

Defecto congénito de glucosilación tipo Ib. Experiencia en el tratamiento con manosa

E. Martín Hernández^a, A.I. Vega Pajares^b, B. Pérez González^b, M.J. Ecay Crespo^b, F. Leal Pérez^b, J. Manzanares López-Manzanares^c, M. Ugarte Pérez^b y C. Pérez-Cerdá Silvestre^b

^aServicio de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ^bCentro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. CBM-SO. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid. ^cServicio de Gastroenterología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Los defectos congénitos de la glucosilación (CDG, por sus siglas en inglés) son enfermedades genéticas, en general multisistémicas, de herencia autosómica recesiva. Son causadas por defectos que afectan al ensamblaje, la transferencia o el procesamiento de los oligosacáridos de las proteínas u otros glucoconjugados. El CDG tipo Ib está causado por la deficiencia de la enzima citosólica fosfomanosa isomerasa (PMI), codificada por el gen *MPI*, que cataliza la interconversión de fructosa-6-P y manosa-6-P. Los síntomas son, fundamentalmente, gastrointestinales y hepáticos, y a diferencia de la mayoría de los pacientes con otros tipos de defectos congénitos de la glucosilación, no existe afectación neurológica. El tratamiento con manosa es muy eficaz.

Describimos el primer caso de un paciente con CDG-Ib diagnosticado en España. La enfermedad se inició clínicamente a los 6 meses con hipoglucemia, fallo de medro e hipertransaminasemia; posteriormente el paciente desarrolló una enteropatía con atrofia vellositaria subtotal detectada en la biopsia.

El paciente presentaba un porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos en el suero del 42%, un patrón tipo 1 en el isoelectroenfoque de la transferrina sérica, una actividad PMI en fibroblastos del 16% y las mutaciones R219Q y R56fs en el gen *MPI*. El tratamiento con manosa a dosis de 1 g/kg/día en 5 dosis resultó muy eficaz, y se normalizaron tanto los parámetros clínicos como los bioquímicos.

El defecto congénito de la glucosilación Ib debería incluirse en el diagnóstico diferencial de hipoglucemias, hepatopatías, enteropatías y situaciones de hipercoagulabilidad, en ausencia de otras etiologías más comunes y, sobre todo, si se asocian varios de estos síntomas.

Palabras clave:

Error innato del metabolismo. Defectos congénitos de glucosilación. Defecto congénito de la glucosilación Ib. Fosfomanosa isomerasa. Manosa.

CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION TYPE 1B. EXPERIENCE WITH MANNANOSE TREATMENT

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are recessively inherited multisystemic disorders resulting from several genetic defects affecting the assembly, transfer or processing of oligosaccharides onto proteins and other glycoconjugates. CDG type Ib is due to a deficiency of phosphomannose isomerase (PMI) encoded by the *MPI* gene. PMI catalyzes the interconversion of fructose-6-P and mannose-6-P. The clinical phenotype is characterized by gastro-intestinal and hepatic symptoms. In contrast to most CDG patients, there is no neurological affection. It's a mannose treatable disorder.

We report the first recognised case of CDG Ib in Spain. He presented at 6 months with hypoglycaemia, failure to thrive and hypertransaminasaemia. He subsequently developed an enteropathy with subtotal villous atrophy on biopsy.

The %CDT was very high and he presented with a type 1 pattern in transferrin isoelectric focusing. PMI activity in fibroblasts was very deficient. Mutations in *MPI* gene at R219Q and R56fs were found. Clinical and biochemical parameters normalised after treatment with mannose 1 g/kg/day in 5 doses.

CDG Ib should be considered in patients with hypoglycaemia, liver disease, enteropathy and hypercoagulability,

Correspondencia: Dra. Celia Pérez-Cerdá.
Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares.
Facultad de Ciencias. Módulo C-X. 2.ª planta.
Universidad Autónoma de Madrid. 28049 Madrid. España.
Correo electrónico: cpcerda@cbm.uam.es

Recibido en diciembre de 2007.

Aceptado para su publicación en julio de 2008.

in the absence of other common causes, and particularly if some of them are combined.

Key words:

