



Universidad
Zaragoza

Grado en Nutrición Humana y Dietética

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Título del trabajo: Tratamiento nutricional en niños con defecto congénito de la glicosilación.

Title: Nutritional treatment in children with congenital defect of glycosylation.

Autor

Rucadén de León Cabrera

Tutora académica

Raquel Moreno Loshuertos
Dpto. Bioquímica y Biología Molecular y Celular

Fecha de presentación

12/09/2017

ABREVIATURAS

CDG → Defecto congénito de la glicosilación

RER → Retículo endoplasmático rugoso

Asn → Asparagina

Ser → Serina

Thr → Treonina

Trp → Triptófano

RE → Retículo endoplasmático

AG → Aparato de Golgi

LLO → Oligosacárido

NAcGlc → Acetilglucosamina

Man → Manosa

Glu → Glucosa

Pro → Prolina

Dol-P → dolicolfosfato

Dol-PP → dolicolpirofosfato

Gal → Galactosa

Fuc → Fucosa

SAc → Acido siálico

WOS → Web of Science

WB → Western Blot

IEF → Isoelectrofocalización

PMM → Fosfomanosa mutasa

PMI → Fosfomanosa isomerasa

RESUMEN

Los defectos congénitos de la glucosilación (CDG) son un grupo cada vez más numeroso de enfermedades hereditarias causadas por defectos en la síntesis de glucanos, en su unión a otros compuestos (proteínas y lípidos) y/o en el procesamiento posterior de los glucoconjugados. En humanos, se han descrito múltiples defectos congénitos en las principales vías de glicosilación (N- y O-glicosilación) que implican a enzimas o transportadores situados en el citosol, el retículo endoplasmático o el complejo de Golgi. En 1980 se describió el primer subtipo clínico y hasta el momento son 45 tipos distintos de CDG, entre los que destaca el subtipo CDG-Ia por ser el más común. Algunos de los principales síntomas y signos clínicos son: el retraso psicomotor, ataxia, convulsiones, retinopatía, fibrosis hepática, coagulopatías, fallo de medro, rasgos dismórficos, la distribución anómala de grasa subcutánea. En la actualidad solo tres trastornos de CDG (PMI-CDG, PGM1-CDG, SLC35C1-CDG) tienen un tratamiento etiopatogénico eficaz y de los que se tienen constancia científica. En cambio, el resto de trastornos de CDG recurre a tratamientos de soporte para los diferentes órganos y sistemas.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Síndrome CDG (definición)	1
1.2.	Proceso de N-glicosilación de las proteínas	2
1.3.	Defectos de la N-glicosilación.....	6
1.4.	Proceso de O-glicosilación de las proteínas	8
1.5.	Defectos de la O-glicosilación.....	9
1.5.1.	Defectos de síntesis de O-xilosilglucanos:	9
1.5.2.	Defectos de la síntesis de O-manosilglucanos:	9
1.6.	Síndrome CDG: presentaciones clínicas (síntomas y signos)	10
2.	OBJETIVOS:	13
3.	MATERIAL Y METODOS	14
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1.	Diagnóstico	16
4.2.	Tratamiento farmacológico	19
4.2.1.	Tratamiento con Manosa	21
4.2.2.	Tratamiento con Galactosa	22
4.2.3.	Tratamiento de Fucosa.....	25
4.2.4.	Nuevos tratamientos.....	27
4.3.	Tratamiento Nutricional en los CDG.....	27
4.4.	Tratamiento de soporte.....	30
5.	CONCLUSIONES	34
6.	BIBLIOGRAFIA	36

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome CDG (definición)

Los defectos congénitos de la glucosilación (CDG por sus siglas en inglés) constituyen un grupo enfermedades genéticas de presentación clínica heterogénea y herencia autosómica recesiva que se caracterizan por una deficiencia en la síntesis o reparación de los oligosacáridos unidos covalentemente a las proteínas y los lípidos. Se trata de un grupo cada vez más numeroso de enfermedades hereditarias causadas por defectos de la síntesis de glucanos, en su unión a otros compuestos y/o en el procesamiento posterior de los glucoconjugados. Se estima que hay más de 500 genes implicados en procesos de glucosilación y que alrededor de la mitad de nuestras proteínas corporales son glucoproteínas. ^(1,2)

En cuanto a la prevalencia, en la base de datos Orphanet se reporta una prevalencia colectiva al nacimiento de 1/50000-1/100000 nacidos vivos. Algunos grupos de investigación reportan una prevalencia para el subtipo más frecuente, el 1a, de 1/20000. En el año 2014 se publicaron los resultados de un proyecto llevado a cabo en EEUU donde se predecía teóricamente que la prevalencia de CDG debe ser 1/1000 en americanos de origen europeo y 2/10000 en americanos de origen africano. A pesar de esta aparente contradicción, los glicobiólogos coinciden en que los datos epidemiológicos de estas enfermedades son todavía desconocidos. ⁽¹⁾

La glucosilación es la modificación cotraduccional o postraduccional más compleja que pueden experimentar las proteínas, y consiste en la unión covalente de uno o varios oligosacáridos a ellas. Estos oligosacáridos desempeñan un papel esencial a la hora de modular la estabilidad de las

proteínas, su conformación y sus interacciones con otras proteínas implicadas en la adhesión, diferenciación y desarrollo celulares. Los glicoconjugados tienen un papel muy crítico en el metabolismo humano, son imprescindibles para el reconocimiento y adhesiones celulares, la migración celular, las resistencias a las proteasas, participan en los mecanismos de defensa y antigenicidad,... Es por ello que en estos individuos, la hipoglicosilación de las proteínas da lugar a enfermedades multisistémicas y graves. ^(1,2)

Los glucanos se pueden unir a las proteínas por enlaces N (al grupo amida de determinados residuos de asparagina mediante una N-acetilglucosamina) o por enlaces O (al grupo hidroxilo de residuos de serina o treonina mediante una N-acetilgalactosamina, manosa, xilosa u otros monosacáridos). La mayoría de los CDG conocidos hasta el momento en humanos son defectos de la N-glucosilación, aunque recientemente se han descrito varios defectos de la O-glucosilación (especialmente en la síntesis de O-manosilglucanos y O-xilosilglucanos), que indican que la causa primaria de ciertas distrofias musculares y trastornos de la migración neuronal puede radicar también en defectos congénitos de la glucosilación. ^(1,2)

1.2. Proceso de N-glicosilación de las proteínas

Muchas proteínas, en particular en las células eucariotas, son modificadas por la adición de carbohidratos en un proceso denominado glicosilación que tiene lugar de forma simultánea a la síntesis de la proteína o una vez que la traducción ha terminado en ribosomas asociados a la cara citosólica de la membrana del retículo endoplasmático rugoso (RER). Estas proteínas se denominan glicoproteínas y, normalmente, son secretadas o se localizan en la superficie celular. Los azúcares de las proteínas tienen funciones importantes para su plegamiento en el retículo

endoplasmático, para su distribución al correcto compartimento celular y en funciones de reconocimiento célula-célula ⁽¹⁾.

Las proteínas se clasifican en dos tipos, N-glicoproteínas y O-glicoproteínas, dependiendo del sitio en el que se une la cadena de oligosacárido. En las N-glicoproteínas, los carbohidratos se unen al átomo de nitrógeno de la cadena lateral del aminoácido asparagina (Asn) mientras que en las O-glicoproteínas, se une al átomo de oxígeno de los aminoácidos serina (Ser) o treonina (Thr). Los azúcares que se unen directamente a estos residuos son N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina respectivamente, mientras que los residuos de manosa pueden unirse al aminoácido triptófano (Trp) a través de enlaces entre dos átomos de carbono ⁽¹⁾.

La biosíntesis de los oligosacáridos N-ligados a las glicoproteínas tiene lugar mediante una vía metabólica que ocurre en dos etapas e involucra al citoplasma, al retículo endoplasmático (RE) y al Aparato de Golgi (AG). Las proteínas se transfieren al interior del retículo endoplasmático mientras la proteína se está sintetizando y la glicosilación comienza en el interior del orgánulo antes de que termine la traducción del polipéptido. El proceso comienza con la síntesis de un oligosacárido núcleo (LLO), compuesto por catorce residuos de monosacárido (dos residuos de N-acetilglucosamina (NAcGlc), nueve residuos de manosa (Man) y tres unidades de glucosa (Glu) que se transfiere a la proteína naciente. El oligosacárido se localiza en la membrana del retículo endoplasmático unido a un lípido transportador denominado dolicol fosfato desde el que se transfiere a residuos aceptores de Asn que forman parte de la secuencia Asn-X-Ser o Asn-X-Thr donde X puede ser cualquier aminoácido distinto de prolina (Pro). Posteriormente ocurre la modificación diferencial del mismo, para rendir tres tipos de N-glicoproteínas: ricas en manosa, híbridas o complejas ⁽¹⁾.

