

# N-glükosüülimise kaasasündinud defektid: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Mari-Anne Vals<sup>1-3</sup>, Kairit Joost<sup>3</sup>, Lea Maipuu<sup>4</sup>, Katrin Õunap<sup>1,3</sup>

Glükosüülimise kaasasündinud defektid on kiiresti kasvav, erinevaid elundisüsteeme haarav ainevahetushaiguste rühm. Glükosüülimine on valkude modifitseerimise protsess, mille tulemusel sünteesitakse glükoproteiin. Kõige sagedamini esineb valkude N-glükosüülimise defekte. Erinevate glükoproteiinide hüpo-glükosüülimisest põhjustatud haiguste kliiniline pilt ja raskusaste on väga varieeruvad, haarates erinevaid elundisüsteeme või piirdudes vaid kindlate elunditega. On oluline, et kõiki nii ainevahetushaiguse kahtluse kui ka ebaselge kliinilise pildiga patsiente uuritakse glükosüülimise kaasasündinud defektide suhtes.

Glükosüülimise kaasasündinud defektid (*congenital disorders of glycosylation*, CDG) on kiiresti kasvav, eri elundisüsteeme haarav ainevahetushaiguste rühm, mida esimest korda kirjeldas Jaak Jaeken koos kolleegidega 1980. aastal (1). Haigusega seotud ensüümidefekte on palju ning juba 2011. aastaks oli kirjeldatud üle 50 erineva glükosüülimise defektidest põhjustatud haiguse, mille aluseks on valkude N- ja/või O-glükosüülimise ning lipiidide glükosüülimise häirimine (2). Kõik teadaolevad glükosüülimise defektid päranduvad autosoom-retsessiivsel teel, välja arvatud autosoom-dominantselt päranduv EXT1/EXT2-CDG ja X-liiteliselt päranduv MAGT1-CDG (3). Artiklis on keskendutud eeskätt kõige sagedamini esinevate valkude N-glükosüülimise defektide patogeneesile, haigustunnustele ja diagnoosimisele ning esimese Eestis diagnoositud haigusjuhu kirjeldamisele.

## VALKUDE N-GLÜKOSÜÜLIMINE

Glükosüülimine on sagedasim valkude modifitseerimise protsess, mille tulemusel sünteesitakse oligosahhariidvalgu kompleks ehk glükoproteiin. Paljud vereplasma valgud on glükoproteiinid ning nende normaalseks funktsioneerimiseks on oluline häireteta kulgev glükosüülimisprotsess. Sõltuvalt aminohappest ja glükosiidsidemest, millega oligosahhariid on valguga seotud, eristatakse N- ja O-glükosüülimist. Samas on

mõned ensüümid, mida nendes protsessides kasutatakse, ühised.

N-glükosüülimine toimub tsütoplasmas, endoplasmaatilises retiikulumis (ER) ning Golgi kompleksis (vt joonis 1). Sünteesi on haaratud hulgaliselt erinevaid ensüüme ja transportvalkuseid, mille defektid põhjustavad N-glükosüülimise häirimist. Lisaks põhjustavad seda ka defektsed valgud, mis normaalselt peavad tagama glükoproteiini sünteesiks vajaliku keskkonna Golgi kompleksis (nt pH).

Esmalt sünteesitakse ERi tsütoplasma poolses osas lipiidse kandja – ERi membraaniga seotud dolihhoolfosfaadi (Dol-P) – külge oligosahhariid, mis koosneb aktiveeritud monosahhariididest: kahest N-atsetüülglükosamiinist (GlcNAc) ja viiest mannoosist (Man). See lipiidiga seotud kaheharuline oligosahhariid (Man5GlcNAc2-PP-Dol) transportitakse flipaasi toimel ERi valendikku ning struktuurile lisatakse juurde veel neli mannoosi- ning kolm glükosijääki (Glc). Sünteesitud oligosahhariid (Glc<sub>3</sub>Man<sub>9</sub>GlcNAc<sub>2</sub>) eemaldatakse lipiidiselt kandjalt ja kinnitatakse oligosahharüültransferaasi kompleksi abil valgu koostises olevale aminohappele asparagiinile. Algab sünteesitud glükoproteiini töötlus. Esmalt eemaldatakse glükosidaaside ja mannosidaaside toimel kolm glükooosi ja üks mannoos ning seejärel transportitakse glükoproteiin cis-Golgis, kus eemaldatakse veel mannoose. Enamik glükoproteiinidest töödeldakse