Inborn errors of metabolism. Congenital disorders of glycosylation. CDG Ib. Phosphomannose isomerase. Mannose.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos de la glucosilación (CDG, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias multisistémicas, descritas por primera vez por Jaeken et al en 1980¹. Alrededor de la mitad de las proteínas del organismo están glucosiladas y éstas se clasifican, según el tipo de unión del oligosacárido (glucano) al péptido, en *N*-glucoproteínas, cuando el glucano se une al nitrógeno del grupo amino del aminoácido asparagina, *O*-glucoproteínas, si la unión es a través del oxígeno del grupo hidroxilo de los aminoácidos treonina o serina y *C*-glucoproteínas, si la unión es a través del carbono del grupo carboxilo del triptófano. Los defectos en la *N*-glucosilación pueden deberse a un trastorno en el ensamblaje, la transferencia o en el procesamiento del oligosacárido de la proteína²⁻⁴. La anomalía bioquímica común a todos ellos es la hipoglucosilación de las proteínas séricas y el método de identificación es el análisis de la transferrina por isoelectroenfoque (IEF). En la actualidad se han descrito 22 defectos genéticos diferentes, cinco de ellos afectan también a la *O*-glucosilación^{5,6}, que se clasifican inicialmente en tipos I y II, según el patrón del IEF de la transferrina. El patrón tipo 1 se caracteriza por la elevación de las bandas correspondientes a las isoformas disialo y asialo-transferrina, junto con una disminución más o menos importante de la isoforma tetrasialilada de la transferrina, lo que indica una pérdida de glucanos completa, típica de los pacientes DCG-I, es decir, de los que presentan defectos en el ensamblaje del oligosacárido unido al dolicol-fosfato. El patrón tipo 2 es aquel en el que, además, pueden encontrarse aumentadas las bandas correspondientes a las isoformas trisialo y monosialo-transferrina, lo cual indica la existencia de glucanos estructuralmente anómalos, patrón que suele aparecer en los pacientes con CDG-II con defectos en el procesamiento del glucano unido a la proteína⁷.

En la mayoría de los casos el cuadro clínico es multisistémico, y predominan las manifestaciones neurológicas (retraso psicomotor, hipoplasia cerebelosa, retinitis pigmentaria, polineuropatía) y la coagulopatía (trombosis, hemorragias, accidentes cerebrovasculares). También son frecuentes las alteraciones gastroenterohepáticas, hormonales y cardíacas y, en ocasiones, se asocia un cuadro dismórfico⁸.

El CDG tipo Ib (CDG-Ib; MIM 602579) fue descrito por primera vez en 1998⁹⁻¹¹ y está causado por el déficit de la enzima fosfomanosa isomerasa (PMI; EC 5.3.1.8), codificado por el gen *MPI* (MIM 154550)¹². Esta enzima cataliza

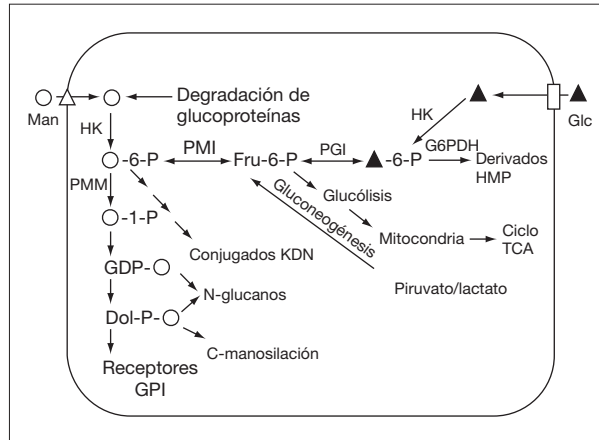


Figura 1. Ruta de la manosa en la *N*-glucosilación de proteínas.

Glc: glucosa; HK: hexocinasa; Man: manosa; PMI: fosfomanosa isomerasa; PMM: fosfomanosa mutasa.

la interconversión de fructosa-6-fosfato y manosa-6-fosfato (fig. 1) y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la reserva citoplasmática de GDP-manosa, donador de manosa en las reacciones de glucosilación.

Los pacientes con CDG-Ib se diferencian del resto de los afectados de CDG en que la presentación clásica consiste en enfermedad hepática, enteropatía, trombosis venosa e hipoglucemia, sin que se hayan descrito retraso psicomotor u otras manifestaciones neurológicas^{13,14}. A diferencia también de los otros tipos de CDG, responden muy bien al tratamiento con manosa, que se fosforilaría a manosa-6-P a través de una hexocinasa (fig. 1), obviando la vía enzimática de la PMI¹⁵. Hasta la fecha se han descrito 17 pacientes bien documentados (tabla 1).

Presentamos el primer caso de CDG-Ib diagnosticado en España a la edad de 6 meses y nuestra experiencia en el tratamiento con manosa.

PACIENTES Y MÉTODOS

Caso clínico

Varón, primer hijo de padres no consanguíneos de origen búlgaro. La madre presentó infertilidad en relación con hiperprolactinemia, por lo que recibió tratamiento con bromocriptina hasta el embarazo. La gestación, el parto y el período neonatal transcurrieron sin incidencias remarquables. El peso del recién nacido fue de 2.600 g, su talla de 47,5 cm y el perímetro craneal de 34 cm. El cuadro clínico se inicia a los 4 meses, con estancamiento en la curva ponderal (fig. 2). Había recibido lactancia materna hasta ese momento, y a los 3 meses y medio se había introducido la fruta, presentando una buena tolerancia. A los 6 meses presentó una hipoglucemia sintomática (28 mg/dl) en el curso de un cuadro infeccioso. El exa-

TABLA 1. Hallazgos clínicos de pacientes con defecto congénito de la glucosilación Ib y mutaciones identificadas en el gen *MPI*

