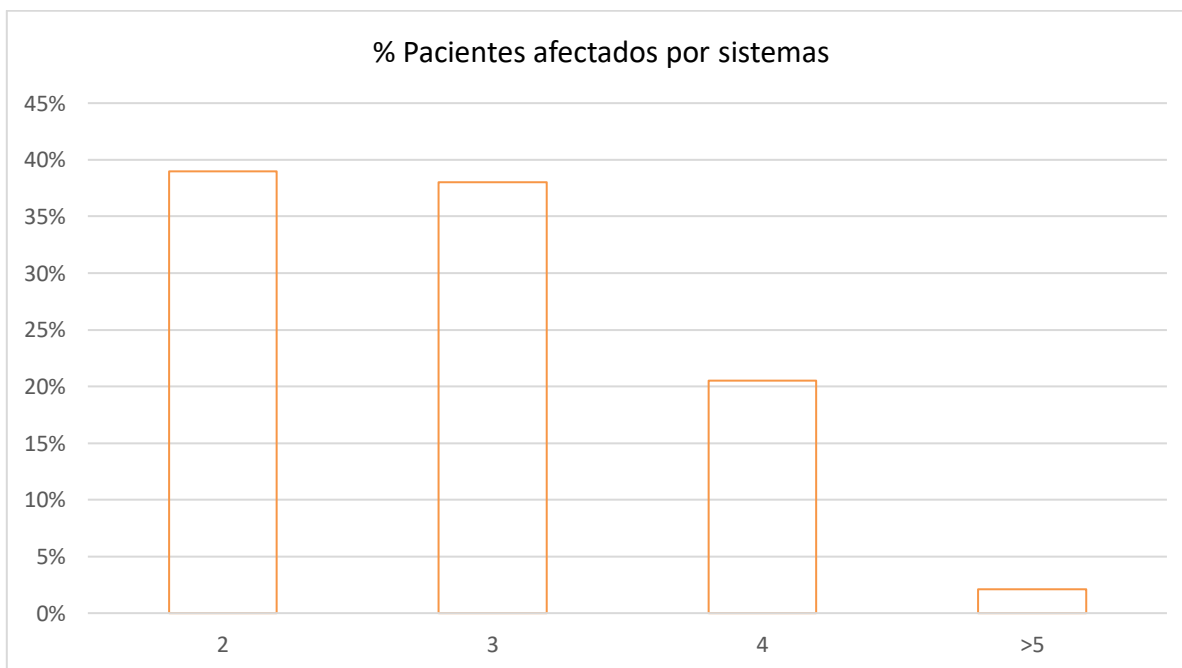
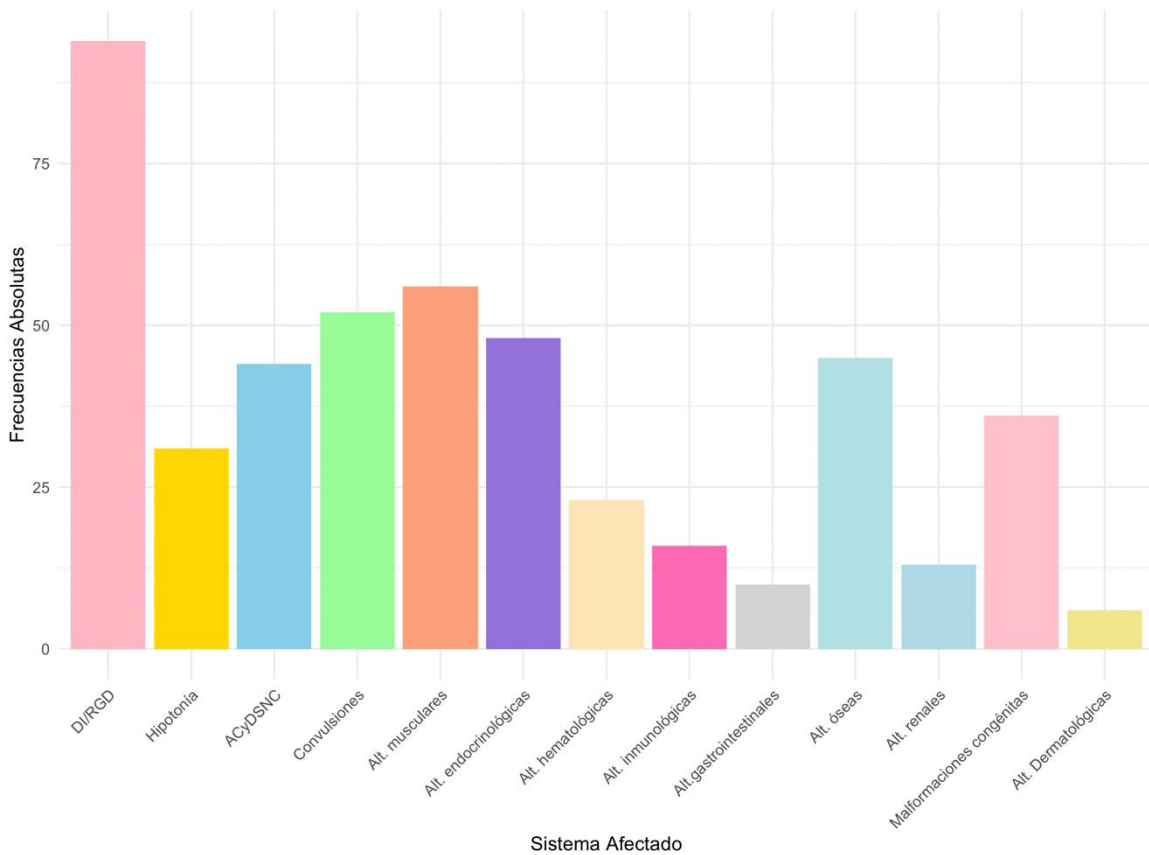


Gráfico 9. Porcentaje de pacientes con afectación en dos, tres, cuatro y cinco o más sistemas. La mayoría presentó afectación en dos sistemas, en 55 pacientes (39%). Esto fue seguido por la afectación en tres sistemas, que fue observada en 54 pacientes (38%).



DI: Discapacidad Intelectual, RGD: Retraso Global del desarrollo, ACyDSNC: Anomalías Congénitas y del Desarrollo del SNC

Gráfico 10. Frecuencias absolutas de sistemas afectados en los 141 pacientes seleccionados con afectación en el SNC además de otro u otros sistemas extraneurológicos. Se destaca que la principal afectación en el SNC fue la Discapacidad Intelectual. En cuanto a los sistemas extraneurológicos, se observa alteración muscular en el 39%, seguido por el sistema endocrinológico y el sistema óseo 34% y 32% respectivamente.

En el contexto de estos pacientes, 16 individuos han sido sometidos a algún tipo de análisis genético o estudio molecular. Sin embargo, en 14 de ellos, los estudios no incluyeron genes relacionados con los trastornos congénitos de la N-glicosilación. Exceptuando dos pacientes, cuyo diagnóstico como GMPPA-CDG ya se conocía antes de iniciar el estudio (Benítez et al., 2018).

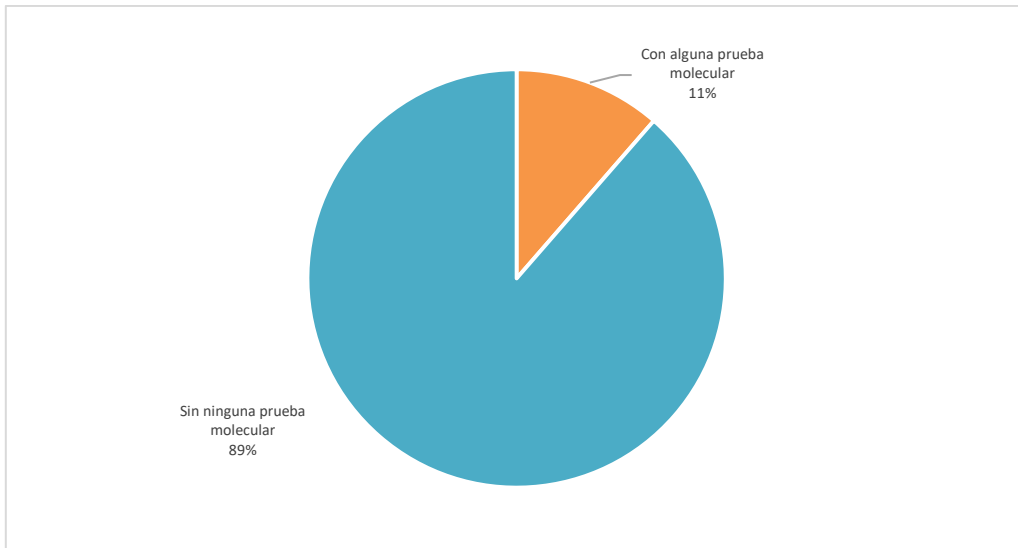


Gráfico 11. Porcentaje de pruebas genéticas realizadas en pacientes antes del estudio actual.

Durante el análisis de las genealogías de los pacientes evaluados, se ha observado que un 25% tienen familiares de primer grado con manifestaciones clínicas similares a las suyas. Este hallazgo sugiere la presencia de patrones hereditarios en las condiciones clínicas bajo estudio.

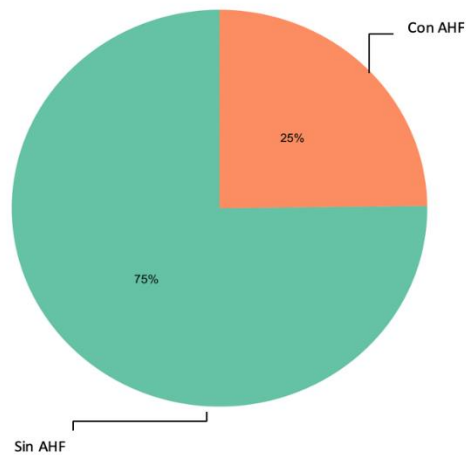


Gráfico 12. Antecedentes Heredofamiliares (AHF). De nuestro grupo de pacientes, que consta de un total de 141 individuos, se observa que 35 de ellos (25%) presentan características clínicas compartidas con familiares de primer grado.

10.1 Prueba de Isoelectroenfoque de Transferrina (IEFTf).

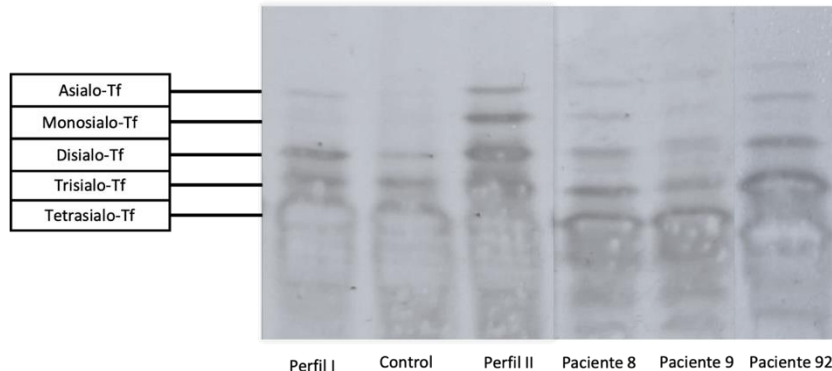
Se llevó a cabo el tamizaje mediante IEFTf en los 141 pacientes incluidos en este estudio, identificando tres perfiles anormales, lo que representa el 2% del total de la muestra.

Dentro del grupo de pacientes que presentaron un perfil anormal, se encuentra el caso del paciente 8, una mujer de 64 años que exhibió un perfil tipo II en el IEFTf. Su historial médico revela diagnósticos de cirrosis hepática criptogénica con hipertensión portal no hemorrágica, hipotiroidismo primario, deficiencia de proteína C y S, y atrofia cerebelar. Además, los antecedentes heredofamiliares indican el fallecimiento de un hermano a los 35 años debido a cirrosis hepática, sugiriendo una posible herencia autosómica recesiva para esta condición.

Además, la paciente 9, quien también exhibió un perfil tipo II en el IEFTf, presentaba en su historial clínico síntomas de ataxia por atrofia cerebelosa, debilidad muscular y fibrosis hepática. Tras evaluar a 7 de sus 8 hermanos, se identificó que 4 de ellos compartían características clínicas similares. Este hallazgo llevó a la realización de un IEFTf en los hermanos; los 4 que presentaron características clínicas similares al probando mostraron alteraciones en dicho estudio.

Finalmente, el paciente 92, un hombre de 20 años, presentó un perfil caracterizado por un notable aumento en la isoforma trisialo-Tf. Esta particularidad se reconoce como un indicador de variantes patogénicas en el gen *MAN1B1*, y se asocia con datos clínicos de discapacidad intelectual, laxitud articular y obesidad central datos clínicos presentes en el paciente.

Imagen 1. IEFTf de los pacientes 8 y 9 con perfil tipo II y el paciente 92 con un perfil específico con aumento de la glicoforma trisialo-Tf.



10.2 Análisis de Fenotipos: Software para cálculo de similitud fenotípica con genes de la vía de la N-glicosilación.

Se realizó un análisis de los fenotipos clásicos asociados con los distintos N-CDG. Para ello, se construyó una base de datos que recopilaba los fenotipos descritos para cada uno de estos trastornos genéticos. Utilizando métodos estadísticos, se determinó la moda de los datos clínicos de cada N-CDG, lo que permitió identificar los rasgos clínicos más comunes asociados con cada uno (fenotipos clásicos).

Posteriormente, se empleó la similitud de Jaccard como métrica para evaluar la similitud entre los perfiles de fenotipos clásicos de los diferentes N-CDG. Esta medida nos proporcionó una cuantificación de la similitud entre pares de N-CDG, se aplicó el algoritmo t-SNE para visualizar cómo se agrupaban los distintos N-CDG en un espacio bidimensional. Posteriormente, se representó en un gráfico de dispersión, donde cada punto reflejaba un N-CDG en función de sus fenotipos clásicos. Estos puntos se cotejaron con los fenotipos observados en 141 pacientes, lo que facilitó una evaluación exhaustiva de los perfiles fenotípicos de los pacientes con cada N-CDG.

La genética clínica tradicionalmente ha abordado muchas enfermedades a través del fenotipo clásico. Sin embargo, al realizar este análisis detallado, como se muestra en la gráfica, no encontramos ningún paciente que presente una correspondencia del 100% con el fenotipo clásico de algún N-CDG. En cambio, observamos una superposición

significativa entre los fenotipos de los pacientes y los fenotipos clásicos asociados con varios N-CDG.

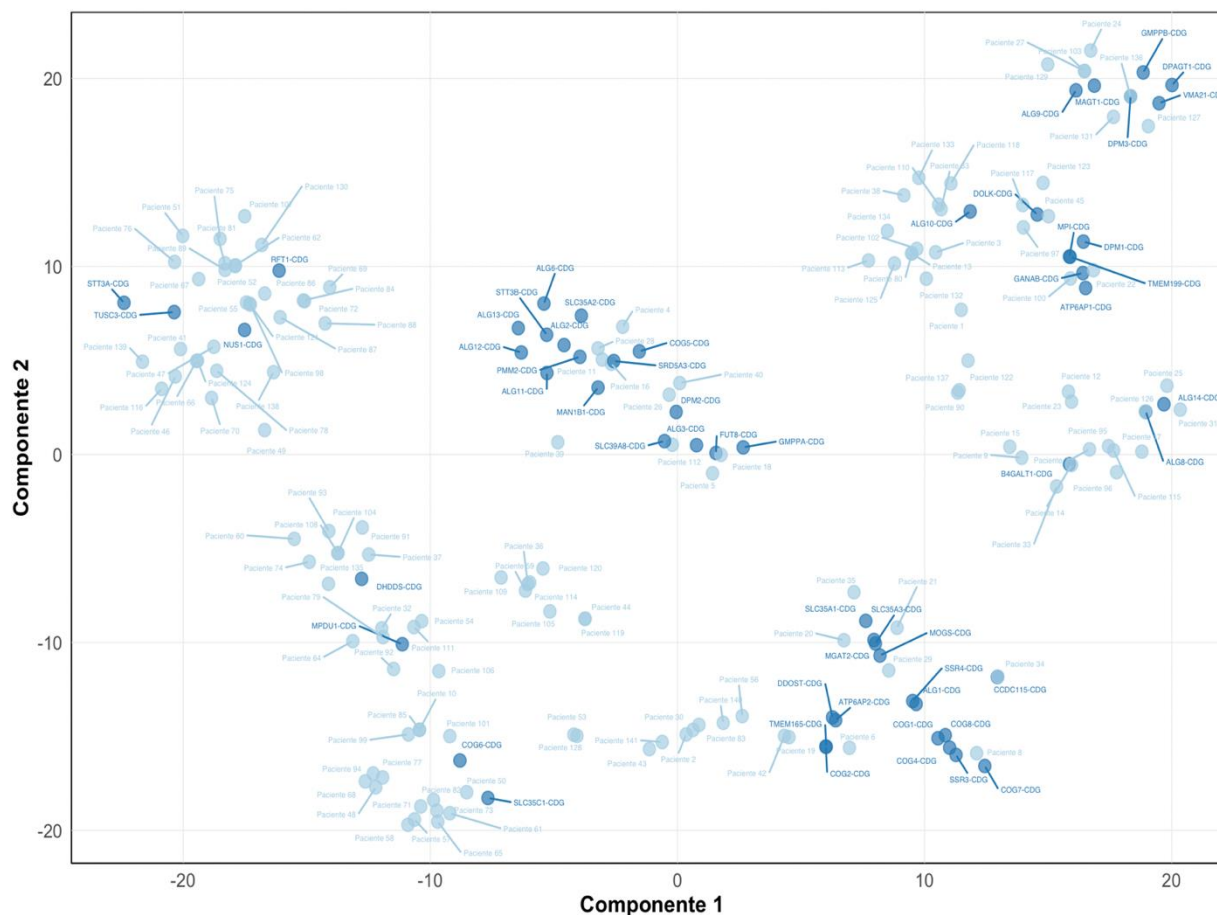


Gráfico 13. Gráfico de visualización t-SNE de la matriz de similitud entre fenotipos clásicos asociados con N-CDG. Los puntos en azul intenso representan los fenotipos clásicos de los N-CDG, mientras que los puntos en azul más tenue representan los fenotipos de los 141 pacientes evaluados. Se observa que varios pacientes presentan similitud con más de un N-CDG, pero ninguno muestra una correspondencia del 100% con un fenotipo clásico de N-CDG.

Esta situación plantea un desafío importante, ya que revela que los pacientes que vemos en la consulta no siempre se ajustan específicamente a las descripciones encontradas en la literatura médica. Es posible que estemos enfrentando fenotipos no descritos previamente, influenciados por las edades de los pacientes, datos clínicos adicionales no reportados en la literatura de N-CDG, o incluso por la manera en que describimos las manifestaciones clínicas, que a menudo pueden ser vagas y carecer de pruebas de

apoyo específicas. Esto puede generar discrepancias entre las evaluaciones clínicas de cada caso.

Para abordar este desafío, creamos un software utilizando la biblioteca Shiny en R. Esta herramienta interactiva no solo evalúa la similitud del fenotipo ingresado con el fenotipo clásico, sino también con cada uno de los fenotipos descritos para cada N-CDG. Esto nos permite comparar incluso con fenotipos menos comunes y obtener así una evaluación más exhaustiva de la similitud fenotípica.

Entre las ventajas clave de este software radica en la identificación del N-CDG con mayor similitud a los datos clínicos ingresados, lo que permite al usuario acceder directamente al artículo de referencia asociado. Además, facilita una evaluación visual de la distancia entre el fenotipo introducido y otros N-CDG, brindando información valiosa para la toma de decisiones sobre pruebas genéticas futuras o la examinación de genes particulares durante la realización de exomas.

Mediante la implementación de la aplicación, se introdujeron los datos clínicos correspondientes a los 141 pacientes descritos en el estudio. Como resultado de este proceso, se obtuvieron índices de Jaccard >0.6 en los siguientes pacientes.

Pacientes	SNC	Datos Clínicos	Índice Jaccard
Paciente 5	Hipotonía	Debilidad Muscular, Hipotiroidismo, Acalasia y Alacrimia	GMPPA-CDG 0.7
Paciente 8	Hipotonía, Atrofia cerebelosa	Hipotiroidismo, fibrosis Hepática, Osteoporosis	SRD5A3-CDG 0.7
Paciente 10	Convulsiones, DI	Dislipidemia, Plaquetopenia	NUS1-CDG 0.8
Paciente 20	DI, Hipotonía	Osteopenia, Acalasia, Alacrimia	GMPPA-CDG 0.67
Paciente 21	DI, Hipotonía	Osteopenia, Acalasia, Alacrimia, Manchas café con leche	GMPPA-CDG 0.67
Paciente 92	DI	Laxitud Articular, Obesidad Central	MAN1B1-CDG 0.67

Los pacientes 5, 20 y 21 exhibieron índices de Jaccard superiores a 0.67 para GMPPA-CDG. Este N-CDG, según la literatura, no se asocia con un perfil anormal en el IEFTf. Las pacientes 20 y 21 ya contaban con confirmación molecular de variantes patogénicas en el gen *GMPPA* antes de participar en el presente estudio (Benítez et al., 2018). La realización del IEFTf se incluyó para complementar la evaluación, ya que no se había realizado durante el proceso diagnóstico inicial.

El paciente 8 presentó un índice de Jaccard de 0.7 para SRD5A3-CDG, con resultados de IEFTf anormales. No podemos determinar si los pacientes previamente reportados en la literatura con SR5A3-CDG tienen alguna alteración en IEFTf, ya que no han sido evaluados mediante esta técnica. A pesar de este alto índice de Jaccard debido a un cuadro clínico altamente sugestivo, no hemos logrado establecer contacto con la paciente después de realizar el IEFTf, lo que impide la confirmación molecular.

En el caso del paciente 92, quien además presentó un perfil anormal en el IEFTf, manifestado por un aumento de la glicofoma trisialo-Tf, sugestivo de MAN1B1-CDG, se observó un índice de Jaccard de 0.67 para dicha entidad. Se resalta que la aplicación ha brindado utilidad en el diagnóstico, aunque se reconoce que la interpretación de los resultados debe ser cuidadosa debido a ciertas limitaciones.

Finalmente, en el caso probable de NUS1-CDG, se observó un índice de Jaccard de 0.8. Aunque se ha observado que el IEFTf es normal en estos casos, aún estamos a la espera del diagnóstico molecular para su confirmación.

Por lo tanto, identificamos a dos pacientes, el paciente 8 y el paciente 92, que mostraron un IEFTf anormal y un índice de Jaccard mayor a 0.6 para SRD5A3-CDG y MAN1B1-CDG respectivamente. Además, tuvimos un paciente, el paciente 9, que presentó únicamente anormalidades en el IEFTf. Asimismo, cuatro pacientes, los pacientes 5, 20, 21 y 10, sólo exhibieron un índice de Jaccard mayor a 0.6 para GMPPA-CDG y NUS1-CDG.

La falta de comunicación con pacientes incluidos en el estudio después de la realización de IEFTf planteó un desafío adicional. Aproximadamente el 7% de los pacientes participantes han fallecido, según lo informado por las madres o tutores

debido a su estado clínico. Además, desconocemos el estado clínico de los pacientes con los que aún no hemos establecido contacto, ya que no hay registros recientes en el expediente clínico.

10.3 Avances en el diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular se realizó en dos pacientes. La paciente 9, con una IEFTf anormal y un índice de Jaccard inferior a 0.6 para algún N-CDG, presentaba un cuadro clínico caracterizado por ataxia, debilidad muscular y fibrosis hepática. En su caso, se identificaron variantes patogénicas en el gen *ADCK3* (OMIM 606980) a través de un exoma clínico que fue posible gracias al financiamiento externo. Aunque el fenotipo clásico asociado con este gen se centra en la presencia de ataxia y debilidad muscular, los pacientes con variantes patogénicas en este gen también pueden experimentar disfagia, estrabismo y nistagmo. Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado ninguno con fibrosis hepática, a pesar de que se han documentado más de 60 casos (Lagier-Tourenne et al., 2008; Gerards et al., 2010; Horvath et al., 2012; Terracciano et al., 2012; Blumkin et al., 2014; Liu et al., 2014; Barca et al., 2016; Hikmat et al., 2016; Malgireddy et al., 2016; Chang et al., 2018; Galosi et al., 2019; Gómez et al., 2019; Hajjari et al., 2019; Shalata et al., 2019; Schirinzi et al., 2019; Sun et al., 2019; Jiao et al., 2020; Zhang et al., 2020; Amprosi et al., 2021; Cheng et al., 2021; Ashrafi et al., 2022).