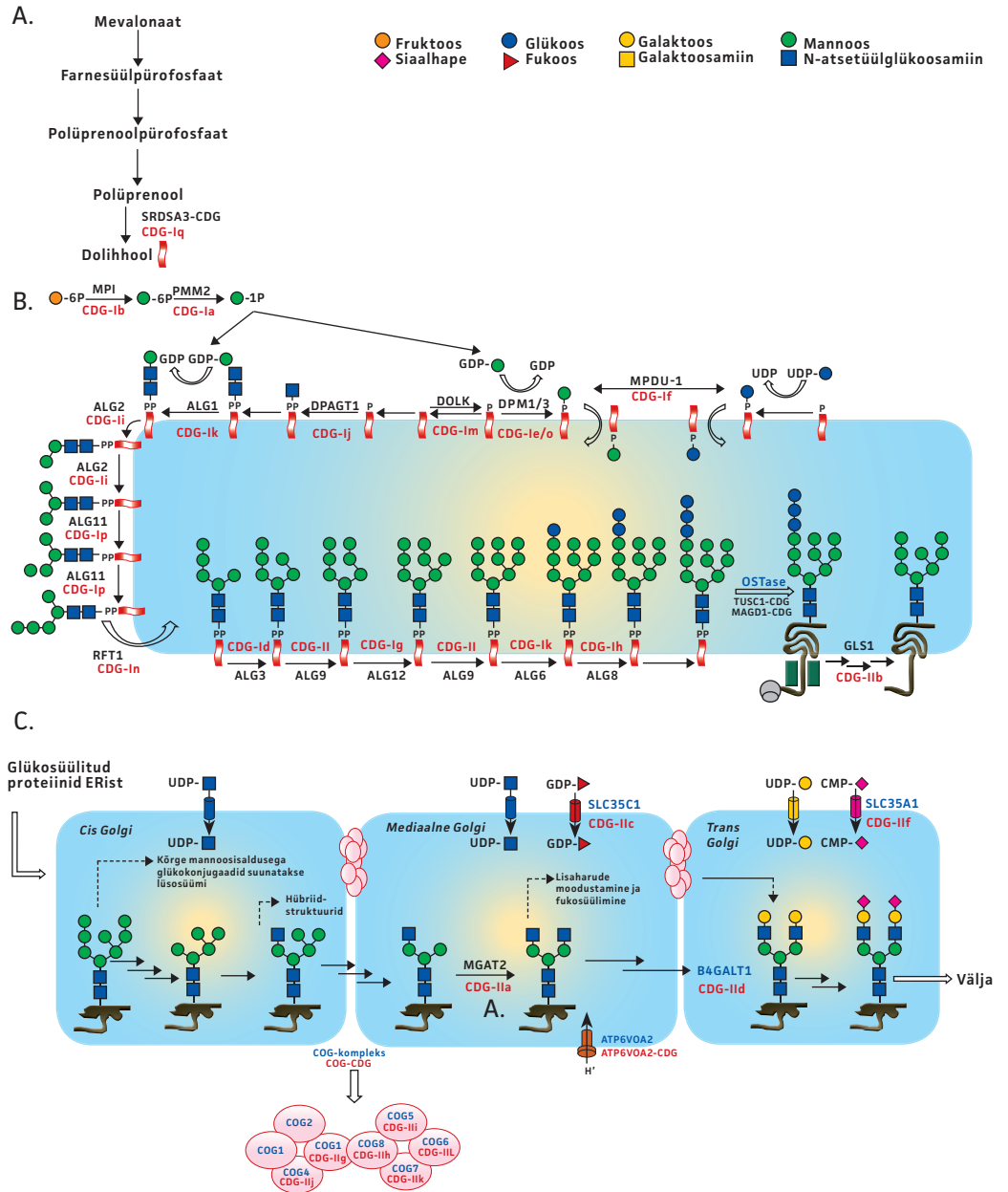
Eesti Arst 2014;  
93(1):41–46

Saabunud toimetusse:  
29.10.2013  
Avaldamiseks vastu võetud:  
02.01.2014  
Avaldatud internetis:  
31.01.2014

