

Congenitale defecten in de glycosylering (CDG)

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

CDG is een groep van erfelijke stofwisselingsziekten die worden gekenmerkt door een defect in het proces van glycosylering. De aandoening werd voor het eerst beschreven in 1980 door de Belgische kinderarts Jaeken. Sindsdien zijn er steeds meer verschillende vormen ontdekt en momenteel zijn er ca. 104 vormen van CDG beschreven.

Bij CDG is er een defect in de glycosylering van verschillende moleculen in het lichaam. Glycosylering is het koppelen van suikergroepen (glycanen) aan eiwitten (zo ontstaan glycoproteïnen) en vetten (zo ontstaan glycolipiden). Glycanen spelen een belangrijke rol in de functie van glycoproteïnen, zoals de regulatie van eiwitexpressie, oplosbaarheid van deze moleculen, waarborgen van eiwitstructuur en -stabiliteit, moduleren van enzymactiviteit, bescherming tegen proteases en celmigratie. Hierdoor is het goed te begrijpen dat een genetisch defect, leidend tot een gestoorde glycosylering van eiwitten, leidt tot een heel gevarieerde klinische presentatie, waarbij veel verschillende orgaansystemen betrokken zijn. CDG gaat vaak gepaard met neurologische verschijnselen, zoals psychomotore retardatie, hypotonie en epilepsie. Dit betekent dat bij iedere multisysteemziekte, CDG in de differentiaaldiagnose kan staan, zeker als er onverklaarde neurologische symptomen zijn.

Etiologie en prevalentie

CDG volgt een autosomaal recessief overervingspatroon, met uitzondering van de geslachtsgebonden vormen MAGT1-CDG en ALG13-CDG.

De incidentie van het meest voorkomende type CDG, ook wel PMM2-CDG, wordt geschat op 1 op 20.000. Wereldwijd zijn er ruim 800 mensen bekend met PMM2-CDG. De prevalentie van de mutatie wordt geschat op 1 op 40.

Er worden steeds nieuwe CDG subtypen ontdekt. Zo werd er in 2013 elke 17 dagen een nieuw genetisch bewezen aandoening gevonden. De verwachting is daardoor dat er momenteel nog sprake is van forse onderdiagnostiek van CDG. Zeker wanneer men zich bedenkt dat ongeveer 1% van het humaan genoom betrokken is bij de glycosylering.

Indeling

Glycosylering van eiwitten vindt plaats door koppeling van glycanen aan bepaalde aminozuren zoals asparagine in het geval van de N-glycosylering of aan serine of threonine bij de O-glycosylering.

Bij de glycosylering van eiwitten kunnen er defecten zijn binnen de N-glycosylering danwel de O-glycosylering. Binnen de defecten in de N-glycosylering valt weer een onderverdeling te maken n.a.v. de oorzaak van het defect: opbouw defecten (type I) en verwerkingsdefecten (type II). In eerste instantie werd de naamgeving van verschillende CDG typen gedaan door een onderverdeling te maken in type I en type II defecten. Door de toename van het aantal verschillende typen CDG, werd er een nieuwe manier van naamgeving gezocht. In 2009 werd er gebruik gemaakt van een nieuwe onderverdeling in de defecten in de N-glycosylering, defecten in de O-glycosylering, defecten in lipide (vet) glycosylering of defecten in multi-pele glycosyleringsketens. Tegenwoordig wordt er gebruik gemaakt van

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Presentatie en samenvatting door S.Meuwissen, E.Leer (aios AVG) en S. Demirdas (aios klinische genetica)

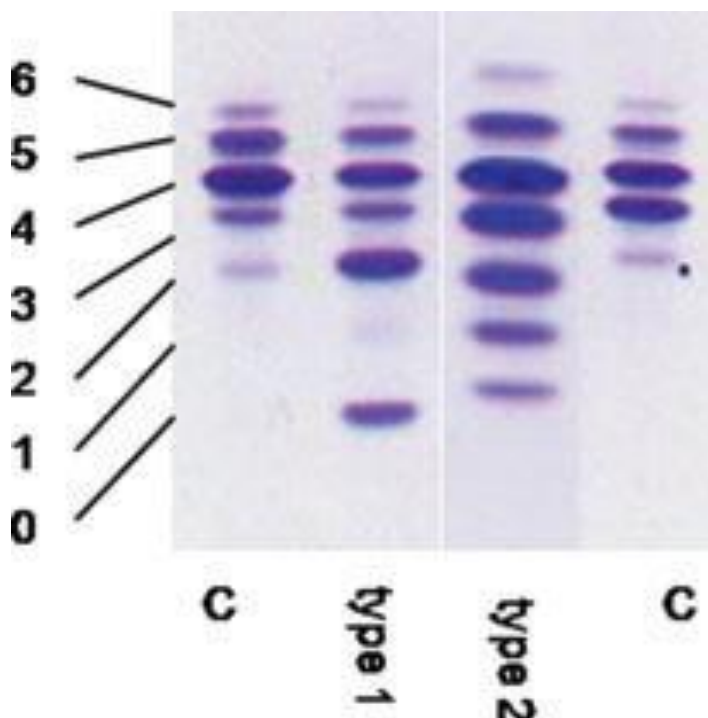
nomenclatuur op basis van het gendefect. Het meest voorkomende defect van de N-glycosylering is PMM2-CDG (voorheen CDG-Ia genoemd).