Este gen codifica una proteína mitocondrial que forma parte de un complejo proteico de membrana en la cadena respiratoria, siendo esencial para la biosíntesis aeróbica del lípido activo redox ubiquinona, también conocido como coenzima Q10 (CoQ10). La literatura ha evidenciado mejoras en los síntomas con la suplementación de CoQ10 en pacientes que presentan variantes patogénicas en este gen (Liu et al., 2014). No obstante, las respuestas a la suplementación pueden ser variables. Por lo tanto, es importante que esta suplementación sea evaluada y monitoreada periódicamente por un neurólogo, a fin de ajustar el tratamiento según la evolución clínica.

Las investigaciones sobre el tratamiento en pacientes mayores de 20 años con mutaciones en este gen son escasas, y según la literatura, muchos de ellos no reciben tratamiento. Por ende, se requiere realizar más estudios y evaluaciones clínicas en este

grupo para determinar la efectividad. Actualmente, esta paciente está siendo evaluada periódicamente por el servicio de neurología, ajustando la dosis según lo consideren necesario.

En relación con el resultado del IEFTf anormal, se ha observado que las personas con enfermedad hepática tienen una probabilidad 4.6 veces mayor de obtener resultados anormales en la prueba IEFTf. Este descubrimiento, junto con la importancia de la proteína ADCK3 en la síntesis de coenzima Q10 (CoQ10), esencial para la transferencia eficiente de electrones en la cadena respiratoria oxidativa mitocondrial y la producción de trifosfato de adenosina (ATP), sugiere que la deficiencia de ADCK3 podría influir en la glicosilación. Dado que este proceso requiere ATP para el funcionamiento óptimo de las glicosiltransferasas, la implicación de la deficiencia de ADCK3 en la glicosilación es plausible. Sin embargo, aún no existen estudios que evalúen algunas otras enfermedades mitocondriales mediante IEFTf. Además, en la literatura se encuentra el reporte de dos pacientes que presentan variantes patogénicas en el gen *ADCK3* que fueron evaluados mediante IEFTf durante su integración diagnóstica; sin embargo, el resultado fue normal. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para llegar a conclusiones definitivas (Silver et al., 2021; Yang et al., 2021; Mantle et al., 2023).

En el caso del paciente 92, se observó un perfil anormal en el IEFTf, junto con un índice de Jaccard de 0.67 para MAN1B1-CDG (OMIM 614202). Su presentación clínica se caracteriza por hipotonía, discapacidad intelectual, hiperlaxitud articular con debilidad muscular y obesidad central. El gen asociado a esta condición pertenece a la vía de la N-glicosilación, codificando una alfa-1,2-manosidasa de clase I que convierte específicamente Man9GlcNAc en el isómero B de Man8GlcNAc. Además, se ha sugerido que MAN1B1, participa en el sistema ERAD (degradación asociada al retículo endoplásmico) de mamíferos, operando dentro de un módulo de control de calidad en el Golgi, posiblemente como un sistema de respaldo para la monitorización de ERAD (Rafiq et al., 2011; Rymen et al., 2013; Van Scherpenzeel et al., 2014; Hoffjan et al., 2015; Okamoto et al., 2021; Sakhi et al., 2021; Zhalsanova et al., 2022).

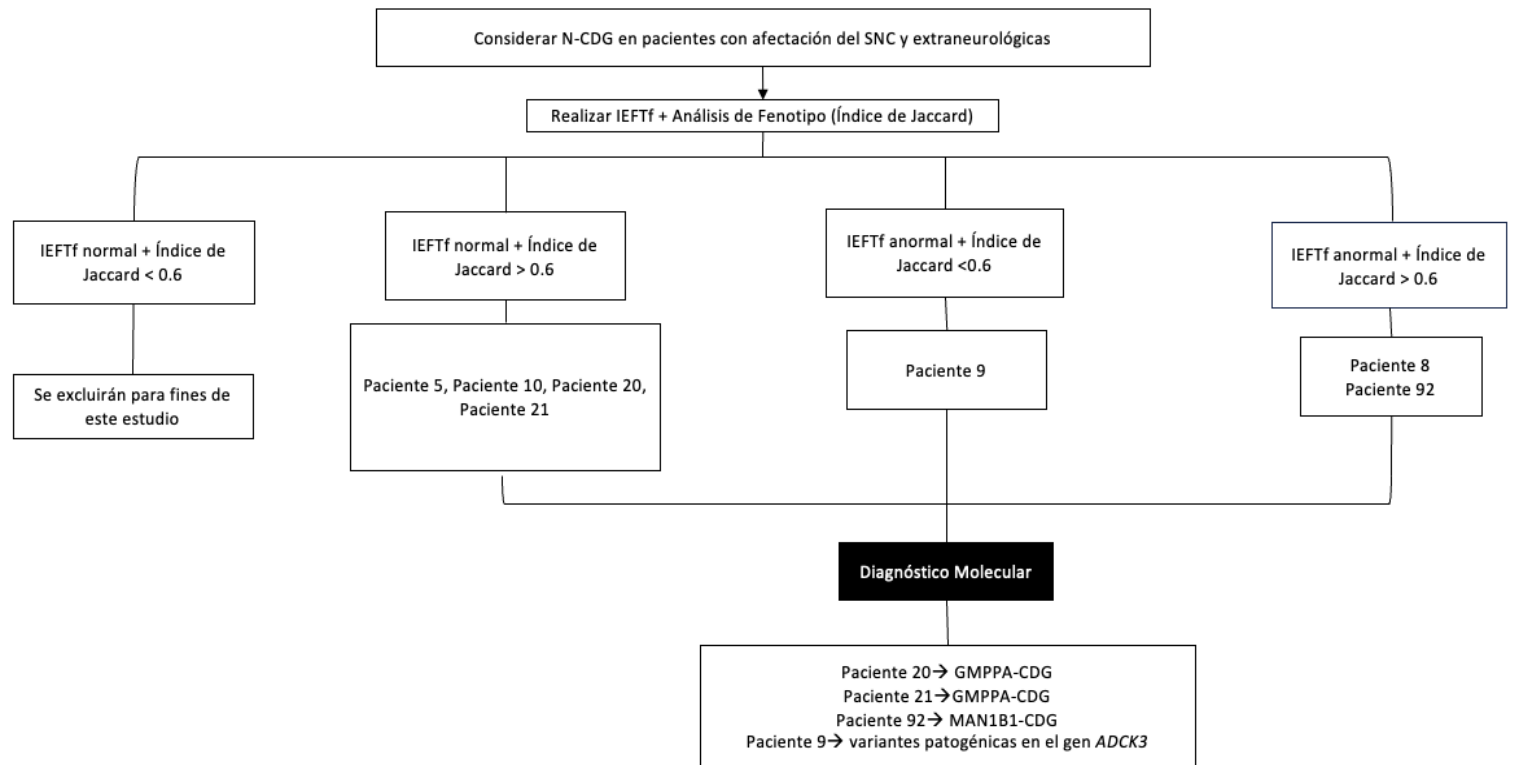
Aunque el paciente no presentaba todas las características fenotípicas clásicas

asociadas con este gen, como alteraciones en la coagulación, microcefalia, talla baja y estrabismo, la prueba bioquímica fue altamente indicativa de su afectación.

La prueba bioquímica, IEFTf, reveló un aumento en la isoforma trisialo-Tf, lo cual es coherente con la deficiencia de MAN1B1. Se sabe que esta deficiencia conduce a la acumulación de glicanos anormales, principalmente glicanos híbridos con una alta manosilación, algunos de los cuales están monosialilados. Esto se debe directamente a la incapacidad de MAN1B1 para procesar correctamente los glicanos. Además, se ha observado una alteración en la morfología del Golgi y la desregulación del pH, en las células de pacientes con MAN1B1-CDG, lo cual podría contribuir a la acumulación y al aumento de la isoforma trisialo. Los eventos de glicosilación, como la sialilación, son sensibles a cambios en el pH del Golgi, lo que sugiere que esta alteración podría afectar la síntesis de glicanos. Estos hallazgos indican una interacción compleja entre la actividad enzimática defectuosa de MAN1B1 y los procesos metabólicos celulares, lo que resulta en cambios significativos en la composición de los glicanos en los pacientes con MAN1B1-CDG (Iannotti et al., 2014; Saldova et al., 2015).

A pesar de haber logrado establecer el diagnóstico molecular en pacientes con IEFTf anormal y/o similitud fenotípica >0.6 , aún hay un largo camino por recorrer. Continuaremos nuestros esfuerzos para comunicarnos con aquellos pacientes con los que perdimos contacto después de la primera toma de muestra para realizar el IEFTf, con el fin de llevar a cabo pruebas moleculares y llegar a un diagnóstico definitivo.

Clasificación por grupos de pacientes que presentan un IEEFTf anormal y/o una similitud fenotípica mayor a 0.6, seleccionados para realizar exoma completo.



Para llegar al diagnóstico molecular, se obtuvieron recursos de otros centros, e incluso se consultaron laboratorios externos al país. En el caso de los pacientes 20 y 21, ya se disponía del diagnóstico molecular antes del inicio del presente estudio.

11.- DISCUSIÓN

El paradigma tradicional de "un gen, una proteína, una enfermedad" ha sido fundamental en la comprensión y el abordaje de las enfermedades metabólicas hereditarias. Sin embargo, la realidad es mucho más compleja, especialmente en este campo. Se reconoce ampliamente la importancia del diagnóstico temprano de estas enfermedades, ya que permite iniciar el tratamiento de manera oportuna, prevenir daños irreversibles y mejorar la calidad de vida del paciente (Guerrero et al., 2018).

A pesar de los avances significativos en el diagnóstico de estas enfermedades, especialmente en niños, con medidas como el tamizaje neonatal, en países como México, la implementación de estas prácticas ha enfrentado desafíos históricos. En México, aunque se emitió la primera normativa para el tamizaje neonatal en 1988, inicialmente se centraba principalmente en la detección de cuatro enfermedades. Fue en 2014 cuando se emitió una nueva normativa que amplió el alcance del tamizaje para incluir la detección de más errores innatos del metabolismo, entre otros trastornos, aumentando la lista a 67 en el tamiz ampliado (Ferreira et al., 2023). Aunque este número ha crecido, seguimos enfrentando grandes retos considerando las más de 1450 enfermedades metabólicas que existen en la actualidad (Ferreira et al., 2021)

Este panorama genera que un porcentaje significativo de pacientes con estas enfermedades sean diagnosticados después de los 16 años (36-50%), lo que sugiere que puede haber muchos adultos con enfermedades metabólicas hereditarias sin diagnosticar. Sin embargo, ¿cómo es posible que aún no se diagnostiquen enfermedades que ya han sido identificadas? Aquí es donde la genética juega un papel crucial, ya que estas enfermedades pueden presentar una amplia gama de fenotipos, desde muy graves hasta muy sutiles, debido a que las variantes patogénicas son mayormente de tipo hipomórfico. La función de la proteína puede variar significativamente, y esto, sumado a los modificadores genéticos y ambientales, puede resultar en una diversidad de cuadros clínicos en cada paciente.

Cuando analizamos los trastornos de la N-glicosilación desde esta perspectiva, nos encontramos con un panorama desafiante. La falta de una prueba obligatoria como tamizaje, como la prueba de IEFTf, significa que su realización puede variar según las condiciones socioculturales de cada país. Como resultado, aproximadamente sólo la mitad de los pacientes con N-CDG se han sometido a esta prueba diagnóstica inicial, lo que genera una falta de datos suficientes para evaluar su eficacia en diferentes etapas del desarrollo del individuo. No obstante, es crucial contar con una prueba accesible y económica, especialmente en países como México, donde los costos de las pruebas moleculares pueden representar un obstáculo significativo para el diagnóstico preciso de estas enfermedades.

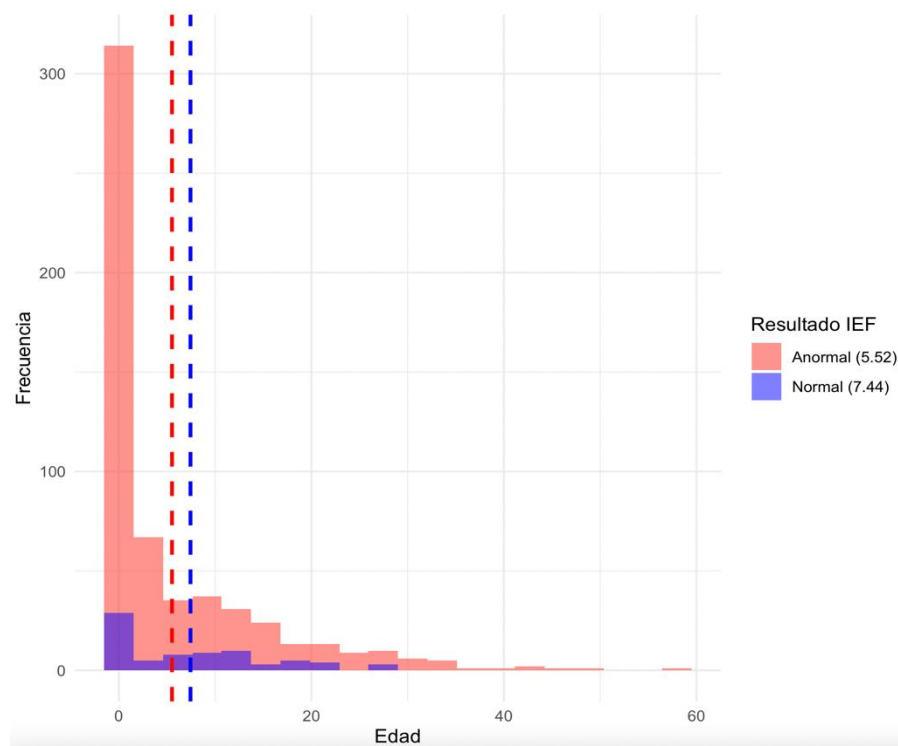
Esta prueba, IEFTf, validada para detectar CDG, permite diferenciar entre perfiles de tipo I y tipo II, causados por defectos en la vía de N-glicosilación. Sin embargo, debemos tener en cuenta que, en algunos casos de CDG, el IEFTf puede arrojar resultados normales e incluso normalizarse durante la edad adulta (Tahata et al., 2019).

La normalización de los perfiles de IEFTf en casos como el SLC35A2-CDG ilustra este fenómeno. Este gen, situado en el cromosoma X, es esencial ya que codifica el único transportador de UDP-galactosa conocido en el Golgi. Observaciones detalladas revelan que los perfiles de IEFTf pueden volver a la normalidad en individuos masculinos con cariotipo 46 XY, con mosaicismos somáticos, así como en mujeres. Este patrón sugiere la importancia de mantener un alelo funcional de SLC35A2 para la supervivencia, lo que plantea la hipótesis de que la normalización de los perfiles de IEFTf puede resultar de la selección positiva del alelo no mutado durante la infancia (Ng et al., 2013; Kodříková et al., 2023).

Sin embargo, esta explicación podría no ser aplicable a todos los N-CDG. Por ejemplo, en el caso de los pacientes con PMM2-CDG, una condición con herencia autosómica recesiva, la normalización del perfil IEFTf podría atribuirse a una adaptación a las anomalías metabólicas, sugiriendo también esta relación de mejora con respecto a la edad del paciente (Dupre et al., 2001).

Al realizar el análisis de los casos publicados de N-CDG, la prueba t de Welch revela una diferencia significativa en las edades entre los casos descritos con IEFTf anormales

y normales ($t = -1.9872$, $df = 103.33$, $p\text{-value} = 0.04955$), indicando que los promedios de edad son estadísticamente diferentes. A pesar de esto, la magnitud de la diferencia es relativamente pequeña, con un intervalo de confianza del 95% para la diferencia en medias que va desde aproximadamente -3.84 a -0.00 años. Esto sugiere que los pacientes con IEFTf normal tienden a ser mayores de edad en comparación con aquellos con IEFTf anormal.



Gráfica 14. Resultados del análisis de la diferencia de edades entre el grupo de datos anormales y el grupo de datos normales. La prueba t de Welch muestra una diferencia significativa en las edades ($t = -1.9872$, $df = 103.33$, $p\text{-value} = 0.04955$), indicando que los promedios de edad son estadísticamente diferentes.

Por lo tanto, realizar un tamizaje exclusivamente mediante IEFTf puede resultar insuficiente para alcanzar un diagnóstico preciso de N-CDG, especialmente en pacientes adultos. Por esta razón, llevamos a cabo un análisis exhaustivo del fenotipo de cada paciente, lo que nos permitió investigar esta causa incluso en aquellos con resultados normales en IEFTf. Nuestros hallazgos revelaron posibles candidatos a N-CDG, como GMPPA-CDG, en tres pacientes, con índices de Jaccard de 0.67, 0.67 y 0.7. En dos de estos pacientes, se confirmaron molecularmente variantes patogénicas

en el gen GMPPA antes de iniciar el presente estudio . Esta estrategia se implementó para complementar la evaluación con IEFTf, la cual no se realizó durante el proceso diagnóstico inicial (Benítez et al., 2018).

La paciente restante, una mujer de 30 años, presenta un cuadro clínico altamente sugestivo de GMPPA-CDG, con un IEFTf normal, sin embargo, aún no hemos podido establecer comunicación con ella, por lo que la prueba molecular se reserva a la espera de poder contactarla.

Se identificó también un paciente con un índice de Jaccard de 0.7 para SRD5A3-CDG, cuyos resultados de IEFTf fueron anormales. A pesar de este alto índice de Jaccard debido a un cuadro clínico altamente sugestivo, no hemos logrado establecer contacto con la paciente después de realizar el IEFTf, lo que impide la confirmación molecular.

En el caso probable de NUS1-CDG, se observó un índice de Jaccard de 0.8. Aunque se ha observado que el IEFTf es normal en estos casos, aún estamos a la espera del diagnóstico molecular para su confirmación.

Además, hemos identificado un caso de MAN1B1-CDG, con un índice de Jaccard de 0.67, y un IEFTf anormal que muestra un aumento en la glicofoma trisialo-Tf. Este diagnóstico se confirmó mediante exoma, donde se encontraron variantes patogénicas en dicho gen.

Los casos reportados con MAN1B1-CDG muestran una variedad de síntomas, algunos de los cuales pueden manifestarse desde el embarazo, como una percepción reducida de los movimientos fetales. Al nacer, se observa hipotonía, y con el tiempo se evidencia retraso psicomotor, hipermovilidad articular y laxitud en la piel. Entre los 8 meses y los 5 años, se ha observado el inicio de epilepsias. A los 3.5 - 5 años de edad, se aprecia un aumento de peso con obesidad central, y para los 5 años de edad la mayoría de los pacientes han sido diagnosticados con discapacidad intelectual. Además, se han registrado casos en los que los pacientes presentan agresividad y anomalías en el comportamiento.

En comparación con estos casos, la madre del paciente refiere haber percibido una disminución en los movimientos fetales durante el embarazo. Durante la infancia, el

paciente mostró retraso psicomotor, y a los 4 años comenzó a experimentar un aumento de peso con obesidad central. Posteriormente, a la edad de 12 años, el paciente fue diagnosticado con linfoma de Hodgkin, lo cual contrasta con los datos previamente reportados. El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna con una distribución bimodal, afectando principalmente a personas entre 20 y 40 años, con otro pico de incidencia en personas mayores de 55 años. Además, afecta más a hombres que a mujeres, especialmente en la población pediátrica. Aunque se sabe que las células cancerosas pueden mostrar alteraciones en la glicosilación, generando glicanos incompletos o trancos y un aumento en las ramificaciones, así como un mayor contenido de ácido siálico, hasta el momento el cáncer no ha sido considerado dentro de los datos clínicos característicos de MAN1B1-CDG.

Finalmente, en el caso de la paciente 9, cuyo perfil era de tipo II, y se obtuvo un índice de Jaccard <0.6 no se encontraron variantes patogénicas en los genes asociados con la vía de la N-glicosilación. En su lugar, se identificaron variantes patogénicas en el gen *ADCK3*.

Al examinar la literatura sobre casos de variantes patogénicas en *ADCK3* previamente reportados, buscamos determinar si algunos de ellos se habían sometido a un tamizaje mediante IEFTf. Descubrimos que en dos pacientes previamente documentados se había realizado IEFTf con resultados normales (Galosi et al., 2019; Terracciano et al., 2012). Estos pacientes, de 6 y 13 años respectivamente, presentaban principalmente síntomas de ataxia cerebelosa, sin evidencia de afectación en otros órganos o sistemas, como el hígado. Sin embargo, en el caso de la paciente de nuestro estudio, se observó la presencia de fibrosis hepática.

Es importante tener en cuenta que muchas enfermedades hepáticas pueden influir en el resultado del IEFTf debido a la relevancia del hígado como sitio principal de síntesis y actividad fisiológica de la transferrina (Tf). La presencia de glicosilación anormal es un fenómeno bien conocido en pacientes con enfermedades hepáticas, como la enfermedad hepática alcohólica, hepatitis B y C crónica, y esteatohepatitis no alcohólica, entre otras.

Sin embargo, la afectación hepática también es un dato clínico común en muchos N-CDG, incluyendo PMM2-CDG, ALG6-CDG, GMPPB-CDG, DHDDS-CDG, MAN1B1-CDG, MPI-CDG, ALG1-CDG, STT3B, DOLK-CDG, DPAGT1-CDG, ALG13-CDG, ALG2-CDG, ALG12-CDG, ALG8-CDG, SSR4-CDG, MOGS-CDG, GANAB-CDG, COG4-CDG, COG5-CDG, COG6-CDG, COG7-CDG, COG8-CDG, TMEM165-CDG, CCDC115-CDG, ATP6AP2-CDG, B4GALT1-CDG, SLC39A8-CDG, SLC35A2-CDG, RFT1-CDG, ALG3-CDG, VMA21-CDG y SLC35C1-CDG. Por lo tanto, no debería considerarse una contraindicación evitar la realización de este estudio IEFTf debido a la afectación hepática (Starosta et al.,2021).

Por esta razón, proponemos un enfoque integral que combine el IEFTf con un análisis exhaustivo del fenotipo. Este enfoque se vuelve aún más relevante al enriquecer el análisis con los nuevos casos documentados en la literatura.

Aunque este enfoque nos permitió llegar a una presunta etiología, la falta de comunicación con los pacientes después del IEFTf planteó un desafío adicional. Aproximadamente el 7% de los participantes han fallecido, según lo informado por sus madres o tutores debido a su estado clínico. Además, desconocemos el estado clínico de los pacientes con los que aún no hemos establecido contacto, ya que no hay registros recientes en el expediente clínico. Esto subraya la complejidad de estas entidades multisistémicas, destacando la necesidad de seguir centrando esfuerzos en el diagnóstico de pacientes adultos con enfermedades genéticas.

La continuidad del tamizaje mediante IEFTf puede proporcionar información valiosa de esta prueba en estos trastornos metabólicos hereditarios, lo cual es especialmente crucial en lugares con recursos limitados como México. A pesar de la disminución en los costos y la mejora en la accesibilidad de las pruebas moleculares, es fundamental disponer de opciones de tamizaje para lograr un diagnóstico temprano en poblaciones extensas. La combinación de IEFTf y análisis fenotípico podría ayudar a una detección temprana de estas enfermedades, mientras que la colaboración interdisciplinaria resulta indispensable dada la naturaleza multisistémica de estas afecciones.

La integración de datos clínicos nos permite anticipar el pronóstico y mitigar complicaciones, lo que impacta positivamente en la calidad de vida del paciente.

Nuestro estudio subraya la importancia tanto del diagnóstico genético como de una evaluación clínica precisa, además de destacar la colaboración con diversos especialistas. Al trabajar de manera colaborativa, podemos ofrecer una atención clínica más efectiva y personalizada, así como opciones terapéuticas específicas con un impacto positivo en la salud del paciente. Esta sinergia entre el tamizaje bioquímico, la descripción detallada del cuadro clínico, el diagnóstico molecular y la colaboración interdisciplinaria es esencial para abordar eficazmente estas enfermedades y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

12.- CONCLUSIONES

En conclusión, el estudio de las enfermedades metabólicas hereditarias representa un desafío significativo en el campo de la medicina contemporánea. La complejidad fenotípica y genotípica de estas enfermedades, junto con los desafíos en la implementación de medidas de detección temprana, subrayan la necesidad de una aproximación integral y colaborativa para su diagnóstico y manejo efectivos.

Los hallazgos de este estudio resaltan la importancia de considerar múltiples enfoques en el diagnóstico de desórdenes congénitos de la N-glicosilación (N-CDG), especialmente en pacientes adultos. Aunque el IEFTf es una herramienta valiosa, su capacidad para detectar todos los casos de N-CDG es limitada, como se observó en varios pacientes con perfiles normales en IEFTf pero con alta similitud fenotípica con N-CDG según nuestro análisis.

No obstante, este estudio de tamizaje nos ayudó a diagnosticar a un paciente adulto con afectación del SNC y manifestaciones extraneurológicas de etiología desconocida, destacando su valor clínico.