<sup>1</sup> TÜ lastekliinik,  
<sup>2</sup> TÜ Kliinikumi lastekliinik,  
<sup>3</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori  
geneetikakeskus,  
<sup>4</sup> TÜ Kliinikumi  
anestesioloogia ja  
intensiivravi kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Mari-Anne Vals  
mari-anne.vals@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
glükosüülimise  
kaasasündinud defektid,  
N-glükosüülimine, seerumi  
transferriini isoelektriline  
fokuseerimine



**Joonis 1.** N-glükosüülimine. A. Dolihhooli biosüntees. B. N-glükaani biosüntees tsütoplasmas ja endoplasmaatilises retikulumis. C. N-glükaani töötlemine Golgi kompleksis. Joonisel on esitatud erinevad CDG alatüübid. Joonis on avaldatud ja seda on modifitseeritud Dirk Lefeberi loal.

kolmest mannoosist koosnevaks kaheharuliseks struktuuriks, millele liidetakse glükoosamiinüültransferaasi toimel GlcNAc. Võivad moodustuda kahe- kuni kuueharulised N-glükaanid. Molekul transporditakse trans-Golgis, kus harusid pikendatakse galaktoosijääkidega. Lisaks võidakse kasutada glükaani ehitamisel fukoosi, glükuroonhapet. Makromolekul valmib siaalhappe jääkide lisamisega glükaani harude otstes. Töödeldud glükoproteiinid

ekspresseeritakse raku pinnal, suunatakse lüsoosomidesse või sekreteeritakse rakust välja (4, 5).

## KLASSIFIKATSIOON

Tulenevalt sõeltestil (seerumi transferriini isoelektriline fokuseerimine, lühend TIEF) saadud tulemustest jagati glükosüülimise kaasasündinud defektid vana klassifikatsiooni alusel I ja II tüüpi defektideks (CDG-I ja CDG-II). CDG-I defekte põhjustavad

**Tabel 1.** Glükosüülimise kaasasündinud defektid, sümptomid

Fenotüüp	Näo düsmorfsus, sissetõmbunud rinnanibud, ebanormaalsed rasvapadjandid, kaaludefitsiit, lühike kasv, laialt avatud suur lõge, mikrotsefaalia, põialde adduktsioon
Nahk	Ihtüoos, kortsuline nahk, <i>cutis laxa</i>
Närvisüsteem	Psühhomotoorne arengupeatus, hüpotoonia, ataksia, krambid, insuldilaadsed episoodid, perifeerne neuropaatia, müopaatia, sensorineuraalne kuulmislangus, nüstagmid
Seedetrakt	Toitmisprobleemid, sage oksendamise, diarröa, valgukaotuslik enteropaatia, seedetrakti verejooks, hepatomegalia, maksapuudulikkus, (kongenitaalne) maksatsirroos
Silmad	Strabism, pigmentretiniit, iirise koloboom, katarakt, nägemisnärvi atroofia
Süda	Kardiomüopaatia, perikardi efusioon
Neerud	Nefrootiline sündroom, tubulaarne proteiinuuria, neerupuudulikkus, neerutsüstid
MRT-leid	Suur- ja väikeaju ning mõhnkeha atroofia, <i>vermis</i> 'e hüpoplaasia, hüpomüelinisatsioon
Laboratoorne leid	↓ glükoos, albumiin, kolesterool, antitrombiin III, proteiin C, proteiin S, faktor XI jt koagulatsioonifaktorid, TBG, IgG, trombotsüüdid ↑ transaminaasid, TSH, FSH, LH, prolaktiin, hüperinsulism, leukotsüüdid
Muu	Veritsus, tromboos, korduvad infektsioonid, hüpoteireoos, hüpergonadotroopne hüpogonadism, skolioos, kontraktuurid, kopsude hüpoplaasia, tursed, loote hüdrops