Diagnostiek:

Een vroege en correcte diagnose van CDG en het subtype, kan bijdragen aan een vroege en aangepaste behandeling van de symptomen en optimale genetische counseling voor andere leden van de familie. De diagnostiek naar CDG verloopt via de volgende stappen:

Stap 1: Iso-elektrische focussing van transferrine in plasma. Transferrine is een voorbeeld van een N-glycosyleerd plasma eiwit. Het bezit twee potentiële glycosyleringsplaatsen. In normaal humaan plasma komt tetrasialotransferrine het meeste voor. Ook tri-, penta- en hexasialotransferrine zijn bestanddelen van normaal humaan plasma. Middels iso-elektrische focussing kunnen de verschillende isovormen van transferrine worden gescheiden.

Wanneer asialo-, monosialo-, disialo- en trisialotransferrine in verhoogde mate in plasma voorkomen is er een hypoglycosylering van transferrine. Dit kan wijzen op een primair of secundair defect in de N-glycosylering. De diagnose CDG kan pas worden gesteld als secundaire oorzaken van hypoglycosylering (bijv. chronische alcohol abuses, galactosemie, hereditaire fructose intolerantie, ernstig leverfalen, hemolytisch uremisch syndroom) zijn uitgesloten.



De uitslag van iso-elektrische focussing van transferrine:

Bij C (common) is een niet afwijkende uitslag te zien.

Bij CDG type I is een verhoging van asialo- en disialotransferrine te zien.

Bij CDG type II is een verhoging van monosialo-, di- en trisialotransferrine.

IEF is tegenwoordig een standaard onderdeel van de metabole screening bij patiënten met een verstandelijke beperking. Daarom is het vooral bij oudere patiënten van belang om te controleren of IEF is verricht. Daarnaast is het belangrijk om te realiseren dat een normale uitslag van de IEF, CDG niet uitsluit. Er kan bijvoorbeeld sprake zijn van een defect in de O-

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Presentatie en samenvatting door S.Meuwissen, E.Leer (aios AVG) en S. Demirdas (aios klinische genetica)

glycosylering (onderzoek middels IEF van apolipoproteïne C-III) of een defect in de glycosylering van lipiden (massaspectrometrie van metabolieten uit de betreffende pathway).

Stap 2: enzymdiagnostiek in leukocyten of fibroblasten. In het Erasmus MC is enzymdiagnostiek mogelijk naar PMM2-CDG (phosphomannomutase) en PMI-CDG (phosphomannose isomerase).

Stap 3: DNA onderzoek. Met een genpanel of WES (whole exome sequencing) kan een afwijking in 1 van de betrokken genen bij CDG worden aangetoond. Er is geen test beschikbaar om alle verschillende typen CDG te bekijken, dus een negatieve uitslag sluit CDG niet helemaal uit. DNA onderzoek is daarnaast van belang voor het bevestigen van de diagnose bij de patiënt en eventueel dragerschapsonderzoek bij familieleden en partners met kinderwens.

Prenatale diagnostiek

Voor de meeste CDG vormen, waarbij de overerving autosomaal recessief optreedt, is het herhalingsrisico voor ouders met een eerder kind met CDG 25%. Detectie van abnormale glycoproteïnen via IEF is niet betrouwbaar bij een foetus. Diagnostiek (chorionvillusbiopsie of amnionpunctie) door middel van mutatieanalyse nodig.

Genotype-fenotype relatie

De relatie tussen genotype en fenotype bij CDG is matig. Er is een grote variatie in uiting van de ziekte, ook binnen een familie.

Differentiaal diagnose

CDG is een ziekte met een zeer breed spectrum aan presentaties. CDG zal derhalve bij iedere multisysteemziekte in de differentiaaldiagnose kunnen staan. Dit is met name het geval wanneer er onverklaarde neurologische symptomen zijn.

Voor de differentiaal diagnose binnen de glycosyleringsdefecten kan er onderscheid gemaakt worden tussen primaire en secundaire oorzaken. De glycosylering kan primair aangedaan zijn door een genetisch defect leidend tot een foutieve/afwezige glycosylering, danwel secundair doordat de glycosylering wordt beïnvloedt via een omweg (zoals bij onder andere galactosemie, paroxysmale nocturnale hemoglobininurie, alcoholisme en een infectie met een neuramidase producerende micro-organismen).

Klinische kenmerken

CDG is een multiorgaanziekte, met een sterk wisselend fenotype van milde tot zeer ernstige klachten en vroegtijdig overlijden. Dit hangt af van het betrokken gen en het daarbij passende defect in de glycosyleringspathway. Een grof onderscheid kan gemaakt worden op het niveau van de intellectuele functies. Tweederde van de patiënten met CDG heeft een verstandelijke beperking.

Vanwege het sterk wisselende fenotype, is het onmogelijk om alle CDG typen in deze samenvatting te bespreken. We laten aan de hand van een brede opbouw zien, welke belangrijke symptomen zouden kunnen voorkomen bij CDG. We beginnen bij de neonatale periode en zullen later alle orgaan systemen apart langs gaan.

Intra-uteriene fase

CDG wordt niet vaak intra-uterien gediagnosticeerd. Symptomen die in deze fase in de richting van CDG kunnen wijzen zijn: cardiale hypertrofie, pericardeffusie, multipale skelet deformaties, vergrote ventrikels of hydrops foetalis.