La implementación del adicional del software ha sido fundamental para detectar pacientes con N-CDG o probable N-CDG, sin embargo, este enfoque presenta limitaciones significativas, principalmente debido a la ambigüedad en la descripción clínica presente en la literatura, la falta de consenso en la denominación de las alteraciones clínicas, además de no realizarse una evaluación exhaustiva de los sistemas que podrían estar afectados, generando lagunas en la descripción clínica. Muchos informes se centran únicamente en la descripción de la mutación encontrada, descuidando la importancia de una descripción clínica completa. Por ejemplo, en casos como ALG14-CDG, ALG2-CDG y DPAGT1-CDG, categorizados como síndromes miasténicos congénitos, los datos clínicos a menudo se limitan a las alteraciones del SNC y muscular, sin considerar la evaluación de otros sistemas. A medida que los médicos sean más precisos en sus informes clínicos, podremos utilizar esta herramienta como una predictora más confiable. Actualmente, su utilización podría basarse en la búsqueda minuciosa de variantes genéticas en genes propuestos para un mejor análisis

de datos.

Es esencial reconocer que los CDG que afectan la N-glicosilación no son las únicas entidades genéticas que pueden generar manifestaciones multisistémicas. Muchas otras condiciones genéticas pueden compartir características clínicas, lo que representa una de las principales limitaciones de nuestra herramienta informática propuesta, ya que no puede comparar el fenotipo del paciente con todas las posibles entidades genéticas. Sin embargo, el desarrollo de estas herramientas requirió la codificación de casos descritos hasta la fecha (enero 2024) de N-CDG, lo que nos permitió identificar fenotipos similares que serían difíciles de encontrar mediante una revisión manual o simplemente comparando el fenotipo clásico de un N-CDG. Esto destaca la importancia de recopilar datos clínicos exhaustivos y aumentar la cantidad de casos en nuestra base de datos para mejorar la forma en que buscamos coincidencias entre el cuadro clínico de un paciente y lo reportado en la literatura, especialmente en situaciones donde las manifestaciones clínicas atípicas podrían conducir a pasar por alto el posible diagnóstico de un desorden congénito de la N-glicosilación (N-CDG).

A pesar de estas limitaciones, este enfoque nos ha permitido proponer posibles etiologías en este grupo de pacientes. Sin embargo, nos enfrentamos al obstáculo de no poder establecer comunicación con algunos de ellos, lo que nos deja desconociendo su situación clínica actual y sin realizar el diagnóstico molecular. Esta situación es preocupante, ya que hasta ahora se ha confirmado el fallecimiento del 7% de los pacientes incluidos en el presente estudio. Estos aspectos subrayan la complejidad inherente de estas enfermedades multisistémicas y enfatizan la necesidad continua de esfuerzos para mejorar tanto el diagnóstico como el manejo clínico.

Este estudio destaca la importancia de una aproximación integral en el diagnóstico de N-CDG, que combine la prueba bioquímica de IEFTf con análisis fenotípicos detallados y pruebas moleculares. Este enfoque tiene el potencial de mejorar la identificación de pacientes con N-CDG y, en última instancia, de contribuir a una mejor calidad de vida para los afectados. No obstante, se necesitan más investigaciones y colaboraciones interdisciplinarias para abordar los desafíos persistentes en el diagnóstico de estas enfermedades genéticas.

A pesar de los desafíos inherentes, como la limitación de recursos para realizar estudios moleculares, nuestro trabajo permitió alcanzar un diagnóstico genético preciso en un subgrupo de pacientes.

Si bien alcanzar el diagnóstico es nuestro principal objetivo, es fundamental reconocer que aún queda mucho por hacer una vez que se ha logrado. Esto implica revisiones exhaustivas con otros especialistas para anticipar o identificar más condiciones clínicas, revisar la literatura existente sobre manejo y tratamiento, y ajustarnos a sus recomendaciones. También es crucial proporcionar asesoramiento genético claro y preciso, así como conocer el pronóstico de las entidades identificadas. Este compromiso con un equipo multidisciplinario es esencial para avanzar en el campo de las enfermedades genéticas y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

13. PERSPECTIVAS

Más del 80% de los N-CDG se asocian con afectaciones del SNC, involucrando a más de 57 genes asociados a un fenotipo clínico. Ante este amplio espectro genético, incluso en presencia de un IEFTf anormal, se requieren estudios moleculares para determinar la causa subyacente. Además, dado que aproximadamente el 40% de las enfermedades genéticas catalogadas en Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) afectan al SNC, se amplía aún más el número de genes candidatos relacionados con enfermedades neurológicas. El Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG) recomienda el exoma completo como estudio prioritario para estos trastornos neurológicos (Manickam et al., 2021). Por ende, se espera realizar este análisis, focalizando los esfuerzos en lograr un diagnóstico etiológico definitivo en este grupo de pacientes

ANEXO 1. Listado de manifestaciones clínicas de pacientes seleccionados.

N°	Edad (años)	Género	Alt. musculares	Alt. endocrinológicas	Evento de Trombosis	Evento de hemorragia	Alt. hematológicas	Alt. inmunológicas	Alt. gastrointestinales	Alt. óseas	Alt. renales	Malformaciones congénitas	Alt. dermarológicas	Perfil de IEFIT
1	36	F	NO	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	Osteopenia	NO	NO	NO	normal
2	23	M	NO	Hipoparatiroidismo, dislipidemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Nefropatía por reflujo / Proteinuria en estudio	Catarata congénita bialteral	NO	normal
3	23	2M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Quistes renales	NO	NO	normal
4	22	F	NO	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
5	30	F	Debilidad Muscular	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Acalasia y alacrimia	NO	normal
6	25	F	NO	Dislipidemia	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	Hipoacusia bilateral congénita/Otoesclerosis / Sordera profunda	NO	normal
7	27	F	NO	Hipoglucemias, Lipodistrofia	NO	NO	NO	NO	NO	Osteopenia	NO	NO	NO	normal
8	64	F	NO	Hipotiroidismo	SI	SI	NO	NO	Cirrosis hepática	Osteoporosis	NO	NO	NO	perfil tipo II
9	62	F	NO	NO	NO	NO	NO	Infecciones recurrentes	Fibrosis hepática	NO	NO	NO	NO	perfil tipo II
10	29	F	NO	Dislipidemia, Hipotiroidismo	SI	NO	Plaquetopenia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
11	21	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Gastroparesia	NO	NO	NO	NO	normal
12	32	F	NO	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
13	62	F	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Atresia anal/fistula rectovaginal	NO	normal
14	23	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Doble sistema colector renal, nefromegalia derecha	queratocono	NO	normal
15	43	F	NO	Hipotiroidismo	NO	SI	NO	NO	NO	NO	Enfermedad renal crónica	NO	NO	normal
16	22	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Síndrome nefrótico	NO	NO	normal
17	38	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Osteopenia	NO	NO	NO	normal
18	30	M	NO	Hipotiroidismo Diabetes Mellitus	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	CIV	NO	normal
19	24	F	NO	Hipogonadismo	NO	SI	NO	NO	NO	Osteoporosis	Reflujo vesicoureteral	PCA	NO	normal
20	51	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Osteopenia	NO	Acalasia y alacrimia	NO	normal
21	32	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Osteopenia	NO	Acalasia y alacrimia	NO	normal
22	22	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	quiste renal	Prolapso de valvula mitral	NO	normal
23	30	F	NO	Hipogonadismo, Obesidad	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
24	34	F	NO	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
25	43	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal

N°	Edad (años)	Género	Alt. musculares	Alt. endocrinológicas	Evento de Trombosis	Evento de hemorragia	Alt. hematológicas	Alt. inmunológicas	Alt. gastrointestinales	Alt. óseas	Alt. renales	Malformaciones congénitas	Alt. dermarológicas	Perfil de IEF Tf
26	27	F	Debilidad Muscular	Enfermedad de cushing	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
27	32	M	NO	Hiperaldosteronismo, Obesidad	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
28	20	F	NO	Resistencia a la insulina, obesidad	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
29	27	F	Debilidad Muscular	hipoglucemia	NO	SI	trombocitopenia	Infecciones recurrentes	NO	NO	NO	NO	NO	normal
30	22	M	NO	Sobrepeso	NO	NO	NO	NO	Diarrea crónica	NO	Ectasia pielocalicial derecha secundaria a litiasis	NO	NO	normal
31	24	M	Miopatía	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
32	36	F	Debilidad Muscular	NO	SI	SI	trombocitopenia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
33	19	F	Polineuropatía simétrica mixta axonal	NO	NO	NO	NO	Infecciones recurrentes	NO	Osteopenia	NO	NO	NO	normal
34	67	F	Polineuropatía axonal	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Enfermedad renal crónica terminal Etiología Desconocida	Estrabismo	NO	normal
35	66	M	NO	Dislipidemia	NO	NO	NO	NO	gastropatía atrofica	NO	NO	NO	NO	normal
36	59	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Aorta Bivalva	NO	normal
37	62	M	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
38	67	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
39	55	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
40	18	M	Debilidad Muscular	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
41	18	M	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
42	19	M	NO	Obesidad, Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja proporcionada, microcefalia	NO	Estrabismo, criptorquidea	Acatosis	normal
43	18	F	NO	Obesidad	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis	NO	Estrabismo	NO	normal
44	20	F	NO	Hipogonadismo hipogonadotrófico	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Malformacion genitourinarias	NO	normal
45	35	F	Debilidad Muscular, Subluxaciones	Hipertiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
46	32	M	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal

N°	Edad (años)	Género	Alt. musculares	Alt. endocrinológicas	Evento de Trombosis	Evento de hemorragia	Alt. hematológicas	Alt. inmunológicas	Alt. gastrointestinales	Alt. óseas	Alt. renales	Malformaciones congénitas	Alt. dermarológicas	Perfil de IEF7f
47	18	M	Miopatía	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Dismorfias faciales	NO	normal
48	24	M	NO	Hipotiroidismo, Hipogonadismo	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja	NO	NO	NO	normal
49	18	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Dismorfias faciales	Hiperpigmentacion	normal
50	21	F	NO	NO	NO	NO	NO	infecciones repeticion VU	NO	Hipercifosis toracica, Hiperlordosis	NO	NO	NO	normal
51	22	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis	NO	Dismorfias faciales	NO	normal
52	30	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja, cifoescoliosis	NO	NO	NO	normal
53	18	M	Hipotrofia de las extremidades inferiores	NO	NO	NO	NO	NO	NO	cifosis cervical, hiperlordosis lumbar	NO	Estrabismo	Mancha Hiperpigmentada en Torax	normal
54	19	F	Neuropatía periférica	NO	NO	NO	NO	Infecciones de vias respiratorias repeticion	NO	NO	NO	NO	NO	normal
55	18	M	NO	NO	NO	NO	Trombocitopenia	NO	NO	NO	NO	NO	Manchas hipocromicas	normal
56	19	M	NO	NO	NO	NO	NO	Infecciones de Vu repeticion	NO	levoescoliosis torcica	NO	Miopia	NO	normal
57	18	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis levoconvexa	NO	Miopia	NO	normal
58	18	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Edad Osea retrasada	NO	Estrabismo	NO	normal
59	18	M	Espasticidad	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis	NO	Pie equinovaro	NO	normal
60	30	M	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
61	19	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja	NO	Hipoacusia	NO	normal
62	22	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Hemivertebras	NO	Dismorfias Faciales	NO	normal
63	31	F	Neuropatía periférica, Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
64	22	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla alta desproporcionada	NO	NO	NO	normal
65	18	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja	NO	Microtia	NO	normal
66	18	M	Luxaciones	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
67	18	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Microcefalia	NO	NO	NO	normal

N°	Edad (años)	Género	Alt. musculares	Alt. endocrinológicas	Evento de Trombosis	Evento de hemorragia	Alt. hematológicas	Alt. inmunológicas	Alt. gastrointestinales	Alt. óseas	Alt. renales	Malformaciones congénitas	Alt. dermatológicas	Perfil de IEFTf
68	22	M	NO	Obesidad morbida	NO	NO	NO	NO	NO	escoliosis levoconvexa	NO	NO	NO	normal
69	18	M	NO	TG	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
70	21	F	Debilidad muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
71	19	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis	NO	PCA	NO	normal
72	18	F	NO	Dislipidemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
73	20	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	escoliosis	NO	Hipoacusia bilateral	NO	normal
74	22	F	Debilidad muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
75	18	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis detrotoracica,pectus excavatum	NO	NO	NO	normal
76	16	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis	NO	NO	NO	normal
77	36	F	NO	Hipogonadismo hipogonadotrofico, hipotiroidismo subclinico	NO	NO	NO	NO	NO	displasia de cadera	NO	NO	NO	normal
78	31	F	Debilidad muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
79	18	F	Debilidad muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Ptosis palpebral	NO	normal
80	52	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Disfagia	NO	NO	NO	NO	normal
81	31	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja, acortamiento de manos	NO	NO	NO	normal
82	27	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Escoliosis lumbar, talla baja	NO	Hipoacusia bilateral por malformacion de cadena oscicular	NO	normal
83	51	M	NO	Dislipidemia	NO	NO	Trombocitopenia	NO	Pancreatitis	NO	NO	NO	NO	normal
84	34	F	NO	Dislipidemia, Hipopituitarismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
85	35	F	NO	Hiperandrogenismo	Trombosis	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
86	41	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Insuficiencia mitral	NO	normal
87	27	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Enfermedad Renal Crónica	NO	NO	normal
88	51	F	NO	Hiotiroidismo, glucosa en ayuno alterada	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal

N°	Edad (años)	Género	Alt. musculares	Alt. endocrinológicas	Evento de Trombosis	Evento de hemorragia	Alt. hematológicas	Alt. inmunológicas	Alt. gastrointestinales	Alt. óseas	Alt. renales	Malformaciones congénitas	Alt. dermatológicas	Perfil de IEFTF
89	23	2	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Luxacion de cadera	NO	NO	NO	normal
90	23	2	NO	Deficiencia de hormona de crecimiento	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Monoreno	PCA	NO	normal
91	33	2	Debilidad muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
92	20	2	Hiperlaxitud	Obesidad central	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Trisialo-Tf aumentada
93	19	1	Debilidad muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
94	79	1	NO	HAS	NO	NO	NO	NO	NO	Osteoporosis	NO	NO	NO	normal
95	43	1	Distrofia muscular	sobrepeso, hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
96	38	1	Distrofia muscular	NO	NO	NO	Anemia microcítica	NO	NO	NO	NO	NO	Rosasea, alopecia	normal
97	35	1	Distrofia muscular	NO	NO	NO	Anemia microcítica	NO	NO	NO	NO	NO	Rosasea, alopecia	normal
98	20	2	NO	NO	NO	NO	NO	Neumonias de repetición	NO	NO	NO	NO	NO	normal
99	19	2	NO	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	Obstrucción Intestinal	NO	NO	NO	NO	normal
100	26	1	NO	NO	NO	NO	Anemia microcítica	NO	Perforación Intestinal	NO	NO	NO	NO	normal
101	17	2	NO	Obesidad	NO	NO	NO	Infecciones recurrentes	NO	NO	NO	NO	NO	normal
102	27	2	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Oftálmicas	NO	normal
103	26	1	NO	Obesidad, Hipotiroidismo, Dislipidemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
104	29	1	Postura tónica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
105	29	1	Postura tónica, distonía	Hipotiroidismo subclínico	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
106	25	1	Debilidad Muscular	Hipotiroidismo subclínico	NO	NO	NO	NO	NO	Cubitus valgus	NO	NO	NO	normal
107	19	2	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla alta	NO	NO	NO	normal
108	20	2	Hipotrofia de las extremidades inferiores, Debilidad muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
109	25	1	Postura distónica, hiperreflexia	NO	NO	NO	NO	Infecciones de vías respiratorias repetición	NO	NO	NO	NO	NO	normal

Nº	Edad (años)	Género	Alt. musculares	Alt. endocrinológicas	Evento de Trombosis	Evento de hemorragia	Alt. hematológicas	Alt. inmunológicas	Alt. gastrointestinales	Alt. óseas	Alt. renales	Malformaciones congénitas	Alt. dermarológicas	Perfil de IEFTf
110	64	M	Polineuropatía sensitiva pura por degeneración axonal	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
111	19	F	Mioclónicas	NO	NO	NO	NO	Infecciones recurrentes	NO	NO	NO	NO	NO	normal
112	20	M	NO	NO	NO	NO	NO	Inmunodeficiencia	NO	NO	NO	NO	NO	normal
113	29	F	NO	NO	NO	NO	Alt. De la coagulación	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
114	55	F	Paraparesia espástica	NO	NO	EVC	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
115	62	M	Paraparesia espástica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Osteoartritis	NO	NO	NO	normal
116	20	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
117	36	M	Debilidad Muscular, Espasticidad	NO	NO	EVC	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
118	42	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
119	20	M	NO	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Nistagmo	NO	normal
120	42	M	Distonía	NO	NO	NO	TTPA bajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
121	22	M	NO	NO	NO	NO	NO	Sjogren	NO	NO	NO	NO	NO	normal
122	39	F	NO	NO	NO	NO	NO	Alergias	NO	NO	Quistes renales	NO	NO	normal
123	30	M	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla alta	NO	NO	NO	normal
124	23	M	Espasticidad	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
125	32	M	NO	NO	NO	NO	TP bajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
126	22	M	NO	NO	NO	NO	NO	Meningitis	NO	FA alta	NO	NO	NO	normal
127	22	M	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
128	23	M	Hipertónico	NO	NO	NO	TTPA bajo	NO	NO	Talla alta	NO	NO	NO	normal
129	28	F	NO	Hipotiroidismo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
130	29	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja	NO	NO	NO	normal
131	19	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
132	63	M	NO	NO	NO	NO	TTPA bajo	NO	NO	FA alta	NO	NO	NO	normal
133	65	F	Debilidad Muscular, Espasticidad	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
134	34	M	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Talla baja, FA alta	NO	NO	NO	normal
135	45	M	NO	NO	NO	NO	TTPA bajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
136	26	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
137	60	M	NO	Hiperglucemia	NO	NO	TTPA bajo	NO	Gastritis crónica	NO	NO	NO	NO	normal
138	18	F	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	FA alta	NO	NO	NO	normal
139	30	F	Debilidad Muscular	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	normal
140	18	M	NO	NO	NO	NO	NO	Asma	NO	NO	Hematuria	Hipoacusia	NO	normal
141	22	F	NO	Obesidad, Resistencia a la insulina	NO	NO	NO	NO	NO	Genu valgo	NO	Estrabismo	NO	normal

14.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abdel Ghaffar, T. Y., Ng, B. G., Elsayed, S. M., El Naghi, S., Helmy, S., Mohammed, N., ... & Freeze, H. H. (2020). MPI-CDG from a hepatic perspective: Report of two Egyptian cases and review of literature. *JIMD reports*, 56(1), 20-26.
2. Abuduxikuer, K., & Wang, J. S. (2021). Four New Cases of SLC35A2-CDG with novel mutations and clinical features. *Frontiers in Genetics*, 12, 658786.
3. Achouitar, S., Mohamed, M., Gardeitchik, T., Wortmann, S. B., Sykut-Cegielska, J., Ensenauer, R., ... & Morava, E. (2011). Nijmegen paediatric CDG rating scale: a novel tool to assess disease progression. *Journal of inherited metabolic disease*, 34, 923-927.
4. Aebi, M. (2013). N-linked protein glycosylation in the ER. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1833(11), 2430-2437.
5. Aeby, A., Prigogine, C., Vilain, C., Malfilatre, G., Jaeken, J., Lederer, D., & Van Bogaert, P. (2016). RFT1-congenital disorder of glycosylation (CDG) syndrome: a cause of early-onset severe epilepsy. *Epileptic Disorders*, 18(1), 92-96.
6. Alabdullatif, M. A., Al Dhaibani, M. A., Khassawneh, M. Y., & El-Hattab, A. W. (2017). Chromosomal microarray in a highly consanguineous population: diagnostic yield, utility of regions of homozygosity, and novel mutations. *Clinical genetics*, 91(4), 616-622.
7. Al-Amri, A., Saegh, A. A., Al-Mamari, W., El-Asrag, M. E., Ivorra, J. L., Cardno, A. G., ... & Ali, M. (2016). Homozygous single base deletion in TUSC3 causes intellectual disability with developmental delay in an Omani family. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(7), 1826-1831.
8. Albobali, Y., Shahwan, MY, Madi, MY y Al-Nuaimi, S. (2021). Dos hermanas de Qatar con mutación genética TUSC3: consideraciones psiquiátricas. *Cureus* , 13 (8).
9. Alsharhan, H., Ng, BG, Daniel, EJP, Friedman, J., Pivnick, EK, Al-Hashem, A., ... y Lam, C. (2021). Ampliar el conocimiento sobre el fenotipo, el genotipo y la bioquímica de ALG3-CDG. *Revista de enfermedad metabólica hereditaria* , 44 (4), 987-1000.
10. Alsubhi, S., Alhashem, A., Faqeih, E., Alfadhel, M., Alfaifi, A., Altuwaijri, W., ... & Tabarki, B. (2017). Congenital disorders of glycosylation: the Saudi experience. *American journal of medical genetics Part A*, 173(10), 2614-2621.
11. Al-Maawali, A. A., Miller, E., Schulze, A., Yoon, G., & Blaser, S. I. (2014). Subcutaneous fat pads on body MRI—an early sign of congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG (CDG1a). *Pediatric radiology*, 44, 222-225.

12. Al-Owain, M., Mohamed, S., Kaya, N., Zagal, A., Matthijs, G., & Jaeken, J. (2010). A novel mutation and first report of dilated cardiomyopathy in ALG6-CDG (CDG-Ic): a case report. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 1-4.
13. Al-Sarraj, Y., Ben-Omran, T., Tolefat, M., Bejaoui, Y., El-Shanti, H., & Kambouris, M. (2014). A novel missense mutation in SRD5A3 causes congenital disorder of glycosylation type I (Cerebello-Ocular Syndrome). *Journal of inborn errors of metabolism and screening*, 2, 2326409814550528.
14. Al Teneiji, A., Bruun, T. U., Sidky, S., Cordeiro, D., Cohn, R. D., Mendoza-Londono, R., ... & Mercimek-Mahmutoglu, S. (2017). Phenotypic and genotypic spectrum of congenital disorders of glycosylation type I and type II. *Molecular genetics and metabolism*, 120(3), 235-242.
15. AI, V. P., & MJ, E. C. (2008, October). Congenital disorder of glycosylation type 1b. Experience with mannose treatment. In *Anales de Pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* (Vol. 69, No. 4, pp. 358-365).
16. Anzai, R., Tsuji, M., Yamashita, S., Wada, Y., Okamoto, N., Saitsu, H., ... & Goto, T. (2021). Congenital disorders of glycosylation type IIb with MOGS mutations cause early infantile epileptic encephalopathy, dysmorphic features, and hepatic dysfunction. *Brain and Development*, 43(3), 402-410.
17. Amprosi, M., Zech, M., Steiger, R., Nachbauer, W., Eigentler, A., Gizewski, E. R., ... & Boesch, S. (2021). Familial writer's cramp: a clinical clue for inherited coenzyme Q 10 deficiency. *neurogenetics*, 22, 81-86.
18. Arai, Y., Okanishi, T., Kanai, S., Okazaki, T., Koshimizu, E., Miyatake, S., ... & Maegaki, Y. (2022). A case of ALG11-congenital disorders of glycosylation diagnosed by post-mortem whole exome sequencing. *Brain and Development*, 44(10), 732-736.
19. Araki, K., Nakamura, R., Ito, D., Kato, K., Iguchi, Y., Sahashi, K., ... & Katsuno, M. (2020). NUS1 mutation in a family with epilepsy, cerebellar ataxia, and tremor. *Epilepsy Research*, 164, 106371.
20. Arigoni-Affolter, I., Scibona, E., Lin, C. W., Brühlmann, D., Souquet, J., Broly, H., & Aebi, M. (2019). Mechanistic reconstruction of glycoprotein secretion through monitoring of intracellular N-glycan processing. *Science advances*, 5(11), eaax8930.
21. Arnoux, J. B., Boddaert, N., Valayannopoulos, V., Romano, S., Bahi-Buisson, N., Desguerre, I., ... & de Lonlay, P. (2008). Risk assessment of acute vascular events in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Molecular genetics and metabolism*, 93(4), 444-449.
22. Artigas, J., Cardo, E., Pineda, M., Nosas, R., & Jaeken, J. (1998). Phosphomannomutase deficiency and normal pubertal development. *Journal of inherited metabolic disease*, 21(1), 78-79.

