

## KONJENİTAL GLİKOZİLASYON BOZUKLUĞU TİP II

### CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION TYPE II

Eda ÖZAYDIN<sup>1</sup>, Ferda YALÇIN<sup>2</sup>, Mehmet GÜNDÜZ<sup>3</sup>, Gülşen KÖSE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süt Çocuğu Servisi,

<sup>2</sup> Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>3</sup> Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü,

#### ÖZET

Konjenital glikozilasyon bozuklukları ( CDG ) glikanların sentezinde ve diğer bileşiklere bağlanmasında defektlerin neden olduğu geniş bir genetik hastalıklar grubudur. İlk hastaların tanımlandığı 1980 yılından beri 40 tip CDG ( protein ve lipid glikozilasyon defektlerini kapsayan ) keşfedilmiştir. Konjenital glikozilasyon bozuklukları; esasen karaciğer-bağırsak hastalığı olan CDG-1b hariç tüm sistemleri özellikle de santral sinir sistemini etkiler.

Açıklanamayan nörolojik bulguları ( psikomotor retardasyon, hipotoni, hiporefleksi, serebellar hipoplazi, konvülsiyon ), hipoglisemisi, kolestazisi, karaciğer işlev bozuklukları, koagulopatisi, büyüme geriliği, görme bozuklukları ve iskelet tutulumu olan hastalarda konjenital glikozilasyon bozuklukları ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

Burada, hipotonisi, psikomotor geriliği, büyüme geriliği, fasial dismorfisi, karaciğer tutulumu, iskelet bulguları ve hipoglisemisi olan ve izoelektrik odaklamada sialotransferrinleri tip 2 şekli gösteren kız hastamızı sunuyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Konjenital glikozilasyon bozuklukları, tip II, infant

#### Yazışma Adresi:

**Dr. Eda ÖZAYDIN**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt çocuğu Servisi

**e-posta:** eozaydin2001@yahoo.com

## ABSTRACT

Congenital disorders of glycosylation ( CDG ) are a large group of genetic diseases resulting from defects in the synthesis of glycans and in the attachment of glycans to other compounds.

Since 1980, the first description of patients, 40 types of CDG ( including protein and lipid glycolysation defects ) have been discovered. CDGs affect all systems and particularly the CNS, except for CDG -Ib, which is mainly a hepatic-intestinal disease.

CDGs must be kept in mind by the pediatricians in the differential diagnosis of the patients with unexplained neurologic findings ( psychomotor retardation, hypotonia, hyporeflexia, cerebellar hypoplasia, convulsion ), hypoglycemia, cholestasis, liver function disorders, coagulopathy, failure to thrive, ocular disorders and skeletal involvement.

We present an infant girl with psychomotor retardation, growth retardation, facial dysmorphism, liver involvement, skeletal findings, hypoglycemia and type 2 pattern of sialotransferrins in isoelectric focusing.

**Key Words:** Congenital disorder of glycosylation, type II, infant

## GİRİŞ

Konjenital glikozilasyon bozuklukları ( CDG) ilk kez 1980 yılında Jaeken ve ark. tarafından karbonhidrat eksik glikoprotein sendromu başlığıyla tanımlanmıştır (1). Konjenital glikozilasyon bozuklukları glikokonjugatların glikozilasyonunda azalmaya veya artışa bağlı meydana gelen geniş bir genetik hastalık grubudur. Konjenital glikozilasyon bozuklukları; protein N-glikozilasyon, protein O-glikozilasyon, kombine N- ve O-glikozilasyon ve lipid glikozilasyon bozuklukları olmak üzere 4 grup altında toplanabilir.

Konjenital glikozilasyon bozuklukları Tip I ve II olarak 2 ana gruba ayrılmıştır. CDG-I'de sitozol ve endoplazmik retikulumda (ER) N-glikan oluşturulması ve proteinlere taşınmasında, CDG-II'de ise ER ve Golgi'de N-glikan işlenmesinde bozukluk vardır (2). Günümüzde 11 CDG tip I ( Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik ) bozuk-

luk ve 7 CDG tip 2 ( IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh) tanımlanmıştır (3-5) (Tablo 1).

