

Congenitale defecten in de glycosylering (CDG)

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

Introductie

CDG is een groep van erfelijke stofwisselingsziekten die worden gekenmerkt door een defect in het proces van glycosylering. De aandoening werd voor het eerst beschreven in 1980 door de Belgische kinderarts Jaeken. Sindsdien zijn er diverse vormen (meer dan 150) van CDG beschreven en regelmatig worden er nieuwe vormen ontdekt.

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

Etiologie en prevalentie

CDG volgt meestal een autosomaal recessief overervingspatroon. Enkele erven geslachtsgebonden over, zoals ALG13-CDG, SSR4-CDG, PIGA-CDG, SLC35A2-CDG en ATP6AP1. Hoewel zeldzaam, is autosomaal dominante overerving ook beschreven (bijvoorbeeld: GANAB-CDG, PRKCSH-CDG, POFUT1-CDG).

De incidentie van het meest voorkomende type CDG, ook wel PMM2-CDG, wordt geschat op 1 op 100.000. Wereldwijd zijn er ruim 1000 mensen bekend met PMM2-CDG. De verwachting is dat dit aantal de komende jaren fors zal toenemen vanwege (onder andere) meer kennis over de verschillende vormen van CDG en toename aan DNA diagnostiek middels WES.

Indeling

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

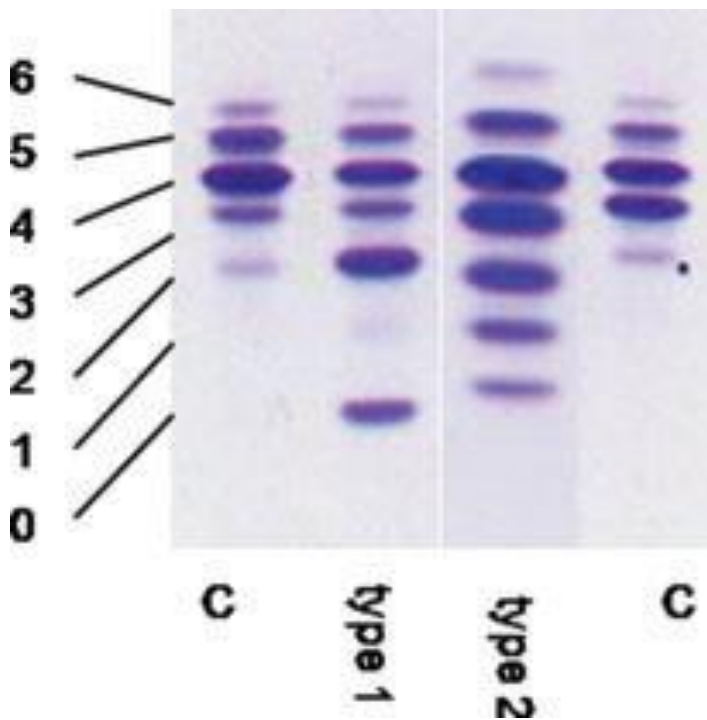
Bij de glycosylering van eiwitten kunnen er defecten zijn binnen de N-glycosylering danwel de O-glycosylering. Binnen de defecten in de N-glycosylering valt weer een onderverdeling te maken n.a.v. de oorzaak van het defect: opbouw defecten (type I) en verwerkingsdefecten (type II). In eerste instantie werd de naamgeving van verschillende CDG typen gedaan door een onderverdeling te maken in type I en type II defecten. Door de toename van het aantal verschillende typen CDG, werd er een nieuwe manier van naamgeving gezocht. In 2009 werd er gebruik gemaakt van een nieuwe onderverdeling in de defecten in de N-glycosylering, defecten in de O-glycosylering, defecten in lipide (vet) glycosylering of defecten in multi-pele glycosyleringsketens. Tegenwoordig wordt er gebruik gemaakt van nomenclatuur op basis van het gendefect. Het meest voorkomende defect van de N-glycosylering is PMM2-CDG (voorheen CDG-Ia genoemd).