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Presentatie en samenvatting door S.Meuwissen, E.Leer (aios AVG) en S. Demirdas (aios klinische genetica)

Neonatale fase

De eerste symptomen die kunnen wijzen in de richting van CDG zijn: hypotonie, failure to thrive en problemen in meer dan één orgaansysteem. De diagnose CDG wordt meestal pas in een latere fase gesteld, waarbij er meer problemen aan het licht komen. Soms wordt de diagnose wel in de eerste drie levensmaanden gesteld. Dit is vaker, wanneer er sprake is van ernstige symptomen en een levensbedreigende situatie voor de neonaat.

Uiterlijke kenmerken

PMM2-CDG kent een aantal typische uiterlijke kenmerken. Hierdoor wordt de diagnose PMM2-CDG vaker en eerder gesteld dan bij andere typen CDG. PMM2-CDG kent een typische lipodystrofie, waarbij vet ophoopt met name rond de heupen en billen van de patiënt. De huid voelt ook deegachtig aan. Daarnaast komen vaak ingetrokken tepels en strabisme (met name esotropie) voor. Algemene, minder specifieke kenmerken van CDG kunnen zijn: lange vingers en lymfoedeem.



Lipodystrofie bij PMM2-CDG

Gastro-intestinaal systeem

Er komen vaak voedingsproblemen voor bij CDG. Dit heeft voor een groot deel te maken met de hypotonie, waarmee ook oromusculaire stoornissen gepaard gaan. Hierdoor ontstaat ook vaak een failure to thrive bij de neonaat. Dit kan zo ernstig zijn dat er een tijdelijke gastrostomie sonde nodig is.

De oromusculaire stoornissen kunnen ook lijden tot slikstoornissen met daarbij het risico op (recidiverende) aspiratiepneumonie(en), persisterend braken en gastro-intestinale reflux. Deze problemen kunnen ook op latere leeftijd aanwezig blijven. Een slikvideo en logopedische adviezen zijn dan belangrijk.

Leverfunctiestoornissen worden vaak gezien bij CDG. Deze uiten zich met name op jonge leeftijd en herstellen op latere leeftijd. De leverenzymen (ASAT en ALAT) kunnen dan wel sneller verhogen bij bijvoorbeeld een infectie.

Endocrinologisch systeem

De glycosyleringspathway is betrokken in elke endocriene as. Endocriene stoornissen van allerlei aard komen dan ook regelmatig voor. Bij PMM2-CDG zijn met name de geslachtshormonen verstoord (hypergonadotroop hypogonadisme), waardoor de secundaire geslachtskenmerken uitblijven. Dit is duidelijker bij vrouwen dan bij mannen. Mannen ondergaan vaak wel een normale puberteit maar hebben een lager testosterongehalte en kleinere penis en testis.

(subklinische) Hypothyreoïdie is vaak voorkomend bij CDG. Ook groeihormoon stoornissen en hyperinsulinemie worden gezien.

Hematologisch systeem

Door het glycosyleringsdefect komen vaak synthese- en functiestoornissen van stollingsfactoren voor. Afhankelijk van de mutatie kunnen coagulopathieën van allerlei aard voorkomen. Klinisch is het vooral belangrijk om voor een operatie of bij een groot trauma te realiseren dat stollingsstoornissen vaak voorkomen, maar dat in het laboratoriumonderzoek de PT en de APPT normaal zijn. Trombocytopenieën kunnen wel met laboratoriumonderzoek worden gesignaleerd.

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Presentatie en samenvatting door S.Meuwissen, E.Leer (aios AVG) en S. Demirdas (aios klinische genetica)

Aan de andere kant komen bij een aantal vormen van CDG recidiverende DVT's voor. Met ook een verhoogd risico op longembolie.

Anemieën komen in verschillende mate van ernst voor.

Skeletstelsel

Samenhangend met de hypotonie, komen er skeletafwijkingen voor. Zowel bij PMM2-CDG als bij andere vormen van CDG worden voornamelijk een pectus excavatum, scoliose, kyphoscoliose en andere skeletdysplasieën gezien. Bij de geboorte kunnen er klompvoeten zijn. Vanwege de ernst van de structurele skeletafwijkingen is chirurgische interventie regelmatig noodzakelijk. Tevens consultering van de revalidatiearts kan bijdragen aan adviezen over orthopedisch schoeisel en andere middelen.

Naast de vormafwijkingen, zijn er ook stoornissen in de aanmaak van het bot door bijvoorbeeld vitamine D deficiëntie en daarmee samenhangend de osteopenie of osteoporose.

Dysostose wordt in veel mindere mate ook gezien. Evenals de rhizomele verkorting (verkorting van de bovenarmen en bovenbenen).

Gedurende het leven moet er voldoende aandacht zijn voor beweging en zo mogelijk axiale belasting van het skelet.

Cardiovasculair systeem

Cardiovasculaire problemen komen niet frequent voor bij CDG. Bij PMM2-CDG wordt wel pericardeffusie gezien zonder duidelijke klinische symptomen hiervan. Als er bij andere vormen van CDG pericardeffusie voorkomt, is deze vaker levensbedreigend.

Cardiomyopathieën worden gezien, zowel early als late onset.