CDG- Ia en sık görülen tip olup şimdiki kadar 500'ün üzerinde olgu tanımlanmıştır. CDG-II çok nadir bir formudur (6).

O-glikozilasyon bozuklukları arasında birçok organ tutulumu gösteren konjenital muskuler distrofiler (Walker-Warburg Sendromu ve kas-göz-beyin hastalığı) ve Ehler-Danlos sendromu, lipid glikozilasyon bozuklukları içerisinde Amish infantil epilepsi ve glikozilofosfatidilinozitol eksikliği, kombine protein N- ve O- glikozilasyon bozuklukları içerisinde herediter inklüzyon cisim miyopatisi, CMP-sialik asid taşıyıcı eksikliği ( CDG Tip-IIf ), COG7 defekti ( CDG-IIe ) ve COG1 defekti ( CDG-IIg ) sayılabilir. ( COG; conserved oligomeric Golgi )

**Tablo 1 CDG olgularının tipleri ve klinik özellikleri**

CDG tipi	Gen	Enzim	Klinik Özellikler
CDG-Ia	PMM2	fosfomannomutaz 2	Mental retardasyon (MR), hipotoni, ezotropia, lipodistrofi, serebellar hipoplazi, inme-benzeri ataklar, konvülsiyon
CDG-Ib	MP1	fosfomannoz izomeraz	Hepatik fibrozis, protein kaybettirici enteropati, koagülopati, hipoglisemi
CDG-Ic	ALG6	glukozil transferaz 1	Orta derecede MR, hipotoni, ezotropi, epilepsi
CDG-Id	ALG3	mannozil transferaz 6	Ciddi psikomotor retardasyon, optik atrofi, mikrosefali, hipsaritmi, iris kolobomu,
CDG-Ie	DPM1	Dol-P-Man sentaz 1	Ciddi MR, epilepsi, hipotoni, hafif dismorfik bulgular, koagülopati
CDG-If	MPDU1	Lec35/Man-P-Dol utilizasyon 1	Kısa boy, iktiyozis, psikomotor retardasyon, pigmenter retinopati
CDG-Ig	ALG 12	mannozil transferaz 8	Hipotoni, fasial dismorfik, psikomotor retardasyon, mikrosefali
CDG-Ih	ALG 8	glukoziltransferaz 2	Hepatomegali, protein kaybettirici enteropati, hipoalbuminemi, ödem, asit, böbrek yetmezliği
CDG-Ii	ALG 2	mannozil transferaz 2	Doğumda normal; MR, iris kolobomu, Hepatomegali, durdurulamayan nöbetler,hipomyelinizasyon, koagulopati
CDG-Ij	DPAGT1	Dol-P-N-asetilglukozamin 1- fosfat transferaz	Ciddi MR, hipotoni, konvülsiyon, mikrosefali, ezotropi
CDG-Ik	ALG1	mannozil transferaz 1	Ciddi psikomotor retardasyon,hipotoni, Mikrosefali, ateş, koagülopati,inatçı Nöbet, nefrotik sendrom,erken ölüm
CDG-Il	ALG9	mannozil transferaz	Ciddi mikrosefali,hipotoni,konvülziyon, hepatomegali
CDG-IIa	MGAT2	glcNAc-transferaz 2	MR, dismorfizm, sterotipi, konvülsiyon
CDG-IIb	GLS1	glukozidaz I	Dismorfizm, hipotoni, konvülsiyon hepatomegali, hepatik fibrozis (erken ölüm)
CDG-IIc	SLC35C1/ FUCT1	GDP-fukoz taşıyıcı	Tekrarlayan enfeksiyonlar, persistan nötrofili, MR, mikrosefali,hipotoni
CDG-IId	B4GALT1	$\beta$ -1,4-galaktoziltransferaz	Hipotoni, spontan kanama, Dandy-Walker malformasyonu
CDG-IIe	COG7	Conserved oligomeric Golgi complex subunit 7	Dismorfizm, hipotoni, hepatomegali, dirençli nöbetler, sarılık, tekrarlayan enfeksiyonlar, kalp yetmezliği
CDG-IIf	SLC35A1	CMP-sialik asit taşıyıcısı	Trombositopeni, nörolojik bulgular yoktur, normal Tf, anormal platelet glikoproteinleri