Diagnostiek:

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

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

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



De uitslag van iso-elektrische focussing van transferrine:

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

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

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

IEF is tegenwoordig een standaard onderdeel van de metabole screening bij patiënten met een verstandelijke beperking. Daarom is het vooral bij oudere patiënten van belang om te controleren of IEF is verricht. Daarnaast is het belangrijk om te realiseren dat een normale uitslag van de IEF, CDG niet uitsluit. Er kan bijvoorbeeld sprake zijn van een defect in de O-glycosylering (onderzoek middels IEF van apolipoproteïne C-III) of een defect in de glycosylering van lipiden (massaspectrometrie van metabolieten uit de betreffende pathway).

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

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

Prenatale diagnostiek

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

Hielprik

CDG is geen onderdeel van de hielprik.

Genotype-fenotype relatie

De relatie tussen genotype en fenotype bij CDG is matig. Sommige mutaties zorgen over het algemeen voor meer klinische symptomen dan andere mutaties, maar is er een grote variatie tussen individuen met dezelfde mutatie.

Differentiaal diagnose

CDG kan zich op zeer veel verschillende manieren uiten en de ernst van de symptomen is ook nog variabel. CDG zal derhalve bij iedere multisysteemziekte in de differentiaaldiagnose kunnen staan. Dit is met name het geval wanneer er ook onverklaarde neurologische symptomen zijn.

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

Klinische kenmerken

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

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

Intra-uteriene fase

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

Neonatale fase

De eerste symptomen die kunnen wijzen in de richting van CDG zijn: hypotonie, failure to thrive en problemen in meer dan één orgaansysteem. De diagnose wordt steeds sneller gesteld doordat genetisch en metabool onderzoek eerder en sneller wordt ingezet. Vroeger was een diagnose in de neonatale fase uitzonderlijk.

Uiterlijke kenmerken

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



Lipodystrofie bij PMM2-CDG

Gastro-intestinaal systeem

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

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

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

Endocrinologisch systeem

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

(subklinische) Hypothyreoïdie is vaak voorkomend bij CDG. Onderzoek wijst uit dat de betrouwbaarheid van deze metingen bij deze patiëntgroep verminderd is. In de meerderheid van de gevallen is de hypothyreoïdie klinisch niet relevant.

Ook groeihormoon stoornissen en hyperinsulinemie worden gezien.

Lever en nierproblemen

Met name in de eerste levensjaren worden verhoogde transaminases gezien, zonder klinische consequenties. Deze normaliseren rond de leeftijd van drie tot vijf jaar. Daarna wordt soms nog een passagère stijging gezien bij ziekte. Er is een verhoogde kans op hepatomegalie, hepatische fibrose en steatose. Er is vaak een synthesefunctiestoornis van albumine en stollingsfactoren, als gevolg van het glycosyleringsdefect.

Bij de nieren kunnen een renomegalie, verhoogde echogeniciteit (m.n. van de cortex) en (micro)cysten worden gezien, met over het algemeen een normale nierfunctie. Nefrotisch syndroom of proteinurie kunnen bijdragen aan hypoalbuminemie en oedeemvorming. Soms wordt een renale tubulopathie of renale tubulus acidose gezien. Deze kunnen bijdragen aan failure to thrive.

Hematologisch systeem

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

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

Anemieën komen in verschillende mate van ernst voor.

Skeletstelsel

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

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

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

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

Cardiovasculair systeem

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

Cardiomyopathieën worden gezien, zowel early als late onset.

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

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

Immunologisch systeem

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

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

Neurologisch systeem

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

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

Oogafwijkingen

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

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



strabismus

Betrokken zorgverleners.

Zoals hierboven beschreven is CDG een multi-orgaan ziekte met vele gezichten en gradaties. Het is derhalve niet verwonderlijk dat er ook vele zorgprofessionals betrokken zijn. Hieronder een overzicht met enkele adviezen daarbij.