23. Ashrafi, M. R., Haghghi, R., Badv, R. S., Ghabeli, H., Tavasoli, A. R., Pourbakhtyaran, E., ... & Heidari, M. (2022). Epilepsia partialis continua a clinical feature of a missense variant in the ADCK3 gene and poor response to therapy. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(5), 1125-1132.
24. Astrea, G., Romano, A., Angelini, C., Antozzi, C. G., Barresi, R., Battini, R., ... & Santorelli, F. M. (2018). Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study. *Orphanet journal of rare diseases*, 13, 1-9.
25. Au, E. Y. L., Tung, E. K. K., Ip, R. W. K., & Li, P. H. (2022). Novel MAGT1 mutation found in the first Chinese XMEN in Hong Kong. *Case Reports in Immunology*, 2022.
26. Babovic-Vuksanovic, D., Patterson, M. C., Schwenk, W. F., O'Brien, J. F., Vockley, J., Freeze, H. H., ... & Michels, V. V. (1999). Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *The Journal of pediatrics*, 135(6), 775-781.
27. Balcin, H., Palmio, J., Penttilä, S., Nennesmo, I., Lindfors, M., Solders, G., & Udd, B. (2017). Late-onset limb-girdle muscular dystrophy caused by GMPPB mutations. *Neuromuscular Disorders*, 27(7), 627-630.
28. Banderali, G., Salvatici, E., Rovelli, V., & Jaeken, J. (2022). PMM2-CDG and nephrotic syndrome: A case report. *Clinical Case Reports*, 10(2), e05347.
29. Barba, C., Darra, F., Cusmai, R., Procopio, E., Dionisi Vici, C., Keldermans, L., ... & Souche, E. (2016). Congenital disorders of glycosylation presenting as epileptic encephalopathy with migrating partial seizures in infancy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(10), 1085-1091.
30. Barca, E., Musumeci, O., Montagnese, F., Marino, S., Granata, F., Nunnari, D., ... & Toscano, A. (2016). Cerebellar ataxia and severe muscle CoQ10 deficiency in a patient with a novel mutation in ADCK3. *Clinical genetics*, 90(2), 156-160.
31. Barone, R., Pavone, L., Fiumara, A., Bianchini, R., & Jaeken, J. (1999). Developmental patterns and neuropsychological assessment in patients with carbohydrate-deficient glycoconjugate syndrome type IA (phosphomannomutase deficiency). *Brain and Development*, 21(4), 260-263.
32. Barone, R., Sturiale, L., Sofia, V., Ignoto, A., Fiumara, A., Sorge, G., ... & Zappia, M. (2008). Clinical phenotype correlates to glycoprotein phenotype in a sib pair with CDG-Ia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146(16), 2103-2108.
33. Barone, R., Sturiale, L., Fiumara, A., Uziel, G., Garozzo, D., & Jaeken, J. (2007). Borderline mental development in a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ia patient with multisystemic involvement (intermediate phenotype). *Journal of inherited metabolic disease*, 30(1), 107-107.
34. Bastaki, F., Bizzari, S., Hamici, S., Nair, P., Mohamed, M., Saif, F., ... &

- Hamzeh, A. R. (2018). Single-center experience of N-linked congenital disorders of glycosylation with a summary of molecularly characterized cases in Arabs. *Annals of human genetics*, 82(1), 35-47.
35. Bastida, G., Ramirez, F., Exeni, G., Costa, M., & Ávila, S. A. (2023). First report in Argentina of a pathogenic DMP1 variant associated with autosomal recessive hypophosphatemic rickets. *Archivos argentinos de pediatría*, 121(2).
36. Basiri, K., Belaya, K., Liu, W. W., Maxwell, S., Sedghi, M., & Beeson, D. (2013). Clinical features in a large Iranian family with a limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a mutation in DPAGT1. *Neuromuscular Disorders*, 23(6), 469-472.
37. Belaya, K., Finlayson, S., Cossins, J., Liu, W. W., Maxwell, S., Palace, J., & Beeson, D. (2012). Identification of DPAGT1 as a new gene in which mutations cause a congenital myasthenic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1275(1), 29-35.
38. Benítez, E. O., Morales, J. J., Muñoz, L. A., Hübner, C. A., & Mutchinick, O. M. (2018). A novel GMPPA mutation in two adult sisters with achalasia, alacrima, short stature, dysmorphism, and intellectual disability. *Molecular syndromology*, 9(2), 110-114.
39. Besse, W., Chang, A. R., Luo, J. Z., Triffo, W. J., Moore, B. S., Gulati, A., ... & Mirshahi, T. (2019). ALG9 mutation carriers develop kidney and liver cysts. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(11), 2091-2102.
40. Bharucha-Goebel, D. X., Neil, E., Donkervoort, S., Dastgir, J., Wiggs, E., Winder, T. L., ... & Bönnemann, C. G. (2015). Intrafamilial variability in GMPPB-associated dystroglycanopathy: Broadening of the phenotype. *Neurology*, 84(14), 1495-1497.
41. Bian, Y., Qiao, C., Zheng, S., Qiu, H., Li, H., Zhang, Z., ... & Lyu, Y. (2020). ALG3-CDG: lethal phenotype and novel variants in Chinese siblings. *Journal of Human Genetics*, 65(12), 1129-1134.
42. Bieberich, E. (2014). Synthesis, processing, and function of N-glycans in N-glycoproteins. In *Glycobiology of the nervous system* (pp. 47-70). Springer, New York, NY.
43. Biswas, P., Duncan, J. L., Maranhao, B., Kozak, I., Branham, K., Gabriel, L., ... & Ayyagari, R. (2017). Translational and Precision Medicine: Genetic analysis of 10 pedigrees with inherited retinal degeneration by exome sequencing and phenotype-genotype association. *Physiological Genomics*, 49(4), 216.
44. Blumkin, L., Leshinsky-Silver, E., Zerem, A., Yosovich, K., Lerman-Sagie, T., & Lev, D. (2014). Heterozygous mutations in the ADCK3 gene in siblings with cerebellar atrophy and extreme phenotypic variability. *JIMD Reports-Volume 12*, 103-107.
45. Bobadilla-Quesada, E. J., Natera-de Benito, D., Carrera-García, L., Ortez, C.,

- Exposito-Escudero, J., Jimenez-Mallebrera, C., ... & Nascimento, A. (2020). Early and long-term effect of the treatment with pyridostigmine in patients with GMPPB-related congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscular Disorders*, 30(9), 719-726.
46. Boerrigter, M. M., Duijzer, R., Te Morsche, R. H., & Drenth, J. P. (2023). Heterozygosity of ALG9 in association with autosomal dominant polycystic liver disease. *Genes*, 14(9), 1755.
47. Bogdańska, A., Lipiński, P., Szymańska-Rożek, P., Jezela-Stanek, A., Rokicki, D., Socha, P., & Tylki-Szymańska, A. (2021). Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 1-11.
48. Böhles, H., Sewell, A. C., Gebhardt, B., Reinecke-Lüthge, A., Klöppel, G., & Marquardt, T. (2001). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia—leading symptom in a patient with congenital disorder of glycosylation Ia (phosphomannomutase deficiency). *Journal of inherited metabolic disease*, 24(8), 858-862.
49. Bortot, B., Cosentini, D., Faletta, F., Biffi, S., De Martino, E., Carrozzi, M., & Severini, G. M. (2013). PMM2-CDG: Phenotype and genotype in four affected family members. *Gene*, 531(2), 506-509.
50. Bosch, D. G., Boonstra, F. N., de Leeuw, N., Pfundt, R., Nillesen, W. M., de Ligt, J., ... & de Vries, B. (2016). Novel genetic causes for cerebral visual impairment. *European Journal of Human Genetics*, 24(5), 660-665.
51. Boycott, K. M., Beaulieu, C. L., Kernohan, K. D., Gebril, O. H., Mhanni, A., Chudley, A. E., ... & Abou Jamra, R. (2015). Autosomal-recessive intellectual disability with cerebellar atrophy syndrome caused by mutation of the manganese and zinc transporter gene SLC39A8. *The American Journal of Human Genetics*, 97(6), 886-893.
52. Briones, P., Vilaseca, M. A., García-Silva, M. T., Pineda, M., Colomer, J., Ferrer, I., ... & Chabás, A. (2001). Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. *European Journal of Paediatric Neurology*, 5(3), 127-131.
53. Bogdańska, A., Lipiński, P., Szymańska-Rożek, P., Jezela-Stanek, A., Rokicki, D., Socha, P., & Tylki-Szymańska, A. (2021). Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 1-11
54. Brasil, S., Allocca, M., Magrinho, S. C., Santos, I., Raposo, M., Francisco, R., ... & Ferreira, V. D. R. (2022). Systematic review: drug repositioning for congenital disorders of glycosylation (CDG). *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8725.
55. Briones, P., Vilaseca, M. A., García-Silva, M. T., Pineda, M., Colomer, J., Ferrer, I., ... & Chabás, A. (2001). Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. *European*

56. Briones, P., Vilaseca, M. A., Schollen, E., Ferrer, I., Maties, M., Busquets, C., ... & Chabas, A. (2003). Biochemical and molecular studies in 26 Spanish patients with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Journal of inherited metabolic disease*, 25, 635-646.
57. Brum, J. M., Rizzo, I. M. P. D. O., Mello, W. D. D., & Speck-Martins, C. E. (2008). Congenital disorder of glycosylation type Ia: a non-progressive encephalopathy associated with multisystemic involvement. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 66, 545-548.
58. Cabezas, O. R., Flanagan, S. E., Stanescu, H., García-Martínez, E., Caswell, R., Lango-Allen, H., ... & Bockenhauer, D. (2017). Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in phosphomannomutase 2. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(8), 2529-2539.
59. Cannata Serio, M., Graham, L. A., Ashikov, A., Larsen, L. E., Raymond, K., Timal, S., ... & Lefeber, D. J. (2020). Mutations in the V-ATPase assembly factor VMA21 cause a congenital disorder of glycosylation with autophagic liver disease. *Hepatology*, 72(6), 1968-1986.
60. Carss, K. J., Stevens, E., Foley, A. R., Cirak, S., Riemersma, M., Torelli, S., ... & Muntoni, F. (2013). Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of α -dystroglycan. *The American Journal of Human Genetics*, 93(1), 29-41.
61. Casado, M., O'Callaghan, M. M., Montero, R., Pérez-Cerdá, C., Pérez, B., Briones, P., ... & Artuch, R. (2012). Mild clinical and biochemical phenotype in two patients with PMM2-CDG (congenital disorder of glycosylation Ia). *The Cerebellum*, 11, 557-563.
62. Cast, T. P., Boesch, D. J., Smyth, K., Shaw, A. E., Ghebrial, M., & Chanda, S. (2021). An autism-associated mutation impairs neuroligin-4 glycosylation and enhances excitatory synaptic transmission in human neurons. *Journal of Neuroscience*, 41(3), 392-407.
63. Chang, A., Ruiz-Lopez, M., Slow, E., Tarnopolsky, M., Lang, A. E., & Munhoz, R. P. (2018). ADCK3-related coenzyme Q10 deficiency: a potentially treatable genetic disease. *Movement disorders clinical practice*, 5(6), 635-639.
64. Chang, I. J., He, M., & Lam, C. T. (2018). Congenital disorders of glycosylation. *Annals of translational medicine*, 6(24).
65. Chantret, I., Dupré, T., Delenda, C., Bucher, S., Dancourt, J., Barnier, A., ... & Moore, S. E. (2002). Congenital disorders of glycosylation type Ig is defined by a deficiency in dolichyl-P-mannose: Man7GlcNAc2-PP-dolichyl mannosyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), 25815-25822.

66. Cheng, H. L., Shao, Y. R., Dong, Y., Dong, H. L., Yang, L., Ma, Y., ... & Wu, Z. Y. (2021). Genetic spectrum and clinical features in a cohort of Chinese patients with autosomal recessive cerebellar ataxias. *Translational Neurodegeneration*, 10, 1-15.
67. Chong, M., Yoon, G., Susan-Resiga, D., Chamberland, A., Cheillan, D., Paré, G., & Seidah, N. G. (2020). Hypolipidaemia among patients with PMM2-CDG is associated with low circulating PCSK9 levels: a case report followed by observational and experimental studies. *Journal of Medical Genetics*, 57(1), 11-17.
68. Clayton, P. T., Winchester, B. G., & Keir, G. (1992). Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Journal of inherited metabolic disease*, 15(6), 857-861.
69. Clark, D. J., Murray, T., Drees, M., & Kulkarni, N. (2023). A Case of ALG6-CDG with Explosive Onset of Intractable Epilepsy During Infancy. *Child Neurology Open*, 10, 2329048X231153781.
70. Cirnigliaro, L., Pettinato, F., Valle, M. S., Casabona, A., Fiumara, A., Vecchio, M., ... & Cioni, M. (2024). Instrumented assessment of gait disturbance in PMM2-CDG adults: a feasibility analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 39.
71. Clark, D. J., Murray, T., Drees, M., & Kulkarni, N. (2023). A Case of ALG6-CDG with Explosive Onset of Intractable Epilepsy During Infancy. *Child Neurology Open*, 10, 2329048X231153781.
72. Cooper, N., Li, Y. T., Möller, A., Schulz-Weidner, N., Sachs, U. J., Wagner, F., ... & Marquardt, T. (2020). Incidental diagnosis of leukocyte adhesion deficiency type II following ABO typing. *Clinical immunology*, 221, 108599.
73. Coorg, R., & Lotze, T. E. (2012). Child Neurology: a case of PMM2-CDG (CDG 1a) presenting with unusual eye movements. *Neurology*, 79(15), e131-e133.
74. Coman, D., Bostock, D., Hunter, M., Kannu, P., Irving, M., Mayne, V., ... & Savarirayan, R. (2008). Primary skeletal dysplasia as a major manifesting feature in an infant with congenital disorder of glycosylation type Ia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146(3), 389-392.
75. Coman, D., McGill, J., MacDonald, R., Morris, D., Klingberg, S., Jaeken, J., & Appleton, D. (2007). Congenital disorder of glycosylation type 1a: three siblings with a mild neurological phenotype. *Journal of clinical neuroscience*, 14(7), 668-672.
76. Cormier-Daire, V., Amiel, J., Vuillaumier-Barrot, S., Tan, J., Durand, G., Munnich, A., ... & Seta, N. (2000). Congenital disorders of glycosylation IIa cause growth retardation, mental retardation, and facial dysmorphism. *Journal of Medical Genetics*, 37(11), 875-877.
77. Cossins, J., Belaya, K., Hicks, D., Salih, M. A., Finlayson, S., Carboni, N., ... &

- Beeson, D. (2013). Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain*, *136*(3), 944-956.
78. Courage, C., Oliver, K. L., Park, E. J., Cameron, J. M., Grabińska, K. A., Muona, M., ... & Lehesjoki, A. E. (2021). Progressive myoclonus epilepsies—Residual unsolved cases have marked genetic heterogeneity including dolichol-dependent protein glycosylation pathway genes. *The American Journal of Human Genetics*, *108*(4), 722-738.
79. Crosby, A., Jeffery, S., Homfray, T., Taylor, R., & Patton, M. (1999). Prenatal diagnosis and the subsequent mutation analysis in a family with carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome: growing evidence to support founder effects within CDG1 populations. *Genetic Testing*, *3*(3), 305-307
80. Cruz, P. M. R., Belaya, K., Basiri, K., Sedghi, M., Farrugia, M. E., Holton, J. L., ... & Beeson, D. (2016). Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(8), 802-809.
81. Coman, D., Bostock, D., Hunter, M., Kannu, P., Irving, M., Mayne, V., ... & Savarirayan, R. (2008). Primary skeletal dysplasia as a major manifesting feature in an infant with congenital disorder of glycosylation type Ia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *146*(3), 389-392.
82. Coman, D., Klingberg, S., Morris, D., McGill, J., & Mercer, H. (2005). Congenital disorder of glycosylation type Ia in a 6-year-old girl with a mild intellectual phenotype: two novel PMM2 mutations. *Journal of inherited metabolic disease*, *28*, 1189-1190.
83. Coman, D., McGill, J., MacDonald, R., Morris, D., Klingberg, S., Jaeken, J., & Appleton, D. (2007). Congenital disorder of glycosylation type Ia: three siblings with a mild neurological phenotype. *Journal of clinical neuroscience*, *14*(7), 668-672.
84. Daescu, V., Horton, D., & Goodspeed, K. (2023). Characterization of the SRD5A3-CDG Clinical Spectrum. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, *11*, e20220010.
85. Damen, G., de Klerk, H., Huijmans, J., den Hollander, J., & Sinaasappel, M. (2004). Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *38*(3), 282-287.
86. Datta, A. N., Bahi-Buisson, N., Bienvenu, T., Buerki, S. E., Gardiner, F., Cross, J. H., ... & Lemke, J. R. (2021). The phenotypic spectrum of X-linked, infantile onset ALG13-related developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, *62*(2), 325-334.
87. Dauber, A., Ercan, A., Lee, J., James, P., Jacobs, P. P., Ashline, D. J., ... & Sackstein, R. (2014). Congenital disorder of fucosylation type 2c (LADII) presenting with short stature and developmental delay with minimal adhesion

defect. *Human molecular genetics*, 23(11), 2880-2887.

88. Deeb, A., & Al Amoodi, A. (2018). A novel homozygous mutation in the mannose phosphate isomerase gene causing congenital disorder of glycation and hyperinsulinemic hypoglycemia in an infant. *Clinical Case Reports*, 6(3), 479.
89. De Graef, D., Mousa, J., Waberski, M. B., & Morava, E. (2022). Mannose treatment improves immune deficiency in mannose phosphate isomerase–congenital disorder of glycosylation: case report and review of literature. *Therapeutic Advances in Rare Disease*, 3, 26330040221091283.
90. De Koning, T. J., Dorland, L., Van Diggelen, O. P., Boonman, A. M. C., De Jong, G. J., Van Noort, W. L., ... & Poll-The, B. T. (1998). A novel disorder of N-glycosylation due to phosphomannose isomerase deficiency. *Biochemical and biophysical research communications*, 245(1), 38-42.
91. de la Morena-Barrio, M. E., Wypasek, E., Owczarek, D., Miñano, A., Vicente, V., Corral, J., & Undas, A. (2019). MPI-CDG with transient hypoglycosylation and antithrombin deficiency. *Haematologica*, 104(2), e79.
92. De Lonlay, P., Seta, N., Barrot, S., Chabrol, B., Drouin, V., Gabriel, B. M., ... & Cormier-Daire, V. (2001). A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *Journal of medical genetics*, 38(1), 14-19.
93. Denecke, J., Kranz, C., Kleist-Retzow, V., Ch, J., Bosse, K., Herkenrath, P., ... & Marquardt, T. (2005). Congenital disorder of glycosylation type Id: clinical phenotype, molecular analysis, prenatal diagnosis, and glycosylation of fetal proteins. *Pediatric research*, 58(2), 248-253.
94. Den, K., Kudo, Y., Kato, M., Watanabe, K., Doi, H., Tanaka, F., ... & Matsumoto, N. (2019). Recurrent NUS1 canonical splice donor site mutation in two unrelated individuals with epilepsy, myoclonus, ataxia and scoliosis—a case report. *BMC neurology*, 19, 1-7.
95. De Praeter, C. M., Gerwig, G. J., Bause, E., Nuytinck, L. K., Vliegthart, J. F., Breuer, W., ... & Van Coster, R. N. (2000). A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *The American Journal of Human Genetics*, 66(6), 1744-1756.
96. Dercksen, M., Crutchley, A. C., Honey, E. M., Lippert, M. M., Matthijs, G., Mienie, L. J., ... & Jaeken, J. (2013). ALG6-CDG in South Africa: genotype-phenotype description of five novel patients. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/5, 17-23.
97. Dimassi, S., Labalme, A., Ville, D., Calender, A., Mignot, C., Boutry-Kryza, N., ... & Lesca, G. (2016). Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clinical genetics*, 89(2), 198-204.
98. Dimitrov, B., Himmelreich, N., Ederveen, A. L. H., Lüchtenborg, C., Okun, J. G., Breuer, M., ... & Thiel, C. (2018). Cutis laxa, exocrine pancreatic

insufficiency and altered cellular metabolomics as additional symptoms in a new patient with ATP6AP1-CDG. *Molecular genetics and metabolism*, 123(3), 364-374.

99. Dinopoulos, A., Mohamed, I., Jones, B., Rao, S., Franz, D., & degraaw, T. (2007). Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatrics*, 119(3), e768-e772.
100. Dimitrov, B., Himmelreich, N., Ederveen, A. L. H., Lüchtenborg, C., Okun, J. G., Breuer, M., ... & Thiel, C. (2018). Cutis laxa, exocrine pancreatic insufficiency and altered cellular metabolomics as additional symptoms in a new patient with ATP6AP1-CDG. *Molecular genetics and metabolism*, 123(3), 364-374.
101. Di Rocco, M., Barone, R., Adami, A., & Burlina, A. (2000). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: the Italian experience. *Journal of inherited metabolic disease*, 23(4), 391.
102. Dörre, K., Olczak, M., Wada, Y., Sosicka, P., Grüneberg, M., Reunert, J., ... & Marquardt, T. (2015). A new case of UDP-galactose transporter deficiency (SLC35A2-CDG): molecular basis, clinical phenotype, and therapeutic approach. *Journal of inherited metabolic disease*, 38, 931-940.
103. Drouin-Garraud, V., Belgrand, M., Grünwald, S., Seta, N., Dacher, J. N., Hénoq, A., ... & Saugier-veber, P. (2001). Neurological presentation of a congenital disorder of glycosylation CDG-Ia: implications for diagnosis and genetic counseling. *American journal of medical genetics*, 101(1), 46-49.
104. Dupre, T., Cuer, M., Barrot, S., Barnier, A., Cormier-Daire, V., Munnich, A., ... & Seta, N. (2001). Congenital disorder of glycosylation Ia with deficient phosphomannomutase activity but normal plasma glycoprotein pattern. *Clinical chemistry*, 47(1), 132-134.
105. Dupre, T., Vuillaumier-Barrot, S., Chantret, I., & Yaye, H. S. (2015). Guanosine diphosphate-mannose: GlcNAc2-PP-dolichol mannosyltransferase deficiency (congenital disorders of glycosylation type Ik): fifteen patients and seven novel mutations (vol 47, pg 729, 2010). *JOURNAL OF MEDICAL GENETICS*, 52(3), 216-216.
106. Edmondson, A. C., Bedoukian, E. C., Deardorff, M. A., McDonald-McGinn, D. M., Li, X., He, M., & Zackai, E. H. (2017). A human case of SLC35A3-related skeletal dysplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(10), 2758-2762.
107. Edvardson, S., Ashikov, A., Jalas, C., Sturiale, L., Shaag, A., Fedick, A., ... & Elpeleg, O. (2013). Mutations in SLC35A3 cause autism spectrum disorder, epilepsy and arthrogyriposis. *Journal of medical genetics*, 50(11), 733-739.
108. Edwards, M., McKenzie, F., O'callaghan, S., Somerset, D., Woodford, P., Spilsbury, J., ... & Fletcher, J. (2006). Prenatal diagnosis of congenital disorder

of glycosylation type Ia (CDG-Ia) by cordocentesis and transferrin isoelectric focussing of serum of a 27-week fetus with non-immune hydrops. *Prenatal diagnosis*, 26(10), 985-988.

109. Ehrstedt, C., Liu, W. W., Frykholm, C., Beeson, D., & Punga, A. R. (2022). Novel pathogenic ALG2 mutation causing congenital myasthenic syndrome: A case report. *Neuromuscular Disorders*, 32(1), 80-83.
110. Elsharkawi, I., Wongkittichote, P., Daniel, E. J. P., Starosta, R. T., Ueda, K., Ng, B. G., ... & Shinawi, M. (2023). DDOST-CDG: Clinical and molecular characterization of a third patient with a milder and a predominantly movement disorder phenotype. *Journal of inherited metabolic disease*, 46(1), 92-100.
111. Enns, G. M., Steiner, R. D., Buist, N., Cowan, C., Leppig, K. A., McCracken, M. F., ... & Hudgins, L. (2002). Clinical and molecular features of congenital disorder of glycosylation in patients with type 1 sialotransferrin pattern and diverse ethnic origins. *The Journal of pediatrics*, 141(5), 695-700.
112. Erdal, A. E., Ceylan, A. C., Gücüyener, K., Öktem, R. M., Kireker Köylü, O., & Kasapkara, Ç. S. (2023). ALG11-CDG: novel variant and review of the literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 36(4), 409-413.
113. Etzioni, A., Frydman, M., Pollack, S., Avidor, I., Phillips, M. L., Paulson, J. C., & Gershoni-Baruch, R. (1992). Recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency. *New England Journal of Medicine*, 327(25), 1789-1792.
114. Etzioni, A., Sturla, L., Antonellis, A., Green, E. D., Gershoni-Baruch, R., Berninsone, P. M., ... & Tonetti, M. (2002). Leukocyte adhesion deficiency (LAD) type II/carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) IIc founder effect and genotype/phenotype correlation. *American journal of medical genetics*, 110(2), 131-135.
115. Eyskens, F., Ceuterick, C., Martin, J. J., Janssens, G., & Jaeken, J. (1994). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with previously unreported features. *Acta paediatrica*, 83(8), 892-896.
116. Fecarotta, S., Gragnaniello, V., Della Casa, R., Romano, A., Raiano, E., Torella, A., ... & Parenti, G. (2018). Steroid therapy in an alpha-dystroglycanopathy due to GMPPB gene mutations: A case report. *Neuromuscular Disorders*, 28(11), 956-960.
117. Feldman, B. J., & Rosenthal, D. (2002). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome-associated pericardial effusion treated with corticosteroids and salicylic acid. *Pediatric cardiology*, 23, 469-471.
118. Feraco, P., Mirabelli-Badenier, M., Severino, M., Alpigiani, M. G., Di Rocco, M., Biancheri, R., & Rossi, A. (2012). The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. *American journal of neuroradiology*, 33(11), 2062-2067.