sünteesiks vajalike metaboliitide puudus, lipiidiga seotud glükaani sünteesi või selle valgu külge kinnitamise häirumine; CDG-II defekte aga proteiiniga seotud glükaani töötlemise häirumine. Kuna defekte on palju, lisati nende eristamiseks avastamise järjekorrast sõltuvalt nimetuse lõppu täht ladina tähestikust (nt CDG-Ia, CDG-IIa). Uus klassifikatsioon võeti kasutusele 2009. aastal ning see hõlmab lisaks N-glükosüülimise defektidele ka valkude O-, lipiidide ning kombineeritud N- ja O-glükosüülimise defekte. Selle alusel nimetatakse haiguse alatüüp teda põhjustava muteerunud geeni järgi (nt PMM2-CDG ehk endine CDG-Ia, põhjustatud mutatsioonist PMM2 geenis) (6). Aktsepteeritud on mõlema klassifikatsiooni samaaegne kasutamine.

N-glükosüülimise häirumisega seotud haigusi on kokku 17, neist CDG-I alatüüpe 15 (PMM2-CDG, PMI-CDG, ALG6-CDG, ALG3-CDG, ALG12-CDG, ALG8-CDG, ALG2-CDG, DPAGT1-CDG, ALG1-CDG, ALG9-CDG, RFT1-CDG, ALG11-CDG, DDOST-CDG, TUSC3-CDG, MAGT1-CDG) ja CDG-II alatüüpe 2 (MGAT2-CDG, GCS1-CDG). Lisaks võivad N-glükosüülimist mõjutada dolihhooli biosünteesi defektid (SRD5A3-CDG, DOLK-CDG, DPM1-CDG, DPM3-CDG, MPDU1-CDG), kombineeritud N- ja O-glükosüülimise defektid ning glükosüülimise keskkonda mõjutavad defektsed valgud (B4GALT1-CDG, SLC35A1-CDG, SLC35C1-CDG, COG1-CDG, COG4...8-CDG, ATP6V0A2) (3, 7, 8).

Sagedasemad glükosüülimise defektid on PMM2-CDG (endine CDG-Ia), ALG6-CDG (endine CDG-Ic) ja PMI-CDG (endine CDG-Ib).

## SÜMPTOMID

Erinevate glükoproteiinide hüpoglükosüülimisest põhjustatud haiguste kliiniline pilt ja raskusaste on väga varieeruvad, haarates erinevaid elundisüsteeme või piirdudes vaid kindlate elunditega. Samuti on paljude alatüüpide puhul kirjeldatud üksikuid patsiente ning see ei võimalda esitada ühest kliinilist kirjeldust. Sellele haigusrühmale on eeskätt iseloomulikud psühhomotoorse arengu peetus, düsmorfsus, kaaludefitsiit, ataksia, oftalmoloogilised probleemid, koagulopaatia ning laboratoorsed muutused (vt tabel 1) (7, 9). Sümptomid võivad avalduda pärast sündi või esimestel elukuudel ning viiendik patsientidest ei ela üle viie eluaasta.

## PMM2-CDG (fosfomannomutaas II defitsiit)

Selle alatüübi puhul on tegemist esimesena kirjeldatud ja kõige sagedasema glükosüülimise defektiga, kirjeldatud on üle 700 patsiendi. Ensüüm fosfomannomutaas II defitsiidi tõttu on häiritud vajalike mannoosijääkide süntees mannoos-6-fosfaadist (vt joonis 1). Defektse ensüümi jääkaktiivsus ning sellest tingitud kliinilise pildi raskusaste sõltub mutatsioonist. Geeni-defekte on leitud üle 100, sagedasemad neist on p.R141H ja p.F119L, mis esinevad eeskätt Põhja-Euroopas. Näiteks on Taanis mutatsiooni p.R141H kandlus 1 : 60 ning haiguse esinemissagedus 1 : 20 000 – 1 : 40 000. Et see mutatsioon pärsib mõlemas geeni-alleelis esinedes täielikult ensüümi aktiivsuse, ei leidu p.R141H mutatsiooni suhtes homosügootseid patsiente, kuna häireteta

glükosüülimine on vajalik ka embrüogeneesis (10–12).