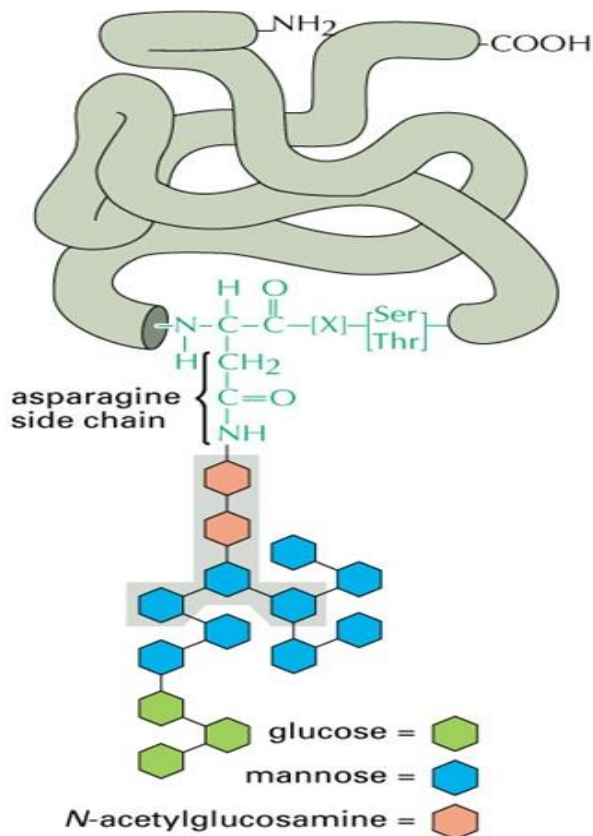


Figura 1: Estructura de una N-glicoproteína: Los residuos glucídicos, son transferidos desde el dolicol a la proteína recién sintetizada y se unen mediante un enlace amida al átomo de nitrógeno de la Asn ⁽³⁾

La primera etapa del proceso de glicosilación implica la síntesis de las moléculas de dolicolfosfato (Dol-P) y dolicolpifosfato (Dol-PP) en la cara citoplasmática de la membrana del RE. Paralelamente, en el citosol ocurre la formación de los monosacáridos activados mediante su unión a nucleótidos difosfato (NAcGlc-UDP, Man-GDP, Glu-UDP). Las glucosiltransferasas, de elevada especificidad de sustrato y de acción, son las enzimas responsables de catalizar la unión progresiva de los monosacáridos al Dol-P y Dol-PP. Los donadores de las NAcGlc y de las cinco primeras unidades de Man son el NAcGlc-UDP y Man-GDP mientras que la incorporación de las restantes unidades Man y de las tres unidades de Glu, es dependiente de Man-DolP y Glu-DolP. El proceso de síntesis del oligosacárido núcleo tiene lugar en la luz del RE. Una vez completado, el LLO se transfiere en bloque mediante la acción del complejo enzimático oligosacaridiltransferasa. Este núcleo se une covalentemente al residuo de asparagina o glutamina (menos frecuente) de la proteína naciente que contenga la secuencia consenso para N-glicosilación Asn-X-Ser/Thr.

En la segunda etapa del proceso, varias enzimas glicosidasas y glicosiltransferasas se encargan de la modificación de la cadena del oligosacárido para dar lugar a estructuras más complejas (Fig. 2). Esta remodelación supone la eliminación de residuos de Glu y Man, así como la adición diferencial de residuos de GlcNAc, galactosa (Gal), fucosa (Fuc) y ácido siálico (SAC). Los donadores de estos monosacáridos son las formas activadas de estos azúcares (NAcGlc-UDP, Gal-UDP, Fuc-GDP, SAC-CMP).

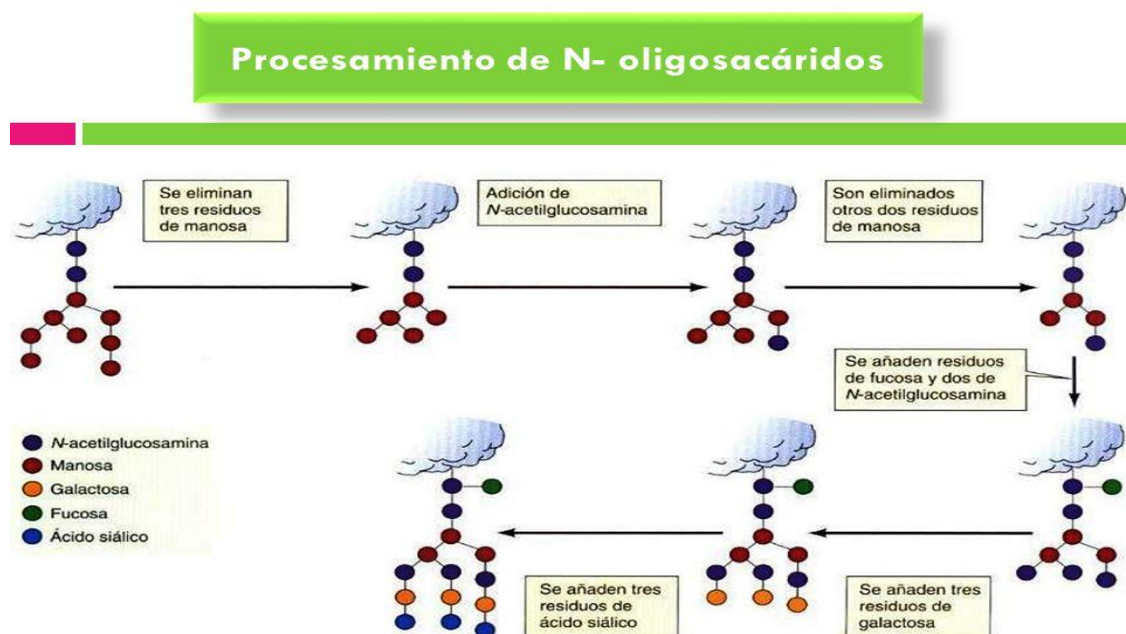


Figura 2: Procesamiento de los N-glucosacáridos en el Golgi. Una vez en el Golgi, los N-oligosacáridos añadidos a las proteínas en el retículo endoplasmático son modificados mediante una secuencia ordenada de reacciones ⁽⁴⁾.

Este procesamiento ocurre tanto en el RE, donde se eliminan tres unidades de glucosa y una de manosa, como en el AG, lugar donde las proteínas recibidas desde el RE son modificadas mediante una secuencia ordenada de reacciones en las que se eliminan algunos residuos y se incorporan otros. Las etapas de procesamiento de los N-oligosacáridos están reguladas por la eficiencia catalítica de las enzimas implicadas así como por la disponibilidad de sus sustratos en ambos orgánulos. Por otra parte este último factor está determinado por los niveles de su síntesis

citoplasmática y por la actividad de las proteínas transportadoras de membrana. (1)