Caso	Inicio	Manifestaciones clínicas	Nucleótido	Aminoácido	Referencia bibliográfica
1	11 meses	Enteropatía, trombosis	c.166-167insC	R56fs	10
			c.656 G → A	R219Q	25
2a	10 meses	Vómitos recurrentes, diarrea y hepatopatía	c.457 G → A	R152Q	9
			c.457 G → A	R152Q	14
3a	2 meses	Vómitos, diarrea, fibrosis hepática	c.457 G → A	R152Q	9
			c.457 G → A	R152Q	14
4a	10 meses	Vómitos recurrentes, diarrea, fibrosis hepática	c.457 G → A	R152Q	9
			c.457 G → A	R152Q	14
5	3 meses	Diarrea, hipoglucemia, fibrosis hepática, coagulopatía. Fallece a los 4 años	c.304 C → T	S102L	11,13
			c.413 T → C	M138T	20
6	1 mes	Fibrosis hepática, retraso psicomotor leve	c.152 T → C	M51T	26
			c.152 T → C	M51T	12
7	1 año	Hipoglucemia, fibrosis hepática, diarrea	c.457 G → A	R152Q	26
			?	?	12
8	6 meses	Fallo de medro, fibrosis hepática, enteropatía, hipoglucemia	c.391 G →	D131N	27
			c.391 G → A	D131N	24
9	5 meses	Hipoglucemia, trombosis, enteropatía, fibrosis hepática	IVS4-1G → C		18
			c.1252 G → A	R418H	
10	2 meses	Hipoglucemia, enteropatía, coagulopatía, hepatopatía	c.764 A → G	Y255C	13
			c.1193 T → C	I398T	20
11	7 meses	Enteropatía, fibrosis hepática, acidosis tubular	c.656 G → A	R219Q	12
			c.748 G → A	G250S	28
12b	2,5 años	Enteropatía, fibrosis hepática, trombosis. Fallece a los 5 años	c.636 G → A	R219Q	22
			c.419 T → C	I140T	
13b	2,5 años	Enteropatía, trombosis	c.636 G → A	R219Q	22
			c.419 T → C	I140T	
14	-	Enteropatía, hipoglucemia, coagulopatía	c.884 G → A	R295H	29
			c.884 G → A	R295H	
15	15 meses	Hipoglucemia, hepatopatía, coagulopatía	c.386a → G	Y129C	30
			c.457 G → A	R152Q	
16	-		c.466 G → A	E156K	31
			c.delG281		
17	4 meses	Hipoglucemia, hepatopatía, enteropatía, coagulopatía	c.656 G → A 166-167insC	R219Q R56fs	32 Nuestro caso

men físico reveló un peso de 5.850 g (< P₃), talla de 66 cm (P₅₀), signos de desnutrición, hoyuelos en la piel de ambos hombros y hepatomegalia (5 cm del reborde costal). El desarrollo psicomotor era normal. En la analítica general destacaban GPT de 251 U/l y anemia microcítica. El estudio del metabolismo intermediario (aminoácidos, ácidos orgánicos, acilcarnitinas, lactato, piruvato y amonio) fue normal, objetivándose un porcentaje de transferrina deficiente en hidrato de carbono (%CDT) en suero muy alto (42%) y un patrón de isoformas de transferrina patológico tipo 1 (fig. 3, carril 2). Estos hallazgos sugerían la existencia de un CDG. En el estudio de coagulación se observó un descenso de proteínas S y C, antitrombina III y factor XI. Las sustancias reductoras en orina fueron negativas y el estudio del gen *Aldolasa B* fue normal. Debido a que el paciente no tenía síntomas neu-

rológicos, se sospechó un CDG tipo Ib que posteriormente se confirmó por estudios enzimáticos y genéticos. A los 7 meses de vida se inició el tratamiento con manosa a 150 mg/kg en 4 dosis, con lo que mejoró la curva de peso en los meses siguientes (fig. 2) y descendió el %CDT al 24%, aunque persistía el patrón tipo 1 de la transferrina (fig. 3, carril 3). A los 9 meses se introduce el gluten en la dieta. A los 12 meses inició una diarrea prolongada con pérdida de peso, hipoproteinemia, hipoalbuminemia y anticuerpos antigliadina IgA positivos con anticuerpos antitransglutaminasa normales. En este momento se retiró la manosa dado que incrementaba el número de deposiciones. Se realizó biopsia duodenal en la que se observó una atrofia subtotal de vellosidades intestinales. Se inició dieta sin gluten y se reintrodujo la manosa a dosis bajas, con una evolución satisfactoria res-