PMM2-CDG diagnoosiga patsientidele on iseloomulikud erineva raskusastmega psühhomotoorse arengu peetus, düsmorfsus (sissetõmbunud rinnanibud, eeskätt lastel esinevad ebatavalise lokalitatsiooniga nahaalused rasvapadjandid), kasvuhäired, epilepsia, hüpotoonia, ataksia, insuldilaadsed episoodid, aju väärarendid, strabism, kardiomüopaatia, koagulopaatia ja loote hüdroks. Sarnaselt enamiku glükosüülimisdefektidega on ravi sümptomaatiline.

## PMI-CDG (fosfomannoosisomeraasi defitsiit)

Tegemist on sageduselt kolmanda glükosüülimisdefektiga, mille korral on fosfomannoosisomeraasi defitsiidi tõttu häiritud mannoosijääkide süntees fruktoos-6-fosfaadist (vt joonis 1). Kirjeldatud on vähemalt 20 patsienti. Kliinilises pildis domineerivad gastrointestinaalsed sümptomid,

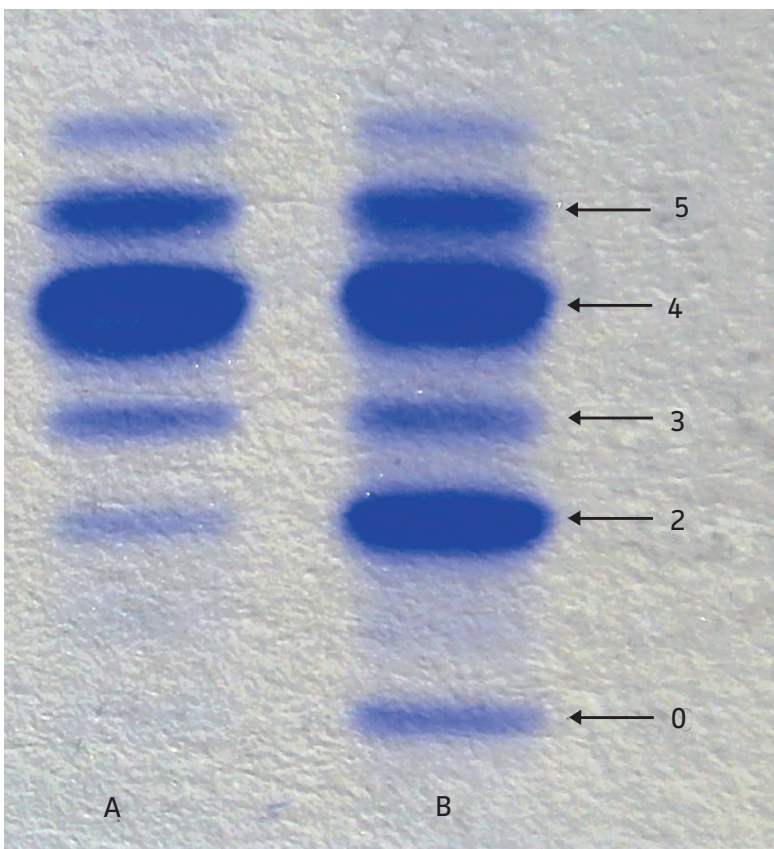
neuroloogiline haaratus puudub või on tagasihoidlik. Iseloomulik on valgukaotuslik enteropaatia, kõhulahtisus, seedetrakti veritsus, tsükliline oksendamine, hepatomegalia, kaasasündinud maksafibroos, kujunev maksapuudulikkus, koagulopaatia ja hüperinsulismist tingitud hüpoglükeemia. Selle alatüübi korral on võimalik efektiivne suukaudne ravi mannoosiga, millest alternatiivse metabolismiraja kaudu sünteesitakse mannoos-6-fosfaat (4, 7).