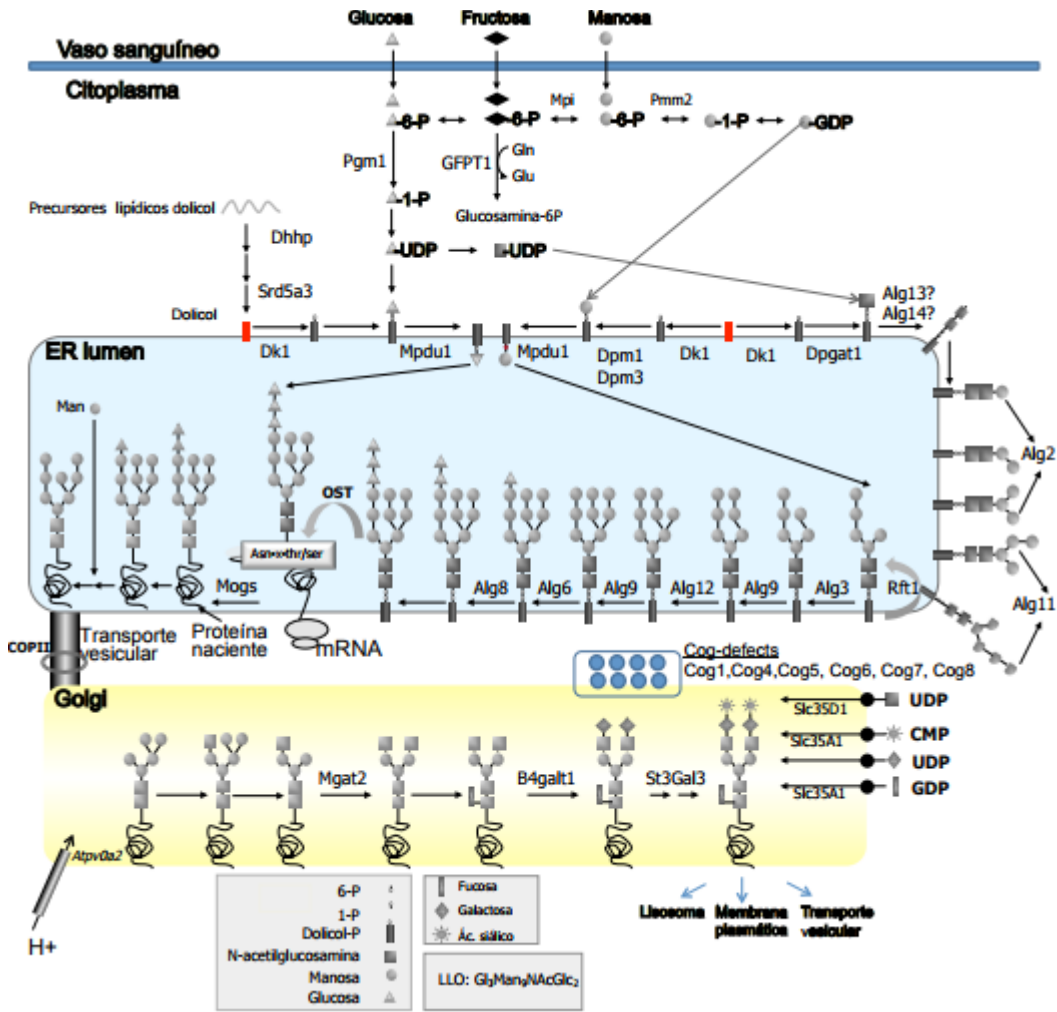


Figura 3. Esquema de la biosíntesis de glicoproteínas. Los monosacáridos son activados a nucleótidos-azúcar para transferirse al dolícol-P hasta la formación del dol-PP NAcGlc₂Man₅, que entra al retículo endoplasmático ayudado por una flipasa y se completa en su forma madura dol-PP-NAcGlc₂Man₉Glc₃ mediante la adición de dol-P-Man y dol-P-Glc. A continuación, este oligosacárido precursor maduro se transfiere a la asparragina de la proteína nascente mediante la oligosacariltransferasa. Finalmente, el oligosacárido, una vez transferido a la proteína nascente, es procesado con la adición y la eliminación de monosacáridos para dar lugar a una gran variedad de estructuras. Se indican las deficiencias enzimáticas que causan los defectos congénitos de glicosilación conocidos⁽⁵⁾

1.3. Defectos de la N-glicosilación

El nombre empleado por la comunidad científica para identificar este grupo de trastornos fue el de *Síndromes de Glicoproteínas Deficientes en*

Carbohidratos. En el año 1999 se decide adoptar el nombre de *Defectos Congénitos de la Glicosilación*. Los defectos de la N-glicosilación se han dividido históricamente en dos grupos: CDG I y CDG II, en función de que se viera afectada la síntesis o el procesamiento de la glucoproteína, respectivamente, y se nombraban con las siglas CDG (I o II), seguido de una letra como subíndice, según el orden cronológico de su identificación. Esta nomenclatura se mantuvo varios años hasta que en 2009, se comenzó a identificar cada subtipo con el nombre del gen afectado seguido por las siglas CDG. Aquellos casos donde se ha diagnosticado esta enfermedad pero no se conoce el defecto molecular específico, se designan como CDG-X.⁽¹⁾

Tabla 1. Defectos congénitos de la N-glicosilación: clasificación ⁽¹⁾

	Defecto	Localización	Gen	Sinónimo	
Grupo I	Síntesis de glucano-dol-PP y transferencia a proteína			CDG I	
	Fosfomanomutasa	Citoplasma	<i>PMM2</i>	CDG Ia	
	Fosfomanosa isomerasa	Citoplasma	<i>MPI</i>	CDG Ib	
	α -1,3-glucosiltransferasa	RE	<i>ALG6</i>	CDG Ic	
	α -1,3-manosiltransferasa	RE	<i>ALG3</i>	CDG Id	
	Dolicol-P-manosa sintasa	RE	<i>DPM1</i>	CDG Ie	
	Utilización de dolicol-P-manosa	RE	<i>SL15</i>	CDG If	
	Dolicol-P-man:Man7GlcNAc ₂ -PP-dolicol- α ,1-6 manosiltransferasa	RE	<i>ALG12</i>	CDG Ig	
	Dolicol-P-Glc:Glc ₁ Man ₃ GlcNAc ₂ -PP-dolicol glucosiltransferasa	RE	<i>ALG8</i>	CDG Ih	
	Manosiltransferasa	RE	<i>ALG2</i>	CDG Ii	
	N-acetilglucosamina-1-P transferasa	RE	<i>DPAGT1</i>	CDG Ij	
Grupo II	Procesamiento de la cadena de glucano ligada a proteína			CDG II	
	N-acetilglucosaminiltransferasa II	Golgi	<i>MGAT2</i>	CDG IIa	
	Glucosidasa I	RE	<i>XGALT1</i>	CDG IIb	
	Transportador de GDP-fucosa	Golgi	(?)	CDG IIc	
Grupo x	Defectos aún no caracterizados por completo	β -4-galactosiltransferasa	Golgi	<i>β-4GalT1</i>	CDG IId
					CDG x

RE: retículo endoplasmático; CDG: defectos congénitos de la glicosilación.

Los CDG I comprenden los defectos en el ensamblaje de las cadenas de oligosacáridos ligados a dolicol-fosfato y en su transferencia a la proteína. Todos ellos presentan un perfil de sialotransferrinas característico. Los defectos conocidos hasta el momento, se encuentran en procesos que transcurren en el citosol (CDG Ia y Ib) y el RE (CDG Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii y Ij). Los CDG II incluyen los defectos en el procesamiento de los glucanos unidos a la proteína, bien sea en los últimos estadios del RE (CDG IIb) o en el aparato de Golgi (CDG IIa, IIc y IId). Las proteínas alteradas en los CDG

son, mayoritariamente, glucosiltransferasas (CDG Ic, Id, Ig, Ih, li, lj, Ila y IId) aunque también se han descrito 2 defectos de la síntesis de monosacáridos (CDG Ia y Ib), un defecto en la síntesis de un monosacárido unido al dolicolfofato (CDG Ie), una deficiencia de glucosidasa (CDG IIb), un defecto de transporte (CDG IIc) y un defecto de una proteína tipo chaperona (CDG If) ⁽¹⁾.

1.4. Proceso de O-glicosilación de las proteínas

La O-glicosilación está ampliamente extendida entre los eucariotas. A diferencia de la N-glicosilación, comienza en el complejo de Golgi y es un proceso postradruccional. Los puntos aceptores de glucosilación de la proteína son los grupos hidroxilo de la serina o treonina y, en algún caso, de la prolina (Figura 4). No obstante, las estructuras de O-glucanos son diversas, de modo que pueden iniciarse con N-acetilgalactosamina (mucinas), xilosa (glucosaminoglucanos), manosa o N-acetilglucosamina. Hasta el momento, sólo se han descrito enfermedades relacionadas con la síntesis de O-xilosilglucanos y O-manosilglucanos⁽¹⁾.

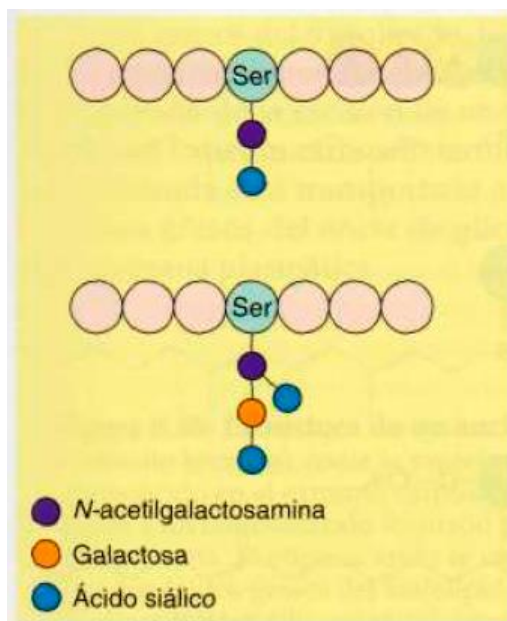


Figura 4: Ejemplos de O-glucosacáridos. Los oligosacáridos unidos a átomos de oxígeno suelen estar formados por unos pocos residuos que se añaden uno a uno ⁽⁴⁾.

1.5. Defectos de la O-glicosilación

1.5.1. Defectos de síntesis de O-xilosilglucanos:

Deficiencia de β -1,4-galactosiltransferasa 7 → Esta deficiencia se asoció con la variante con progeria del síndrome de Ehlers-Danlos en un paciente con retraso psicomotor y progeria. El defecto básico parece situarse en la unión de la primera galactosa con la xilosa ligada a la proteína ^(1,2).

Síndrome de exostosis múltiple: deficiencia de heparansulfato copolimerasa. El defecto básico se localiza en el complejo EXT1/EXT2 de Golgi, que cataliza la polimerización del heparansulfato. Se ha hipotetizado que las mutaciones en las glucosiltransferasas que forman el complejo alterarían la síntesis de un glucosaminoglucano que regula la difusión de un factor implicado en la diferenciación del cartílago. Es el único CDG que muestra una herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de osteocondromas en los extremos de los huesos largos ^(1,2).

1.5.2. Defectos de la síntesis de O-manosilglucanos:

Síndrome de Walker-Warburg → deficiencia de O-manosiltransferasa 1. Es un trastorno de la migración caracterizado por disgenia oculocerebral asociada a distrofia muscular congénita. Es una enfermedad grave, de curso fatal en el primer año de vida, con ausencia de desarrollo psicomotor. Las lesiones cerebrales consisten en lisencefalia, agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa, hidrocefalia y, a veces, encefalocele ^(1,2).