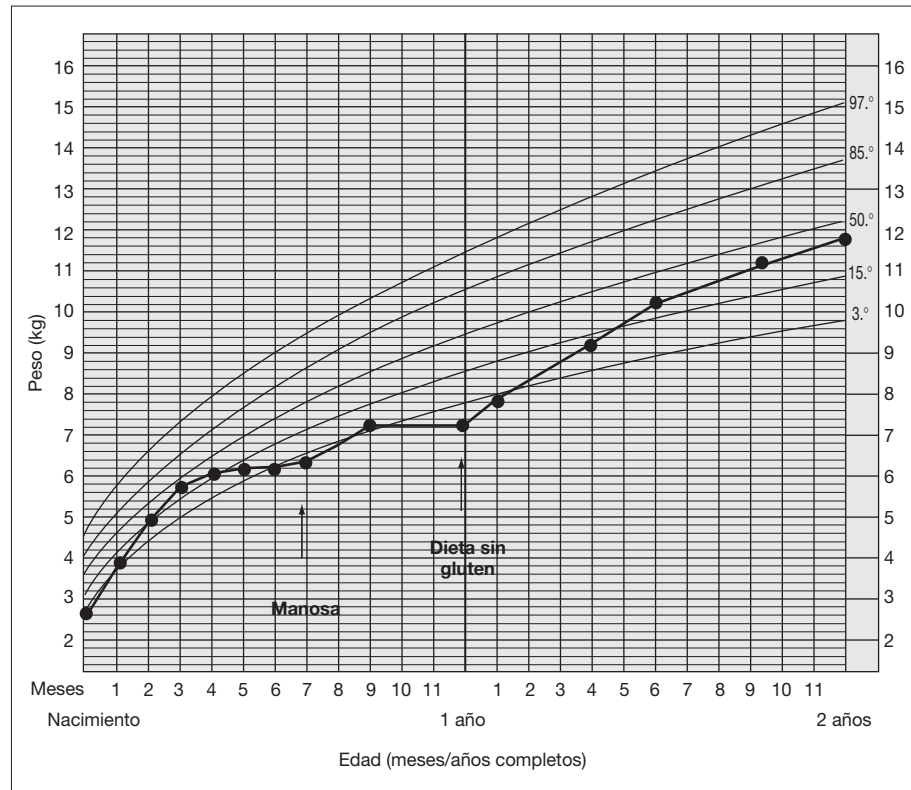


Figura 2. Curva de peso. Obsérvese la mejoría inicial con manosa, la recaída y la mejoría posterior tras dieta sin gluten.

pecto a la curva de peso (fig. 2) y diarrea, pero persistiendo un %CDT muy alto (30%), con patrón muy patológico de la transferrina (fig. 3, carril 4), y descenso de antitrombina III (AT III) e hipertransaminasemia (GPT 293 U/l). Se incrementó la manosa a dosis de 200 mg/kg en 5 dosis (1 g/kg/día) y 1 mes después la GPT descendió a 123 U/l. A los 6 meses, la GPT era de 32 U/l, el estudio de coagulación era normal y el %CDT era del 6%, con una evidente mejora del perfil de glucosilación de la transferrina (fig. 3, carril 5). El estudio de los antígenos de histocompatibilidad HLA no demostró la existencia de factores de riesgo de enfermedad celíaca. Se efectuó una segunda biopsia tras 20 meses de dieta sin gluten y en tratamiento con manosa que fue normal, así como el linfograma de la mucosa intestinal, con una proporción de linfocitos gamma/delta no compatible con enfermedad celíaca, por lo que se volvió a introducir el gluten. A los 3 años y medio, el paciente está asintomático, sigue una dieta libre y tiene un desarrollo físico y psicomotor normales.

Métodos

Determinación del porcentaje de transferrina con deficiencia en hidratos de carbono (%CDT)

El %CDT se determinó en suero mediante un inmunoanálisis turbidimétrico, utilizando el equipo %CDT TIA BIO-RAD Microtiter plate version. Este ensayo mide la

suma de las isoformas con 0, 1 o 2 residuos de ácido siálico de la transferrina en proporción a la cantidad de transferrina total sérica circulante¹⁶.

Isoelectroenfoque (IEF) de la transferrina

La muestra de suero saturada de hierro se separa en un gel de agarosa que contiene anfolinas (pH 4,6-8) en una unidad de electroforesis Multiphor II (Amersham Bioscience). Después de la transferencia a un filtro de nitrocelulosa, las isoformas de la transferrina correspondientes a los diferentes contenidos de ácido siálico se detectaron con los anticuerpos específicos antitransferrina¹⁶.

Determinación de las actividades enzimáticas fosfomanosa isomerasa (PMI) y fosfomanosa mutasa (PMM)

Las actividades enzimáticas de las enzimas citosólicas PMI y PMM se determinaron a 30 °C en fibroblastos de piel cultivados según una modificación del método de Van Schaftingen y Jaeken¹⁷.

Análisis de mutaciones del gen MPI

Para la extracción del ARN total a partir de fibroblastos de piel del paciente se utilizaron *TriPure* de Ambion y su posterior conversión en ADNc (1 µg de ARN total) se hizo con el equipo *SuperScriptIII* de Invitrogen. La extracción del ADN genómico a partir de fibroblastos se