## DIAGNOOS

On oluline, et kõiki ainevahetushaiguse kahtluse ja ka ebaselge kliinilise pildiga patsiente uuritakse glükosüülimise kaasasündinud defektide suhtes. Selle rühma haigustele peaks tähelepanu pöörama eeskätt ebaselge neuroloogilise sündroomiga patsientidel, kellel võib kaasuda mõne teise elundi haaratus. Kuna erinevate ensüümide aktiivsus võib haigust põhjustavate geenimutatsioonide tõttu olla erineval määral mõjutatud ning see tingib haiguse väljenduse varieeruvuse, on seda haigusrühma kliiniliselt üsna raske diagnoosida ning diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks on vaja teha biokeemilisi ja/või molekulaarseid analüüse.

N-glükosüülimise defektide diagnoosimise esmaseks skriiningumeetodiks on TIEF, mis on kasutusel alates 1984. aastast. Transferriin on glükoproteiin, mis kannab kaht kaheharulist negatiivset laengut omavate siaalhapetega lõppevat N-glükaani. Seega on selle valgu isoelektrilisel fokuseerimisel iseloomulik, et tervel inimesel domineerib tetrasialotransferriini fraktsioon (vt foto 1). Haiguse korral annab fokuseerimisel saadud tulemus viite I või II tüüpi defektile, kuid on ka üksikuid N-glükosüülimise defekte, mida TIEFiga diagnoosida ei saa (TUSC3-CDG, GCS1-CDG). I tüüpi defektide muustrile on iseloomulik di- ja asialotransferriini vöötide intensiivsuse suurenemine, samas on tetrasialotransferriini vööt tavapärasest vähem intensiivne. Sel juhul puuduvad transferriinil üks või mõlemad N-glükaani ahelad. II tüüpi defekte iseloomustab tri-, di-, mono- ja asialotransferriini vöötide intensiivistumine (vt foto 1 ja 2). Nende defektide puhul on transferriini küljes lõplikult töötlemata N-glükaanid.

Kuigi patoloogilist TIEF leidu võivad lisaks N-glükosüülimise defektidele põhjus-



**Foto 1.** A. TIEF-i normaalne muster, domineerib tetrasialotransferriini fraktsioon (nr 4). B. CDG-I muster, di- ja asialotransferriini vöötide intensiivsuse suurenemine (nr 2 ja 0). Uuring on tehtud TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuses.

tada ka dolihhooli biosünteesi ning kombineeritud N- ja O-glükosüülimise defektid, tuleb meeles pidada, et TIEFil võib normaalse tulemuse saada 25%-l CDG-patsientidest (3, 8). CDG-le viitava leiu korral tuleb esmalt välistada glükosüülimise defektidega sarnast TIEF tulemust põhjustavad sekundaarsed põhjused, näiteks galaktoseemia, fruktoseemia, alkoholism, proovi võtmisega raske infektsioon või transferriini valgu polümorfism. Samuti võib vastust mõjutada patsiendi vanus. Näiteks alla 1–2 kuu vanustel lastel võib saada valenegatiivse või valepositiivse II tüüpi defektile viitava tulemuse, kooli- ja täiskasvanueas aga valenegatiivse tulemuse (2, 13). Vastsündinuas tehtud analüüsi soovitatakse korrata mõne aja pärast.

Kui sekundaarsed põhjused on välistatud, peab jätkama defekti põhjuste kindlakstegemise. Leides I tüüpi tulemuse, tuleks esmalt määrata patsiendi fibroblastides või leukotsüütides fosfomannomutaasi ja fosfomannoosisomeraasi ensümaatilise aktiivsuse, et välistada sagedasemad alatüübid PMM2-CDG ja PMI-CDG. Kui nendes ensüümides defekti ei leita, analüüsitakse fibroblastides dolihhooliga seotud oligosahhariidi. Vaheproduktide kuhjumise korral on võimalik teha täpsustavaid ensüümüuringuid ning seejärel otsida defekti põhjustavat mutatsiooni. Kui oligosahhariidi analüüsil defekti ei selgu, peaks analüüsima dolihhooli sünteesi.