Recientemente se han descrito mutaciones en el gen POMT1, que codifica a la O-manosiltransferasa 1, enzima que cataliza el primer paso de la síntesis de un O-manosilglucano ^(1,2).

Enfermedad del músculo-ojo-cerebro (muscle-eye-brain disease) → Es un síndrome de distrofia muscular asociada a trastorno de la migración, menos grave que el anterior. Los pacientes muestran mutaciones en el gen POMGNT1, el siguiente paso en la síntesis del O-manosilglucano (1,2).

Distrofia muscular congénita de Fukuyama y distrofia muscular de cinturas tipo 2I → Existen otras 2 formas de distrofia muscular congénita asociada a trastorno de la migración, en las que parece hallarse implicada la glucosilación del α -distroglucano. Se conocen los genes implicados en ellas, pero no la función exacta de las proteínas codificadas por ellos (Fukutin y Fukutin-related protein), aun cuando se supone que son glucosiltransferasas (1,2).

1.6. Síndrome CDG: presentaciones clínicas (síntomas y signos)

Los defectos de la N-glucosilación conocidos hasta ahora son enfermedades multisistémicas, la mayoría de ellas con afección neurológica grave, excepto en los tipos CDG Ib y CDG Ih que muestran un fenotipo hepático e intestinal. Las principales manifestaciones clínicas de los CDG se hallan resumidas en la tabla 2. Los defectos de la N-glucosilación descritos hasta el momento parecen mostrar una herencia autosómica recesiva. Hay que destacar que para varios de los defectos sólo se conoce a muy pocos pacientes, por lo que resulta prematuro generalizar los fenotipos clínicos hallados.(2)

Tabla 2. Signos y síntomas principales de los defectos congénitos⁽²⁾

N.º de pacientes	CDG Ia > 300	CDG Ib ~ 20	CDG Ic ~ 20	CDG Id 1	CDG Ie 5	CDG If 4	CDG Ig 1	CDG Ih 1	CDG Ii 1	CDG Ij 1	CDG IIa 5	CDG IIb 1	CDG IIc 3	CDG IId 1	
Retraso psicomotor	+ → +++	-	+ / ++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	- → +++	+++	+++	-	
Convulsiones	- → ++	+ / -	- → +++	+++	+++	(?)	-	-	+	+++	+++	+++	-	-	
Hipotonía axial	+++	+ / -	++ / +++	+++	+++	(?)	++	-	(?)	+++	++	++	+++	++	
Estrabismo	+++	-	++	-	-	-	-	-	(?)	Exotropía	-	-	-	-	
Hipoplasia cerebelosa	+++	-	-	-	+ / -	-	-	-	(?)	(?)	-	-	-	-	
Dismorfia (acumulaciones grasas, mamilas invertidas)	- → +++	-	+ / -	+ / -	+	(?)	(?)	-	(?)	+++	++	+++	+++	Malformación Dandy-Walker	
Hepatopatía	+	+++	-	-	+	(?)	-	++	-	-	+	+++	-	++	
Coagulopatía	++ / +++	+ → +++	+++	-	+	(?)	-	(?)	+	-	+++	++	-	+++	
Enteropatía con pérdida proteica	+ / -	+++	+	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	
Otros	Multi-orgánica			Microcefalia	Microcefalia	Ictiosis, enanismo	Microcefalia, insuficiencia respiratoria			Coloboma, catarata, nistagmo	Micrognatia, microcefalia	Estereotipias	Muerte prematura	Fenotipo LAD II	Miopatía, macrocefalia

Muchos subtipos de CDG tienen un componente neurológico significativo que implica al sistema nervioso central. Los síntomas neurológicos comunes incluyen una disminución del tono muscular (hipotonía), convulsiones, déficit en el logro de los hitos del desarrollo (discapacidad del desarrollo), diversos grados de deterioro cognitivo y subdesarrollo del cerebelo (hipoplasia cerebelosa), que pueden causar problemas de equilibrio y coordinación. Otros síntomas comunes son una distribución anormal de la grasa, defectos en la coagulación de la sangre que pueden causar sangrado anormal o defectos de la coagulación, síntomas gastrointestinales tales como vómitos y diarrea, anomalías oculares tales como estrabismo y degeneración retinal y facial anormal o distintiva (dimorfismo facial). Las dificultades de alimentación que conducen a una disminución del desarrollo del individuo también son comunes provocando o teniendo como consecuencia un retraso en el desarrollo según su edad y género. ^(2.)

Entre los síntomas adicionales se incluyen anomalías hepáticas, anomalías cardíacas como la enfermedad del músculo cardíaco (cardiomiopatía), episodios tipo accidente cerebrovascular y pérdida excesiva de proteínas del tracto gastrointestinal (enteropatía perdedora de proteínas), que puede causar hinchazón por retención de líquidos (edema). También se ha observado que se produce una acumulación de líquido alrededor de los pulmones o el corazón (derrames pleurales o pericárdicos) ⁽⁵⁾.

2. OBJETIVOS:

Objetivo principal:

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar una revisión sistemática sobre los avances recientes en el conocimiento del síndrome de déficit de glicosilación de proteínas, con especial atención en los pacientes pediátricos.

Objetivos concretos:

- Evaluar los efectos de defectos en la glicosilación de proteínas sobre la salud, especialmente en el caso de niños.
- Valorar las diferentes posibilidades de tratamiento de la enfermedad.
- Estudiar la eficiencia del abordaje nutricional en el tratamiento de la enfermedad, especialmente en los pacientes pediátricos.
- Poner de manifiesto la importancia del abordaje multidisciplinar en el tratamiento de enfermedades metabólicas.

3. MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo de fin de grado, se ha llevado a cabo una búsqueda detallada y exhaustiva de diferentes artículos científicos, los cuales han sido encontrados en diferentes bases de datos como PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) o Web of Science (WOS). Además hemos optado por la búsqueda de información en diferentes páginas web destinadas a la explicación detallada de la enfermedad y que aporta apoyo o ayuda a aquellas personas que la sufren. Por otro lado, se ha obtenido información de diferentes revistas científicas.

Debido a que se trata de una enfermedad “nueva” y rara nos hemos encontrado con alguna dificultad a la hora de la búsqueda de los diferentes artículos, pero a nuestro favor debemos destacar que los artículos obtenidos para la realización de esta revisión bibliográfica tienen una fecha de publicación reciente.

Para la realización de la búsqueda en las diferentes páginas web se han utilizado una serie de palabras claves para encontrar los artículos adecuados. Las palabras clave utilizadas son:

- CDG Syndrome
- Glycosilation
- Congenital Disorder of Glycosilation
- Defects of Glycosilation
- Diagnostic of CDG
- Treatment of CDG Syndrome

En cuanto a los límites de años de publicación que se están manejando en la búsqueda de los diferentes artículos, tenemos que tener en cuenta

que se trata de una enfermedad “nueva” en la que no hay una gran cantidad de artículos por lo que hemos tenido que ampliar el rango de años. Por los que se está buscando artículos entre los años 2005-2017.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad parte de la sospecha inducida por las manifestaciones clínicas y se confirma con una serie de pruebas de laboratorio. El proceso de diagnóstico molecular frente a un posible CDG se detalla en el algoritmo diagnóstico (figura 5); se inician estudios para determinar si existe una hipoglicosilación de las glicoproteínas séricas de tipo N- y O-. (5,6)

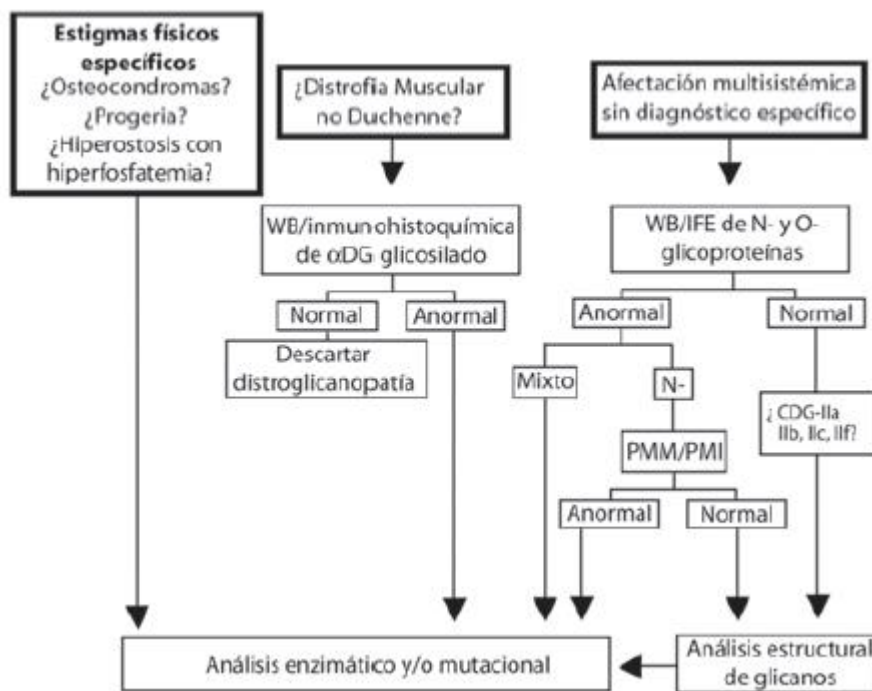


Figura 5. Algoritmo diagnóstico síndrome CDG. αDG, α-distrogliano; CDG, trastorno congénito de la N-glicosilación; COG, complejo oligomérico del Golgi, EDTA, ácido diamino tetra acético; IFE, isofocalización eléctrica; PMI, fosfomanoisomerasa; PMM, fosfomano mutasa; fosfomano isomerasa; WB, Western Blot.⁽⁶⁾

Las diferentes técnicas utilizadas para realizar un diagnóstico completo y adecuado son las siguientes:

Técnica de Western Blot (WB), en la que mediante detección de proteínas utilizando anticuerpos específicos, se identifican isoformas de bajo peso molecular debido a una reducción de su contenido glicánico.