Bij CDG-B3GAT3 wordt vaker een bicuspide hartklep gezien dan bij de andere vormen van CDG.

Na de diagnose CDG wordt om bovenstaande redenen aangeraden om tijdens het leven een uitgebreid consult bij de cardioloog te plannen.

Immunologisch systeem

Bacteriële infecties zijn vaak de oorzaak van vroege mortaliteit in combinatie met multi-orgaanfalen. Bij PMM2-CDG wordt een verhoogde mortaliteit gezien, waarbij 20% in de eerste twee levensjaren komt te overlijden. De oorzaak hiervan is dehydratie bij een gastro-enteritis beeld en uiteindelijk het multi-orgaanfalen.

In geval van recidiverende infecties of onverwacht ernstig verlopende infecties kan dit een aanwijzing zijn voor CDG. Verder onderzoek naar dit ziektebeeld is dan aangewezen.

Neurologisch systeem

Bij een MRI-cerebrum worden verschillende vormen van structurele hersenafwijkingen gezien, zoals atrofie, cerebellaire hypotrofie, migratiestoornissen, dun/afwezig corpus callosum, leukoencefalopathie en hydrocefalus.

Structurele hersenafwijkingen bij CDG veroorzaken veel neurologische problematiek, maar met name epilepsie. Er is geen specifiek epilepsie syndroom of EEG patroon kenmerkend voor CDG. Naast epilepsie komen er bij verschillende vormen van CDG (oa bij PMM2-CDG) stroke like episodes voor. De oorzaak hiervan is niet bekend. Ook komt er vaak hypotonie voor. Dit is al vanaf de geboorte zichtbaar en veroorzaakt vaak een forse motorische ontwikkelingsachterstand.

Oogafwijkingen

Strabismus komt voor en dan met name esotropie. De retinitis pigmentosa die voornamelijk voorkomt bij PMM2-CDG kan zorgen voor: nachtblindheid, gezichtsveldverlies en verminderde visus.

Daarnaast komen bij verschillende typen CDG nystagmus, n. opticus atrofie, cataract, corticale blindheid en coloboom voor.



strabismus

Health watch programma

Alle kinderen met een CDG moeten onder controle zijn van een kinderarts gespecialiseerd in metabole ziekten. Afhankelijk van het type CDG zullen deze controles op de volwassen leeftijd worden voortgezet door een internist gespecialiseerd in metabole ziekten. Door de betrokkenheid van vele orgaansystemen bij CDG zijn patiënten daarnaast onder controle van verschillende specialisten, zoals de neuroloog, oogarts, cardioloog en revalidatiearts. Daarnaast zijn diverse paramedici betrokken, zoals de diëtist, fysiotherapeut en ergotherapeut.

De AVG kan mogelijk een coördinerende rol hebben, en er mede op toezien dat alle controles goed verlopen. Daarnaast is een belangrijke taak van de AVG om bij klachten passend bij een CDG te verwijzen voor aanvullende diagnostiek.

Gezien de controles in principe gecoördineerd worden door de kinderarts of internist gespecialiseerd in metabole ziekten, is ervoor gekozen om in dit overzichtsartikel geen aanvullende healthwatch op te nemen. Wel staat er in de bijlage een overzicht van de verschillende gezondheidsproblemen bij typen CDG. Daarnaast bestaat er voor PMM2-CDG een uitgebreide richtlijn voor professionals, opgesteld in opdracht van VKS. Hieronder bij de nuttige sites staat een link naar deze richtlijn.

Nuttige sites:

- Richtlijn PMM2-CDG:
https://www.stofwisselingsziekten.nl/beheer/docs/zorgpad/zp_pro_212065.php#/28/
- Patiënten vereniging
https://www.stofwisselingsziekten.nl/toon-ziekte/cdg_1a_pmm2_cdg/
- Expertiseteam CDG in het Radboud UMC te Nijmegen:
<https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/aandoeningen/congenitale-defecten-in-de-glycosylering>

Referenties:

- Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:190-8
- Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol* 2012;11(5):453-66.
- Wevers RA, Grünewald S, Huijben K, Smeitink JAM, de Rijk-van Andel JF. Congenitale defecten in de glycosylering: het CDG-syndroom. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000;25:4-13
- GeneReview: Congenital Disorders of Glycosylation Overview
- Jaeken J. Congenital Disorders of Glycosylation. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Waler JH. *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*, 2011
- S.Funke et al., Perinatal and Early infantile Symptoms in Congenital Disorders of Glycosylation, *American Journal of Medical Genetic*, 2013.