II tüüpi mustri korral tuleks analüüsida transferriini küljes olevat N-glükaani ning kombineeritud N- ja O-glükosüülimise kahtluse korral teostada lisaks apolipoproteiin C-III isoelektriline fokuseerimine. Sellest tulenevalt saab teha ensüümüuringuid ning otsida defekti põhjustavat mutatsiooni (9).

## VALKUDE O-GLÜKOSÜÜLIMISE DEFECTID

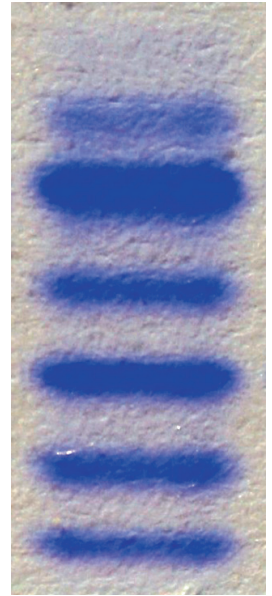
O-glükosüülimine toimub Golgi kompleksis, kus valgu koostises olevate aminohapete treoniini või seriini külge sünteesitakse süsivesikahel. Kliinilises pildis on iseloomulik ühe elundi või elundisüsteemi haaratus ehk geneetilise sündroomi väljendumine (nt *muscle-eye-brain disease*, *amish infantile epilepsy*, *cutis laxa type II*, *hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis*, *multiple cartilaginous exostoses*) (14, 15). Neid defekte ei ole siinses artiklis põhjalikumalt käsitletud. Nende sündroomide kahtluse korral

tuleb teha haigust põhjustava mutatsiooni analüüs (9).

## HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Patsient sündis 37. rasedusnädalal, tema sünnikaal oli 3300 g ja Apgari hinded 5/1/4 palli. Raske üldseisundi ja hingamispuudulikkuse tõttu vajab laps intubeerimist ning ravi intensiivraviosakonnas. Lisaks olid lapsel väljendunud tursed (hüdrops), halvenenud südame kontraktiilne funktsioon, mõõdukas hüdroperikard ning hepatomegalia, esinesid ka pikaajalised veritsused veenipunktsioonide järel ja hematoomid punktsioonikohtadel. Analüüside tulemusel ilmnesid kõrvalekaldega hüperbilirubineemia, antitrombiin III ja proteiin C madal tase. Kõhukoopa ultraheliuuringus olid näha hepatomegalia ning elundite isheemia viitavad tunnused. Üldseisundi paranemise tõttu ekstubeeriti laps 4. elupäeval, lõpetati kardiotooniline ravi, enteraalne toitmine kulges probleemideta. Ebaselge hüdropsi põhjuse otsimisel jäi ka ainevahetushaiguse kahtlus ning last konsulteeris 3. elupäeval geneetik. Läbivaatusel ilmnesid sissetõmbunud rinnanibud ning tihked nahavoldid reitel ja tuharatel. 6. elupäeval lapse üldseisund halvenes, tekkis oksendamine ja kujunes ootamatu vereringeseiskus. Elustamine oli tulemuseta. Lahangul kirjeldati loote hüdropsi (nahaalune turse, astsiit, hüdroperikard), hepatosplenomegalia, tagasihoidlikku *vermis*'e hüpoplaasiat ning ekstramedullaarset vereloomet peamiselt maksas, aga ka teistes elundites.

Haiguse põhjuse otsimisel välistati kaasasündinud infektsioonid (TORCH), eitati pärilik orgaaniline ja aminoatsiduuria, peroksüsmaalsed haigused ning rasvhapete oksüdatsioonidefektid, ainevahetuse skriiningutestid uriinist olid patoloogiat. Karüotüüp oli 46,XY (tehti ema rasedusaegse positiivse skriiningutesti tõttu looteas). Glükosüülimise kaasasündinud defektide kahtluse tõttu saadeti patsiendi seerum ja fibroblastid diagnoosi täpsustamiseks Hollandi ja Belgia spetsialiseerunud laboratooriumidesse. TIEFil leiti CDG-I alatüübile iseloomulik tulemus, ensüümanalüüsil fibroblastide kultuurist aga fosfomannomutaasi aktiivsuse langenus tase (0,43 mU/mg valgu kohta). Molekulaarsete analüüsidega kinnitati PMM2-CDG (PMM2 geeni ühes alleelis p.R141H, teises



**Foto 2.** CDG-II muster, tri-, di-, mono- ja asialotransferrini vööide intensiivsuse suuremine. Uuring on tehtud TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskuses.

p.V231M mutatsioon). Patsiendi üks vanem kannab p.R141H, teine p.V231M mutatsiooni. Paaril on sündinud terve laps, kellel tehti PMM2-CDG suhtes antenataalne diagnostika ning ta kannab p.R141H mutatsiooni.