<b>Mukolipidoz II ve III Walker-Warburg sendromu</b>	<b>GNPTA</b> <b>POMT1</b>	GlcNac-1 fosfotransferaz O-mannoziltransferaz I	Organomegali,eklemlerde sertlik, dizostosis, nöropati Tip II lissensefali, serebellar malformasyon, ventrikülomegali ön küre malformasyonu, erken ölüm
<b>Kas-göz-beyin hastalığı</b>	<b>POMTGNT1</b>	O-mannozil- $\beta$ -1,2-N-asetilglukozaminiltransferaz	Tip II lissensefali, gelişme geriliği, güçsüzlük, hipotoni progresif miyopi
<b>Fukuyama Muskuler Distrofisi Ehlers-Danlos sendromu</b>	<b>FCMD</b> <b>B4GALT7</b>	Fukutin, putativ glikoziltransferaz $\beta$ -1,4-galaktoziltransferaz	Kortikal disgenezi, miyopi, güçsüzlük, hipotoni, % 40' da epilepsi Progeroid Ehlers-Danlos sendromu, makrosefali, eklem hiperekstansibilitesi
<b>Hereditör multipl ekzositoz</b>	<b>EXT1/EXT2</b>	Glukuroniltransferaz/ N-asetilglukozaminil transferaz	Multipl ekzositoz ( diafizyal, jukstaepifizyal )  Diastrofik displazi: skolyoz, talipes ekinovarus, malforme kulaklar, havayollarında kollaps, erken ölüm Akondrojenizis I: kısa ekstremiteli cücelik, ince kostalar, solunum yetmezliği, erken ölüm Atelosteogenezis II: iskelet malformasyonları ( küçük göğüs ve pulmoner hipoplazi ) erken ölüm

Konjenital glikozilasyon bozuklukları genellikle nörolojik tutulumla kendini gösterse de tüm sistemleri tutabilir veya tek bir organ tutulumu şeklinde görülebilir (7). Konjenital glikozilasyon bozuklukları, olan olgularda vücutta önemli işlevi olan çok sayıda glikoprotein etkilenmiş olduğundan birçok organı ilgilendiren semptom ve bulgular vardır. Klinik tablo aynı tip hastalığa sahip olgular arasında bile değişkendir. Erken çocukluk döneminde psikomotor retardasyon, hipotoni, karaciğer işlevlerinde bozulma, koagülopati, beslenme güçlükleri, konvülsiyon ve görme bozuklukları vardır. Koagülasyonu kontrol eden antitrombin III, protein C ve protein S gibi

proteinlerin azalmasına bağlı inme-benzeri ataklar da sık görülür (2).

Bu makalede; ağır nörolojik tutulumla birlikte karaciğer, iskelet sistemi tutulumu ve hipoglisemisi olan ve izoelektrik odaklamada sialotransferrinleri tip 2 şekli gösteren, akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedilen kız bebeği sunuyoruz.

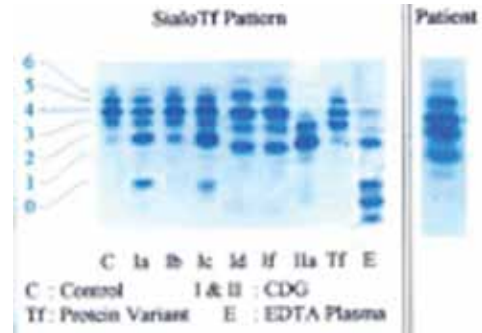
### OLGU SUNUMU

İki aylık kız hasta neonatal kolestazis ve akciğer enfeksiyonu tanılarıyla hastanemize sevk edildi. Öyküsün-