119. Ferreira, C. R., Rahman, S., Keller, M., Zschocke, J., ICIMD Advisory Group, Abdenur, J., ... & Zeviani, M. (2021). An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *Journal of inherited metabolic disease*, *44*(1), 164-177.
120. Ferreira, E. A., Buijs, M. J., Wijngaard, R., Daams, J. G., Datema, M. R., Engelen, M., ... & Langeveld, M. (2023). Inherited metabolic disorders in adults: systematic review on patient characteristics and diagnostic yield of broad sequencing techniques (exome and genome sequencing). *Frontiers in Neurology*, *14*, 120610
121. Finlayson, S., Palace, J., Belaya, K., Walls, T. J., Norwood, F., Burke, G., ... & Beeson, D. (2013). Clinical features of congenital myasthenic syndrome due to mutations in DPAGT1. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(10), 1119-1125.
122. Fiumara, A., Barone, R., Del Campo, G., Striano, P., & Jaeken, J. (2016). Electroclinical features of early-onset epileptic encephalopathies in congenital disorders of glycosylation (CDGs). *JIMD Reports, Volume 27*, 93-99.
123. Fletcher, J. M., Matthijs, G., Jaeken, J., Van Schaftingen, E., & Nelson, P. V. (2000). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: beyond the screen. *Journal of inherited metabolic disease*, *23*(4), 396.
124. Footitt, E. J., Karimova, A., Burch, M., Yayeh, T., Dupre, T., Vuillaumier-Barrot, S., ... & Grunewald, S. (2009). Cardiomyopathy in the congenital disorders of glycosylation (CDG): a case of late presentation and literature review. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, *32*, 313-319.
125. Foulquier, F., Amyere, M., Jaeken, J., Zeevaert, R., Schollen, E., Race, V., ... & Matthijs, G. (2012). TMEM165 deficiency causes a congenital disorder of glycosylation. *The American Journal of Human Genetics*, *91*(1), 15-26.
126. Foulquier, F., Ungar, D., Reynders, E., Zeevaert, R., Mills, P., García-Silva, M. T., ... & Matthijs, G. (2007). A new inborn error of glycosylation due to a Cog8 deficiency reveals a critical role for the Cog1–Cog8 interaction in COG complex formation. *Human molecular genetics*, *16*(7), 717-730.
127. Foulquier, F., Vasile, E., Schollen, E., Callewaert, N., Raemaekers, T., Quelhas, D., ... & Matthijs, G. (2006). Conserved oligomeric Golgi complex subunit 1 deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(10), 3764-3769.
128. Fraiman, P., Maia-de-Oliveira, J. P., Moreira-Neto, M., & Godeiro-Junior, C. (2021). Psychosis in NUS1 de novo mutation: New phenotypical presentation. *Clinical Genetics*, *99*(3).
129. Francisco, R., Brasil, S., Poejo, J., Jaeken, J., Pascoal, C., Videira, P. A., & dos Reis Ferreira, V. (2023). Congenital disorders of glycosylation (CDG): state

of the art in 2022. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 329.

130. Francisco, R., Marques-da-Silva, D., Brasil, S., Pascoal, C., Dos Reis Ferreira, V., Morava, E., & Jaeken, J. (2019). The challenge of CDG diagnosis. *Molecular genetics and metabolism*, 126(1), 1-5.
131. Francisco, R., Pascoal, C., Marques-da-Silva, D., Brasil, S., Pimentel-Santos, F. M., Altassan, R., ... & Videira, P. A. (2020). New insights into immunological involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG) from a people-centric approach. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2092.
132. Freeze, H. H., Eklund, E. A., Ng, B. G., & Patterson, M. C. (2012). Neurology of inherited glycosylation disorders. *The Lancet Neurology*, 11(5), 453-466.
133. Frydman, M., Etzioni, A., Eidlitz-Markus, T., Avidor, I., Varsano, I., Shechter, Y., ... & Gershoni-Baruch, R. (1992). Rambam–Hasharon syndrome of psychomotor retardation, short stature, defective neutrophil motility, and Bombay phenotype. *American journal of medical genetics*, 44(3), 297-302.
134. Fung, C. W., Kwong, A. K. Y., & Wong, V. C. N. (2017). Gene panel analysis for nonsyndromic cryptogenic neonatal/infantile epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open*, 2(2), 236-243.
135. Fung, C. W., Matthijs, G., Sturiale, L., Garozzo, D., Wong, K. Y., Wong, R., ... & Jaeken, J. (2012). COG5-CDG with a mild neurohepatic presentation. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2011/3, 67-70.
136. Funke, S., Gardeitchik, T., Kouwenberg, D., Mohamed, M., Wortmann, S. B., Korsch, E., ... & Morava, É. (2013). Perinatal and early infantile symptoms in congenital disorders of glycosylation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(3), 578-584.
137. Gagneux, P., Hennet, T., & Varki, A. (2022). Biological functions of glycans. *Essentials of Glycobiology [Internet]*. 4th edition.
138. Galama, W. H., Verhaagen–van den Akker, S. L., Lefeber, D. J., Feenstra, I., & Verrips, A. (2018). ALG13-CDG with infantile spasms in a male patient due to a de novo ALG13 gene mutation. *JIMD Reports, Volume 40*, 11-16.
139. Galosi, S., Barca, E., Carrozzo, R., Schirinzi, T., Quinzii, C. M., Lieto, M., ... & Friedman, J. (2019). Dystonia-Ataxia with early handwriting deterioration in COQ8A mutation carriers: A case series and literature review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 68, 8-16.
140. Galosi, S., Edani, B. H., Martinelli, S., Hansikova, H., Eklund, E. A., Caputi, C., ... & Leuzzi, V. (2022). De novo DHDDS variants cause a neurodevelopmental and neurodegenerative disorder with myoclonus. *Brain*, 145(1), 208-223.
141. Gannagé-Yared, M. H., Makrythanasis, P., Chouery, E., Sobacchi, C.,

- Mehawej, C., Santoni, F. A., ... & Mégarbané, A. (2014). Exome sequencing reveals a mutation in DMP1 in a family with familial sclerosing bone dysplasia. *Bone*, 68, 142-145.
142. Gang, Q., Bettencourt, C., Brady, S., Holton, J. L., Healy, E. G., McConville, J., ... & Houlden, H. (2022). Genetic defects are common in myopathies with tubular aggregates. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(1), 4-15.
143. Garcia Silva, M. T., De Castro, J., Stibler, H., Simon, R., Chasco Yrigoyen, A., Mateos, F., ... & Guttierrez-Larraya, F. (1996). Prenatal hypertrophic cardiomyopathy and pericardial effusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Journal of inherited metabolic disease*, 19, 257-259.
144. Garel, C., Baumann, C., Besnard, M., Ogier, H., Jaeken, J., & Hassan, M. (1998). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I: a new cause of dysostosis multiplex. *Skeletal radiology*, 27, 43-45.
145. Garshasbi, M., Hadavi, V., Habibi, H., Kahrizi, K., Kariminejad, R., Behjati, F., ... & Kuss, A. W. (2008). A defect in the TUSC3 gene is associated with autosomal recessive mental retardation. *The American Journal of Human Genetics*, 82(5), 1158-1164.
146. Gerards, M., van den Bosch, B., Calis, C., Schoonderwoerd, K., van Engelen, K., Tijssen, M., ... & Smeets, H. (2010). Nonsense mutations in CABP1/ADCK3 cause progressive cerebellar ataxia and atrophy. *Mitochondrion*, 10(5), 510-515.
147. Girard, M., Douillard, C., Debray, D., Lacaille, F., Schiff, M., Vuillaumier-Barrot, S., ... & De Lonlay, P. (2020). Long term outcome of MPI-CDG patients on D-mannose therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43(6), 1360-1369.
148. Giurgea, I., Michel, A., Le Merrer, M., Seta, N., & de Lonlay, P. (2005). Underdiagnosis of mild congenital disorders of glycosylation type Ia. *Pediatric neurology*, 32(2), 121-123.
149. Gold, W. A., Sobreira, N., Wiame, E., Marbaix, A., Van Schaftingen, E., Franzka, P., ... & Adès, L. C. (2017). A novel mutation in GMPPA in siblings with apparent intellectual disability, epilepsy, dysmorphism, and autonomic dysfunction. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(8), 2246-2250.
150. González-Domínguez, C. A., Fiesco-Roa, M. O., Gómez-Carmona, S., Kleinert-Altamirano, A. P. I., He, M., Daniel, E. J. P., ... & Martínez-Duncker, I. (2021). ALG1-CDG caused by non-functional alternative splicing involving a novel pathogenic complex allele. *Frontiers in Genetics*, 12, 744884.
151. González-Domínguez, C. A., Raya-Trigueros, A., Manrique-Hernández, S., Jaimes, A. G., Salinas-Marín, R., Molina-Garay, C., ... & Martínez-Duncker, I. (2020). Identification through exome sequencing of the first PMM2-CDG individual of Mexican mestizo origin. *Molecular genetics and metabolism*

reports, 25, 100637.

152. Grubenmann, C. E., Frank, C. G., Kjaergaard, S., Berger, E. G., Aebi, M., & Hennet, T. (2002). ALG12 mannosyltransferase defect in congenital disorder of glycosylation type Ig. *Human molecular genetics*, 11(19), 2331-2339.
153. Grubenmann, C. E., Frank, C. G., Hülsmeier, A. J., Schollen, E., Matthijs, G., Mayatepek, E., ... & Hennet, T. (2004). Deficiency of the first mannosylation step in the N-glycosylation pathway causes congenital disorder of glycosylation type Ik. *Human molecular genetics*, 13(5), 535-542.
154. Grünewald, S. (2009). The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1792(9), 827-834.
155. Grünewald, S., Schollen, E., Van Schaftingen, E., Jaeken, J., & Matthijs, G. (2001). High residual activity of PMM2 in patients' fibroblasts: possible pitfall in the diagnosis of CDG-Ia (phosphomannomutase deficiency). *The American Journal of Human Genetics*, 68(2), 347-354.
156. Gu, J., Wang, C., Zhang, H., Yue, H., Hu, W., He, J., ... & Zhang, Z. (2018). Targeted resequencing of phosphorus metabolism-related genes in 86 patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *International Journal of Molecular Medicine*, 42(3), 1603-1614.
157. Guerrero, R. B., Salazar, D., & Tanpaiboon, P. (2018). Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. *Annals of Translational Medicine*, 6(24).
158. Gunzler, S. A., & DeBrosse, S. D. (2021). Generalized dystonia as a prominent feature in a case of NUS1 gene mutation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 48(3), 433-434.
159. Gupta, N., Verma, G., Kabra, M., Bijarnia-Mahay, S., & Ganapathy, A. (2018). Identification of a case of SRD5A3-congenital disorder of glycosylation (CDG1Q) by exome sequencing. *Indian Journal of Medical Research*, 147(4), 422-426.
160. Haanpää, M. K., Ng, B. G., Gallant, N. M., Singh, K. E., Brown, C., Kimonis, V., ... & Muller, E. A. (2019). ALG11-CDG syndrome: Expanding the phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(3), 498-502.
161. Hahn, S. H., Minnich, S. J., & O'brien, J. F. (2006). Stabilization of hypoglycosylation in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Journal of inherited metabolic disease*, 29, 235-237.
162. Hajjari, M., Tahmasebi-Birgani, M., Mohammadi-Asl, J., Nasiri, H., Kollaee, A., Mahmoodi, M., & Ansari, H. (2019). Exome sequencing found a novel homozygous deletion in ADCK3 gene involved in autosomal recessive spinocerebellar ataxia. *Gene*, 708, 10-13.

163. Hall, B. D., Stevenson, R. E., & Jones, J. R. (2020). Fatal hyperkeratosis syndrome in four siblings due to dolichol kinase deficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(6), 1421-1425.
164. Hamdan, F. F., Myers, C. T., Cossette, P., Lemay, P., Spiegelman, D., Laporte, A. D., ... & Michaud, J. L. (2017). High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *The American Journal of Human Genetics*, 101(5), 664-685.
165. Hamici, S., Bastaki, F., & Khalifa, M. (2017). Exome sequence identified a c. 320A>G ALG13 variant in a female with infantile epileptic encephalopathy with normal glycosylation and random X inactivation: Review of the literature. *European journal of medical genetics*, 60(10), 541-547.
166. Hanßke, B., Thiel, C., Lübke, T., Hasilik, M., Höning, S., Peters, V., ... & Körner, C. (2002). Deficiency of UDP-galactose: N-acetylglucosamine β -1, 4-galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type IIId. *The Journal of clinical investigation*, 109(6), 725-733.
167. Hang, Q., Isaji, T., Hou, S., Zhou, Y., Fukuda, T., & Gu, J. (2016). N-Glycosylation of integrin α 5 acts as a switch for EGFR-mediated complex formation of integrin α 5 β 1 to α 6 β 4. *Scientific reports*, 6(1), 33507.
168. Haznedar, P., & Eminoğlu, F. T. (2020). An overlooked case of a treatable hyperinsulinemic hypoglycemia: congenital glycosylation defect Type Ib. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 55(1), 79.
169. Helander, A., Jaeken, J., Matthijs, G., & Eggertsen, G. (2014). Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption. *Clinica Chimica Acta*, 431, 15-18.
170. Helander, A., Stödberg, T., Jaeken, J., Matthijs, G., Eriksson, M., & Eggertsen, G. (2013). Dolichol kinase deficiency (DOLK-CDG) with a purely neurological presentation caused by a novel mutation. *Molecular genetics and metabolism*, 110(3), 342-344.
171. Helmus, Y., Denecke, J., Yakubenia, S., Robinson, P., Lühn, K., Watson, D. L., ... & Wild, M. K. (2006). Leukocyte adhesion deficiency II patients with a dual defect of the GDP-fucose transporter. *Blood*, 107(10), 3959-3966.
172. Hendriksz, C. J., McClean, P., Henderson, M. J., Keir, D. G., Worthington, V. C., Intiaz, F., ... & Winchester, B. G. (2001). Successful treatment of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1b with oral mannose. *Archives of disease in childhood*, 85(4), 339-340.
173. Hidalgo, A., Ma, S., Peired, A. J., Weiss, L. A., Cunningham-Rundles, C., & Frenette, P. S. (2003). Insights into leukocyte adhesion deficiency type 2 from a novel mutation in the GDP-fucose transporter gene. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 101(5), 1705-1712.
174. Hikmat, O., Tzoulis, C., Knappskog, P. M., Johansson, S., Boman, H.,

- Sztromwasser, P., ... & Bindoff, L. A. (2016). ADCK 3 mutations with epilepsy, stroke-like episodes and ataxia: a POLG mimic?. *European journal of neurology*, 23(7), 1188-1194.
175. Himmelreich, N., Dimitrov, B., Geiger, V., Zielonka, M., Hutter, A. M., Beedgen, L., ... & Thiel, C. (2019). 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. *Human Mutation*, 40(7), 938-951.
176. Höck, M., Wegleiter, K., Ralser, E., Kiechl-Kohlendorfer, U., Scholl-Bürgi, S., Fauth, C., ... & Karall, D. (2015). ALG8-CDG: novel patients and review of the literature. *Orphanet journal of rare diseases*, 10, 1-8.
177. Hoffjan, S., Epplen, J. T., Reis, A., & Abou Jamra, R. (2015). MAN1B1 mutation leads to a recognizable phenotype: a case report and future prospects. *Molecular Syndromology*, 6(2), 58-62.
178. Horvath, R., Czermin, B., Gulati, S., Demuth, S., Houge, G., Pyle, A., ... & Chinnery, P. F. (2012). Adult-onset cerebellar ataxia due to mutations in CABC1/ADCK3. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(2), 174-178.
179. Huang, X., Liu, D., Gao, Z., & Liu, C. (2021). Case report: EBV-positive extra-nodal marginal zone lymphoma associated with XMEN disease caused by a novel hemizygous mutation in MAGT1. *Frontiers in Oncology*, 11, 653266.
180. Huemer, M., Huber, W. D., Schima, W., Moeslinger, D., Holzbach, U., Wevers, R., ... & Stoeckler-Ipsiroglu, S. (2000). Budd-Chiari syndrome associated with coagulation abnormalities in a child with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type IX. *The Journal of Pediatrics*, 136(5), 691-695.
181. Hüllen, A., Falkenstein, K., Weigel, C., Huidekoper, H., Naumann-Bartsch, N., Spenger, J., ... & Wortmann, S. B. (2021). Congenital disorders of glycosylation with defective fucosylation. *Journal of inherited metabolic disease*, 44(6), 1441-1452.
182. Hutchesson, A. C., Gray, R. G., Spencer, D. A., & Keir, G. (1995). Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome; multiple abnormalities and diagnostic delay. *Archives of disease in childhood*, 72(5), 445-446.
183. Huybrechts, S., De Laet, C., Bontems, P., Rooze, S., Souayah, H., Sznajder, Y., ... & Goyens, P. (2012). Deficiency of subunit 6 of the conserved oligomeric Golgi complex (COG6-CDG): second patient, different phenotype. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/1, 103-108.
184. Iannotti, M. J., Figard, L., Sokac, A. M., & Sifers, R. N. (2014). A Golgi-localized mannosidase (MAN1B1) plays a non-enzymatic gatekeeper role in protein biosynthetic quality control. *Journal of Biological Chemistry*, 289(17), 11844-11858.

185. Imtiaz, F., Al-Mostafa, A., & Al-Hassnan, Z. N. (2011). Further delineation of the phenotype of congenital disorder of glycosylation DPAGT1-CDG (CDG-Ij) identified by homozygosity mapping. In *JIMD Reports-Case and Research Reports, 2011/2* (pp. 107-111). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
186. Iqbal, Z., Shahzad, M., Vissers, L. E., Van Scherpenzeel, M., Gilissen, C., Razzaq, A., ... & Riazuddin, S. (2013). A compound heterozygous mutation in DPAGT1 results in a congenital disorder of glycosylation with a relatively mild phenotype. *European Journal of Human Genetics, 21*(8), 844-849.
187. Ishikawa, N., Tajima, G., Ono, H., & Kobayashi, M. (2009). Different neuroradiological findings during two stroke-like episodes in a patient with a congenital disorder of glycosylation type Ia. *Brain and Development, 31*(3), 240-243.
188. Iyer, S., Sam, F. S., DiPrimio, N., Preston, G., Verheijen, J., Murthy, K., ... & Perlstein, E. O. (2019). Repurposing the aldose reductase inhibitor and diabetic neuropathy drug epalrestat for the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG. *Disease models & mechanisms, 12*(11), dmm040584.
189. Izquierdo-Serra, M., Martínez-Monseny, A. F., López, L., Carrillo-García, J., Edo, A., Ortigoza-Escobar, J. D., ... & Serrano, M. (2018). Stroke-like episodes and cerebellar syndrome in phosphomannomutase deficiency (PMM2-CDG): evidence for hypoglycosylation-driven channelopathy. *International journal of molecular sciences, 19*(2), 619.
190. Jaeken, J. (2013). Congenital disorders of glycosylation. *Handbook of clinical neurology, 113*, 1737-1743.
191. Jaeken, J., Matthijs, G., Barone, R., & Carchon, H. (1997). Carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I. *Journal of medical genetics, 34*(1), 73.
192. Jaeken, J., Van Eijk, H. G., Van der Heul, C., Corbeel, L., Eeckels, R., & Eggermont, E. (1984). Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clinica chimica acta, 144*(2-3), 245-247.
193. Jamroz, E., Adamek, D., Paprocka, J., Adamowicz, M., Marszał, E. y Wevers, RA (2009). CDG tipo Ia e infección congénita por citomegalovirus: dos condiciones coexistentes. *Revista de neurología infantil, 24* (1), 13-18.
194. Jansen, E. J., Timal, S., Ryan, M., Ashikov, A., Van Scherpenzeel, M., Graham, L. A., ... & Lefeber, D. J. (2016). ATP6AP1 deficiency causes an immunodeficiency with hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation. *Nature communications, 7*(1), 11600.
195. Jansen, J. C., Cirak, S., Van Scherpenzeel, M., Timal, S., Reunert, J., Rust, S., ... & Lefeber, D. J. (2016). CCDC115 deficiency causes a disorder of Golgi homeostasis with abnormal protein glycosylation. *The American Journal of Human Genetics, 98*(2), 310-321.

196. Jansen, J. C., Timal, S., Van Scherpenzeel, M., Michelakakis, H., Vicogne, D., Ashikov, A., ... & Lefeber, D. J. (2016). TMEM199 deficiency is a disorder of Golgi homeostasis characterized by elevated aminotransferases, alkaline phosphatase, and cholesterol and abnormal glycosylation. *The American Journal of Human Genetics*, 98(2), 322-330.
197. Janssen, M. C., De Kleine, R. H., Van Den Berg, A. P., Heijdra, Y., Van Scherpenzeel, M., Lefeber, D. J., & Morava, E. (2014). Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics*, 134(1), e279-e283.
198. Jensen, B. S., Willer, T., Saade, D. N., Cox, M. O., Mozaffar, T., Scavina, M., ... & Mathews, K. D. (2015). GMPPB-associated dystroglycanopathy: emerging common variants with phenotype correlation. *Human mutation*, 36(12), 1159-1163.
199. Jiao, B., Zhou, Z., Hu, Z., Du, J., Liao, X., Luo, Y., ... & Shen, L. (2020). Homozygosity mapping and next generation sequencing for the genetic diagnosis of hereditary ataxia and spastic paraplegia in consanguineous families. *Parkinsonism & Related Disorders*, 80, 65-72.
200. Jones, M. A., Ng, B. G., Bhide, S., Chin, E., Rhodenizer, D., He, P., ... & Hegde, M. R. (2012). DDOST mutations identified by whole-exome sequencing are implicated in congenital disorders of glycosylation. *The American Journal of Human Genetics*, 90(2), 363-368.
201. Kranz, C., Ng, B. G., Sun, L., Sharma, V., Eklund, E. A., Miura, Y., ... & Freeze, H. H. (2007). COG8 deficiency causes new congenital disorder of glycosylation type IIh. *Human molecular genetics*, 16(7), 731-741.
202. Kamarus Jaman, N., Rehsi, P., Henderson, R. H., Löbel, U., Mankad, K., & Grunewald, S. (2021). SRD5A3-CDG: emerging phenotypic features of an ultrarare CDG subtype. *Frontiers in Genetics*, 12, 737094.
203. Kara, B., Ayhan, Ö., Gökçay, G., Başboğaoğlu, N., & Tolun, A. (2014). Adult phenotype and further phenotypic variability in SRD5A3-CDG. *BMC medical genetics*, 15, 1-6.
204. Kasapkara, Ç. S., Barış, Z., Kılıç, M., Yüksel, D., Keldermans, L., Matthijs, G., & Jaeken, J. (2017). PMM2-CDG and sensorineural hearing loss. *Journal of inherited metabolic disease*, 40, 629-630.
205. Kasapkara, C. S., Tümer, L. E. Y. L. A., Ezgü, F. S., Hasanoğlu, A., Race, V., Matthijs, G., & Jaeken, J. (2012). SRD5A3-CDG: a patient with a novel mutation. *European journal of paediatric neurology*, 16(5), 554-556.
206. Katata, Y., Uneoka, S., Saijyo, N., Aihara, Y., Miyazoe, T., Koyamaishi, S., ... & Kure, S. (2022). The longest reported sibling survivors of a severe form of congenital myasthenic syndrome with the ALG14 pathogenic variant. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188(4), 1293-1298.