## TÄNUAVALDUS

Töö teostamist on toetanud Eesti Teadusagentuur (uurimistoetus GARLA 8175).

## HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

## SUMMARY

### Congenital disorders of glycosylation: an overview of the literature and a case report

Mari-Anne Vals<sup>1,2,3</sup>, Kairit Joost<sup>3</sup>, Lea Maipuu<sup>4</sup>, Katrin Õunap<sup>1,3</sup>

Congenital disorders of glycosylation are a rapidly growing group of inherited metabolic diseases. Glycosylation is modification of plasma proteins; during the process, glycoproteins are synthesized. Protein N-glycosylation disorders are the most frequent glycosylation defects. The clinical picture of this disease group is multisystemic, ranging from mild to severe. It is important to search for congenital disorders of glycosylation in every patient with suspected metabolic disease or with

unexplained genetic syndrome. We report a case involving the first patient with the diagnosis of congenital disorders of glycosylation in Estonia.

## KIRJANDUS/REFERENCE

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. Lefeber DJ, Morava E, Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *J Inher Metab Dis* 2011;34:849–52.
3. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! *J Inher Metab Dis* 2011;34:853–8.
4. Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr* 2003;162:359–79.
5. Zilmer M, Karelson E, Vihalemm T, Rehema A, Zilmer K. Inimorganismi biomolekulid ja nende meditsiiniliselt olulisemad ülesanded. Inimorganismi metabolism, selle häired ja haigused. 1st ed. Tartu: Bit Foundation; 2010.
6. Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: time for a change! *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:825–6.
7. Cylwik B, Naklicki M, Chrostek L, Gruszewska E. Congenital disorders of glycosylation. Part I. Defects of protein N-glycosylation. *Acta Biochim Pol* 2013;60:151–61.
8. Cantagrel V, Lefeber DJ. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases. *J Inher Metab Dis* 2011;34:859–67.
9. Theodore M, Morava E. Congenital disorders of glycosylation: sweet news. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:581–7.
10. Haeuptle MA, Hennet T. Congenital disorders of glycosylation: an update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Hum Mutat* 2009;30:1628–41.
11. Matthijs G, Schollen E, Van Schaftingen E, Cassiman JJ, Jaeken J. Lack of homozygotes for the most frequent disease allele in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. *A. Am J Hum Genet* 1998;62:542–50.
12. Schollen E, Kjaergaard S, Legius E, Schwartz M, Matthijs G. Lack of Hardy-Weinberg equilibrium for the most prevalent PMM2 mutation in CDG-1a (congenital disorders of glycosylation type 1a). *Eur J Hum Genet* 2000;8:367–71.
13. Thiel C, Meßner-Schmitt D, Hoffmann GF, Körner C. Screening for congenital disorders of glycosylation in the first weeks of life. *J Inher Metab Dis* 2013;36:887–92.
14. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Ann NY Acad Sci* 2010;1214:190–8.
15. Cylwik B, Lipartowska K, Chrostek L, Gruszewska E. Congenital disorders of glycosylation. Part II. Defects of protein O-glycosylation. *Acta Biochim Pol* 2013;60:361–8.

<sup>1</sup> Department of Paediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia;

<sup>2</sup> Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia;

<sup>3</sup> Department of Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia;

<sup>4</sup> Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Mari-Anne Vals  
[mari-anne.vals@kliinikum.ee](mailto:mari-anne.vals@kliinikum.ee)

**Keywords:** congenital disorders of glycosylation, N-glycosylation, transferrin isoelectric focusing