den 3 günlükken indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla fototerapi aldığı ve konvülziyon geçirmesi nedeniyle fenobarbital başlanarak taburcu edildiği öğrenildi. Soy geçişinde aralarında akrabalık olmayan, aynı kasabadan olan anne ve babanın ilk çocuğu olarak doğan hastamızın 5 kuzeni bilinmeyen nedenlerle bebeklik döneminde kaybedilmişti. Dört gündür devam eden ateş ve emme bozukluğu olan hastanın fizik muayenesinde; ateş 37.5 °C, nabız 132 / dk, solunum 32 / dk, kan basıncı 73 / 35 mmHg, vücut ağırlığı 3400 gr ( < 3p ), boy 55 cm ( 25-50p ), baş çevresi 38 cm ( 25 p ), genel durumu orta olarak değerlendirilen hastada saptanan dismorfik bulgular; kaba yüz görünümü, oksipital bölgede belirginlik, retrognati, yüksek damak, el ve ayaklarda büyüklük, eklem kontraktürleri, pektus ekskavatus ve skolyozdu. İçe dönük meme başları ve anormal gluteal yağ yastıkçıkları gibi dismorfik bulguları yoktu. Mental ve motor geriliği saptanan hastanın yaygın hipotonisi vardı. Hepatomegalisi ve mezokardiak odakta 2° sistolik üfürüm dışında diğer sistemik muayene bulguları doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinde hipoglisemisi saptanan hastaya intravenöz glikoz infüzyonu ve kan kültüründe E. Coli üremesi nedeniyle antibiyogramına uygun olarak intravenöz meropenem tedavisi uygulandı. Hipoglisemisinin etiolojisine yönelik yapılan metabolik testlerin ( idrarda redüktan madde, idrar-kan aminoasid düzeyi, Tandem-mass, idrarda organik asid, serum laktik-piruvik asid, amonyak düzeyi ) sonuçları normal bulundu. Tiroid fonksiyon testleri normaldi.

Hipoglisemik dönemde yapılan hormon testleri sonucunda anormallik saptanmadı. Abdominal ultrasonografisinde karaciğerde steatozla uyumlu ekojenite artışı vardı. EEG'sinde yaygın zemin aktivitesi düzensizliği gözlemlendi. Hipoglisemisi ve kolestazisine yönelik yapılan metabolik ve endokrinolojik testler sonucunda tanı konulamayan hastada hipotoni ve dismorfik bulgular da olması nedeniyle CDG ön tanısı düşünülerek serum örneği yurtdışına gönderildi. Hasta genel durumu düzelmesi üzerine taburcu edildi. Taburcu edildikten 10 gün sonra hasta pnömöni tanısıyla tekrar hastanemize sevk edildi. Servise kabul edildiğinde genel durumu kötü olan hasta resusitasyona cevap vermeyerek kaybedildi. Aynı gün serum transferrin izoelektrik odaklama ( ITF; isoelectric transferrin focusing ) testi sonucunun CDG-II şekliyle uyumlu olduğu öğrenildi (Şekil 1).



Şekil 1 Olgumuzun transferrin izoelektrik odaklaması ile elde edilen fragmanlarının dağılımı

## TARTIŞMA

Olgumuzda klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde ağır psikomotor gerilik, konvülziyon, hipotoni, fasial dismorfizm, kolestazis, hipoglisemi ve iskelet bulguları saptanması nedeniyle metabolik hastalık ön planda düşünülmüştür. Ayırıcı tanıda hipoglisemisi olması nedeniyle karbonhidrat metabolizması bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defektleri, glukoneogenez defektleri, dallı zincirli amino-asid katabolizması bozuklukları, organik asidüriler, peroksizomal bozukluklar ve mitokondrial hastalıklar araştırılmıştır. Yapılan tetkiklerin normal bulunması nedeniyle CDG olabileceği düşünülerek yurtdışına kan gönderilmiş ancak hasta kaybedildikten sonra sonuç öğrenilmiştir.

Hastamızın ITF testinde tip II şekli saptanmış olması N-glikozilasyon bozukluğunu düşündürmekte, ancak iskelet sistemi anomalileri olması O-glikozilasyon bozukluğunu akla getirmektedir.

Golgi aparatının normal işleyişi ve morfolojisini sürdürebilmesi için golgi cisimciği ile ilişkili, bilinen golgi proteinlerinden farklı, birçok yeni proteinden oluşan bir bileşik ( COG ) tanımlanmıştır. Bu bileşik proteinler 8 alt birimden oluşmaktadır. Alt birimlerden biri bile bozulsa tüm bileşik etkilenmektedir. Bu bileşik proteinlerin görevi endoplazmik retikulumdan golgiye, golgi içinden geriye doğru olan trafiği yönetmektir. Bu düzenli işleyiş bozulduğu zaman glikozilasyonda görevli enzimler normal olsa bile hem N-glikozilasyon hem de O-glikozilasyon bozulmaktadır (8-10).