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Presentatie en samenvatting door S.Meuwissen, E.Leer (aios AVG) en S. Demirdas (aios klinische genetica)

Syllabus erfelijke metabole ziekten voor klinisch chemici i.o., I.M.L.W. Keularts, 2008
Whats new in CDG, Jaeken en Péanne, JIMD, 2017
Wolfe A. L.; Krasnewich, D.; Congenital Disorders of Glycosylation and Intellectual Disability;
Developmental Disabilities Research Reviews 211-215 2013
Sparks E et al.; Congenital Disorders of N-Linked Glycosylation and Multiple Pathway
Overview, Gene Reviews, last update jan 2017
Cylwik ea, 2013, ABP / Book biomarkers in inborn errors of metabolism, by Garg and Smith:
chapter 15.
Freeze H et al.; Solving Glycosylation Disorders: Fundamental Approaches Reveal
Complicated Pathways, Am J Hum Genet. 2014 feb 94(2); 161-175

Bijlage:

Erratum to: What is new in CDG?, Jaak Jaeken¹ & Romain Péanne²
Published online: 26 June 2017, J Inherit Metab Dis DOI 10.1007/s10545-017-0050-6

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017
Presentatie en samenvatting door S.Meuwissen, E.Leer (aios AVG) en S. Demirdas (aios klinische
genetica)

Table 2 List of all CDG reported up to date according to their cellular location and the different pathways. The asterisk (*) refers to recently reported CDG which are highlighted in this review. The CDG for which there is a causative treatment are highlighted in yellow

| Table 2.1 Defects localized in the cytosol | | | | |
|---|---|--|--------|-----|
| NAME | CLINICALLY AFFECTED ORGANS AND TISSUES | DEFECTIVE PROTEIN | TF-IEF | MOI |
| Protein N-glycosylation disorders | | | | |
| <i>Synthesis of monosaccharides</i> | | | | |
| GMPPA-CDG | Autonomic nerve fibers of distal oesophagus (achalasia) and lacrimal glands (alacrimia), neurons (brain, hearing system, visual system) | Guanosine diphosphate mannose pyrophosphorylase A | | |
| GMPPB-CDG | Brain, skeletal muscles, eyes, heart | Guanosine diphosphate mannose pyrophosphorylase B | | |
| MPI-CDG | Intestine, liver | Mannose 6-phosphate isomerase | Type 1 | |
| PMM2-CDG | Nervous system, fat tissue, and nearly all other organs | Phosphomannomutase 2 | Type 1 | |
| Protein O-glycosylation disorders | | | | |
| <i>Defects in O-N-acetylglucosaminylglycan synthesis</i> | | | | |
| EOGT-CDG | Skin (aplasia cutis congenita), skeleton (terminal transverse limb defect) | EGF domain-specific O-GlcNAc transferase | | |
| Defects in multiple and other glycosylation pathways | | | | |
| <i>Defects in dolichol synthesis</i> | | | | |
| DHDDS-CDG* (retinitis pigmentosa 59) | Retina | Dehydrololichyl diphosphate | Type 1 | |
| <i>Defects in monosaccharide synthesis</i> | | | | |
| CAD-CDG* | Brain, blood cells | Carbamoyl-phosphate synthetase 2 (CPS2) and aspartate transcarbamylase (ATCase) activities of the trifunctional enzyme CAD | | |
| GFPT1-CDG (limb girdle congenital myasthenic syndrome) | Neuromuscular junction, skeletal muscles | Glutamine:fructose 6-phosphate amidotransferase 1 | | |
| GNE-CDG (hereditary inclusion body myopathy) | Skeletal muscles (with sparing of quadriceps muscles), rarely cardiac muscles | UDP-GlcNAc 2-epimerase/Man-NAc kinase | | |
| NANS-CDG* | Brain, skeleton | N-acetylneuraminic acid synthase | | |
| PGM1-CDG | Uvula (palate, lips), heart, liver, muscles, endocrine organs | Phosphoglucomutase 1 | Type 2 | |
| PGM3-CDG* | Brain, immune system, skeleton | Phosphoglucomutase 3 | | |
| <i>Defects in nucleotide-sugar synthesis</i> | | | | |
| CPS2-CDG | Brain, intestine, kidneys, erythrocytes | Carbamylphosphate synthetase 2 deficiency | | |

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Bijlage: Erratum to: What is new in CDG?, Jaak Jaeken1 & Romain Péanne2

Published online: 26 June 2017, J Inherit Metab Dis DOI 10.1007/s10545-017-0050-6