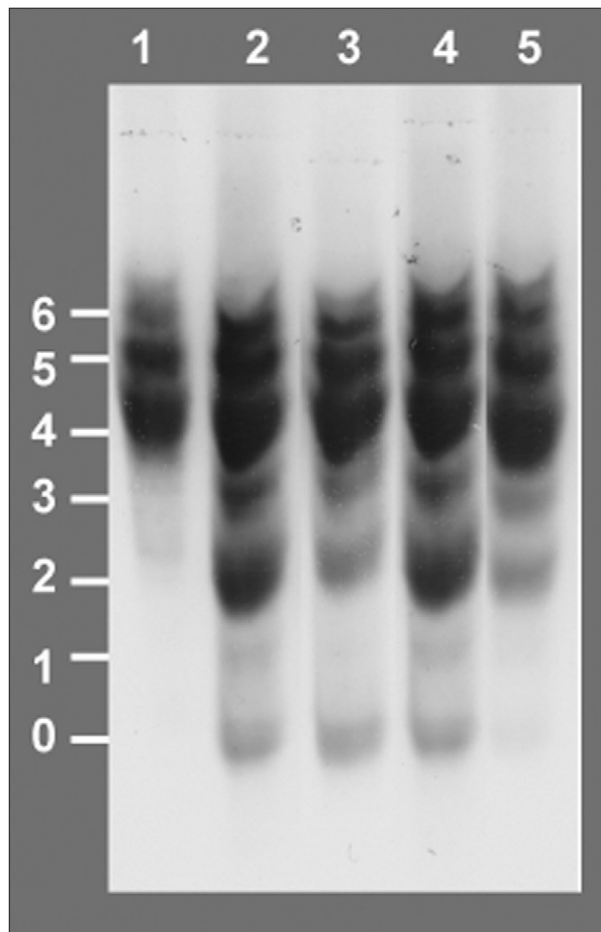


Figura 3. Isoelectroforesis de la transferrina sérica. Los números a la izquierda indican el grado de glucosilación de las diferentes isoformas de la transferrina, siendo las bandas 0, 1 y 2 las que corresponden a las formas hipoglucosiladas α -, mono y di-sialotransferrina, respectivamente. Carril 1: control. Carril 2: paciente al diagnóstico, episodio de hipoglucemia, desnutrición, hepatomegalia e hipertransaminasemia, 42% de %CDT. Carril 3: paciente en tratamiento con manosa a dosis de 150 mg/kg en 4 dosis, mejoría en la curva de peso, 24% de %CDT. Carril 4, paciente tras presentar diarrea prolongada, hipoalbuminemia, pérdida de peso y anticuerpos antitransglutadina positivos, dieta sin gluten, administración irregular de manosa, 30% de %CDT. Carril 5: paciente 6 meses después de incrementar la dosis de manosa a 1 g/kg/día en 5 dosis, curva de peso ascendente, transaminasas y estudio de coagulación normal, 6% de %CDT.

realizó mediante fenilizaciones, y de la sangre impregnada en papel de los padres mediante el equipo *Generation DNA Purification Systems* de Gentra Systems. Se diseñaron los *primers* específicos para la amplificación del ADNc y de los 7 exones del gen *MPI* basándose en la secuencia descrita en EMSEMBL. La purificación de los pro-

ductos obtenidos se realizó mediante los sistemas comerciales *SpinClean PCR Purification Kit* de Messenger of Biotechnology o *QIAEX II Gel extraction Kit* de QIAGEN. Para la separación alélica e identificación de la inserción se clonó el exón 3 del gen *MPI* en el vector de clonaje TOPO (Invitrogen). La secuenciación cíclica directa se llevó a cabo utilizando el equipo *BigDey Terminator v3.1 Cycle Sequencing* de Applied Biosystems.

RESULTADOS

A los 6 meses de vida se realizó un estudio metabólico con el fin de descartar enfermedades hereditarias causantes de hipoglucemia, evidenciándose un valor del %CDT en suero muy elevado (42%, valor control < 3%). El patrón de isoformas de la transferrina de dicho suero por isoelectroenfoque fue también muy patológico (tipo 1), y se detectó un gran aumento de las bandas correspondientes a las isoformas di- y α -sialiladas de la transferrina (fig. 3, carril 2). Estos resultados eran compatibles con un CDG tipo I, es decir, con un defecto de glucosilación que afecta al ensamblaje del oligosacárido estándar y su transferencia a la proteína. Se excluyeron causas secundarias de hipoglucosilación como galactosemia o intolerancia a la fructosa. Se determinaron en fibroblastos de piel las actividades PMM, cuya deficiencia es la causa más frecuente de un CDG y PMI, detectándose una actividad PMI deficiente ($2,1 \text{ mU/mg proteína}$; valor control = $12,8 \pm 2,7$), lo que confirmaba el diagnóstico de un CDG tipo Ib. El análisis mutacional reveló la presencia de dos mutaciones en *trans* en el ADNc del gen *MPI* (fig. 4). Ambas mutaciones se confirmaron en ADN genómico del paciente y de sus padres. En el alelo heredado de su madre se identificó la mutación c.656G > A, que da lugar al cambio del aminoácido arginina por glutamina en la posición 219 de la proteína (R219Q). La mutación heredada del padre (R56fs) consiste en una inserción de una citosina entre la posición 166 y 167 del exón 3 (166-167insC) que da lugar a un codón de parada en la posición 62 de la proteína.