207. Kauskot, A., Pascreau, T., Adam, F., Bruneel, A., Reperant, C., Lourenco-Rodrigues, M. D., ... & Borgel, D. (2018). A mutation in the gene coding for the sialic acid transporter SLC35A1 is required for platelet life span but not proplatelet formation. *Haematologica*, *103*(12), e613.
208. Kelly, D. F., Boneh, A., Pitsch, S., Gold, H., Fietz, M., Nelson, P., & Oliver, M. R. (2001). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome 1b: A new answer to an old diagnostic dilemma. *Journal of paediatrics and child health*, *37*(5), 510-512.
209. Khan, M. A., Rafiq, M. A., Noor, A., Ali, N., Ali, G., Vincent, J. B., & Ansar, M. (2011). A novel deletion mutation in the TUSC3 gene in a consanguineous Pakistani family with autosomal recessive nonsyndromic intellectual disability. *BMC medical genetics*, *12*, 1-7.
210. Kim, S., Kim, M. J., Son, H., Hwang, S., Kang, M. K., Chu, K., ... & Moon, J. (2021). Adult-onset rapidly worsening progressive myoclonic epilepsy caused by a novel variant in DHDSD. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *8*(12), 2319-2326.
211. Kim, J., Kim, I., & Koh, S. B. (2021). A novel variant of dehydrodolichol diphosphate synthase (DHDSD) mutation with adult-onset progressive myoclonus ataxia. *Parkinsonism & Related Disorders*, *87*, 135-136.
212. Kiparissi, F., Dastamani, A., Palm, L., Azabdaftari, A., Campos, L., Gaynor, E., ... & Jones, K. D. (2023). Phosphomannomutase 2 (PMM2) variants leading to hyperinsulinism-polycystic kidney disease are associated with early-onset inflammatory bowel disease and gastric antral foveolar hyperplasia. *Human Genetics*, *142*(5), 697-704.
213. Kjaergaard, S., Schwartz, M., & Skovby, F. (2001). Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype. *Archives of disease in childhood*, *85*(3), 236-239.
214. Klein, A., Robb, S., Rushing, E., Liu, W. W., Belaya, K., & Beeson, D. (2015). Congenital myasthenic syndrome caused by mutations in DPAGT. *Neuromuscular Disorders*, *25*(3), 253-256.
215. Knapp, K. M., Luu, R., Baerenfaenger, M., Zijlstra, F., Wessels, H. J., Jenkins, D., ... & Bicknell, L. S. (2020). Biallelic variants in SLC35C1 as a cause of isolated short stature with intellectual disability. *Journal of human genetics*, *65*(9), 743-750.
216. Kobayashi, Y., Tohyama, J., Kato, M., Akasaka, N., Magara, S., Kawashima, H., ... & Matsumoto, N. (2016). High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders. *Brain and Development*, *38*(3), 285-292.
217. Kodera, H., Ando, N., Yuasa, I., Wada, Y., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., ... & Saitsu, H. (2015). Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clinical*

genetics, 87(5), 455-460.

218. Kodera, H., Nakamura, K., Osaka, H., Maegaki, Y., Haginoya, K., Mizumoto, S., ... & Saito, H. (2013). De Novo Mutations in SLC 35 A 2 Encoding a UDP-Galactose Transporter Cause Early-Onset Epil
219. Koehler, K., Malik, M., Mahmood, S., Giebelmann, S., Beetz, C., Hennings, J. C., ... & Hübner, C. A. (2013). Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *The American Journal of Human Genetics*, 93(4), 727-734.
220. Kodříková, R., Pakanová, Z., Krchňák, M., Šedivá, M., Šesták, S., Květoň, F., ... & Nemčovič, M. (2023). N-Glycoprofiling of SLC35A2-CDG: Patient with a Novel Hemizygous Variant. *Biomedicines*, 11(2), 580.
221. Komlosi, K., Claris, O., Collardeau-Frachon, S., Kopp, J., Hausser, I., Mazereeuw-Hautier, J., ... & Fischer, J. (2021). Fatal Neonatal DOLK-CDG as a Rare Form of Syndromic Ichthyosis. *Frontiers in genetics*, 12, 719624.
222. Kondo, I., Mizugishi, K., Yoneda, Y., Hashimoto, T., Kuwajima, K., Yuasa, I., ... & Kuroda, Y. (1999). Missense mutations in phosphomannomutase 2 gene in two Japanese families with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. *Clinical genetics*, 55(1), 50-54.
223. Kranz, C., Basinger, A. A., Güçsavaş-Çalikoğlu, M., Sun, L., Powell, C. M., Henderson, F. W., ... & Freeze, H. H. (2007). Expanding spectrum of congenital disorder of glycosylation Ig (CDG-Ig): sibs with a unique skeletal dysplasia, hypogammaglobulinemia, cardiomyopathy, genital malformations, and early lethality. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(12), 1371-1378.
224. Kranz, C., Denecke, J., Lehle, L., Sohlbach, K., Jeske, S., Meinhardt, F., ... & Marquardt, T. (2004). Congenital disorder of glycosylation type Ik (CDG-Ik): a defect of mannosyltransferase I. *The American Journal of Human Genetics*, 74(3), 545-551.
225. Kranz, C., Denecke, J., Lehrman, M. A., Ray, S., Kienz, P., Kreissel, G., ... & Marquardt, T. (2001). A mutation in the human MPDU1 gene causes congenital disorder of glycosylation type If (CDG-If). *The Journal of clinical investigation*, 108(11), 1613-1619.
226. Kranz, C., Jungeblut, C., Denecke, J., Erlekotte, A., Sohlbach, C., Debus, V., ... & Marquardt, T. (2007). A defect in dolichol phosphate biosynthesis causes a new inherited disorder with death in early infancy. *The American Journal of Human Genetics*, 80(3), 433-440.
227. Kranz, C., Sun, L., Eklund, E. A., Krasnewich, D., Casey, J. R., & Freeze, H. H. (2007). CDG-Id in two siblings with partially different phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(13), 1414-1420.
228. Krasnewich, D., O'Brien, K., & Sparks, S. (2007, August). Clinical features

in adults with congenital disorders of glycosylation type Ia (CDG-Ia). In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 145, No. 3, pp. 302-306). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.

229. Kurashige, T., Takahashi, T., Yamazaki, Y., Nagano, Y., Kondo, K., Nakamura, T., ... & Matsumoto, M. (2013). Elevated urinary β 2 microglobulin in the first identified Japanese family afflicted by X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neuromuscular Disorders*, 23(11), 911-916.
230. Lagier-Tourenne, C., Tazir, M., López, L. C., Quinzii, C. M., Assoum, M., Drouot, N., ... & Koenig, M. (2008). ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. *The American Journal of Human Genetics*, 82(3), 661-672.
231. Lausmann, H., Zacharias, M., Neuhann, T. M., Locher, M. K., & Schettler, K. F. (2022). Case report: DPM1-CDG: novel variant with severe phenotype and literature review. *Frontiers in Genetics*, 13, 889829.
232. Lebredonchel, E., Duvet, S., Douillard, C., Foulquier, F., & Klein, A. (2021). Variation of the serum N-glycosylation during the pregnancy of a MPI-CDG patient. *JIMD reports*, 62(1), 22-29.
233. Lebredonchel, E., Riquet, A., Neut, D., Broly, F., Matthijs, G., Klein, A., & Foulquier, F. (2022). A PMM2-CDG caused by an A108V mutation associated with a heterozygous 70 kilobases deletion case report. *Italian Journal of Pediatrics*, 48(1), 178.
234. Lefeber, D. J., Morava, E., & Jaeken, J. (2011). How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *Journal of inherited metabolic disease*, 34(4), 849-852.
235. Lefeber, D. J., Schönberger, J., Morava, E., Guillard, M., Huyben, K. M., Verrijp, K., ... & Wevers, R. A. (2009). Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *The American Journal of Human Genetics*, 85(1), 76-86.
236. Lefrère, B., Stepanian, A., Itzhar-Baikian, N., Charles, P., Hadj-Ali, A., Joly, B., ... & Siguret, V. (2018, March). Deep venous thrombosis treated by rivaroxaban in a young patient with type Ia carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 76, No. 2, pp. 217-223).
237. Lelieveld, S. H., Reijnders, M. R., Pfundt, R., Yntema, H. G., Kamsteeg, E. J., de Vries, P., ... & Gilissen, C. (2016). Meta-analysis of 2,104 trios provides support for 10 new genes for intellectual disability. *Nature neuroscience*, 19(9), 1194-1196.
238. Lepais, L., Cheillan, D., Frachon, S. C., Hays, S., Matthijs, G., Panagiotakaki, E., ... & Rossi, M. (2015). ALG3-CDG: Report of two siblings with antenatal features carrying homozygous p. Gly96Arg mutation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(11), 2748-2754.

239. Léticée, N., Bessières-Grattagliano, B., Dupré, T., Vuillaumier-Barrot, S., de Lonlay, P., Razavi, F., ... & Attié-Bitach, T. (2010). Should PMM2-deficiency (CDG Ia) be searched in every case of unexplained hydrops fetalis?. *Molecular genetics and metabolism*, *101*(2-3), 253-257.
240. Lieu, M. T., Ng, B. G., Rush, J. S., Wood, T., Basehore, M. J., Hegde, M., ... & Wang, R. Y. (2013). Severe, fatal multisystem manifestations in a patient with dolichol kinase-congenital disorder of glycosylation. *Molecular genetics and metabolism*, *110*(4), 484-489.
241. Lipiński, P., Rokicki, D., Bogdańska, A., Lesiak, J., Lefeber, D. J., & Tylki-Szymańska, A. (2020). ATP6AP1-CDG: Follow-up and female phenotype. *JIMD reports*, *53*(1), 80-82.
242. Lipiński, P., & Tylki-Szymańska, A. (2021). Congenital Disorders of Glycosylation: What Clinicians Need to Know?. *Frontiers in Pediatrics*, *9*.
243. Liu, Y. T., Hersheson, J., Plagnol, V., Fawcett, K., Duberley, K. E., Preza, E., ... & Houlden, H. (2014). Autosomal-recessive cerebellar ataxia caused by a novel ADCK3 mutation that elongates the protein: clinical, genetic and biochemical characterisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(5), 493-498.
244. Liu, W. W., Maxwell, S., Belaya, K., Rodrı, P. M., Mcgowan, S., Farrugia, M. E., ... & Schaefer, A. (2021). Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies.
245. Losfeld, M. E., Ng, B. G., Kircher, M., Buckingham, K. J., Turner, E. H., Eroshkin, A., ... & Freeze, H. H. (2014). A new congenital disorder of glycosylation caused by a mutation in SSR4, the signal sequence receptor 4 protein of the TRAP complex. *Human molecular genetics*, *23*(6), 1602-1605.
246. Lu, S., Liang, S., Wu, Y., Liu, J., Lin, L., Huang, G., & Ning, H. (2023). Mannose phosphate isomerase gene mutation leads to a congenital disorder of glycosylation: A rare case report and literature review. *Frontiers in Pediatrics*, *11*, 1150367.
247. Lusakowska, A., Topf, A., Van den Bergh, P., Vissing, J., Witting, N., Nafissi, S., ... & Phillips, L. Detection of variants in dystroglycanopathy-associated genes through the application of targeted whole-exome sequencing analysis to a large cohort of patients with unexplained limb-girdle muscle weakness.
248. Madaan, P., Negi, S., Sharma, R., Kaur, A., & Sahu, J. K. (2019). X-linked ALG13 gene variant as a cause of epileptic encephalopathy in girls. *The Indian Journal of Pediatrics*, *86*, 1072-1073.
249. Magalhães, A. P. P. S. D., Burin, M. G., Souza, C. F. M. D., de Bitencourt, F. H., Sebastião, F. M., Silva, T. O., & Schwartz, I. V. D. (2020). Transferrin isoelectric focusing for the investigation of congenital disorders of

glycosylation: analysis of a ten-year experience in a Brazilian center. *Jornal de Pediatria*, 96, 710-716.

250. Malgireddy, K., Thompson, R., & Torres-Russotto, D. (2016). A novel CABC1/ADCK3 mutation in adult-onset cerebellar ataxia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 33, 151-152.
251. Malhotra, A., Pateman, A., Chalmers, R., Coman, D., & Menahem, S. (2009). Prenatal cardiac ultrasound finding in congenital disorder of glycosylation type 1a. *Fetal diagnosis and therapy*, 25(1), 54-57.
252. Manickam, K., McClain, M. R., Demmer, L. A., Biswas, S., Kearney, H. M., Malinowski, J., ... & Hisama, F. M. (2021). Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 23(11), 2029-2037.
253. Mantle, D., Millichap, L., Castro-Marrero, J., & Hargreaves, I. P. (2023). Primary Coenzyme Q10 Deficiency: An Update. *Antioxidants*, 12(8), 1652.
254. Marquardt, T., Hülskamp, G., Gehrmann, J., Debus, V., Harms, E., & Kehl, H. (2002). Severe transient myocardial ischaemia caused by hypertrophic cardiomyopathy in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *European journal of pediatrics*, 161(10), 524-527.
255. Martinez Duncker, I., Mata Salgado, G. D., Shamas, I., Paul Daniel, E. J., Cruz-Munoz, M. E., Abreu, M., ... & Ranatunga, W. Novel genotype of ALG2-CDG and confirmation of the heptasaccharide glycan (NeuAc-Gal-GlcNAc-Man2-GlcNAc2) as a specific diagnostic biomarker. *Frontiers in Genetics*, 15, 1363558.
256. Matthijs, G., Schollen, E., Bjursell, C., Erlandson, A., Freeze, H., Imtiaz, F., ... & Winchester, B. (2000). Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG- Ia). *Human mutation*, 16(5), 386-394.
257. McKenzie, F. A., Fietz, M., Fletcher, J., Smith, R. L. L., Wright, I. M. R., & Jaeken, J. (2007). A previously undescribed form of congenital disorder of glycosylation with variable presentation in siblings: early fetal loss with hydrops fetalis, and infant death with hypoproteinemia. *American journal of medical genetics Part A*, 143(17), 2029-2034.
258. Md Mahmudul, H. (2021). Desorption ionization using through-hole alumina membrane offers higher reproducibility than 2, 5-dihydroxybenzoic acid, a widely used matrix in Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry imaging analysis. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 35(10), e9076.
259. Mehlman, C. T., Nematbakhsh, A. R., Crawford, A. H., & Berlin, R. E. (2003). Spinal deformity associated with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome (Jaeken's syndrome): a report of three cases. *Spine*, 28(7), E132-E135.

260. Mehta, S., & Lal, V. (2023). DHDDS Mutation: A Rare Cause of Refractory Epilepsy and Hyperkinetic Movement Disorder. *Journal of Movement Disorders*, 16(1), 107.
261. Mercier, S., Magot, A., Caillon, F., Isidor, B., David, A., Ferrer, X., ... & Pereon, Y. (2015). Muscle magnetic resonance imaging abnormalities in X-linked myopathy with excessive autophagy. *Muscle & Nerve*, 52(4), 673-680.
262. Miller, B. S., Duffy, M. M., Addo, O. Y., & Sarafoglou, K. (2013). rhIGF-1 therapy for growth failure and IGF-1 deficiency in congenital disorder of glycosylation Ia (PMM2 deficiency). *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 1(3), 2324709613503316.
263. Monies, D., Abouelhoda, M., AlSayed, M., Alhassnan, Z., Alotaibi, M., Kayyali, H., ... & Alkuraya, F. S. (2017). The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Human genetics*, 136, 921-939.
264. Monies, D., Alhindi, H. N., Almahaizea, M. A., Abouelhoda, M., Alazami, A. M., Goljan, E., ... & Bohlega, S. (2016). A first-line diagnostic assay for limb-girdle muscular dystrophy and other myopathies. *Human Genomics*, 10, 1-7.
265. Monin, M. L., Mignot, C., De Lonlay, P., Héron, B., Masurel, A., Mathieu-Dramard, M., ... & Héron, D. (2014). 29 French adult patients with PMM2-congenital disorder of glycosylation: outcome of the classical pediatric phenotype and depiction of a late-onset phenotype. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 1-9.
266. Morava, E., Tiemes, V., Thiel, C., Seta, N., de Lonlay, P., de Klerk, H., ... & Wevers, R. A. (2016). ALG6-CDG: a recognizable phenotype with epilepsy, proximal muscle weakness, ataxia and behavioral and limb anomalies. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 39(5), 713-723.
267. Morava, E., Vodopiutz, J., Lefeber, D. J., Janecke, A. R., Schmidt, W. M., Lechner, S., ... & Wevers, R. A. (2012). Defining the phenotype in congenital disorder of glycosylation due to ALG1 mutations. *Pediatrics*, 130(4), e1034-e1039.
268. Morava, E., Wosik, H., Kárteszi, J., Guillard, M., Adamowicz, M., Sykut-Cegielska, J., ... & Lefeber, D. J. (2008). Congenital disorder of glycosylation type IX: review of clinical spectrum and diagnostic steps. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 31(3), 450-456.
269. Morava, E., Zeevaert, R., Korsch, E., Huijben, K., Wopereis, S., Matthijs, G., ... & Wevers, R. A. (2007). A common mutation in the COG7 gene with a consistent phenotype including microcephaly, adducted thumbs, growth retardation, VSD and episodes of hyperthermia. *European Journal of Human Genetics*, 15(6), 638-645.

270. Mousa, J., Veres, L., Mohamed, A., De Graef, D., & Morava, E. (2022). Acetazolamide treatment in late onset CDG type 1 due to biallelic pathogenic DHDDS variants. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 32, 100901.
271. Mühlhausen, C., Henneke, L., Schlotawa, L., Behme, D., Grüneberg, M., Gärtner, J., & Marquardt, T. (2020). Mannose phosphate isomerase deficiency-congenital disorder of glycosylation (MPI-CDG) with cerebral venous sinus thrombosis as first and only presenting symptom: A rare but treatable cause of thrombophilia. *JIMD reports*, 55(1), 38-43.
272. Nabavizadeh, S. H., Noeiaghdam, R., Johari, L., Hosseini, S. A., Esmaeilzadeh, H., & Alyasin, S. S. (2022). A rare case of SRD5A3-CDG in a patient with ataxia and telangiectasia: A case report. *Clinical Case Reports*, 10(11), e6564.
273. Neumann, L. M., von Moers, A., Kunze, J., Blankenstein, O., & Marquardt, T. (2003). Congenital disorder of glycosylation type 1a in a macrosomic 16-month-old boy with an atypical phenotype and homozygosity of the N216I mutation. *European journal of pediatrics*, 162, 710-713.
274. Ng, B. G., Asteggiano, C. G., Kircher, M., Buckingham, K. J., Raymond, K., Nickerson, D. A., ... & Freeze, H. H. (2017). Encephalopathy caused by novel mutations in the CMP-sialic acid transporter, SLC35A1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(11), 2906-2911.
275. Ng, B. G., Buckingham, K. J., Raymond, K., Kircher, M., Turner, E. H., He, M., ... & Freeze, H. H. (2013). Mosaicism of the UDP-galactose transporter SLC35A2 causes a congenital disorder of glycosylation. *The American Journal of Human Genetics*, 92(4), 632-636.
276. Ng, B. G., Eklund, E. A., Shiryayev, S. A., Dong, Y. Y., Abbott, M. A., Asteggiano, C., ... & Freeze, H. H. (2020). Predominant and novel de novo variants in 29 individuals with ALG13 deficiency: Clinical description, biomarker status, biochemical analysis, and treatment suggestions. *Journal of inherited metabolic disease*, 43(6), 1333-1348.
277. Ng, B. G., Lourenço, C. M., Losfeld, M. E., Buckingham, K. J., Kircher, M., Nickerson, D. A., ... & Freeze, H. H. (2019). Mutations in the translocon-associated protein complex subunit SSR3 cause a novel congenital disorder of glycosylation. *Journal of inherited metabolic disease*, 42(5), 993-997.
278. Ng, B. G., Raymond, K., Kircher, M., Buckingham, K. J., Wood, T., Shendure, J., ... & Freeze, H. H. (2015). Expanding the molecular and clinical phenotype of SSR4-CDG. *Human mutation*, 36(11), 1048-1051.
279. Ng, B. G., Sharma, V., Sun, L., Loh, E., Hong, W., Tay, S. K., & Freeze, H. H. (2011). Identification of the first COG-CDG patient of Indian origin. *Molecular genetics and metabolism*, 102(3), 364-367.
280. Ng, B. G., Shiryayev, S. A., Rymen, D., Eklund, E. A., Raymond, K., Kircher, M., ... & Freeze, H. H. (2016). ALG1-CDG: clinical and molecular

characterization of 39 unreported patients. *Human mutation*, 37(7), 653-660.

281. Ng, B. G., Sosicka, P., Agadi, S., Almannai, M., Bacino, C. A., Barone, R., ... & Freeze, H. H. (2019). SLC35A2-CDG: Functional characterization, expanded molecular, clinical, and biochemical phenotypes of 30 unreported Individuals. *Human mutation*, 40(7), 908-925.
282. Ng, B. G., Buckingham, K. J., Raymond, K., Kircher, M., Turner, E. H., He, M., ... & Freeze, H. H. (2013). Mosaicism of the UDP-galactose transporter SLC35A2 causes a congenital disorder of glycosylation. *The American Journal of Human Genetics*, 92(4), 632-636.
283. Ng, B. G., Xu, G., Chandy, N., Steyermark, J., Shinde, D. N., Radtke, K., ... & Freeze, H. H. (2018). Biallelic mutations in FUT8 cause a congenital disorder of glycosylation with defective fucosylation. *The American Journal of Human Genetics*, 102(1), 188-195.
284. Ng, B. G., & Freeze, H. H. (2018). Perspectives on glycosylation and its congenital disorders. *Trends in Genetics*, 34(6), 466-476.
285. Nicotera, A. G., Spoto, G., Calì, F., Romeo, G., Musumeci, A., Vinci, M., ... & Musumeci, S. A. (2021). A Novel Homozygous ALG12 Mutation in a Patient with CDG Type Ig: New Report of a Case with a Mild Phenotype. *Molecular Syndromology*, 12(5), 327-332.
286. Nihues, R., Hasilik, M., Alton, G., Körner, C., Schiebe-Sukumar, M., Koch, H. G., ... & Marquardt, T. (1998). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *The Journal of clinical investigation*, 101(7), 1414-1420.
287. Ni, X., Gong, Y., Jiang, Y., Li, X., Pang, Q., Liu, W., ... & Xia, W. (2023). The First Compound Heterozygous Mutations of DMP1 Causing Rare Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets Type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(4), 791-801.
288. Noelle, V., Knuepfer, M., Pulzer, F., Schuster, V., Siekmeyer, W., Matthijs, G., & Vogtmann, C. (2005). Unusual presentation of congenital disorder of glycosylation type 1a: congenital persistent thrombocytopenia, hypertrophic cardiomyopathy and hydrops-like aspect due to marked peripheral oedema. *European journal of pediatrics*, 164, 223-226.
289. Nicolau, S., Liewluck, T., Shen, X. M., Selcen, D., Engel, A. G., & Milone, M. (2019). A homozygous mutation in GMPPB leads to centronuclear myopathy with combined pre-and postsynaptic defects of neuromuscular transmission. *Neuromuscular Disorders*, 29(8), 614-617.
290. Okamoto, N., Ohto, T., Enokizono, T., Wada, Y., Kohmoto, T., Imoto, I., ... & Suzuki, T. (2021). Siblings with MAN1B1-CDG showing novel biochemical profiles. *Cells*, 10(11), 3117.
291. Ondruskova, N., Honzik, T., Vondrackova, A., Stranecky, V., Tesarova,

- M., Zeman, J., & Hansikova, H. (2020). Severe phenotype of ATP6AP1-CDG in two siblings with a novel mutation leading to a differential tissue-specific ATP6AP1 protein pattern, cellular oxidative stress and hepatic copper accumulation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43(4), 694-700.
292. Öncül, Ü., Kose, E., & Eminoglu, F. T. (2022). ALG1-CDG: A patient with a mild phenotype and literature review. *Molecular Syndromology*, 13(1), 69-74.
293. Ong, B. B., Gole, G. A., Robertson, T., McGill, J., de Lore, D., & Crawford, M. (2009). Retinal hemorrhages associated with meningitis in a child with a congenital disorder of glycosylation. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, 5, 307-312.
294. Ono, H., Sakura, N., Yamashita, K., Yuasa, I., & Ohno, K. (2003). Novel nonsense mutation (R194X) in the PMM2 gene in a Japanese patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Brain and Development*, 25(7), 525-528.
295. Paesold-Burda, P., Maag, C., Troxler, H., Foulquier, F., Kleinert, P., Schnabel, S., ... & Hennet, T. (2009). Deficiency in COG5 causes a moderate form of congenital disorders of glycosylation. *Human molecular genetics*, 18(22), 4350-4356.
296. Pajusalu, S., Vals, M. A., Mihkla, L., Šamarina, U., Kahre, T., & Öunap, K. (2021). The Estimated Prevalence of N-Linked Congenital Disorders of Glycosylation Across Various Populations Based on Allele Frequencies in General Population Databases. *Frontiers in genetics*, 12.
297. Paketci, C., Edem, P., Hiz, S., Sonmezler, E., Soydemir, D., Uzan, G. S., ... & Yis, U. (2020). Successful treatment of intractable epilepsy with ketogenic diet therapy in twins with ALG3-CDG. *Brain and Development*, 42(7), 539-545.
298. Papazoglu, G. M., Cubilla, M., Pereyra, M., de Kremer, R. D., Pérez, B., Sturiale, L., & Asteggiano, C. G. (2021). Mass spectrometry glyco-phenotype characterization of ALG2-CDG in Argentinean patients with a new genetic variant in homozygosis. *Glycoconjugate Journal*, 38, 191-200.
299. Paprocka, J., Jezela-Stanek, A., Tyłki-Szymańska, A., & Grunewald, S. (2021). Congenital disorders of glycosylation from a neurological perspective. *Brain Sciences*, 11(1), 88.
300. Park, J. H., Högbe, M., Grüneberg, M., DuChesne, I., von der Heiden, A. L., Reunert, J., ... & Marquardt, T. (2015). SLC39A8 deficiency: a disorder of manganese transport and glycosylation. *The American Journal of Human Genetics*, 97(6), 894-903.
301. Park, J. H., & Marquardt, T. (2021). Treatment Options in Congenital Disorders of Glycosylation. *Frontiers in Genetics*, 12.
302. Pavone, L., Fiumara, A., Barone, R., Rizzo, R., Buttitta, P., Dobyns, W. B., & Jaeken, J. (1996). Olivopontocerebellar atrophy leading to recognition of

carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Journal of neurology*, 243, 700-705.