| Table 2.2 Defects localized in the ER | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|----------|
| NAME | CLINICALLY AFFECTED ORGANS AND TISSUES | DEFECTIVE PROTEIN | TF-IEF | MOI |
| Protein N-glycosylation disorders | | | | |
| ALG1-CDG | Brain, and variable involvement of eyes, heart, liver, beta cells, kidneys, gonads | Mannosyltransferase 1 | Type 1 | |
| ALG2-CDG | Brain, eyes, skeletal muscles, neuromuscular junction (congenital myasthenic syndrome) | Mannosyltransferase 2 | Type 1 | |
| ALG3-CDG | Brain, skeleton | Mannosyltransferase 6 | Type 1 | |
| ALG6-CDG | Brain, and variable involvement of eyes, gastrointestinal system, liver, heart and skeleton | Glucosyltransferase 1 | Type 1 | |
| ALG8-CDG | Brain, and variable involvement of eyes, skin, liver and intestine | Glucosyltransferase 2 | Type 1 | |
| ALG9-CDG* | Brain, liver, kidneys, and variable involvement of adipose tissue, heart, skeleton, intestine | Mannosyltransferase 7/9 | Type 1 | |
| ALG11-CDG | Brain, hearing system | Mannosyltransferase 4/5 | Type 1 | |
| ALG12-CDG | Brain, skeleton, heart, genitalia and immune system | Mannosyltransferase 8 | Type 1 | |
| ALG13-CDG | Brain, eyes, liver | UDP-GlcNAc:DoI-P-GlcNAc-P transferase | Type 1 | X-linked |
| ALG14-CDG | Neuromuscular junction (congenital myasthenic syndrome) | UDP-GlcNAc:DoI-PP-GlcNAc transferase | Type 1 | |
| DDOST-CDG | Brain, eyes, liver | Oligosaccharyltransferase subunit DDOST | Type 1 | |
| DPAGT1-CDG | Brain, neuromuscular junction (congenital myasthenic syndrome) | UDP-GlcNAc: DoI-P-GlcNAc-P | Type 1 | |
| MOGS-CDG | Brain, skeleton, immune system | Mannosyl-oligosaccharide glycosidase (glucosidase 1) | | |
| GANAB-CDG* | Liver, kidneys (polycystic) | Glucosidase II subunit α | | AD |
| PRKCSH-CDG | Liver, kidneys (polycystic) | Glucosidase II subunit β | | AD |
| RFT1-CDG | Brain, hearing system | Flippase of Man5GlcNAc2-PP-DoI | Type 1 | |
| STT3A-CDG | Brain, gastrointestinal tract | Oligosaccharyltransferase subunit STT3A | Type 1 | |
| STT3B-CDG | Brain, optic nerve, gastrointestinal tract | Oligosaccharyltransferase subunit STT3B | Type 1 (mild) | |
| SSR3-CDG | Brain, lungs, gastrointestinal system | Signal sequence receptor 3 of TRAP complex | Type 1 (disialo increase only) | |
| SSR4-CDG* | Brain, respiratory system, skeleton | Signal sequence receptor 4 of TRAP complex | Type 1 (mild) | X-linked |
| TUSC3-CDG | Brain (non-syndromic autosomal recessive mental disability) | Oligosaccharyltransferase subunit TUSC3 | Type 1 | |
| Protein O-glycosylation disorders | | | | |
| <i>Defect in O-xylosyl/N-acetylgalactosaminylglycan synthesis</i> | | | | |
| SLC35D1-CDG (Schneckenbecken dysplasia) | Skeleton (generalized; radiographic snail-like configuration of iliac bones)(stillborn or lethal in the neonatal period) | Solute carrier family 35 (UDP-glucuronic acid/UDP-N-acetylgalactosamine dual transporter) member D1 | | |
| <i>Defect in O-glucosylglycan synthesis</i> | | | | |
| POGLUT1-CDG* | Skin (progressive reticular hyper- and hypopigmentation) | Protein O-glucosyltransferase 1 | | AD |
| Defects of lipid glycosylation and of glycosylphosphatidylinositol synthesis | | | | |
| <i>Defects in glycosylphosphatidylinositol synthesis</i> | | | | |
| PIGA-CDG* | Brain, heart, liver, kidneys, skin | UDP-GlcNAc:phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase subunit | | X-linked |
| PIGC-CDG* | Brain | UDP-GlcNAc:phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase subunit | | |
| PIGG-CDG* | Brain | Glycosylphosphatidylinositol ethanolamine phosphate transferase 2 | | |
| PIGL-CDG (CHIME syndrome) | Brain, eyes, hearing system, heart, skin | GlcNAc-phosphatidylinositol deacetylase | | |
| PIGM-CDG | Brain, hepatic veins | DoI-P-Man:phosphatidylinositol mannosyltransferase 1 | | |
| PIGN-CDG | Brain, skeleton (including palate, fingers), cardiovascular system, kidneys | Glycosylphosphatidylinositol ethanolamine phosphate transferase 1 | | |
| PIGO-CDG | Brain, lips, fingers, toes, anus/rectum, hearing system, cardiovascular system | Glycosylphosphatidylinositol ethanolamine phosphate transferase 3 | | |
| PIGQ-CDG | Brain | UDP-GlcNAc:phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase subunit | | |
| PIGT-CDG | Brain, eyes, heart, kidneys, skeleton | PIGT transamidase subunit | | |
| PIGV-CDG | Brain, fingers, toes, and less frequent involvement of lips, palate, anus/rectum, hearing system | DoI-P-Man:phosphatidylinositol mannosyltransferase 2 | | |
| PIGW-CDG* | Brain, skeleton | Phosphatidylinositol acylase | | |
| PIGY-CDG* | Brain, fingers, toes | UDP-GlcNAc:phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase subunit | | |
| PGAP1-CDG | Brain | Phosphatidylinositol deacylase | | |

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Bijlage: Erratum to: What is new in CDG?, Jaak Jaeken1 & Romain Péanne2

Published online: 26 June 2017, J Inherit Metab Dis DOI 10.1007/s10545-017-0050-6