Het is de aanbeveling om alle CDG-patiënten met enige regelmaat bij het expertisecentrum 'Defecten in de glycosylering' te presenteren ([Defecten in de Glycosylering - Radboudumc](#)). Tenminste bij diagnose en daarna qua frequentie afhankelijk van de problematiek maar ook tenminste elke 3 jaar. Het expertisecentrum kan zodoende overzicht houden over de patiëntengroep in het geheel, maar draagt ook zorg voor het individuele beloop, kan patiënten informeren over nieuwe inzichten en kan wijzen op eventuele (wetenschappelijke) onderzoeken. Het expertisecentrum is een onderdeel van het Radboud UMC en bestaat uit specialisten van het Amalia kinderziekenhuis, Neurologie, Interne Geneeskunde, Genetica, en Revalidatiegeneeskunde. Het zal van woonplaats van de patiënt afhangen of de internist of kinderarts de behandelend specialist is, of dat er ook een lokale internist of kinderarts betrokken is.

Vanuit het expertisecentrum wordt graag samengewerkt met een coördinerende arts VG voor patiënten die aan een instelling verbonden zijn. Zo kan een arts VG met het expertisecentrum afspraken maken over welke controles eventueel lokaal gedaan kunnen worden. Dit kan veel schelen in de belasting voor de patiënten.

Ook andere medisch specialisten kunnen betrokken zijn. Als patiënten bijvoorbeeld bekend zijn met bijvoorbeeld oogafwijkingen, dan is het de aanbeveling hier lokaal een oogarts voor te vinden die bekend is met de doelgroep en syndromale problematiek. Dit geldt uiteraard ook voor andere problemen en medisch specialisten. Ook hierin kan de arts VG een coördinerende rol vervullen.

Als laatste kunnen tevens ook nog vele paramedici betrokken zijn, al naar gelang de problematiek van de individuele patiënt.

Preventieve onderzoeken: wat is er nodig?

De behandelend internist of kinderarts is in principe verantwoordelijk voor de meeste preventieve onderzoeken. In overleg kan de arts VG in de betrokken instelling hier wel een deel van overnemen. Denk bijvoorbeeld aan gehoorscreening, visusscreening en periodieke bloedonderzoeken. Gezien de vele soorten CDG is er niet 1 richtlijn die voldoet voor alle patiënten. Voor CDG-PMM2 bestaat sinds enkele jaren wel een internationale richtlijn. Deze kan worden gebruikt als 'geraamte' voor alle CDG patiënten, maar is vanzelfsprekend niet volledig voor alle typen CDG. Adviezen en aanvullingen op bovengenoemde richtlijn voor andere typen CDG kunnen door het expertisecentrum worden gegeven.

De richtlijn geeft adviezen voor aanvullend onderzoek bij diagnose, over de frequentie bij eventuele (bekende) problemen en geeft ook adviezen voor (de frequente van) preventieve screenings. Het advies vanuit deze richtlijn is met name om voor deze laatste preventieve screenings per individu de overweging te maken qua te verwachten winst en belasting voor de patiënt. Zowel het expertisecentrum als de arts VG kunnen hier een prominente rol in vervullen.

Vanuit deze richtlijn is zeker wel het advies om bij elke nieuwe diagnose breed aanvullend onderzoek in te zetten, gericht op het opsporen van eventuele andere problemen, en/of om een 'nulmeting' te hebben. Zie hiervoor de tabel, overgenomen uit de internationale richtlijn. Gezien dit slechts een 'geraamte' betreft, achten wij het niet zinvol de verschillende onderdelen apart te bespreken.

TABLE 1 Suggested surveillance for PMM2-CDG patients

Systems	At diagnosis, if not previously obtained	At follow up 1-2 years interval and as needed	As needed depends on the symptoms
Neurology			
Developmental and cognitive assessment	✓	✓	✓
Electroencephalogram			✓
Brain MRI	✓		✓
Audiology	✓		✓
Endocrine			
Height	✓	✓	
Calcium, magnesium and phosphate	✓	✓	
Gonadotropins	✓	✓	✓
Glucose	✓		
Insulin and other labs in case of hypoglycemia ^a	✓		✓
Thyroid function	✓	✓	✓
Cardiology			
Echocardiogram	✓		✓
Electrocardiogram	✓		✓
Holter			✓
Cardiac MRI			✓
Gastroenterology			
Growth and anthropometric parameters	✓	✓	
Swallowing evaluation			✓
Transaminases	✓	✓	✓
Hematology			
Complete blood counts and differential	✓	✓	✓
Coagulation factors	✓	✓	✓
Renal			
Creatinine	✓	✓	✓
Protein	✓		✓
Immunology			
Ophthalmology			
Exam	✓	✓	✓
Electroretinogram			✓
Skeletal			
Psychiatric evaluation			