DISCUSIÓN

La deficiencia de la enzima citosólica fosfomanosa isomerasa, que cataliza el primer paso en la vía de síntesis de GDP-manosa (fig. 1), causa el CDG tipo Ib. La presentación clínica es eminentemente hepática y gastroenterointestinal sin asociarse con retraso psicomotor ni con otras manifestaciones neurológicas, como ocurre en la mayoría de los CDG. Probablemente esta diferencia en las manifestaciones clínicas esté relacionada con que, al estar indemne la vía de la hexocinasa, se sintetiza alguna cantidad de GDP-manosa, donador de manosa en el citosol; por otra parte, se ha descrito que probablemente durante el embarazo la manosa materna sea suficiente para mantener las reacciones de glucosilación en el feto que permiten el desarrollo normal del sistema nervioso¹⁸.

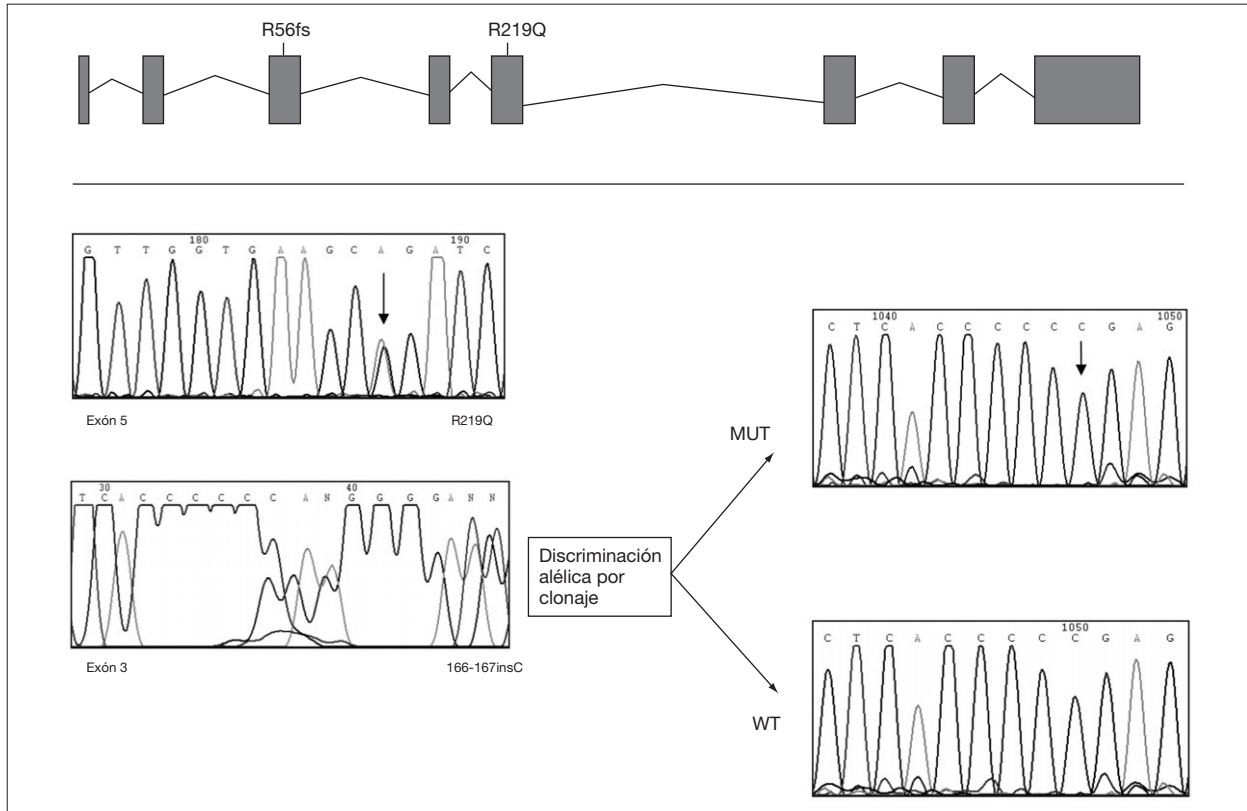


Figura 4. Gen MPI y secuencia de las mutaciones identificadas en el ADN del paciente con defecto congénito de la glucosilación Ib.

La madre del paciente presentó infertilidad en relación con hiperprolactinemia, hallazgo que no hemos encontrado referido en pacientes con CDG-Ib, pero sí en pacientes adultos con CDG tipo Ia¹⁹. También se han descrito fluctuaciones en las concentraciones de prolactina en la primera niña cuyo caso se describió¹.

