

## Nueva variante en el gen ALG13 responsable del trastorno congénito de la glicosilación tipo Is en un paciente masculino

### New variant in the ALG13 gene responsible for the congenital disorder of Is-type glycosylation in a male patient

Diana Ramírez-Montaño<sup>a</sup>, Estephania Candelo<sup>a,c</sup>, Harry Pachajoa<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Centro de Enfermedades Raras y Anomalías Congénitas (CIACER). Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud. Cali, Colombia

<sup>b</sup>Fundación Valle del Lili, Departamento de Genética. Cali, Colombia

<sup>c</sup>Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

Recibido: 06 de octubre de 2020; Aceptado: 09 de marzo de 2021

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los defectos congénitos de la glicosilación (CDG) son un grupo de errores innatos del metabolismo de las glicoproteínas con manifestaciones multisistémicas heterogéneas. Se han reportado más de 100 tipos diferentes de CDG.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Primer paciente reportado en Colombia con CDG-Is sin epilepsia, los hallazgos amplían el espectro fenotípico de CDG-Is conocido hasta el momento y soportan que los trastornos de la N-glicosilación pueden presentarse con estudios bioquímicos normales.

#### Resumen

Los defectos congénitos de la glicosilación (CDG) son un grupo de errores innatos del metabolismo de las glicoproteínas con manifestaciones multisistémicas heterogéneas. Se han reportado más de 100 tipos diferentes de CDG. La forma que involucra el gen de la glicosilación ligada a asparagina (ALG13) comunmente ligada a X, es una enfermedad infrecuente. **Objetivo:** Describir las manifestaciones clínicas de un paciente con CDG relacionado con ALG13 y compararlo con los casos reportados previamente. **Caso Clínico:** paciente varón de 11 años de edad, hijo de padres consanguíneos, con antecedentes de hipotonía, retardo del desarrollo psicomotor severo, déficit cognitivo y problemas de alimentación desde los 5 meses de vida. Presentaba además microcefalia, cardiopatía congénita (ductus arterioso persistente e insuficiencia mitral) sin trastorno convulsivo ni compromiso de la coagulación. Se realizaron estudios metabólicos los cuales no fueron concluyentes, incluyendo estudios de N-glicosilación en plasma normales, por lo que se decidió realizar secuenciación de Exoma completo que identificó una variante no reportada anteriormente en el gen *ALG13*: c.428C > T (p.P143L) en hemigiosis, confirmada por secuenciación Sanger, la madre fue portadora de la misma variante. **Conclusión:** Se presenta el primer paciente reportado en Colombia con CDG-Is sin epilepsia, los hallazgos amplían el espectro fenotípico de CDG-Is conocido hasta el momento y soportan

#### Palabras clave:

Trastornos Congénitos de Glicosilación; Errores Innatos del Metabolismo; Enfermedades Genéticas Ligadas al Cromosoma X; Trastornos de la Deglución; Secuenciación de Exoma Completo

Correspondencia:  
Diana Alexandra Ramírez Montaño  
daramirez@icesi.edu.co

que los trastornos de la N-glicosilación pueden presentarse con estudios bioquímicos normales. Sin embargo, se necesitan estudios funcionales para demostrar estos hallazgos. La secuenciación de exoma es una tecnología costo-efectiva que permite la identificación de mutaciones responsables de los fenotipos en enfermedades con gran heterogeneidad genotípica y fenotípica.