**Tablo 2 Literatürde tanımlanmış izoelektrik transferin odaklamada tip 2 şekli gösteren olgular**

Hastalık	Klinik Özellikler	Rapor tarihi
CDG-IIa	Psikomotor retardasyon, epilepsi Stereotip davranış, dismorfizm	1994 <sup>15</sup>
CDG-IIId	Psikomotor retardasyon, Dandy-Walker malformasyonu, miyopati, kanamalar	2002 <sup>16</sup>
COG7 defekti	Ensefalopati, büyüme geriliği, karaciğer hastalığı, hipertermi	2004 <sup>12</sup>
COG1 defekt	Hafif psikomotor retardasyon, progresif mikrosefali, rizomelik tip büyüme geriliği	2006 <sup>17</sup>
COG8 defekti	Psikomotor retardasyon, nörolojik bulgular ( epilepsi, ataksi, vs ), hafif dismorfizm	2007 <sup>18</sup>

2000 yılında Praeter ve ark. generalize hipotoni, kraniofasial dismorfizm, konvülsiyon, beslenme problemi ve hipoventilasyonu olan ve 2.5 aylıkken ölen kız bebek tanımlamışlardır (11). Fibroblast kültüründe glukozidaz I eksikliği saptanmıştır. Bu bebek bildirilmiş ilk tip 2b olgusu olup klinik bulguları ve prognozu bakımından hastamızla benzer özellikler taşımaktadır. Hastamızın fibroblast kültürü alınmadığı için enzim düzeyi çalışılmadı.

Bu olgudan dört yıl sonra dismorfik yüz görünümü, ensefalopatisi ve kolestatik karaciğer hastalığı olan ve serum izoelektrik odaklama çalışmasında tip II şekli saptanan iki kardeş bildirilmiştir (12). Bu olgularda O ve N glikozilasyonlarının beraber etkilendiği ve patolojinin COG7 alt birimini kodlayan gende bir mutasyona bağlı olduğu bildirilmiştir. Hastamızın klinik bulgularıyla bu olgu arasında da benzerlikler bulunmaktadır.

Cansu ve ark. yürüme bozukluğu nedeniyle başvuran, atipik yüz bulguları ve eklemelerde hiperekstansibilitesi olan, İTF sonucunda CDG tip 2 şekli saptanan kız çocuğu rapor etmişlerdir (13).

Konjenital glikozilasyon bozukluklarının iskelet bulguları morbidite ve mortalite açısından önemli olmakla beraber nörolojik, kardiyak, renal ve hepatik tutulumu kadar dikkate alınmamış bir konudur. Kısa boy, eklem kontraktürleri, kifoz, skolyoz, rizomelik ekstremiteler ve osteopeni hastalarda en sık görülen klinik bulgulardır (14). Olgumuzda skolyoz, eklem kontraktürleri gibi iskelet tutulumu bulguları vardı.

Nsibu ve ark. psikomotor ve büyüme geriliği, fasial dismorfisi, karaciğer tutulumu ve tip 2 şekli serum sialotransferrin gösteren kız bebek tanımlamışlardır ve CDG-IIx tanısı konulmuştur (15). Günümüzde biyokimyasal bozukluğu gösterilemeyen ancak klinik ve laboratuvar bulguları CDG düşündürülen hastalar CDG-I/IIx olarak gruplandırılmaktadır. Bizim olgumuzda da kaybedilmesi nedeniyle biyokimyasal bozukluk gösterilememiştir, klinik bulguları ve İTF sonucuyla CDG-IIx grubuna girmesi mümkündür. Literatürde tanımlanmış biyokimyasal defekti olan CDG-Tip II olgular ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Bunların arasında N-glikozilasyon bozukluklarından olan CDG-IIa ve CDG-IIId olguları olduğu gibi, kombine N- ve O-glikozilasyon bozukluklarından olan COG7, COG1 ve COG8 defektleri olan olgular da vardır (12,16-19).