El diagnóstico del paciente fue muy precoz debido a que la forma de presentación, con hipoglucemia sintomática grave, hepatopatía y retraso ponderal en un lactante de 6 meses, condujo a efectuar un estudio metabólico para descartar defectos en la betaoxidación de ácidos grasos, neoglucogénesis y glucogenosis. También se excluyó la intolerancia hereditaria a la fructosa. No se pudo hacer un estudio hormonal para comprobar si la hipoglucemia estaba en relación con hiperinsulinismo como en otros casos descritos^{13,18,20}. El gran aumento del %CDT en suero, de hasta 14 veces el valor normal y el patrón patológico de las isoformas de la transferrina orientó el diagnóstico hacia un CDG, y aunque estas alteraciones bioquímicas no permiten distinguir entre los diferentes subtipos de CDG tipo I, la ausencia de signos malformativos, como acumulación anómala de grasa o mamilas invertidas, o de signos neurológicos, sugería que el paciente podía tener una forma tipo Ib. El diagnóstico se confirmó demostrándose un déficit de la actividad PMI en

fibroblastos y dos mutaciones en *trans* ya descritas en el gen *MPI*¹⁰. El cambio R219Q es un cambio conservado en diferentes organismos, *C. albicans*, *C. elegans*, ratón y humano, y ha sido expresado en células COS-7, mostrando una actividad PMI prácticamente indetectable¹⁰, lo que confirma su patogenicidad. La otra mutación R56fs da lugar a un codón de parada en la posición 62 de la proteína, que presumiblemente sería inactiva.

Además de hipoglucemia, el paciente presentó desde el principio una hepatopatía que se asumió que estaba relacionada con su enfermedad de base. No se pudo efectuar biopsia hepática dados los trastornos de coagulación que presentaba. El hallazgo histológico más frecuente encontrado en estos pacientes es la fibrosis periportal^{9,11,18,21,22}, aunque también se han encontrado esteatosis^{11,20}, cirrosis²⁰, proliferación de canalículos biliares¹¹ y hallazgos similares a los complejos de Meyenburg²¹. En el estudio ultraestructural se observan inclusiones lisosomales²¹.

Las manifestaciones digestivas de los pacientes con CDG son muy frecuentes^{20,21,23}, e incluyen fallo de medro y diarrea con hipoproteinemia e hipoalbuminemia, con esteatorrea o sin ella. Se han descrito también una gran variedad de hallazgos patológicos en la biopsia intestinal, como inflamación linfoplasmocitaria del corion, linfan-

giectasias, acumulaciones intravacuolares de lípidos y atrofia vellositaria parcial. Boyer et al²⁰ señalan que estos hallazgos sugieren la existencia de varios mecanismos etiopatogénicos como inflamación, alteraciones en el transporte de lípidos o aumento de permeabilidad intestinal²⁰. Nuestro paciente presentó al año de vida una diarrea prolongada con hipoproteinemia y anticuerpos antigliadina positivos. Se observó una atrofia vellositaria subtotal y ante la duda de si se trataba de una enfermedad celíaca o de si los anticuerpos antigliadina eran la consecuencia de un aumento de la permeabilidad intestinal, se inició una dieta sin gluten con evolución satisfactoria. Posteriormente, el estudio de HLA, el linfograma de la mucosa duodenal y la ausencia de síntomas tras la reintroducción del gluten descartaron una enfermedad celíaca.

Con respecto al tratamiento con manosa, la dosis inicial de 150 mg/kg cuatro veces al día no fue lo suficientemente eficaz, ya que si bien desapareció la sintomatología, persistieron las anomalías bioquímicas y algunos meses después se manifestó la enteropatía. No obstante, no se puede afirmar que se le estuviera administrando correctamente, ya que no se monitorizaron los valores de manosa. Tras incrementar la dosis a 200 mg/kg cinco veces al día se normalizaron todos los parámetros bioquímicos a los 6 meses de tratamiento. La dosis y el esquema de administración recomendados en la actualidad son de 150-200 mg/kg cinco veces al día^{24,25}.

El pronóstico a largo plazo con tratamiento o sin él no se conoce bien todavía, ya que es una entidad recientemente caracterizada. El único caso adulto descrito es el de una mujer de 33 años cuyo hermano había fallecido a los 5 años de vida por una hemorragia intestinal. La paciente, sin embargo, se había mantenido asintomática excepto por dos brotes de enteropatía y trombosis a los 2 y 3 años²².

Como conclusión, queremos señalar la importancia de incluir los CDG tipo Ib en el diagnóstico diferencial de los cuadros de diarrea crónica, fallo de medro, hepatopatía, hipoglucemia y situaciones de hipercoagulabilidad, en ausencia de otras causas más comunes que los justifiquen y sobre todo si se asocian varios de estos síntomas. Por último, también queremos señalar la utilidad de la medida del %CDT en suero como marcador bioquímico para el diagnóstico y seguimiento de los CDG.

Financiación

El trabajo ha sido financiado por el proyecto P1040791 del Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto Carlos III) y el proyecto del Sexto Programa Marco de la Unión Europea Euroglycanet: LSHM-CT2005-512131.