## Abstract

Congenital disorders of glycosylation (CDGs) are a group of inborn errors of glycan metabolism with multi-systemic manifestations. More than 100 different types of CDGs have been reported. The form involving the asparagine-linked glycosylation 13 (*ALG13*) gene is an uncommon X-linked form of these pathologies. **Objective:** To describe the clinical features in one patient with ALG13-CDG and to compare them with previously reported cases. **Clinical Case:** A 11-years-old boy, child of consanguineous parents, with hypotonia, severe developmental delay, intellectual disability, feeding difficulties, congenital heart disease (patent ductus arteriosus and mitral regurgitation), without epilepsy or coagulation disorders. The metabolic screening showed unclear results, including N-glycosylation studies in plasma that were normal. Therefore, whole-exome sequencing (WES) was performed which identified a previously unreported variant in the *ALG13* gene: c.428C > T (p.P143L) in hemizygous state; confirmed by Sanger sequencing. His mother was a carrier of the same variant. **Conclusion:** This is the first report of a Colombian patient with ALG13-CDG without epilepsy. The findings in this patient broaden the phenotypic spectrum of ALG13-CDG known to date and support that N-glycosylation disorders may be present in normal biochemical analysis. WES has become a cost-effective technique that allows the identification of disease-causing mutations in diseases with a broad phenotypic and genotypic spectrum.

## Keywords:

Congenital Disorders of Glycosylation; Inborn Errors of Metabolism; X-Linked Genetic Disease; Swallowing Disorders; Whole Exome Sequencing

## Introducción

Los trastornos congénitos de la glicosilación (CDGs) son un grupo de errores innatos del metabolismo causados por alteraciones la síntesis de las glicoproteínas, que conducen a la hipoglicosilación primaria de proteínas<sup>1</sup>. Se han reportado más de 100 genes asociados a trastornos de la glicosilación de las proteínas<sup>1-3</sup>. Estos defectos celulares se encuentran distribuidos alrededor de la célula, principalmente se localizan en el retículo endoplásmico (se han reportado 45 desórdenes) y el aparato de Golgi (aproximadamente 33)<sup>1</sup>. La prevalencia de estas patologías oscila entre 1/50.000 a 1/100.000 en la población general<sup>1,2</sup>. Los CDG se clasifican según lo propuesto por Jaeken et al en 2009 y revisados en 2017: (I) defectos en la N-glicosilación de proteínas, (II) defectos en la O-glicosilación de la proteínas, (III) defectos en la glicosilación anclada a glicosfingolípidos y glicosilfosfatidilinositol y (IV) defectos en múltiples vías de glicosilación y otras vías<sup>1,3</sup>.

Los pacientes con CDG a menudo presentan un fenotipo multisistémico variable, que incluye síntomas neurológicos como retraso psicomotor, hipotonía y convulsiones<sup>4</sup>, síntomas hepáticos y renales, anormalidades endocrinas y de coagulación y dismorfismo variables<sup>2</sup>. La ausencia de una de estas características clínicas no es excluyente para el diagnóstico CDG, dado a la gran cantidad de defectos posibles en la ruta de

glicosilación y su gran variabilidad<sup>5</sup>, con un espectro fenotípico que varía desde la muerte neonatal hasta adultos sanos<sup>1</sup>.

Los CDG tipo I (CDG-I) forman un grupo creciente de enfermedades neurometabólicas causadas por deficiencias en aproximadamente 19 genes diferentes implicados en la N-glicosilación<sup>1,2,5</sup>. La mayoría de las formas de CDG-I tienen herencia autosómica recesiva, dos de estos trastornos tienen herencia ligada al cromosoma X y menor medida se presentan casos con herencia autosómica dominante. La glicosilación ligada a asparagina 13 (Asparagine-linked glycosylation 13, (ALG13-CDG) (CDG tipo Is, CDG-Is) es una forma poco frecuente ligada al X, que se informó por primera vez en 2012<sup>2</sup>. Diez reportes de pacientes han sido publicados en la literatura con variantes en el gen *ALG13*<sup>2,6-14</sup>, en estos reportes no se incluye pacientes latinoamericanos. Las características clínicas comunes de los pacientes reportados incluyen: epilepsia refractaria de inicio temprano, marcado retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual y ocasionalmente otros problemas clínicos como trastornos de alimentación y microcefalia<sup>6-14</sup>.