Isoelectroenfoque (IEF): El IEF de la transferrina sérica es la prueba diagnóstica más usada para la detección de defectos de la N-glucosilación. La transferrina, una glucoproteína sérica de síntesis hepática, tiene 2 puntos de N-glucosilación. La mayoría de las moléculas de transferrina llevan 2 cadenas biantenarias con residuos terminales de ácido siálico, de manera que la tetrasialotransferrina es la principal sialotransferrina plasmática. Un defecto en la síntesis de N-glucanos da lugar a una incorporación deficiente de ácido siálico, el azúcar terminal cargado negativamente, lo que causa una desviación hacia el cátodo en el perfil de IEF de la transferrina. En el perfil de tipo 1 (el más frecuente) existe un incremento de las bandas de disialotransferrina y asialotransferrina y un defecto relativo de tetrasialotransferrina, mientras que los pacientes con CDG II presentan patrones variables. Hay que asegurarse de que el perfil anómalo no es debido a un polimorfismo de la transferrina, por medio de la preincubación de la muestra con neuraminidasa. Es útil realizar el IEF de otras glucoproteínas (p. ej., haptoglobina, hexosaminidasa, globulina ligadora de tiroxina o α 1-antitripsina) para investigar si existe un defecto generalizado de la glucosilación en los pacientes.

Determinaciones enzimáticas: Las actividades de fosfomanosa mutasa (PMM) y fosfomanosa isomerasa (PMI) se determinan generalmente en fibroblastos o leucocitos. El diagnóstico de la deficiencia enzimática parece ser más fiable cuando se realiza en leucocitos que en fibroblastos, ya que se ha observado una elevada actividad residual en fibroblastos de algunos pacientes con CDG Ia, mientras que los valores hallados en leucocitos indican claramente la deficiencia. Así, incluso pacientes con valores discretamente bajos o en el límite inferior del intervalo normal de

actividad de PMM en fibroblastos pueden portar mutaciones en el gen PMM. Por ello es importante buscar mutaciones en PMM2, aunque la actividad enzimática residual sea elevada.

Estudios mutacionales: El análisis de las mutaciones del gen PMM2 en pacientes con CDG la permite completar el estudio. En pacientes con la alteración enzimática ya demostrada, la tasa de mutación en la proteína PMM2 es del 100%; la mutación R141H es la más frecuente, encontrándose en aproximadamente el 40% de los pacientes, siempre en heterocigosis. La mutación F119L se encuentra con mayor frecuencia en el norte de Europa (43% de los alelos daneses). Por otro lado, los cambios V44A y D65Y se han identificado sólo en pacientes de la Península Ibérica y Latinoamérica.

Diagnóstico Prenatal: Se debe sospechar un CDG en todo niño con un cuadro de ataxia recesiva en particular si se asocia con retraso psicomotor, hipotonía y epilepsia, junto con alteraciones hepáticas o de la coagulación, así como en casos de hipoplasia cerebelosa u olivo pontocerebelosa neonatal. Actualmente, el diagnóstico prenatal de los CDG la es fiable desde que se localizó el gen causante de la enfermedad en el cromosoma 16p1311, se identificó el defecto enzimático y se clonó el gen PMM21. Los primeros intentos de diagnóstico prenatal basados en las isoformas de la transferrina en sangre fetal resultaron un fracaso, lo que demostró que este procedimiento no era fiable. Las determinaciones enzimáticas de la actividad PMM en amniocitos cultivados o vellosidades coriales pueden ser útiles, pero pueden dar resultados no concluyentes debido a la elevada actividad residual de la enzima. Así, el método de elección es el análisis mutacional directo del feto en vellosidades coriales. El diagnóstico prenatal es posible en todos los tipos de CDG de los que se conoce el defecto molecular, a condición de que el diagnóstico se haya confirmado en el caso índice y se haya estudiado las mutaciones en los padres. (5, 6,1)

4.2. Tratamiento farmacológico

Aunque en la actualidad solo tres trastornos de CDG, que además son poco frecuentes, tienen un tratamiento etiopatogénico eficaz del que se tiene constancia científica (ver tabla 3), se sigue investigando para conseguir tratamientos eficaces. Dichos tratamientos, que describiremos a continuación, consisten en la administración de manosa, fucosa y galactosa.

Tabla 3. Signos y síntomas principales de las enfermedades con tratamiento ⁽⁸⁾

Nombres de la enfermedad	Proteína (o función)	Síntomas clínicos	Tratamiento	Resultados del tratamiento
Defectos en la biosíntesis de los nucleótidos-azúcares				
MPI-CDG	Fosfomanosaisomerasa	Hipoglucemia, hiperinsulinismo, vómitos y enteropatía pierde-proteínas, fibrosis hepática y coagulopatía	Manosa oral	El sangrado gastrointestinal y la diarrea crónica desaparecen
PGM1-CDG	Fosfoglucmutasa 1	Miopatía, retraso de crecimiento, secuencia Pierre Robin, cardiomiopatía dilatada, hepatopatía	Galactosa	Mejora significativa de la glicosilación de proteínas
Defectos de transportadores de nucleótido-azúcares				
SLC35C1-CDG	Transportador de GDP-fucosa	Retraso mental severo, fallo de medro, microcefalia, dismorfias, infecciones, leucocitosis	Fucosa	Aumento transcripción de PIGM y controla las convulsiones

4.2.1. Tratamiento con Manosa

La deficiencia de PMI causa una disminución de la síntesis de manosa 6-fosfato a partir de la glucosa. En esta situación, el 6-fosfato de manosa, indispensable para el marcaje de proteínas lisosomales, sólo puede ser sintetizado a partir de manosa externa introducida en la dieta u obtenida de la descomposición de glicoconjugados. Pero estas vías no suministran suficiente manosa. Las células de mamíferos tienen transportadores de manosa específicos que, en condiciones normales, proporcionan la mayor parte de la manosa utilizada para la N-glicosilación. A la concentración fisiológica de manosa en la sangre (media 55 mM), este transportador opera a aproximadamente la mitad de la tasa máxima. Por lo tanto, el aumento de la concentración de manosa extracelular debe aumentar la cantidad de manosa transportada disponible para la N-glicosilación (7,8).

De acuerdo con esto, se ha descrito que en pacientes con CDG-Ib, resulta útil la administración de manosa oral, lo que le permite evitar el paso enzimático deficiente, es decir, la transformación de fructosa-6-P en manosa-6-P. En el trastorno tipo Ia, existe cierta controversia pues mientras los resultados recogidos en algunas publicaciones resultan esperanzadores, otros trabajos contradicen la utilidad del tratamiento (7-11).

Según estudios previos de ingestión de manosa en humanos, ésta se administró oralmente en una dosis inicial de 100 mg / kg de peso corporal tres veces al día. Ocho meses más tarde, la dosis se aumentó a 150 mg / kg cinco veces al día. A esta concentración, los niveles de manosa en suero alcanzaron un máximo de 490 mM- 90 minutos después de la ingestión oral. Dentro de los síntomas que se producen en dicho tipo de enfermedad (véase tabla 3), el sangrado gastrointestinal y la diarrea crónica desaparecieron en las primeras semanas y no volvieron a aparecer. En el pasado, los sangrados severos no podían ser detenidos

por el tratamiento médico y la cirugía era necesaria en varias ocasiones. La proteína sérica total y la antitrombina III aumentaron a niveles normales y permanecieron en el rango normal sin cambios adicionales en el régimen de dosificación. No se observaron efectos secundarios ^(7,8)

Después de la iniciación de la terapia con manosa, la transferrina sérica se reanalizó varias veces mediante IEF, SDS-PAGE y electroforesis 2D. Después de los primeros 6 meses con una dosis de tres veces al día 100 mg / kg, se observó una corrección parcial en los patrones IEF de transferrina sérica. La dosis de manosa se aumentó para lograr una corrección más completa, y 11 meses después del inicio de la terapia, se observó una disminución profunda de las isoformas anormales y un cambio hacia un patrón normal ^(7,8).