| Defects in multiple and other glycosylation pathways | | | | |
|--|---|---|--------|----------|
| <i>Defects in dolichol synthesis</i> | | | | |
| DOLK-CDG | Brain, heart, skin | Dolichol kinase | Type 1 | |
| NUS1-CDG* | Brain, eyes (bilateral macular lesions), skeleton | Nogo-B receptor (subunit of cis-prenyltransferase) | Type 1 | |
| SRD5A3-CDG | Brain, eyes, heart, skin, joints | Steroid 5 α -reductase 3 | Type 1 | |
| <i>Defects in dolichol utilization/recycling</i> | | | | |
| DPM1-CDG | Brain, eyes, skeletal muscles | GDP-Man:Dol-P-mannosyltransferase 1 (Dol-P-Man synthase 1) | Type 1 | |
| DPM2-CDG | Brain, skeletal muscles | GDP-Man:Dol-P-mannosyltransferase 2 (Dol-P-Man synthase 2) | Type 1 | |
| DPM3-CDG | Skeletal and cardiac muscles | GDP-Man:Dol-P-mannosyltransferase 3 (Dol-P-Man synthase 3) | Type 1 | |
| MPDU1-CDG | Brain, eyes, skin | Man-P-Dol utilization 1 | Type 1 | |
| <i>Defects in the v-ATPase complex</i> | | | | |
| ATP6AP1-CDG* | Brain, B cells, liver (muscles, hearing system) | Accessory protein Aot5 of the V-ATPase | Type 2 | X-linked |
| <i>Other defects</i> | | | | |
| TRAPPC11-CDG* | Muscles (limb girdle muscular dystrophy, type 2S) | Trafficking protein particle complex (TRAPPIII), subunit 11 | NA. | |

| Table 2.3 Defects localized in the Golgi | | | | |
|--|--|---|--------|-----|
| NAME | CLINICALLY AFFECTED ORGANS AND TISSUES | DEFECTIVE PROTEIN | TF-IEF | MOI |
| Protein N-glycosylation disorders | | | | |
| MAN1B1-CDG | Brain, cranial skeleton, fat tissue | Golgi α 1-2 mannosidase 1 | Type 1 | |
| MGAT2-CDG | Brain, skeleton, intestine, immune system | N-Acetylglucosaminyltransferase 2 | Type 2 | |
| Protein O-glycosylation disorders | | | | |
| <i>Defect in O-xylosylglycan synthesis</i> | | | | |
| B4GALT7-CDG | Brain, skeleton (short stature, bowing of extremities), articulations (hyperlaxity, dislocations), skin (premature aging phenotype) | B-1,4-galactosyltransferase 7 | | |
| B3GALT6-CDG | Skeleton (spondyloepimetaphyseal dysplasia with bone fragility, severe kyphoscoliose), joints, skin (fragility, delayed wound healing) | B-1,3-galactosyltransferase 6 | | |
| B3GAT3-CDG | Brain, aorta, heart, skeleton, joints, skin, teeth | B-1,3-glucuronyltransferase 3 | | |
| CHSY1-CDG (Tentamy preaxial brachydactyly syndrome) | Brain, teeth, skeleton (particularly brachydactyly), hearing system | Chondroitin β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (chondroitin synthase 1) | | |
| EXT1-CDG (multiple cartilaginous exostoses) | Cartilage (osteochondromas of the ends of long bones) | Exostosin 1 | | AD |
| EXT2-CDG* (multiple cartilaginous exostoses) | Cartilage (osteochondromas of the ends of long bones) | Exostosin 2 | | AD |
| XYLT1-CDG* | Brain, skeleton (short stature, advanced bone age), articulations (joint laxity), fat | Xylosyltransferase 1 | | |
| XYLT2-CDG* | Brain, eyes, heart, hearing system, bones | Xylosyltransferase 2 | | |
| <i>Defect in O-N-acetylgalactosaminoglycan synthesis</i> | | | | |
| GALNT3-CDG (familial hyperphosphatemic tumoral calcinosis) | Subcutaneous tissue (painful calcified masses) | UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 | | |
| <i>Defects in O-fucosylglycan synthesis</i> | | | | |
| LFNG-CDG (spondylocostal dysostosis type 3) | Axial skeleton, associated muscles | O-fucose-specific β -1,3-N-acetylglucosaminyltransferase | | |
| POFUT1-CDG (Dowling-Degos disease 2) | Skin (progressive reticular hyper- and hypopigmentation) | Protein O-fucosyltransferase 1 | | AD |

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Bijlage: Erratum to: What is new in CDG?, Jaak Jaeken1 & Romain Péanne2

Published online: 26 June 2017, J Inherit Metab Dis DOI 10.1007/s10545-017-0050-6

Defects of lipid glycosylation and of glycosylphosphatidylinositol synthesis

Defects in lipid glycosylation

| | | | | |
|--|---|---|--|--|
| B4GALNT1-CDG (spastic paraplegia 26, autosomal recessive) | Brain, peripheral nerves (spastic paraplegia), gonads | B-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GM2 synthase) | | |
| ST3GAL5-CDG (Amish infantile epilepsy; salt and pepper syndrome) | Brain, hearing system, skin | Lactosylceramide α -2,3-sialyltransferase (GM3 synthase) | | |

Defects in glycosylphosphatidylinositol synthesis

| | | | | |
|------------|-----------------|---|--|--|
| PGAP2-CDG | Brain | Phosphatidylinositol glycerol acylase | | |
| PGAP3-CDG* | Brain, skeleton | Phosphatidylinositol glycerol deacylase | | |

Defects in multiple and other glycosylation pathways

Defects in glycosyltransferases

| | | | | |
|-------------|-----------------------------------|---|--------|--|
| B4GALT1-CDG | Face (dysmorphism), eyes (myopia) | B-1,4-galactosyltransferase | Type 2 | |
| ST3GAL3-CDG | Brain | B-galactoside α -2,3-sialyltransferase 3 | | |