Aún no se comprende completamente la correlación genotipo-fenotipo en CDG-Is. Este artículo tiene como objetivo describir las manifestaciones clínicas de un paciente con CDG relacionado con *ALG13* y compararlo con los casos reportados previamente.

## Caso Clínico

Paciente masculino de 11 años de edad producto de primera gestación de madre de 23 años y padre de 29 años consanguíneos. Embarazo normal y parto eutócico a las 36 semanas, sin complicaciones, sin datos antropométricos del nacimiento. Su historia neonatal fue normal. Desde los 5 meses de edad en seguimiento por retraso del desarrollo psicomotor severo, hipotonía y trastorno de la alimentación. No había antecedentes de cuadros clínicos similares en su historia familiar.

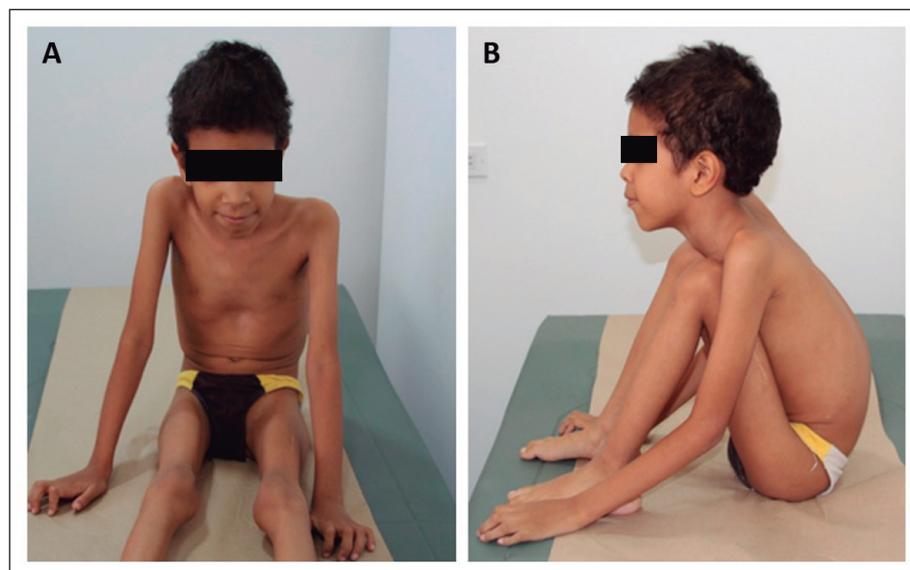
En la evaluación clínica realizada a los 4 años de edad, se describió paciente con peso bajo para la talla, peso de 14 kg (-1,78 Desviaciones Estándar, (DE)), altura de 108 cm (+0,1 DE) y perímetro cefálico de 49.5 cm (-1,4 DE) de acuerdo a los patrones de crecimiento infantil de la OMS, en el seguimiento clínico se observó una detención del crecimiento cefálico hasta documentarse la presencia de microcefalia con un perímetro cefálico de 50.5 cm (-2,4 DE) a los 10 años de edad. El fenotipo craneofacial no evidenció dismorfias ni braquicefalia (figura 1A). No se describieron organomegalias ni alteraciones en extremidades. En el examen neurológico se describió hipotonía generalizada, con mayor compromiso de cuello y tronco, incapacidad para sedestación independiente (figura 1B), hiporreflexia, debilidad muscular generalizada con hiperlordosis, e incapacidad para ejecutar órdenes simples. En el seguimiento clínico se reportó disartria, retraso en el desarrollo del lenguaje y fenotípicamente llamó la atención la escasa grasa subcutánea en toda la extensión corporal sin otros hallazgos dismórficos relevantes.

Los estudios bioquímicos complementarios fueron normales e incluyeron electroforesis de mucopolisacáridos (MPS), amonio, ácido láctico, ácido pirúvico, cromatografía de aminoácidos en plasma, ácidos orgánicos en orina, creatina fosfoquinasa (CPK), prueba enzimática para enfermedad de Pompe, ácido úrico y pruebas de función hepática y renal. La prueba bioquímica para la glicosilación de transferrina fue normal.