4.2.2. Tratamiento con Galactosa

La fosfoglucomutasa 1 es una enzima clave implicada en el metabolismo de carbohidratos cuya deficiencia se ha asociado con alteraciones en el metabolismo normal del glucógeno. Más recientemente, la deficiencia de la enzima se ha relacionado, además, con el síndrome CDG. El tratamiento de elección para este tipo de alteración es la suplementación oral de galactosa (Figura 6) ^(12,13).

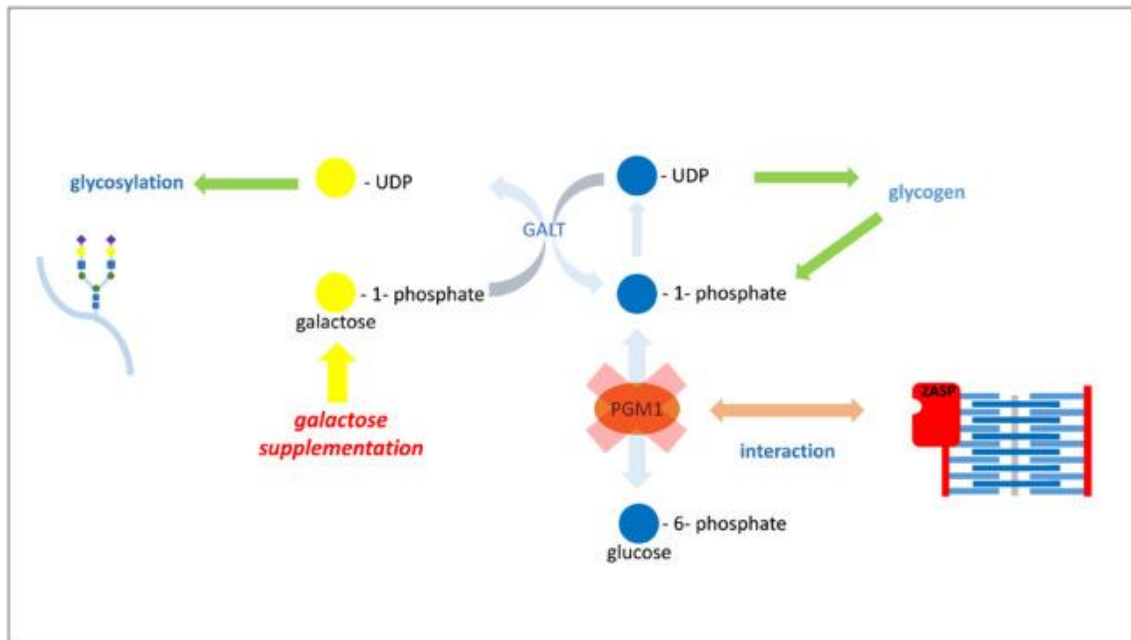


Figura 6: Representación del papel clave de la PGM1. Defectos en la función del enzima son la causa de diferentes síntomas clínicos entre los que se encuentran hepatopatía, cardiomiopatía o retraso en el crecimiento, entre otros. La reducción de la síntesis de glucosa-6-P (azul) a partir de la glucosa-1-P liberada desde el depósito de glucógeno, provoca hipoglucemia y rabdomiolisis inducida por el ejercicio. Mediante la suplementación con galactosa (amarillo) la ruta a través de la PGM1 no es necesaria y se compensa el defecto de glicosilación de proteínas ⁽¹⁷⁾.

Estudios recientes de suplementos de galactosa *in vitro* y en algunos pacientes *in vivo*, muestran resultados prometedores que sugieren que el tratamiento con galactosa tiene un efecto beneficioso sobre el fenotipo bioquímico y clínico en pacientes deficientes en PGM1.

La suplementación con galactosa de cultivos celulares condujo a una mejora significativa de la glicosilación, apoyando el efecto beneficioso del exceso de galactosa en el defecto PGM1 ^(8,13).

En cuanto al tratamiento *in vivo*, se ha observado una mejora significativa de la glicosilación de proteínas en seis de los pacientes, después de unas semanas de tratamiento. Los pacientes recibieron 0,5 g / kg / día hasta 1 g / kg / día de ingesta oral de D-galactosa, dividida en varias dosis. Ningún paciente recibió más que un máximo de 50 g / día de D-galactosa. El cumplimiento fue variable, pero en conjunto, los seis pacientes tratados con galactosa o lactosa recibieron por lo menos una

dosis media de 0,5 g / kg / día de galactosa durante un período de 6 meses. De los seis casos notificados, dos de los pacientes alternaron suplementos de lactosa (1 g / kg durante 6 meses) con galactosa (0,5-1 g / kg durante 6 meses). Estos pacientes mostraron una rápida mejora de la glicosilación tras unas pocas semanas de terapia con lactosa o galactosa (8,13).

La glicosilación de la transferrina y varias proteínas glicosiladas mejoró semanas después de la espectrometría de masas en todos los pacientes que recibieron galactosa. El patrón de enfoque isoeléctrico de transferrina mostró una mejora significativa con el tiempo, aunque no se restableció completamente. Los niveles de ASAT (aspartatato amino transferasa) se mantuvieron ligeramente elevados en algunos pacientes, pero los niveles de ALAT (alanina amino transferasa), LDH (lactato deshidrogenasa), y lactato se normalizaron completamente después de 8-10 meses de terapia con galactosa. El tamaño del hígado permaneció normal, sin sospecha de aumento del contenido de glucógeno en ninguno de los pacientes tras el tratamiento (8,13).

De acuerdo a los síntomas que se ponen de manifiesto en el síndrome PGM1-CDG (véase tabla 3), en los dos pacientes con disfunción endocrina y afectación muscular no se produjeron más episodios de rabdomiolíticos en el tratamiento con galactosa, y el hipogonadismo/hipogonadotrópico se resolvió. Algunos de los pacientes fueron capaces de disminuir la ingesta de carbohidratos complejos significativamente (8,13).

A pesar de los resultados favorables de la suplementación con galactosa para el tratamiento de la deficiencia de PGM1, recientemente se ha descrito un único caso en el que se cuestiona la eficacia del tratamiento, al menos, a las dosis descritas anteriormente. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de una terapia individualizada en los casos de deficiencia de PGM1 (13-17).

4.2.3. Tratamiento de Fucosa

El CDG-II o síndrome de adhesión leucocitaria II (LAD-II) es una patología que conduce a una inmunodeficiencia, debida a la ausencia de una serie de carbohidratos en las proteínas de la membrana de los neutrófilos que son indispensables para su función de defensa del organismo, además de retraso psicomotor y mental severo. Una característica común en los pacientes de LAD-II es la ausencia de glicoconjugados fucosilados por lo que, en 1992, Etzioni y colaboradores propusieron que la enfermedad puede ser debida a defectos en la síntesis de GDP-fucosa por ser el sustrato donador de fucosa común a todos ellos ^(18,19).

La síntesis de GDP-fucosa puede llevarse a cabo siguiendo la ruta de *novo* o la de recuperación (Figura 7). La ruta de *novo*, comienza con GDP-manosa, obtenida a partir de glucosa o manosa, que es transformada en GDP-fucosa por acción de la GDP-manosa deshidratasa. La ruta de recuperación comienza con fucosa que es obtenida a partir de la degradación de glicoconjugados ^(18,19).

Una vez sintetizada, la GDP-fucosa entra en el Golgi a través de un transportador específico en la membrana del orgánulo.

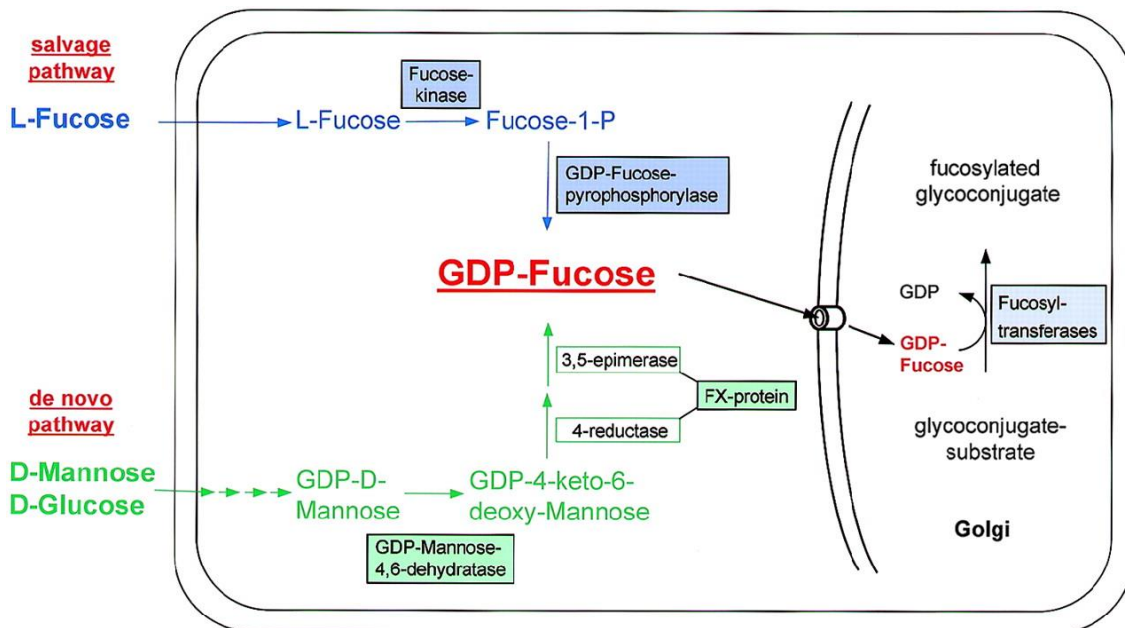


Figura 7: Síntesis de GDP-Fucosa . El síndrome de LAD-II puede deberse a mutaciones en la GDP-manosa deshidratasa o en el receptor de GDP-fucosa del Golgi ⁽¹⁸⁾.