Defects in nucleotide-sugar transporters

| | | | | |
|-------------|--|-----------------------------|--------|----------|
| SLC35A1-CDG | Brain, heart, kidneys, platelets | CMP-sialic acid transporter | Type 2 | |
| SLC35A2-CDG | Brain, eyes, gastrointestinal system, skeleton | UDP-galactose transporter | Type 2 | X-linked |
| SLC35A3-CDG | Brain, skeleton | UDP-GlcNAc transporter | | |
| SLC35C1-CDG | Brain, cranial skeleton, neutrophils | GDP-fucose transporter | | |

Defects in the COG complex

| | | | | |
|----------|---|-----------------|--------|--|
| COG1-CDG | Brain, skeleton | COG component 1 | Type 2 | |
| COG2-CDG | Brain, liver | COG component 2 | Type 2 | |
| COG4-CDG | Brain, face | COG component 4 | Type 2 | |
| COG5-CDG | Brain, hearing system, vision, liver, bladder | COG component 5 | Type 2 | |
| COG6-CDG | Brain, gastrointestinal system including liver, immune system | COG component 6 | Type 2 | |
| COG7-CDG | Brain, skeleton, skin, gastrointestinal system including liver, heart | COG component 7 | Type 2 | |
| COG8-CDG | Brain, eyes, peripheral nervous system | COG component 8 | Type 2 | |

Defects in the v-ATPase complex

| | | | | |
|--|--|---------------------------|--------|--|
| ATP6V0A2-CDG (autosomal recessive cutis laxa type II; wrinkly skin syndrome) | Skin (cutis laxa becoming less obvious with age), brain (mental development mostly normal), eyes, neuromuscular system, skeleton | V0 subunit A2 of V-ATPase | Type 2 | |
|--|--|---------------------------|--------|--|

Other defects

| | | | | |
|------------------------------|--|---|--------|--|
| TMEM165-CDG | Brain, skeleton (particularly cartilage), joints, heart, liver, kidneys | Transmembrane protein 165 | Type 2 | |
| VPS13B-CDG* (Cohen syndrome) | Brain, eyes (chorioretinal dystrophy with myopia), joints, immune system (neutropenia), fat tissue | Vacuolar protein sorting-associated protein 13B | | |

Table 2.4 Defects localized in the ERGIC

| NAME | CLINICALLY AFFECTED ORGANS AND TISSUES | DEFECTIVE PROTEIN | TF-IEF | MOI |
|---|--|-----------------------------------|--------|-----|
| Defects in multiple and other glycosylation pathways | | | | |
| <i>Defects in COPII</i> | | | | |
| SEC23B-CDG (congenital dyserythrocytic anemia type II) | Red cell lineage (secondary involvement of heart, liver, beta cells) | COPII component SEC23B | | |
| <i>Other defects</i> | | | | |
| CCDC115-CDG* | Liver, spleen, brain | Coiled-coil domain containing 115 | Type 2 | |
| TMEM199 -CDG* | Liver | Transmembrane protein 199 | Type 2 | |

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Bijlage: Erratum to: What is new in CDG?, Jaak Jaeken1 & Romain Péanne2

Published online: 26 June 2017, J Inherit Metab Dis DOI 10.1007/s10545-017-0050-6

Table 2.5 Defects localized at the plasma membrane

| NAME | CLINICALLY AFFECTED ORGANS AND TISSUES | DEFECTIVE PROTEIN | TF-IEF | MOI |
|---|--|--------------------------------|--------|-----|
| Defects in multiple and other glycosylation pathways | | | | |
| SLC39A8-CDG* | Brain, skeleton, immune system | Manganese and zinc transporter | Type 2 | |

Table 2.6 Defects localized at the sarcolemma membrane

| NAME | CLINICALLY AFFECTED ORGANS AND TISSUES | DEFECTIVE PROTEIN | TF-IEF | MOI |
|--|--|--|--------|-----|
| Defects in O-mannosylglycan synthesis | | | | |
| B3GALNT2-CDG | Brain, eyes, skeletal muscles | B-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 2 | | |
| FKTN-CDG* | Brain, eyes, skeletal muscles | Ribitol-5-phosphate transferase | | |
| FKRP-CDG* | Brain, eyes, skeletal muscles | Ribitol-5-phosphate transferase | | |
| ISPD-CDG* | Brain, eyes, skeletal muscles | Isoprenoid synthase domain-containing protein (CDP-ribitol synthase) | | |
| LARGE-CDG | Brain, eyes, skeletal muscles | Acetylglucosaminyltransferase-like protein | | |
| POMGNT1-CDG (muscle-eye-brain disease, isolated RP) | Brain, eyes, skeletal muscles | Protein O-mannose β -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1 | | |
| POMT1-CDG (cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy syndrome) | Brain, eyes, skeletal muscles, heart | Protein O-mannosyltransferase 1 | | |
| POMT2-CDG (cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy syndrome) | Brain, eyes, skeletal muscles | Protein O-mannosyltransferase 2 | | |
| TMEM5-CDG* | Brain, eyes, skeletal muscles, gonades | O-mannosylation β -1,4-xylosyltransferase | | |

Congenitale defecten in de glycosylering, 2 Oktober 2017

Bijlage: Erratum to: What is new in CDG?, Jaak Jaeken1 & Romain Péanne2

Published online: 26 June 2017, J Inherit Metab Dis DOI 10.1007/s10545-017-0050-6