28 yılda 40 civarında CDG tanımlanmıştır. Glikozilasyonda yer alan 200 gen olduğu düşünülürse önümüzdeki yıllarda daha fazla hastalık tanımlanması mümkün olacaktır.

Sık görülen CDG Tip Ia bulguları olan hipotoni, olivopontoserebellar atrofi, dismorfik görünüm (yağ yastıçığı yokluğu, içe dönük meme başları) dışında hipoglisemisi, kolestazisi, açıklanamayan nörolojik tablosu (psikomotor retardasyon, generalize hipotoni, hiporefleksi, serebellar hipoplazi, konvülsiyon), karaciğer işlev bozuklukları, koagülopatisi, büyüme geriliği ve görme bozuklukları olan hastalarda CDG'nin diğer tipleri akla ge-

tirilmelidir. Bilinen başarılı bir tedavi yöntemi olmayan hastalığın tanımlanması aileye genetik danışma verilmesini sağlaması açısından önemlidir.

Tüm CDG'leri tanımlayabilen yeni yöntemler geliştirilmelidir. Bu şekilde ülkemizde tanı almadan kaybedilen olguların yakalanması mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res* 1980;14:179.
2. Coşkun T. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;25(4):1090-1120.
3. Jaeken J, Hennet T, Freeze HH, Matthijs G. On the nomenclature of congenital disorders of glycosylation (CDG). *J Inher Metab Dis* 2008;31(6):669-72.
4. Grunewald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: a review. *Pediatr Res* 2002;52(5):618-24.
5. Freeze HH, Patterson MC. Disorders of Glycosylation. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (eds). *Pediatric Neurology Principles & Practice (Volume I)*. Philadelphia: MOSBY Elsevier 2006:645-52.
6. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2007;8:261-78.
7. Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):359-79.
8. Bruinsma P, Spelbrink RG, Nothwehr SF. Retrograde transport of the mannosyltransferase Och1p to the early Golgi requires a component of the COG transport complex. *J Biol Chem* 2004;279(38):39814-23.
9. Loh E, Hong W. The binary interacting network of the conserved oligomeric Golgi tethering complex. *J Biol Chem* 2004;279(23):24640-8.
10. Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: a booming chapter of pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(4):434-9.
11. De Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E, Nuytinck LK, Vliegthart JF, Breuer W, et al. A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1744-56.
12. Wu X, Steet RA, Bohorov O, Bakker J, Newell J, Krieger M, et al. Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nat Med* 2004;10(5):518-23.
13. Cansu A, Ezgü FS, Serdaroğlu A, Hırfanoğlu T, Hasanoğlu A. Hiperekansibilite ile presente olan bir CDG Tip II olgusu. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1(10):1-2.
14. Coman D, Irving M, Kannu P, Jaeken J, Savarirayan R. The skeletal manifestations of the congenital disorders of glycosylation. *Clin Genet* 2008;73(5):507-15.
15. Nsibu NC, Jaeken J, Carchon H, Mampunza M, Sturiale L, Garozzo D et al. Clinical and biochemical features in a Congolese infant with congenital disorder of glycosylation (CDG)-IIx. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3):257-61.
16. Jaeken J, Schachter H, Carchon H, De Cock P, Coddeville B, Spik G. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type II: a deficiency in Golgi localised N-acetyl-glucosaminyltransferase II. *Arch Dis Child* 1994;71(2):123-7.
17. Hansske B, Thiel C, Lübke T, Hasilik M, Höning S, Peters V, et al. Deficiency of UDP-galactose:N-acetylglucosamine beta-1,4-galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type IIc. *J Clin Invest* 2002;109(6):725-33.
18. Foulquier F, Vasile E, Schollen E, Callewaert N, Raemaekers T, Quélhas D, et al. Conserved oligomeric Golgi complex subunit I deficiency reveals a previously uncharacterized congenital disorder of glycosylation type II. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(10):3764-9.
19. Foulquier F, Ungar D, Reynders E, Zeevaert R, Mills P, García-Silva MT, et al. A new inborn error of glycosylation due to a Cog8 deficiency reveals a critical role for the Cog1-Cog8 interaction in COG complex formation. *Hum Mol Genet* 2007;16(7):717-30.