En los casos en los que la deficiencia se debe a mutaciones en el transportador de GDP-fucosa se ha descrito el tratamiento de la enfermedad mediante suplementos orales de fucosa aunque los resultados son controvertidos, con algunos casos en los que resulta eficiente y otros en los que no. Hasta la fecha, se han reportado siete casos de niños afectados por la enfermedad que presentaban distintos síntomas ⁽²⁰⁾.

Si bien *in vitro*, el tratamiento de fibroblastos en cultivo, ha demostrado su eficiencia para corregir la hipofucosilación, el tratamiento *in vivo* ha dado una respuesta desigual en los casos de niños afectados por el síndrome que han sido tratados hasta la fecha. El tratamiento con altas dosis de fucosa ha permitido la observación de antígenos fucosilados en los neutrófilos de dos pacientes, lo que ha provocado una respuesta autoinmune contra los mismos en uno de ellos. Por otro lado, dos de los pacientes no han mostrado dicha respuesta ⁽²⁰⁾.

4.2.4. Nuevos tratamientos

Hasta la fecha, únicamente se ha demostrado la eficiencia de tres tratamientos farmacológicos en el tratamiento de determinados síndromes CDG. Sin embargo, la comunidad científica sigue trabajando en la búsqueda de compuestos que puedan ser útiles en el tratamiento de la enfermedad.

La reciente caracterización funcional de algunas mutaciones responsables del síndrome PMM2-CDG que inducen el plegamiento defectuoso de la enzima impidiendo su correcta función ha permitido el inicio del desarrollo de una estrategia terapéutica que implica el uso de chaperonas farmacológicas para rescatar la pérdida de función de PMM2 ^(21,22).

Tras el análisis de 10000 compuestos procedentes de una quimioteca comercial, se han identificado cuatro que son capaces de mejorar la estabilidad de la proteína. El análisis estructural de uno de estos compuestos lo ha revelado como un prometedor candidato para ser eficaz en el tratamiento de este tipo de síndromes después de la correspondiente mejora química y tras las pruebas en los modelos animales correspondientes ^(21,22).

4.3. Tratamiento Nutricional en los CDG

Los niños con CDG con frecuencia tienen complicaciones digestivas y problemas nutricionales por lo que se debe llevar un tratamiento nutricional adecuado para combatir los diferentes síntomas y signos que puedan sufrir. Las principales complicaciones digestivas que pueden tener son: fallo de medro, reflujo gastroesofágico, disfagia oro-faríngea y enteropatía ⁽²³⁾.

El crecimiento se ve afectado desde las primeras etapas de vida, observándose un bajo índice de ganancia de peso, seguido de un

crecimiento lineal alterado. Los vómitos y la diarrea complican aún más estas alteraciones ⁽²³⁾.

Para favorecer el crecimiento en estos casos, se deben ofrecer comidas hipercalóricas que concentren gran cantidad de nutrientes y calorías. El objetivo es aumentar la ingesta calórica, sin embargo los niños con fallo de medro presentan dificultades al comer por lo que se le debe ofrecer la misma cantidad de comida pero con una mayor proporción de calorías y nutrientes. Es decir, se debería establecer una **dieta enriquecida** (Tabla 4) ⁽²³⁾.

Tabla 4. Pautas de enriquecimiento para personas con CDG ⁽²³⁾

Pautas de Enriquecimiento
<p>Añadir:</p> <ul style="list-style-type: none">• Azúcar, miel, jarabe a cereales y pan• Mantequilla, margarina o aceite a las sopas, pasta, arroz o vegetales.• Crema o leche en polvo a las sopas, salsas, yogures y cereales.• Maizena, crema de leche, leche en polvo, huevos a las salsas y purés.• Crema de leche, leche condensada o caramelo líquido al chocolate caliente, helados cremosos, gelatinas y otros postres.• Diluir las sopas con leche en lugar de agua.• Añadir picatostes (pan frito) a salsas y cremas.• Añadir queso cremoso o fundido a patatas asadas o hervidas, vegetales, pan, etc...• Usar frutos secos troceados para saborizar las comidas (nueces, avellanas, piñones).• Añadir queso rallado, leche (entera o en polvo), nata, aceites vegetales, arroz, huevo batido o duro, carne o embutidos troceados a las sopas, cremas, purés o consomés.• Batidos caseros

Si esto no es suficiente se utilizarán fórmulas enterales como suplementos y si es insuficiente pueden llegar a necesitar el uso de sonda nasogástrica o gastrostomía. Si además el niño presenta reflujo gastro-esofágico puede empeorar más el crecimiento. Durante los primeros años de vida si existe malnutrición y/o reflujo gastro-esofágico pueden ser útiles las fórmulas

elementales (en ellas las proteínas se sustituyen por aminoácidos para facilitar su absorción). Por otro lado, si presenta disfagia (dificultad para tragar los alimentos), la cual, con frecuencia se asocia a pacientes neurológicos y en niños con hipotonía, se deben utilizar espesantes para las comidas y bebidas o vías de nutrición artificial ⁽²³⁾.

Los niños con CDG pueden beneficiarse de una terapia nutricional adecuada, que proporcione a los pacientes el adecuado aporte de macro (proteínas, carbohidratos y grasas) y micronutrientes (vitaminas y oligoelementos). Se ha de realizar una dieta variada que utilice todos los grupos de alimentos en proporciones adecuadas.

El soporte nutricional adecuado es imprescindible para todos los pacientes en cualquier estadio de su enfermedad. Este incluye tanto la planificación de una dieta adecuada para cubrir sus necesidades energéticas, de vitaminas y minerales, como la instauración de vías de alimentación artificiales, como la sonda nasogástrica o la gastrostomía, en el caso de trastornos de la deglución.

En general, es útil una dieta rica en alimentos con elevado contenido en sustancias antioxidantes, ya que en toda enfermedad crónica tiende a generarse un exceso de producción de radicales libres derivados del oxígeno. La administración de alimentos ricos en antioxidantes es especialmente útil en todas las enfermedades crónicas, entre ellas, los CDG. Por ello, las frutas y verduras, ricas en vitaminas C, E y A son muy aconsejables (Tabla 5) ⁽²³⁾.

Tabla 5. Alimentos enriquecidos en antioxidantes ⁽²³⁾

Micronutriente	Alimentos en los que se encuentra
Vitamina C	Fresas, papaya, kiwi, naranja y mango, y entre las verduras destacan el pimiento, brócoli y col rizada.
Vitamina A	Alimentos de origen animal (lácteos, yema de huevo e hígado de pescado) y también la podemos sintetizar a partir de los carotenos contenidos en muchas frutas (melón, papaya, mango, albaricoque, melocotón) y verduras (zanahoria, espinaca, calabaza, lechuga, acelga, brócoli).
Vitamina E	aceites (oliva, girasol), vegetales de hoja verde, frutos secos y legumbres

4.4. Tratamiento de soporte

Al tratarse de enfermedades multisistémicas, y no haber tratamientos recomendados con evidencia científica para la mayoría de ellas, se recurre a tratamientos de soporte para los diferentes órganos y sistemas.

Tabla 6. Tratamiento de soporte según el síntoma/signo ⁽⁸⁾

Manifestación clínica	Tratamiento de soporte
Fallo de medro	Nutrición hipercalórico. Sonda nasogástrica o botón gástrico si se requiere.
Disfagia	Medidas contra el reflujo y vómitos persistentes
Retraso del desarrollo	Terapia ocupacional, fisioterapia y logopedia
Estrabismo	Gafas o parches previos a cirugía
Hipotiroidismo	Control analítico y tratamiento
Accidentes vasculares	Prevención y soporte
Coagulopatía	Precauciones previas a cirugía
Problemas ortopédicos	Rehabilitación, silla de ruedas, útiles domiciliarios adaptados
Osteopenia	Prevención y tratamiento si se requiere

- *Manifestaciones neurológicas* → El tratamiento de soporte en el aspecto educativo y el uso de herramientas de comunicación aumentativa resultan esenciales para mejorar la vida diaria de los pacientes. La epilepsia relacionada con los CDG se trata de forma empírica, con fármacos utilizados habitualmente en la clínica, y no se han desarrollado pautas de consenso ya que, en el caso del PMM2-CDG, que es el CDG más frecuente, se trata de una epilepsia de fácil manejo con fármacos antiepilépticos habituales. Para la hipotonía y las manifestaciones motoras asociadas, la fisioterapia realizada por personal experto puede mejorar mucho la autonomía, así como el uso

de ortesis y dispositivos para el desplazamiento adaptados que, además, pueden prevenir las deformidades musculoesqueléticas. Las alteraciones cardíacas requieren tratamiento en forma de fármacos que mejoren el inotropismo cardíaco o disminuyan la poscarga. En los pacientes que sufren el DOLK-CDG, el trasplante cardíaco ha resultado efectivo ⁽⁸⁾.