Se realizó biopsia muscular por sospecha de miopatía congénita la cual mostró miopatía vacuolar, con material de depósito no granular, que no semejaba glucógeno y que ocupaba parcial o totalmente el sarcolema en algunas fibras. Este resultado no orientó a enfermedades mitocondriales ni distrofia muscular. La electromiografía y el estudio de velocidades de neuroconducción de las cuatro extremidades fueron sugerentes de miopatía no inflamatoria. La Resonancia magnética (RM) cerebral mostró discreta prominencia de folias cerebelosas sin otras alteraciones en el parénquima cerebral o cerebeloso, este hallazgo no sugiere una etiología específica, pero puede relacionarse con pobre desarrollo o atrofia cerebelar.

El examen de cinevideodeglución fluoroscópica mostró alteración de la función masticatoria con disfagia leve oral y faríngea por lo cual se realizó gastrostomía endoscópica percutánea para la alimentación. La ecografía abdominal fue descrita como normal y el ecocardiograma transtorácico evidenció ductus arterioso permeable (DAP) e insuficiencia mitral. El cierre endovascular del DAP se realizó sin complicaciones a los 5 años de edad. A los 7 años se reportó reflujo gastroesofágico y vaciamiento gástrico retardado mediante Gammagrafía gástrica. Se realizó valoración por oftalmología que no reportó hallazgos patológicos.

Como parte del abordaje de diagnóstico molecular se realizó estudio de Array-CGH cuyo reporte fue normal. A la edad de 9 años, se realizó al paciente y sus



**Figura 1.** Fenotipo del paciente reportado. **A:** Perfil frontal a la edad de 4 años: rasgos faciales normales, sin microcefalia ni pectus excavatum. **B:** Postura hipotónica al sentarse.

padres una secuenciación de exoma completo (WES) (WES v.3 Baylor Genetics, Houston, TX, EE. UU.). En este estudio se identificó una variante de significado clínico incierto en el gen *ALG13* (NM\_001099922.2): c.428C > T (p. P143L) en estado hemigigótico. Este estudio incluyó la secuenciación de las regiones codificantes o exones de aproximadamente 6,000 genes clínicamente relevantes con una cobertura promedio de 100x (≈95% del pb objetivo cubierto > 20x). No se identificaron otras variantes. Esta variante no se ha reportado previamente en la literatura. El hallazgo fue confirmado por secuenciación Sanger en el paciente y su madre, quien es portadora. Las herramientas de software de predicción funcional de variantes SIFT y MutationTaster clasificaron el hallazgo como tolerable, mientras que Polyphen, FATHMM-MKL y M-CAP lo clasificaron como deletéreo (tabla 1). La variante se clasifica como variante probablemente benigna según criterios de las guías para la interpretación de variantes del ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Este resultado sugiere como posibilidades de diagnóstico CDG-Is versus Discapacidad intelectual ligada al X, pero debido a que el paciente no cursaba con un fenotipo neurológico aislado y la variedad de

síntomas asociadas a su condición clínica como la microcefalia y el trastorno de la deglución, se consideró un probable CDG.

El seguimiento del paciente continuó por parte de un equipo multidisciplinario experto en enfermedades raras liderado por genética, y el plan de tratamiento incluyó principalmente terapia integral con enfoque neurorehabilitador. Este caso clínico cuenta con la aprobación del Comité de Ética correspondiente, así como la autorización de los tutores (padres) del paciente.