303. Panicucci, C., Fiorillo, C., Moro, F., Astrea, G., Brisca, G., Trucco, F., ... & Bruno, C. (2018). Mutations in GMPPB presenting with pseudometabolic myopathy. *JIMD Reports, Volume 38*, 23-31.
304. Pancho, C., Garcia-Cazorla, A., Varea, V., Artuch, R., Ferrer, I., Vilaseca, M. A., ... & Campistol, J. (2005). Congenital disorder of glycosylation type Ia revealed by hypertransaminasemia and failure to thrive in a young boy with normal neurodevelopment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(2), 230-232.
305. Park, J. H., Hoglebe, M., Fobker, M., Brackmann, R., Fiedler, B., Reunert, J., ... & Marquardt, T. (2018). SLC39A8 deficiency: biochemical correction and major clinical improvement by manganese therapy. *Genetics in Medicine*, 20(2), 259-268.
306. Pearl, P. L., & Krasnewich, D. (2001). Neurologic course of congenital disorders of glycosylation. *Journal of child neurology*, 16(6), 409-413.
307. Pedersen, P. S., & Tygstrup, I. (1980). Congenital hepatic fibrosis combined with protein-losing enteropathy and recurrent thrombosis. *Acta Paediatrica*, 69(4), 571-574.
308. Pegat, A., Streichenberger, N., Lacoste, N., Hermier, M., Menassa, R., Coudert, L., ... & Jacquier, A. (2022). Novel Intronic Mutation in VMA21 Causing Severe Phenotype of X-Linked Myopathy with Excessive Autophagy—Case Report. *Genes*, 13(12), 2245
309. Pelletier, V. A., Galéano, N., Brochu, P., Morin, C. L., Weber, A. M., & Roy, C. C. (1986). Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome. *The Journal of pediatrics*, 108(1), 61-65.
310. Penel-Capelle, D., Dobbelaere, D., Jaeken, J., Klein, A., & Cartigny, M. (2003). Congenital disorder of glycosylation Ib (CDG-Ib) without gastrointestinal symptoms. *Journal of inherited metabolic disease*, 26, 83-85.
311. Pérez-Dueñas, B., García-Cazorla, A., Pineda, M., Poo, P., Campistol, J., Cusí, V., ... & Vilaseca, M. A. (2009). Long-term evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations. *European journal of paediatric neurology*, 13(5), 444-451.
312. Pettinato, F., Mostile, G., Battini, R., Martinelli, D., Madeo, A., Biamino, E., ... & Barone, R. (2021). Clinical and radiological correlates of activities of daily living in cerebellar atrophy caused by PMM2 mutations (PMM2-CDG). *The Cerebellum*, 20, 596-605.
313. Pineda, M., Pavia, C., Vilaseca, M. A., Ferrer, I., Temudo, T., Chabas, A., ... & Jaeken, J. (1996). Normal pubertal development in a female with

carbohydrate deficient glycoprotein syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 74(3), 242.

314. Porath, B., Gainullin, VG, Cornec-Le Gall, E., Dillinger, EK, Heyer, CM, Hopp, K., ... y Harris, PC (2016). Las mutaciones en GANAB, que codifica la subunidad glucosidasa II α , causan poliquistosis renal y hepática autosómica dominante. *La Revista Estadounidense de Genética Humana*, 98 (6), 1193-1207.
315. Qian, Z., Van den Eynde, J., Heymans, S., Mertens, L., & Morava, E. (2020). Vascular ring anomaly in a patient with phosphomannomutase 2 deficiency: A case report and review of the literature. *JIMD reports*, 56(1), 27-33.
316. Quelhas, D., Jaeken, J., Fortuna, A., Azevedo, L., Bandeira, A., Matthijs, G., & Martins, E. (2019). RFT1-CDG: absence of epilepsy and deafness in two patients with novel pathogenic variants. *JIMD Reports, Volume 43*, 111-116.
317. Radenkovic, S., Fitzpatrick-Schmidt, T., Byeon, S. K., Madugundu, A. K., Saraswat, M., Lichty, A., ... & Morava, E. (2021). Expanding the clinical and metabolic phenotype of DPM2 deficient congenital disorders of glycosylation. *Molecular genetics and metabolism*, 132(1), 27-37.
318. Rafiq, MA, Kuss, AW, Puettmann, L., Noor, A., Ramiah, A., Ali, G., ... y Najmabadi, H. (2011). Las mutaciones en el gen de la alfa 1, 2-manosidasa, MAN1B1, causan discapacidad intelectual autosómica recesiva. *La Revista Estadounidense de Genética Humana*, 89 (1), 176-182.
319. Ramachandran, N., Munteanu, I., Wang, P., Ruggieri, A., Rilstone, J. J., Israelian, N., ... & Minassian, B. A. (2013). VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar myopathy. *Acta neuropathologica*, 125, 439-457.
320. Raphael, A. R., Couthouis, J., Sakamuri, S., Siskind, C., Vogel, H., Day, J. W., & Gitler, A. D. (2014). Congenital muscular dystrophy and generalized epilepsy caused by GMPPB mutations. *Brain research*, 1575, 66-71.
321. Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., & Novak, J. (2019). Glycosylation in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(6), 346-366.
322. Reynders, E., Foulquier, F., Leão Teles, E., Quelhas, D., Morelle, W., Rabouille, C., ... & Matthijs, G. (2009). Golgi function and dysfunction in the first COG4-deficient CDG type II patient. *Human molecular genetics*, 18(17), 3244-3256.
323. Riboldi, G. M., Monfrini, E., Stahl, C., & Frucht, S. J. (2022). NUS1 and epilepsy-myoclonus-ataxia syndrome: an under-recognized entity?. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 12.
324. Riess, S., Reddihough, D. S., Howell, K. B., Dagia, C., Jaeken, J., Matthijs, G., & Yaplito-Lee, J. (2013). ALG3-CDG (CDG-Id): clinical, biochemical and

molecular findings in two siblings. *Molecular genetics and metabolism*, 110(1-2), 170-175.

325. Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., & Novak, J. (2019). Glycosylation in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(6), 346-366.
326. Rind, N., Schmeiser, V., Thiel, C., Absmanner, B., Lübbehusen, J., Hocks, J., ... & Körner, C. (2010). A severe human metabolic disease caused by deficiency of the endoplasmatic mannosyltransferase hALG11 leads to congenital disorder of glycosylation-Ip. *Human molecular genetics*, 19(8), 1413-1424.
327. Rimella-Le-Huu, A., Henry, H., Kern, I., Hanquinet, S., Roulet-Perez, E., Newman, C. J., ... & Ballhausen, D. (2008). Congenital disorder of glycosylation type Id (CDG Id): phenotypic, biochemical and molecular characterization of a new patient. *Journal of inherited metabolic disease*, 31, 381-386.
328. Resende, C., Carvalho, C., Alegria, A., Oliveira, D., Quelhas, D., Bandeira, A., & Proença, E. (2014). Congenital disorders of glycosylation with neonatal presentation. *Case Reports*, 2014, bcr2013010037.
329. Rohlfing, A. K., Rust, S., Reunert, J., Tirre, M., Du Chesne, I., Wemhoff, S., ... & Marquardt, T. (2014). ALG1-CDG: a new case with early fatal outcome. *Gene*, 534(2), 345-351.
330. Romano, R., & Bucci, C. (2020). Role of EGFR in the Nervous System. *Cells*, 9(8), 1887.
331. Rossi, M., Escobar, A. M., Ameghino, L., & Merello, M. (2017). Expanding the phenotype of phosphomannomutase-2 gene congenital disorder of glycosylation: Cervical dystonia. *Journal of the neurological sciences*, 378, 52-54.
332. Romano, S., Bajolle, F., Valayannopoulos, V., Lyonnet, S., Colomb, V., de Baracé, C., ... & de Lonlay, P. (2009). Conotruncal heart defects in three patients with congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG Ia). *Journal of medical genetics*, 46(4), 287-288.
333. Rudaks, L. I., Andersen, C., Khong, T. Y., Kelly, A., Fietz, M., & Barnett, C. P. (2012). Hypertrophic cardiomyopathy with cardiac rupture and tamponade caused by congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatric cardiology*, 33, 827-830.
334. Ruggieri, A., Ramachandran, N., Wang, P., Haan, E., Kneebone, C., Manavis, J., ... & Minassian, B. A. (2015). Non-coding VMA21 deletions cause X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neuromuscular Disorders*, 25(3), 207-211.
335. Rujano, M. A., Cannata Serio, M., Panasyuk, G., Péanne, R., Reunert, J., Rymen, D., ... & Simons, M. (2017). Mutations in the X-linked ATP6AP2 cause a glycosylation disorder with autophagic defects. *Journal of Experimental*

Medicine, 214(12), 3707-3729.

336. Rush, E. T., Baker, C. V., & Rizzo, W. B. (2017). Dolichol kinase deficiency (DOLK-CDG): two new cases and expansion of phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(9), 2428-2434.
337. Rymen, D., Keldermans, L., Race, V., Régal, L., Deconinck, N., Dionisi-Vici, C., ... & Jaeken, J. (2012). COG5-CDG: expanding the clinical spectrum. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 1-10.
338. Rymen, D., Peanne, R., Millón, M. B., Race, V., Sturiale, L., Garozzo, D., ... & Matthijs, G. (2013). MAN1B1 deficiency: an unexpected CDG-II. *PLoS genetics*, 9(12), e1003989.
339. Sadat, M. A., Moir, S., Chun, T. W., Lusso, P., Kaplan, G., Wolfe, L., ... & Rosenzweig, S. D. (2014). Glycosylation, hypogammaglobulinemia, and resistance to viral infections. *New England Journal of Medicine*, 370(17), 1615-1625.
340. Sabry, S., Eissa, N. R., & Zaki, M. S. (2023). Abnormal expression of lysosomal glycoproteins in patients with congenital disorders of glycosylation. *BMC Research Notes*, 16(1), 53.
341. Sabry, S., Vuillaumier-Barrot, S., Mintet, E., Fasseu, M., Valayannopoulos, V., Héron, D., ... & Moore, S. E. (2016). A case of fatal Type I congenital disorders of glycosylation (CDG I) associated with low dehydrodolichol diphosphate synthase (DHDDS) activity. *Orphanet journal of rare diseases*, 11, 1-14.
342. Sakhi, S., Cholet, S., Wehbi, S., Isidor, B., Cogne, B., Vuillaumier-Barrot, S., ... & Bruneel, A. (2021). MAN1B1-CDG: Three new individuals and associated biochemical profiles. *Molecular genetics and metabolism reports*, 28, 100775.
343. Sakai, W., Yoshikawa, Y., Tokinaga, Y., & Yamakage, M. (2017). Anesthetic management of a child with phosphomannomutase-2 congenital disorder of glycosylation (PMM2-CDG). *JA Clinical Reports*, 3, 1-3.
344. Saldova, R., Stöckmann, H., O'Flaherty, R., Lefeber, D. J., Jaeken, J., & Rudd, P. M. (2015). N-glycosylation of serum IgG and total glycoproteins in MAN1B1 deficiency. *Journal of proteome research*, 14(10), 4402-4412.
345. Sarkozy, A., Torelli, S., Mein, R., Henderson, M., Phadke, R., Feng, L., ... & Muntoni, F. (2018). Mobility shift of beta-dystroglycan as a marker of GMPPB gene-related muscular dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(7), 762-768.
346. Shalata, A., Edery, M., Habib, C., Genizi, J., Mahroum, M., Khalaily, L., ... & Saada, A. (2019). Primary coenzyme Q deficiency due to novel ADCK3 variants, studies in fibroblasts and review of literature. *Neurochemical Research*, 44, 2372-2384.

347. Schirinzi, T., Favetta, M., Romano, A., Sancesario, A., Summa, S., Minosse, S., ... & Vasco, G. (2019). One-year outcome of coenzyme Q10 supplementation in ADCK3 ataxia (ARCA2). *Cerebellum & Ataxias*, 6, 1-5.
348. Starosta, R. T., Boyer, S., Tahata, S., Raymond, K., Lee, H. E., Wolfe, L. A., ... & Morava, E. (2021). Liver manifestations in a cohort of 39 patients with congenital disorders of glycosylation: pin-pointing the characteristics of liver injury and proposing recommendations for follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 1-12.
349. Schenk, B., Imbach, T., Frank, C. G., Grubenmann, C. E., Raymond, G. V., Hurvitz, H., ... & Aebi, M. (2001). MPDU1 mutations underlie a novel human congenital disorder of glycosylation, designated type If. *The Journal of clinical investigation*, 108(11), 1687-1695.
350. Schoffer, K. L., O'Sullivan, J. D., & McGill, J. (2006). Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting as early-onset cerebellar ataxia in an adult. *Movement disorders*, 21(6), 869-872.
351. Schollen, E., Frank, C. G., Keldermans, L., Reyntjens, R., Grubenmann, C. E., Clayton, P. T., ... & Matthijs, G. (2004). Clinical and molecular features of three patients with congenital disorders of glycosylation type Ih (CDG-Ih)(ALG8 deficiency). *Journal of medical genetics*, 41(7), 550-556.
352. Schollen, E., Grünewald, S., Keldermans, L., Albrecht, B., Körner, C., & Matthijs, G. (2005). CDG-Id caused by homozygosity for an ALG3 mutation due to segmental maternal isodisomy UPD3 (q21. 3-qter). *European journal of medical genetics*, 48(2), 153-158.
353. Schollen, E., Dorland, L., De Koning, T. J., Van Diggelen, O. P., Huijman, J. G. M., Marquardt, T., ... & Matthijs, G. (2000). Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type Ib (CDG-Ib). *Human mutation*, 16(3), 247-252.
354. Schollen, E., Kjaergaard, S., Martinsson, T., Vuillaumier-Barrot, S., Dunoe, M., Keldermans, L., ... y Matthijs, G. (2004). Aumento del riesgo de recurrencia en trastornos congénitos de glicosilación tipo Ia (CDG-Ia) debido a una distorsión de la relación de transmisión. *Revista de genética médica*, 41 (11), 877-880.
355. Schollen, E., Keldermans, L., Foulquier, F., Briones, P., Chabas, A., Sánchez-Valverde, F., ... & Matthijs, G. (2007). Characterization of two unusual truncating PMM2 mutations in two CDG-Ia patients. *Molecular genetics and metabolism*, 90(4), 408-413.
356. Schorling, D., Rost, S., Korinthenberg, R., Krüger, M., Beytia, M., Müller, C. R., ... & Kirschner, J. (2016). Early Lethal Neurodegeneration with Myasthenic and Myopathic Features: A New Genetic Syndrome Due to Previously Undescribed ALG14 Mutations. *Neuropediatrics*, 47(S 01), PS01-

06.

357. Schorling, D. C., Rost, S., Lefeber, D. J., Brady, L., Müller, C. R., Korinthenberg, R., ... & Kirschner, J. (2017). Early and lethal neurodegeneration with myasthenic and myopathic features: A new ALG14-CDG. *Neurology*, *89*(7), 657-664.
358. Scott, T. M., Campbell, I. M., Hernandez-Garcia, A., Lalani, S. R., Liu, P., Shaw, C. A., ... & Scott, D. A. (2022). Clinical exome sequencing data reveal high diagnostic yields for congenital diaphragmatic hernia plus (CDH+) and new phenotypic expansions involving CDH. *Journal of medical genetics*, *59*(3), 270-278.
359. Scott, K., Gadomski, T., Kozicz, T., & Morava, E. (2014). Congenital disorders of glycosylation: new defects and still counting. *Journal of inherited metabolic disease*, *37*(4), 609- 617.
360. Scott, H., & Panin, V. M. (2014). N-glycosylation in regulation of the nervous system. *Glycobiology of the nervous system*, 367-394.
361. Seeberger, P. H. (2017). Monosaccharide diversity.
362. Selcen, D., Shen, X. M., Brengman, J., Li, Y., Stans, A. A., Wieben, E., & Engel, A. G. (2014). DPAGT1 myasthenia and myopathy: genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology*, *82*(20), 1822-1830.
363. Serrano, M. (2021). Stroke-like episodes in PMM2-CDG: when the lack of other evidence is the only evidence. *Frontiers in Pediatrics*, *9*, 717864.
364. Serrano, M., De Diego, V., Muchart, J., Cuadras, D., Felipe, A., Macaya, A., ... & Pérez-Dueñas, B. (2015). Phosphomannomutase deficiency (PMM2-CDG): ataxia and cerebellar assessment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *10*, 1-9.
365. Shaheen, R., Ansari, S., Alshammari, M. J., Alkhalidi, H., Alrukban, H., Eyaid, W., & Alkuraya, F. S. (2013). A novel syndrome of hypohidrosis and intellectual disability is linked to COG6 deficiency. *Journal of Medical Genetics*, *50*(7), 431-436.
366. Shanti, B., Silink, M., Bhattacharya, K., Howard, N. J., Carpenter, K., Fietz, M., ... & Christodoulou, J. (2009). 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, *32*, 241-251.
367. Shrimal, S., Ng, B. G., Losfeld, M. E., Gilmore, R., & Freeze, H. H. (2013). Mutations in STT3A and STT3B cause two congenital disorders of glycosylation. *Human molecular genetics*, *22*(22), 4638-4645.

368. Silver, G., Bahl, S., Cordeiro, D., Thakral, A., Athey, T., & Mercimek-Andrews, S. (2021). Prevalence of congenital disorders of glycosylation in childhood epilepsy and effects of anti-epileptic drugs on the transferrin isoelectric focusing test. *Genes*, *12*(8), 1227.
369. Snow, T. M., Woods, C. W., & Woods, A. G. (2012). Congenital disorder of glycosylation: a case presentation. *Advances in Neonatal Care*, *12*(2), 96-100.
370. Slaba, K., Noskova, H., Vesela, P., Tuckova, J., Jicinska, H., Honzik, T., ... & Prochazkova, D. (2020). Novel splicing variant in the PMM2 gene in a patient with PMM2-CDG syndrome presenting with pericardial effusion: a case report. *Frontiers in Genetics*, *11*, 561054.
371. Smith-Packard, B., Myers, S. M., & Williams, M. S. (2015). Girls with seizures due to the c. 320A> G variant in ALG13 do not show abnormal glycosylation pattern on standard testing. *JIMD Reports, Volume 22*, 95-98.
372. Soares, A. R., Figueiredo, C. M., Quelhas, D., Silva, E. S., Freitas, J., Oliveira, M. J., ... & Borges, T. (2020). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and polycystic kidney disease—a rare case concerning PMM2 gene pleiotropy. *European Endocrinology*, *16*(1), 66.
373. Sorte, H., Mørkrid, L., Rødningen, O., Kulseth, M. A., Stray-Pedersen, A., Matthijs, G., ... & Prescott, T. (2012). Severe ALG8-CDG (CDG-Ih) associated with homozygosity for two novel missense mutations detected by exome sequencing of candidate genes. *European journal of medical genetics*, *55*(3), 196-202.
374. Sreedevi, N., Swapna, N., Maruthy, S., Meghavathi, H. S., & Sylvester, C. (2023). PMM2-CDG T237M mutation in a patient with cerebral palsy-like phenotypes reported from South India. *Global Medical Genetics*, *10*(02), 105-108.
375. Stanley, P., Taniguchi, N., & Aebi, M. (2017). N-glycans. Essentials of Glycobiology [Internet]. 3rd edition.
376. Staretz-Chacham, O., Noyman, I., Wormser, O., Abu Quider, A., Hazan, G., Morag, I., ... & Koifman, A. (2020). B4GALT1-congenital disorders of glycosylation: Expansion of the phenotypic and molecular spectrum and review of the literature. *Clinical Genetics*, *97*(6), 920-926.
377. Starosta, R. T., Boyer, S., Tahata, S., Raymond, K., Lee, H. E., Wolfe, L. A., ... & Morava, E. (2021). Liver manifestations in a cohort of 39 patients with congenital disorders of glycosylation: pin-pointing the characteristics of liver injury and proposing recommendations for follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *16*, 1-12.
378. Starosta, R. T., Tarnowski, J., e Vairo, F. P., Raymond, K., Preston, G., & Morava, E. (2020). Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome (BBSOAS) initially diagnosed as ALG6-CDG: Functional evidence for benignity of the ALG6 c. 391T> C (p. Tyr131His) variant and further expanding the BBSOAS

phenotype. *European Journal of Medical Genetics*, 63(7), 103941.

379. Stefanits, H., Konstantopoulou, V., Kuess, M., Milenkovic, I., & Matula, C. (2014). Initial diagnosis of the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG (CDG1a) in a 4-year-old girl after neurosurgical intervention for cerebral hemorrhage: Case report. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 14(5), 546-549
380. Strømme, P., Maehlen, J., Strøm, E. H., & Torvik, A. (1991). Postmortem findings in two patients with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatrica*, 80, 55-62.
381. Sun, L., Eklund, E. A., Chung, W. K., Wang, C., Cohen, J., & Freeze, H. H. (2005). Congenital disorder of glycosylation id presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7), 4371-4375.
382. Sun, L., Eklund, E. A., Van Hove, J. L., Freeze, H. H., & Thomas, J. A. (2005). Clinical and molecular characterization of the first adult congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ic patient. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 137(1), 22-26.
383. Sun, L., Shen, D., Xiong, T., Zhou, Z., Lu, X., & Cui, F. (2020). Limb-girdle muscular dystrophy due to GMPPB mutations: A case report and comprehensive literature review. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 20(2), 275.
384. Sun, M., Johnson, A. K., Nelakuditi, V., Guidugli, L., Fischer, D., Arndt, K., ... & Das, S. (2019). Targeted exome analysis identifies the genetic basis of disease in over 50% of patients with a wide range of ataxia-related phenotypes. *Genetics in Medicine*, 21(1), 195-206.
385. Tahata, S., Gunderson, L., Lanpher, B., & Morava, E. (2019). Complex phenotypes in ALG12-congenital disorder of glycosylation (ALG12-CDG): Case series and review of the literature. *Molecular genetics and metabolism*, 128(4), 409-414.
386. Tamminga, R. Y. J., Lefeber, D. J., Kamps, W. A., & van Spronsen, F. J. (2008). Recurrent thrombo-embolism in a child with a congenital disorder of glycosylation (CDG) type Ib and treatment with mannose. *Pediatric hematology and oncology*, 25(8), 762-768.
387. Tavana, N., Ting, T. H., Lai, K., Kennerson, M. L., & Thilakavathy, K. (2022). Whole exome sequencing identifies two novel variants in PHEX and DMP1 in Malaysian children with hypophosphatemic rickets. *Italian Journal of Pediatrics*, 48(1), 193.
388. Tayebi, N., Andrews, D. Q., Park, J. K., Orvisky, E., McReynolds, J., Sidransky, E., & Krasnewich, D. M. (2002). A deletion–insertion mutation in the phosphomannomutase 2 gene in an African American patient with congenital disorders of glycosylation-Ia. *American journal of medical genetics*, 108(3), 241-246.