Agradecimientos

La ayuda institucional de la Fundación Ramón Areces al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx P, Casaer L, Snoeck L, Corbeel E, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and LH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein; a new syndrome? *Pediatr Res*. 1980;14:179-82.
2. Pérez-Cerda C, Ugarte M. Congenital disorders of glycosylation. Their diagnosis and treatment. *Rev Neurol*. 2006;43 Suppl 1:S145-56.
3. Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: A booming chapter of pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:434-9.
4. Vilaseca MA, Artuch R, Briones P. Congenital disorders of glycosylation: State of the art and Spanish experience. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:707-16.
5. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: A rapidly expanding disease family. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2007;8:261-78.
6. Jaeken J, Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:129-51.
7. Jaeken J, Carchon H, Stibler H. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: Pre-Golgi and Golgi disorders? *Glycobiology*. 1993;3:423-8.
8. Grunewald S, Matthijs G, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: A review. *Pediatr Res*. 2002;52:618-24.
9. De Koning TJ, Dorland L, Van Diggelen OP, Boonman AM, De Jong GJ, Van Noort WL, et al. A novel disorder of N-glycosylation due to phosphomannose isomerase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;245:38-42.
10. Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest*. 1998;101:1414-20.
11. Jaeken J, Matthijs G, Saudubray JM, Dionisi-Vici C, Bertini E, De Lonlay P, et al. Phosphomannose isomerase deficiency: A carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with hepatic-intestinal presentation. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1535-9.
12. Schollen E, Dorland L, De Koning TJ, Van Diggelen OP, Huijman JG, Marquardt T, et al. Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type Ib (CDG-Ib). *Hum Mutat*. 2000;16:247-52.
13. De Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S, Beaune G, Castelnau P, Kretz M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr*. 1999;135:379-83.
14. De Koning TJ, Nikkels PG, Dorland L, Bekhof J, De Schrijver JE, Van Hattum J, et al. Congenital hepatic fibrosis in 3 siblings with phosphomannose isomerase deficiency. *Virchows Arch*. 2000;437:101-5.
15. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose enters mammalian cells using a specific transporter that is insensitive to glucose. *J Biol Chem*. 1996;271:9417-21.
16. Pérez-Cerdá C, Quelhas D, Vega AI, Ecay MJ, Vilarinho L, Ugarte M. Screening using serum percentage of carbohydrate-deficient transferrin for congenital disorders of glycosylation in children with suspected metabolic disease. *Clin Chem*. 2008;54:93-100.
17. Van Schaftingen E, Jaeken J. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett*. 1995;377:318-20.

18. Babovic-Vuksanovic D, Patterson MC, Schwenk WF, O'Brien JF, Vockley J, Freeze HH, et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr*. 1999;135:775-81.
19. De Zegher F, Jaeken J. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 from birth through adolescence. *Pediatr Res*. 1995;37:395-401.
20. Boyer M, de Lonlay P, Seta N, Besnard M, Pelatan C, Ogier H, et al. Failure to thrive and intestinal diseases in congenital disorders of glycosylation. *Arch Pediatr*. 2003;10:590-5.
21. Damen G, De Klerk H, Huijmans J, Den Hollander J, Sinaasappel M. Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:282-7.
22. Westphal V, Kjaergaard S, Davis JA, Peterson SM, Skovby F, Freeze HH. Genetic and metabolic analysis of the first adult with congenital disorder of glycosylation type Ib: Long-term outcome and effects of mannose supplementation. *Mol Genet Metab*. 2001;73:77-85.
23. Kristiansson B, Borulf S, Conradi N, Erlanson-Albertsson C, Ryd W, Stibler H. Intestinal, pancreatic and hepatic involvement in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:23-9.
24. Hendriksz CJ, McClean P, Henderson MJ, Keir DG, Worthington VC, Imtiaz F, et al. Successful treatment of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1b with oral mannose. *Arch Dis Child*. 2001;85:339-40.
25. Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K, Bertele-Harms RM, Weidinger S, Reiter K. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr*. 2002;91: 1065-72.
26. Van Diggelen OP, Maat-Kievit JA, De Klerk JVC, Boonman AMC, Van Moort WL, Bouquet J, et al. Two more Dutch cases of CDG syndrome Ib phosphomannose isomerase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1998;21 Suppl 2:97.
27. Hendriksz CJ, McClean P, Henderson MJ, Keir DG, Worthington VC, Imtiaz F, et al. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type Ib, diagnosis and response to therapy. *J Inher Metab Dis*. 1999;22:52.
28. Adamowicz M, Matthijs G, Van Schaftingen E, Jaeken J, Rokicki D, Pronicki M, et al. New case of phosphomannose isomerase deficiency (CDG Ib). *J Inher Metab Dis*. 2000;23 Suppl 1: 184.
29. Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, De Lonlay P, Barnier A, Mitchell G, Pelletier V, et al. Protein losing enteropathy-hepatic fibrosis syndrome in Saguenay-Lac St-Jean, Quebec is a congenital disorder of glycosylation type Ib. *J Med Genet*. 2002;39: 849-51.
30. Penel-Capelle D, Dobbelaere D, Jaeken J, Klein A, Cartigny M, Weill J. Congenital disorder of glycosylation Ib (CDG-Ib) without gastrointestinal symptoms. *J Inher Metab Dis*. 2003; 26:83-5.
31. Vuillaumier-Barrot S. Molecular diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005;63:135-43.
32. Vega AI, Martín-Hernández E, Pérez B, Ecay MJ, Leal F, Palmeiro G, et al. Diagnosis and follow up of a patient with congenital disorder of glycosylation type Ib (CDG-Ib). *J Inher Metab Dis*. 2007;30 Suppl 1:66.