Richtlijnen:

- Altassan R, Péanne R, Jaeken J et al. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Jan;42(1):5-28. doi: 10.1002/jimd.12024. Erratum in: *J Inherit Metab Dis.* 2019 May;42(3):577. PMID: 30740725.
- Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC et al. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): Diagnosis, follow-up, and management. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):148-163. doi: 10.1002/jimd.12286. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32681750.

- Čechová A, Altassan R, Borgel D et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Jul;43(4):671-693. doi: 10.1002/jimd.12241. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32266963.

Nuttige sites:

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

Referenties:

Banderali G, Salvatici E, Rovelli V, Jaeken J. PMM2-CDG and nephrotic syndrome: A case report. *Clin Case Rep.* 2022 Feb 10;10(2):e05347.

Brasil, Sandra et al. "CDG Therapies: From Bench to Bedside." *International journal of molecular sciences* vol. 19,5 1304. 27 Apr. 2018,

Chang IJ et al. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med* 6(24):477,2018.

Freeze, H.H., Jaeken, J. and Matthijs, G. (2022), CDG or not CDG. *J Inherit Metab Dis*, 45: 383-385.

Freeze H et al.; Solving Glycosylation Disorders: Fundamental Approaches Reveal Complicated Pathways, *Am J Hum Genet.* 2014 feb 94(2); 161-175

Funke S et al., Perinatal and Early infantile Symptoms in Congenital Disorders of Glycosylation, *American Journal of Medical Genetic*, 2013.

Jaeken *et al.* *Pediatric Research* (1980)

Jaeken, van Eijk et al. *Clinica Chimica Acta* (1984)

Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol* 2012;11(5):453-66.

Klaver EJ, Dukes-Rimsky L, Kumar B, et al. Protease-dependent defects in N-cadherin processing drive PMM2-CDG pathogenesis. *JCI Insight.* 2021;6(24):e153474. Published 2021 Dec 22.

Serrano M. Stroke-Like Episodes in PMM2-CDG: When the Lack of Other Evidence Is the Only Evidence. *Front Pediatr.* 2021;9:717864. Published 2021 Oct 11.

Sosicka, P., Ng, B. G., & Freeze, H. H. (2021). Chemical Therapies for Congenital Disorders of Glycosylation. *ACS chemical biology*, 10.1021/acscchembio.1c00601. Advance online publication.

Stibler and Jaeken. *Arch Disease in Childhood* (1990)x

Presentatie en samenvatting door Cecile van der Laan (aios VG), Jona Mijalkovic (anios klinische genetica) en David Vroege (aios VG); mei 2022

Tiway H, Hecht LE, Brucker WJ, Berry GT, Rodig NM. The development of end stage renal disease in two patients with PMM2-CDG. *JIMD Rep.* 2022 Jan 10;63(2):131-136.

Vaes et al. Genotype-Phenotype Correlations in PMM2-CDG. *Genes (Basel)*, 12(11):1658,2021

Verheijen J, Tahata S, Kozicz T, Witters P, Morava E. Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) involving N-linked glycosylation: an update. *Genet Med.* 2020 Feb;22(2):268-279

Vuralli D, Yildiz Y, Ozon A, Dursun A, Gonc N, Tokatlı A, Sivri HS, Alikasifoglu A. Hyperinsulinism may be Underreported in Hypoglycemic Patients with Phosphomannomutase 2 Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022 Mar 21.

Witters P, Andersson H, Jaeken J, et al. D-galactose supplementation in individuals with PMM2-CDG: results of a multicenter, open label, prospective pilot clinical trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):138