389. Terracciano, A., Renaldo, F., Zanni, G., D'Amico, A., Pastore, A., Barresi, S., ... & Bertini, E. (2012). The use of muscle biopsy in the diagnosis of undefined ataxia with cerebellar atrophy in children. *European journal of paediatric neurology*, *16*(3), 248-256.
390. Tham, E., Eklund, E. A., Hammarsjö, A., Bengtson, P., Geiberger, S., Lagerstedt-Robinson, K., ... & Grigelioniene, G. (2016). A novel phenotype in N-glycosylation disorders: Gillessen-Kaesbach–Nishimura skeletal dysplasia due to pathogenic variants in *ALG9*. *European Journal of Human Genetics*, *24*(2), 198-207.
391. Thiel, C., Rind, N., Popovici, D., Hoffmann, G. F., Hanson, K., Conway, R. L., ... & Körner, C. (2012). Improved diagnostics lead to identification of three new patients with congenital disorder of glycosylation-Ip. *Human Mutation*, *33*(3), 485-487.
392. Thiele, S., Werner, R., Stubbe, A., Hiort, O., & Hoepfner, W. (2020). Validation of a next-generation sequencing (NGS) panel to improve the diagnosis of X-linked hypophosphataemia (XLH) and other genetic disorders of renal phosphate wasting. *European journal of endocrinology*, *183*(5), 497-504.
393. Thompson, D. A., Lyons, R. J., Russell-Eggitt, I., Liasis, A., Jäggle, H., & Grünewald, S. (2013). Retinal characteristics of the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG. *Journal of inherited metabolic disease*, *36*, 1039-1047.
394. Tian, W. T., Zhou, H. Y., Zhan, F. X., Zhu, Z. Y., Yang, J., Chen, S. D., ... & Cao, L. (2019). Lysosomal degradation of GMPPB is associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2T. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *6*(6), 1062-1071.
395. Timal, S., Hoischen, A., Lehle, L., Adamowicz, M., Huijben, K., Sykut-Cegielska, J., ... & Lefeber, D. J. (2012). Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Human molecular genetics*, *21*(19), 4151-4161.
396. Truin, G., Guillard, M., Lefeber, D. J., Sykut-Cegielska, J., Adamowicz, M., Hoppenreijns, E., ... & Morava, E. (2008). Pericardial and abdominal fluid accumulation in congenital disorder of glycosylation type Ia. *Molecular genetics and metabolism*, *94*(4), 481-484.
397. Thompson, D. A., Lyons, R. J., Russell-Eggitt, I., Liasis, A., Jäggle, H., & Grünewald, S. (2013). Retinal characteristics of the congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG. *Journal of inherited metabolic disease*, *36*, 1039-1047.
398. Turan, S., Aydin, C., Bereket, A., Akcay, T., Güran, T., Yaralioglu, B. A., ... & Jüppner, H. (2010). Identification of a novel dentin matrix protein-1 (DMP-1) mutation and dental anomalies in a kindred with autosomal recessive hypophosphatemia. *Bone*, *46*(2), 402-409.

399. Uzunyayla-Inci, G., Kiykim, E., Zubarioglu, T., Yeşil, G., & AKTUĞLU ZEYBEK, C. I. G. D. E. M. (2023). Autism Spectrum Disorder in Two Unrelated Patients with Homozygous Variants in Either ALG8 or ALG11. *Molecular Syndromology*, 14(5), 428-432.
400. Vals, M. A., Morava, E., Teeäär, K., Zordania, R., Pajusalu, S., Lefeber, D. J., & Öunap, K. (2017). Three families with mild PMM2-CDG and normal cognitive development. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(6), 1620-1624.
401. Van den Bergh, P. Y. K., Sznajder, Y., Van Parys, V., van Tol, W., Wevers, R. A., Lefeber, D. J., ... & Straub, V. (2017). A homozygous DPM3 mutation in a patient with alpha-dystroglycan-related limb girdle muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 27(11), 1043-1046.
402. Van der Knaap, M. S., Wevers, R. A., Monnens, L., Jakobs, C., Jaeken, J., & Van Wijk, J. A. E. (1996). Congenital nephrotic syndrome: a novel phenotype of type I carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Journal of inherited metabolic disease*, 19, 787-791.
403. Veneselli, E., Biancheri, R., Rocco, M. D., & Tortorelli, S. (1998). Neurophysiological findings in a case of carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome type I with phosphomannomutase deficiency. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2(5), 239-244.
404. Van Scherpenzeel, M., Willems, E., & Lefeber, D. J. (2016). Clinical diagnostics and therapy monitoring in the congenital disorders of glycosylation. *Glycoconjugate journal*, 33(3), 345-358.
405. van de Kamp, J. M., Lefeber, D. J., Ruijter, G. J., Steggerda, S. J., den Hollander, N. S., Willems, S. M., ... & Wevers, R. A. (2007). Congenital disorder of glycosylation type Ia presenting with hydrops fetalis. *Journal of medical genetics*, 44(4), 277-280.
406. Varki, A. (2017). Biological roles of glycans. *Glycobiology*, 27(1), 3-49.
407. Vaes, L., Tiller, G. E., Pérez, B., Boyer, S. W., Berry, S. A., Sarafoglou, K., & Morava, E. (2020). PMM2-CDG caused by uniparental disomy: Case report and literature review. *JIMD reports*, 54(1), 16-21.
408. Varki, A. (2011). Evolutionary forces shaping the Golgi glycosylation machinery: why cell surface glycans are universal to living cells. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(6), a005462.
409. van Baalen, A., Stephani, U., & Rohr, A. (2009). Increased brain lactate during stroke-like episode in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. *Brain and Development*, 31(2), 183.
410. van De Warrenburg, B. P., Schouten, M. I., de Bot, S. T., Vermeer, S., Meijer, R., Pennings, M., ... & Kamsteeg, E. J. (2016). Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-

disease associations and unanticipated rare disorders. *European Journal of Human Genetics*, 24(10), 1460-1466.

411. van Ommen, C. H., Peters, M., Barth, P. G., Vreken, P., Wanders, R. J., & Jaeken, J. (2000). Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1a: a variant phenotype with borderline cognitive dysfunction, cerebellar hypoplasia, and coagulation disturbances. *The Journal of pediatrics*, 136(3), 400-403.
412. Van Scherpenzeel, M., Timal, S., Rymen, D., Hoischen, A., Wuhrer, M., Hipgrave-Ederveen, A., ... & Lefeber, D. J. (2014). Diagnostic serum glycosylation profile in patients with intellectual disability as a result of MAN1B1 deficiency. *Brain*, 137(4), 1030-1038.
413. Van Scherpenzeel, M., Willems, E., & Lefeber, D. J. (2016). Clinical diagnostics and therapy monitoring in the congenital disorders of glycosylation. *Glycoconjugate journal*, 33, 345-358.
414. van Westrum, S. M. S., Nederkoorn, P. J., Schuurman, P. R., Vulsmá, T., Duran, M., & Poll-The, B. T. (2006). Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type IA. *The Journal of pediatrics*, 148(1), 115-117.
415. Vega, A. I., Pérez-Cerdá, C., Desviat, L. R., Matthijs, G., Ugarte, M., & Pérez, B. (2009). Functional analysis of three splicing mutations identified in the PMM2 gene: toward a new therapy for congenital disorder of glycosylation type Ia. *Human mutation*, 30(5), 795-803.
416. Verheijen, J., Tahata, S., Kozicz, T., Witters, P., & Morava, E. (2020). Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) involving N-linked glycosylation: an update. *Genetics in Medicine*, 22(2), 268-279.
417. Vermeer, S., Kremer, H. P. H., Leijten, Q. H., Scheffer, H., Matthijs, G., Wevers, R. A., ... & Lefeber, D. J. (2007). Cerebellar ataxia and congenital disorder of glycosylation Ia (CDG-Ia) with normal routine CDG screening. *Journal of neurology*, 254, 1356-1358.
418. Verstegen, R. H., Theodore, M., van de Klerk, H., & Morava, E. (2012). Lymphatic edema in congenital disorders of glycosylation. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/1, 113-116.
419. Vesela, K., Honzik, T., Hansikova, H., Haeuptle, M. A., Semberova, J., Stranak, Z., ... & Zeman, J. (2009). A new case of ALG8 deficiency (CDG 1h). *Journal of inherited metabolic disease*, 32, 259-264.
420. Villanova, M., Louboutin, J. P., Chateau, D., Eymard, B., Sagniez, M., Toméa, F. M., & Fardeau, M. (1995). X-linked vacuolated myopathy: complement membrane attack complex on surface membrane of injured muscle fibers. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 37(5), 637-645.

421. Vuillaumier-Barrot, S., Isidor, B., Dupré, T., Le Bizec, C., David, A., & Seta, N. (2011). Expanding the spectrum of PMM2-CDG phenotype. In *JIMD Reports-Case and Research Reports, 2012/2* (pp. 123-125). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
422. Vuillaumier-Barrot, S., Le Bizec, C., De Lonlay, P., Barnier, A., Mitchell, G., Pelletier, V., ... & Seta, N. (2002). Protein losing enteropathy-hepatic fibrosis syndrome in Saguenay-Lac St-Jean, Quebec is a congenital disorder of glycosylation type Ib. *Journal of medical genetics, 39*(11), 849-851.
423. Vuralli, D., Yildiz, Y. I. L. M. A. Z., Ozon, A., Dursun, A., Gonc, N., Tokatlı, A., ... & Alikasifoglu, A. (2022). Hyperinsulinism May Be Underreported in Hypoglycemic Patients with Phosphomannomutase 2 Deficiency. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 14*.
424. Wang, B. Z., Siriwardana, P., & Taranath, D. (2012). Macular hypoplasia in congenital disorder of glycosylation type ia. *Case Reports in Ophthalmology, 3*(1), 142-144.
425. Wang, J., Gou, X., Wang, X., Zhang, J., Zhao, N., & Wang, X. (2022). Case Report: The novel hemizygous mutation in the SSR4 gene caused congenital disorder of glycosylation type iy: A case study and literature review. *Frontiers in Genetics, 13*, 955732.
426. Wang, X., Han, L., Wang, X. Y., Wang, J. H., Li, X. M., Jin, C. H., & Wang, L. (2020). Identification of two novel mutations in COG5 causing congenital disorder of glycosylation. *Frontiers in Genetics, 11*, 168.
427. Watson, C. M., Nadat, F., Ahmed, S., Crinnion, L. A., O’Riordan, S., Carter, C., & Savic, S. (2022). Identification of a novel MAGT1 mutation supports a diagnosis of XMEN disease. *Genes & Immunity, 23*(2), 66-72.
428. Wen, R., Lam, B. L., & Guan, Z. (2013). Aberrant dolichol chain lengths as biomarkers for retinitis pigmentosa caused by impaired dolichol biosynthesis. *Journal of lipid research, 54*(12), 3516-3522.
429. Westenfield, K., Sarafoglou, K., Speltz, L. C., Pierpont, E. I., Steyermark, J., Nascene, D., ... & Pierpont, M. E. (2018). Mosaicism of the UDP-Galactose transporter SLC35A2 in a female causing a congenital disorder of glycosylation: a case report. *BMC medical genetics, 19*, 1-7.
430. Westphal, V., Peterson, S., Patterson, M., Tournay, A., Blumenthal, A., Treacy, E. P., & Freeze, H. H. (2001). Functional significance of PMM2 mutations in mildly affected patients with congenital disorders of glycosylation Ia. *Genetics in Medicine, 3*(6), 393-398.
431. Wheeler, P. G., Ng, B. G., Sanford, L., Sutton, V. R., Bartholomew, D. W., Pastore, M. T., ... & Freeze, H. H. (2016). SRD5A3-CDG: Expanding the phenotype of a congenital disorder of glycosylation with emphasis on adult onset features. *American Journal of Medical Genetics Part A, 170*(12), 3165-3171.

432. Wilson, M. P., Garanto, A., e Vairo, F. P., Ng, B. G., Ranatunga, W. K., Ventouratou, M., ... & Lefeber, D. J. (2021). Active site variants in STT3A cause a dominant type I congenital disorder of glycosylation with neuromusculoskeletal findings. *The American Journal of Human Genetics*, *108*(11), 2130-2144.
433. Wirth, T., Tranchant, C., Drouot, N., Keren, B., Mignot, C., Cif, L., ... & Chelly, J. (2020). Increased diagnostic yield in complex dystonia through exome sequencing. *Parkinsonism & Related Disorders*, *74*, 50-56.
434. Witters, P., Breckpot, J., Foulquier, F., Preston, G., Jaeken, J., & Morava, E. (2018). Expanding the phenotype of metabolic cutis laxa with an additional disorder of N-linked protein glycosylation. *European Journal of Human Genetics*, *26*(5), 618-621.
435. Wolach, B., Gavrieli, R., Wolach, O., Stauber, T., Abuzaitoun, O., Kuperman, A., ... & Etzioni, A. (2019). Leucocyte adhesion deficiency—A multicentre national experience. *European Journal of Clinical Investigation*, *49*(2), e13047.
436. Wood, K., Montgomery, T., & Devlin, A. M. (2021). DHDDS related epilepsy—Report of familial cases and review of the literature. *Seizure*, *91*, 189-191.
437. Worthington, S., Arbuckle, S., Nelson, P., Carey, W., Lipson, A., & PAGAN, E. (1997). Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I: a cause of cerebellar vermis hypoplasia. *Journal of paediatrics and child health*, *33*(6), 531-534.
438. Wu, X., Rush, J. S., Karaoglu, D., Krasnewich, D., Lubinsky, M. S., Waechter, C. J., ... & Freeze, H. H. (2003). Deficiency of UDP-GlcNAc: dolichol phosphate N-acetylglucosamine-1 phosphate transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of glycosylation type Ij. *Human mutation*, *22*(2), 144-150.
439. Wu, X., Steet, R. A., Bohorov, O., Bakker, J., Newell, J., Krieger, M., ... & Freeze, H. H. (2004). Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nature medicine*, *10*(5), 518-523.
440. Würde, A. E., Reunert, J., Rust, S., Hertzberg, C., Haverkämper, S., Nürnberg, G., ... & Marquardt, T. (2012). Congenital disorder of glycosylation type Ij (CDG-Ij, DPAGT1-CDG): extending the clinical and molecular spectrum of a rare disease. *Molecular genetics and metabolism*, *105*(4), 634-641.
441. Wurm, D., Hänsen, A., Kim, Y. J., Lindinger, A., Baghai, A., & Gortner, L. (2007). Early fatal course in siblings with CDG-Ia (caused by two novel mutations in the PMM2 gene): clinical, molecular and autopsy findings. *European journal of pediatrics*, *166*, 377-378.
442. Wurm, D., Löffler, G., Lindinger, A., & Gortner, L. (2007). Congenital disorders of glycosylation type Ia as a cause of mirror syndrome. *Journal of*

Perinatology, 27(12), 802-804.

443. Yaman, Y., Köker, S. A., Ayhan, F. Y., Genel, F., Acıpayam, C., Oymak, Y., ... & Vergin, C. R. (2019). Late diagnosis of leukocyte adhesion deficiency type II and Bombay blood type in a child: a rare case report. *Central European Journal of Immunology*, 44(2), 206-209.
444. Yan, C., Tanaka, M., Sugie, K., Nobutoki, T., Woo, M., Murase, N., ... & Nishino, I. (2005). A new congenital form of X-linked autophagic vacuolar myopathy. *Neurology*, 65(7), 1132-1134.
445. Yang, X., Lv, Z. L., Tang, Q., Chen, X. Q., Huang, L., Yang, M. X., ... & Shan, Q. W. (2021). Congenital disorder of glycosylation caused by mutation of ATP6AP1 gene (c. 1036G> A) in a Chinese infant: A case report. *World Journal of Clinical Cases*, 9(26), 7876.
446. Yates, T. M., Suri, M., Desurkar, A., Lesca, G., Wallgren-Pettersson, C., Hammer, T. B., ... & Balasubramanian, M. (2018). SLC35A2-related congenital disorder of glycosylation: Defining the phenotype. *European journal of paediatric neurology*, 22(6), 1095-1102.
447. Yıldız, Y., Arslan, M., Çelik, G., Kasapkara, Ç. S., Ceylaner, S., Dursun, A., ... & Tokatlı, A. (2020). Genotypes and estimated prevalence of phosphomannomutase 2 deficiency in Turkey differ significantly from those in Europe. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(4), 705-712.
448. Yin, S., Gong, L., Qiu, H., Zhao, Y., Zhang, Y., Liu, C., ... & Lv, Y. (2019). Novel compound heterozygous COG5 mutations in a Chinese male patient with severe clinical symptoms and type III congenital disorder of glycosylation: A case report. *Experimental and therapeutic medicine*, 18(4), 2695-2700.
449. Young, G., & Driscoll, M. C. (1999). Coagulation abnormalities in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: case report and review of the literature. *American journal of hematology*, 60(1), 66-69.
450. Yu, S. H., Wang, T., Wiggins, K., Louie, R. J., Merino, E. F., Skinner, C., ... & Steet, R. (2021). Lysosomal cholesterol accumulation contributes to the movement phenotypes associated with NUS1 haploinsufficiency. *Genetics in Medicine*, 23(7), 1305-1314.
451. Zeevaert, R., Foulquier, F., Dimitrov, B., Reynders, E., Van Damme-Lombaerts, R., Simeonov, E., ... & Jaeken, J. (2009). Cerebrocostomandibular-like syndrome and a mutation in the conserved oligomeric Golgi complex, subunit 1. *Human Molecular Genetics*, 18(3), 517-524.
452. Zhalsanova, I. Z., Ravzhaeva, E. G., Postrigan, A. E., Seitova, G. N., Zhigalina, D. I., Udalova, V. Y., ... & Skryabin, N. A. (2022). Case Report: Compound Heterozygous Variants of the MAN1B1 Gene in a Russian Patient with Rafiq Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10606.

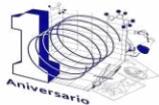
453. Zhang, L., Ashizawa, T., & Peng, D. (2020). Primary coenzyme Q10 deficiency due to COQ8A gene mutations. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(10), e1420.
454. Zhang, P., Cui, D., Liao, P., Yuan, X., Yang, N., Zhen, Y., ... & Huang, Q. (2021). Case report: clinical features of a Chinese boy with epileptic seizures and intellectual disabilities who carries a truncated NUS1 variant. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 725231.
455. Zhang, Z., Huang, T. L., Ma, J., He, W. J., & Gu, H. (2019). Clinical and whole-exome sequencing findings in two siblings from Hani ethnic minority with congenital glycosylation disorders. *BMC medical genetics*, 20, 1-6.
456. Zhao, P., Hu, Y., Hu, J., Li, C., Huang, Y., Zhang, L., ... & He, X. (2023). Identification and characterization of a new variation in DPM2 gene in two Chinese siblings with mild intellectual impairment. *Frontiers in Genetics*, 14, 930692.
457. Zhao, P., Peng, X., Luo, S., Huang, Y., Tan, L., Shao, J., & He, X. (2020). Identification and characterization of novel mutations in MOGS in a Chinese patient with infantile spasms. *neurogenetics*, 21(2), 97-104.
458. Zhao, P., Zhang, L., Tan, L., Luo, S., Huang, Y., Peng, H., ... & He, X. (2021). Genetic analysis and prenatal diagnosis in a Chinese with growth retardation, abnormal liver function, and microcephaly. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(9), e1751.
459. Zhao, Y., Li, Y., Bian, Y., Yao, S., Liu, P., Yu, M., ... & Yuan, Y. (2021). Congenital myasthenic syndrome in China: genetic and myopathological characterization. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(4), 898-907.
460. Ziburová, J., Nemčovič, M., Šesták, S., Bellová, J., Pakanová, Z., Siváková, B., ... & Baráth, P. (2021). A novel homozygous mutation in the human ALG12 gene results in an aberrant profile of oligomannose N-glycans in patient's serum. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(11), 3494-3501.
461. Züchner, S., Dallman, J., Wen, R., Beecham, G., Naj, A., Farooq, A., ... & Peričak-Vance, M. A. (2011). Whole-exome sequencing links a variant in DHDDS to retinitis pigmentosa. *The American Journal of Human Genetics*, 88(2), 201-206.



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



Cuernavaca, Mor., a 24 de Mayo de 2024

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS

PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: IDENTIFICACIÓN DE DESÓRDENES DE LA N-GLICOSILACIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA, que presenta la L. en M. Gabriela Denisse Mata Salgado (10062678) para obtener el título de Maestra en Ciencias.

Dirección de tesis: Dr. Iván Martínez Duncker Ramírez

Codirección de tesis: Dr. Juan José Morales Suárez

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. María Angélica Santana Calderón CIDC - UAEM	APROBADO	
Dr. Ramón Alberto Batista García CIDC - UAEM	APROBADO	
Dra. Jazmín Arteaga Vázquez INCMNSZ	APROBADO	
Dra. Carmen Alaez Verson INMEGEN	APROBADO	
Dr. Iván Martínez Duncker Ramírez CIDC - UAEM	APROBADO	





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

IVAN MARTINEZ DUNCKER RAMIREZ | Fecha:2024-05-27 12:13:32 | FIRMANTE

eYj246anNEQZCaeEz5pIrYrqN2EeF50yEujZ3RanEcuJeK2GBPXLNFBCKy6Gt81PVGfAk3fBkmgHsHiiCG362FFILOAw/aAQGnicqvRUFXD0ooqGHRfRykeU2rPc6Hg5XY9T8o
soyL50nIXqpiiOYTusZEvyktZ3YISUS956BsuUioPLKDPw1qgaBu2noAh9ktT6b9CUI4gasHvMlSiYSt5ESjsilXKIHjwZqWcYkycc3QonVKmFvJ38YwUgpMz/DCKY uhuClpOh8IUSBJ
5r0NaNrQMxR1wXz36InhXjHMwsJMKe0GXACqW21/mi8IRQT61dVe/gVeb1ediCAIY8NA==

RAMON ALBERTO BATISTA GARCIA | Fecha:2024-05-27 12:14:59 | FIRMANTE

Fh2JBlcwzH7ZTjmQnYORyQl3C6Up5d3k6DrtPgrzkSmKh6RmO46rCjN1hp/1buDmZyxjJlxoFqyvt+WqNL2cmsIH09PSVKNhC/psyJ4FhLXIM7KiNexdv9b0dZ6N0ulzWcxvr/Tq7z
WHoMkDjhO3j1CKXqmeYvOtW12TJSosd6eBgPr/+AqjllfPwZa/3eA3u4qivWpGfuRPwidiCu0GSJLX7SckiHZutFPS5h0FBFOexWKkDoJYaihcg6lUjiqFEA896unw/Ls0mVmm39
ESvC3utrj/pN+aoFzPwLdW4yFYnSkF2Me1mwqwgP3ocJ2zf0g/O03VyEo2TxIZg==

MARIA ANGELICA SANTANA CALDERON | Fecha:2024-05-27 12:16:53 | FIRMANTE

hp7MRiUaEx9TQZdML+oRKOEQ85qXAMm1+VSK4+IO9+vkP8pSnbBUfY3IOQsBQDgZly0TYZHKITzpsot3w0WkkoFBY2zHm9Rfs1bQDITDDbW7GW1vPthdd4vpSJFUU8NTYg
AS83o2oPi55mVvrYnYcs6bEowBWPf/DuyqcCfx6X69thCRW5P8Hix2JEXPOezCV1n841B+jzF6oDw8+9a2onatsijUqGdekNL/OpSdiLuG+4TFgFEI57r17BuyPGYzGcKY2QSjQ2j9
/nOum3ihbq/+MBmVM3zcnbpQlZBUo2ihwDi2H1bNW96l4LGFpVa52kmju2pDyNVRUnpKz8sLA==

CARMEN ALAEZ VERNON | Fecha:2024-05-27 12:21:47 | FIRMANTE

EnnfEOerU6OtFh23k+oilVimMPJt59opl7A7bchsL41suy/QrxWgvOyOydeF4vafyzN8OLpOJKG5U3yvSi0eZiiMeMJXJxxx51U/s9c818DDZd8PFOxJMd9Jgu7HDYMDqKIEmlhSy
a+I25EGzsFAwSxTUdX9waA3Bn8e2mRKRIM2t2WwQJ5neAmRu/L1cTfjN/T1xBD3HeVyFSqk8CMouP35elQ9yWgvUfbnJWEJE2jWLNz0PKr5spl2xzWXQld7jogM6G C/SYEEOT1
Kgh+HivT446fiv6bCWyvNBa83MmMCY9cykq+87onZPFSVvpSXlezXacuk4O7ai7jbk6zQ==

JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ | Fecha:2024-05-29 20:34:53 | FIRMANTE

DgcsrWdT/e3vvCIT3fzxOZt9Qz5luM8CTxPpiYi+IFa2F5sLRjwhZVCPryQAKUh/Eo9+uOraPD7sRfPSYS80KaAz4Q8ZrNUUy4+FdHe91bg3BUjBLF0/GfpZ4iUG4P4Vvb8dHAT93N
kXwuJ3F8WxmnDSsR5+k+eq0OuMa4Mf1r1udmF5k77kohtJIBYJh1hPEbzeXyatm/ToByL+1JfHQp58W1ekVyYFGxknbhHBKfk1+xcwHqJUqTQS0ybD2WsTfQ6MdqGzYwd0JV90
OOCm2pkyaOZlffwfkF5RyzyJHmtq3F15SclAL2IRIWd1IkGsqZNF8hQoi6wjbdtLEvQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Y65HnAWi2

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/nSRyND37PXbt4qlozDFz5gTG8QbmSKQp>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029