- *Manifestaciones oculares* → las cataratas y el estrabismo precisan de un seguimiento cercano y tratamiento sintomático ya que afectan a la agudeza visual. En el caso del estrabismo, se comienza con la oclusión ocular y, más adelante, se puede utilizar la corrección quirúrgica y, en algún caso, el uso de toxina botulínica.
- *Infecciones recurrentes e inmunodeficiencia* → Son signos que asocian algunos CDG. Si se producen de forma aguda se debe recurrir al uso de antibióticos. En algunos casos, sería conveniente el seguimiento y monitorización -a través de una analítica- que permitirá iniciar tratamientos preventivos como estimuladores de colonias o gammaglobulinas ⁽⁸⁾.
- *Alteraciones óseas, dermatológicas y endocrinológicas* → Deben ser evaluadas y seguidas por un traumatólogo, dermatólogo y endocrinólogo, respectivamente, con experiencia en CDG.
- *Alteraciones hematológicas* → Estas alteraciones pueden dar lugar a estados de procoagulabilidad que determinen una alta morbimortalidad en situaciones de inmovilidad, por lo que se deben seguir recomendaciones de anticoagulación o antiagregación según las características clínicas y de laboratorio de cada paciente, así como sus antecedentes. En referencia a los episodios stroke-like descritos en los pacientes con déficit de PMM2, cada vez más se habla

de una patogenia mixta vascular y de carácter epiléptico, por lo que algunos autores recomiendan tratar, además, con algún fármaco antiepiléptico durante el evento, lo que ha demostrado mejorar las alteraciones electroencefalográficas y la sintomatología ⁽⁸⁾.

5. CONCLUSIONES

Los defectos congénitos de la glicosilación son un grupo creciente de enfermedades causante de una elevada morbilidad y mortalidad infantil.

Las manifestaciones clínicas de estos defectos genéticos pueden involucrar a cualquier sistema de órganos, se presentan en las diferentes etapas de la vida y muestran diferentes grados de severidad.

Los médicos deben familiarizarse con cualquier síntoma y signo clínico relevante que sospeche un posible trastorno congénito de la glicosilación y utilice el algoritmo diagnóstico adecuado para diagnosticar dicha enfermedad.

Se debe estar atento para identificar posibles trastornos de la glicosilación con características clínicas distintas a las descritas, ya sea porque ocurre como variantes de un defecto o por ser un nuevo tipo del mismo trastorno.

El tratamiento con Manosa oral tiene un efecto bastante eficaz y seguro ya que los síntomas provocados en dicho tipo de CDG, el sangrado gastrointestinal y la diarrea crónica, desaparecen en las primeras semanas tomando el tratamiento y no vuelven a aparecer. Además, la proteína sérica total y la antitrombina III aumentan hasta valores normales y no se observan efectos secundarios.

En el tratamiento con Galactosa se ha observado una mejora significativa de la glicosilación de proteínas y algunos de los síntomas que se dan lugar en dicho tipo de CDG se ven disminuidos pero a pesar de los resultados favorables de la suplementación con galactosa para el tratamiento de la deficiencia de PGM1, recientemente se ha descrito que

se cuestiona la eficacia del tratamiento, al menos, a las dosis descritas anteriormente.

El Tratamiento con Fucosa posee resultados controvertidos en los que se puede observar que en algunos casos se obtienen resultados favorables en los que el tratamiento resulta eficaz y en otros casos en los que dicho tratamiento tienen un efecto desigual o nulo.

El tratamiento de soporte es adecuado y necesario para los diferentes tipos de CDG que no posean un tratamiento eficaz con el fin de combatir los diferentes síntomas que se puedan presentar en cualquier tipo de CDG. Por lo tanto, es indispensable un abordaje multidisciplinar para el tratamiento de la enfermedad y el apoyo a las familias.

En cuanto al tratamiento en general de los diferentes tipos de CDG se debe seguir investigación para hallar tratamientos más eficaces y para más tipos de CDG.

El tratamiento nutricional en este tipo de enfermedades ocupa un papel muy importante impidiendo que se produzca una malnutrición del niño y ayudando a que el déficit de crecimiento que pueden llegar a sufrir sea menor.

6. BIBLIOGRAFIA

1. María Antonia Vilaseca, Rafael Artucha y Paz Briones. Defectos congénitos de la glucosilación: últimos avances y experiencia española. *Med Clin (Barc)* 2004;122(18):707-16
2. Martínez-Duncker I, Laura Palomares-Aguilera D, Domingo Sánchez-Francia Q, Rosella Mollicone D, en Isabel Ibarra-González MC. Trastornos congénitos de la glicosilación: abordaje clínico y de laboratorio. Artículo de revisión. *Acta Pediatr Mex.* 2008; 2929(2):78–88.
3. Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.& Walter, P. "Molecular Biology of the Cell", Fourth Edition. Ed. Garland.
4. Cooper & Hausman, La célula, Ed. Marbán, 6ª edición
5. Acosta Sánchez T, Alejandro Jesús Bermejo Valdés I, Jessica Archer Jiménez I. Artículo de revisión. Los Defectos congénitos de la etapa I de la N-Glicosilación. Bases moleculares y manifestaciones clínicas. Congenital disorders due to deficiencies on the first step of the N-glycosylation pathway. Molecular basis and clinical manifes. *Rev Cuba Genet Comunit.* 2014;8(2):4–14.
6. Higuera N, Vazquez S, Palencia R. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos congénitos de la glicosilación de las proteínas. *Bol Pediatr [Internet].* 2011; 51:188–93.
7. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Körner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest [Internet].* 1998;101(7):1414–20.
8. Pérez-cerdá PDC, Girós DM, Serrano DM. Tipos de defectos congénitos de la N-glicosilación de proteínas. 2015;13–27.
9. Alton G, Kjaergaard S, Etchinson JR, Skovby F, freeze H. Oral ingestion of mannose elevates levels blood mannose levels: a first step carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med.* 1997; 60: 127-133.

10. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome fibroblasts. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1478-1487.
11. Mayetepek E, Schöder M, Kohlmüller D, Bieger WP, Nützenadel W. Continuous manose infusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 1138-1140.
12. Timal S, Hoischen A, Lehle L, Adamowicz M, Huijben K, Sykut-Cegielska J, Paprocka J, Jamroz E, van Spronsen FJ, Körner C, Gilissen C, Rodenburg RJ, Eidhof I, Van den Heuvel L, Thiel C, Wevers RA, Morava E, Veltman J, Lefeber DJ. *Hum Mol Genet.* 2012 Oct 1; 21(19):4151-61.
13. E. Morava, Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency; review and outlook for a novel treatable CDG, *Mol. Genet. Metab.* 112 (4) (2014) 275–279.
14. Szabo FK, Hoffman GE. *NIH Public Access.* 2012;37(1):62–70
15. L.C. Tegtmeyer, S. Rust, M. van Scherpenzeel, et al., Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency, *N. Engl. J. Med.* 370 (6) (2014) 533–542
16. E. Schrapers, L.C. Tegtmeyer, G. Simic-Schleicher, et al., News on Clinical Details and Treatment in PGM1-CDG, *JIMD Reports*, (2015).
17. Nolting K, Park JH, Tegtmeyer LC, Zühlsdorf A, Grüneberg M, Rust S, Reunert J, Du Chesne I, Debus V, Schulze-Bahr E, Baxter RC, Wada Y, Thiel C, van Schaftingen E, Fingerhut R, Marquardt T. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Jul 31;13:33-40
18. Marquardt T, Brune T, Lühn K, Zimmer KP, Körner C, Fabritz L, et al. Leukocyte adhesion deficiency II syndrome, a generalized defect in fucose metabolism. *J Pediatr [Internet].* 1999;134(6):681–8.
19. li LAD, Lubke R. To the editor: Response: Fucose supplementation in LAD II. *J Med.* 2000;95(11):3641–3.
20. Gazit et al. *J Clin Immunol* (2010) 30:308–313
21. Yuste-Checa P, Gamez A, Brasil S, Desviat LR, Ugarte M, Perez-Cerda C, Perez B. 2015. The effects of PMM2-CDG-causing mutations on the

folding, activity, and stability of the PMM2 protein. Hum Mutat 36:851:860.

22. Yuste-Checa P, Brasil S, Gamez A, Underhaug, ., Desviat LR, Ugarte M, Perez-Cerda C, Martinez, A., Perez B. 2017. Pharmacological Chaperoning: A Potential Treatment for PMM2-CDG. Hum. Mutat. 38:2:160-168.

23. No Title [Internet]. Available from: <https://www.guiametabolica.org/>