## Discusión

Los pacientes con CDG tienen un fenotipo con alta variabilidad multisistémica cuyo espectro clínico incluye síntomas neurológicos como retraso del desarrollo e hipotonía muscular, reportados en el presente caso<sup>4,15,16</sup>. La glicosilación defectuosa observada en este tipo de condiciones interrumpe las vías de desarrollo y altera la estructura cerebral, lo cual puede manifestarse como atrofia cerebelosa o compromiso del tronco cerebral<sup>4</sup>. En el paciente aquí presentado se observa un hallazgo inespecífico a nivel de las folias cerebelosas

**Tabla 1. Predicción de la variante nueva reportada en *ALG13*<sup>a</sup>**

<i>Localización en DNA</i>	
Posición genómica	Chr X:110951299 (hg19)
Cambio en el codón	cCt/cTt
Posición en DNA	c.428C > T
Posición en proteína	p.Pro143Leu
Conservación GERP	Sustituciones rechazadas (RS): 2,53 <sup>b</sup>
<i>Predicción bioinformática (Variant predictor tools)</i>	
Ensembl variant effect predictor	Missense (Exon 4 de 27)
SIFT	Tolerated (Score 1)
Polyphen	Probably damaging (Score 0.8)
Mutation taster	Polymorphism (Accuracy 0.9031)
FATHMM-MKL	Damaging (Score 0.5494)
M-CAP	Deleterious (Score 0.87)
<i>Ocurrencia en bases de datos públicas</i>	
GnomAD exomes	No presente
Proyecto 1,000 Genomes	No presente
ExAC	No presente
dbSNP v.150	No presente
Clinvar	No reportada
<i>Clasificación de la variante</i>	
Guía interpretación variantes ACMG	Probablemente benigna
Criterios	1 Criterio moderado: PM2; y 2 Criterios de soporte: BP1-BP4

<sup>a</sup>Disponible en: [https://varsome.com/variant/hg19/NM\\_001099922.3\(ALG13\)%3Ac.428C%3ET](https://varsome.com/variant/hg19/NM_001099922.3(ALG13)%3Ac.428C%3ET). <sup>b</sup>Genomic Evolutionary Rate Profiling (GERP): puntuación de "sustituciones rechazadas" (Rejected Substitutions), definida como número de sustituciones esperado bajo neutralidad menos número de sustituciones "observadas" en la posición. En posiciones conservadas el puntaje esperado es cercano a 6,18. Abreviaciones: ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; dbSNP, Single-nucleotide polymorphism database (NCBI); ExAC, Exome aggregation consortium; PM, pathogenic moderate criteria; BP, Benign supporting criteria.

que podría sugerir algún grado de compromiso en la formación cerebelar y atrofia a este nivel.

Dada la variabilidad clínica y genética del CDG, el enfoque diagnóstico incluye investigación bioquímica que se realiza secuencialmente, comenzando con el análisis del patrón de glicosilación de proteínas en plasma; sin embargo, en el caso de CDG-Is, se ha informado que es normal<sup>1,6,11,13,14</sup>. Posteriormente se recomienda estudio genético, iniciando con búsqueda de variantes en genes recesivos en casos de endogamia y posteriormente secuenciación dirigida en casos de sospecha clínica específica, usando WES o secuenciación del genoma completo (WGS).

Una explicación propuesta para los resultados bioquímicos normales observados en los pacientes se basa en observaciones de la función que cumple el gen *ALG13* en eucariotas superiores, ya que el tamaño del producto proteico difiere notablemente entre la levadura *S. cerevisiae* donde codifica una proteína de peso molecular pequeño de aproximadamente 200 aminoácidos, y especies evolutivamente superiores como mamíferos en los cuales *ALG13* sufrió un evento de fusión para codificar una proteína de aproximadamente 1.100 aminoácidos con dominios adicionales altamente conservados, no solo relacionados con función glicosiltransferasa<sup>17</sup>. Esta característica podría sugerir que en eucariotas superiores la proteína ALG13 ha desarrollado funciones adicionales a su papel en el proceso de N-glicosilación o que las diferentes isoformas expresadas en humanos poseen diferentes funciones a las observadas en organismos menos evolucionados que aún son desconocidas, resolver estas cuestiones requiere de estudios funcionales que no se han realizado hasta el momento<sup>18</sup>.

El gen *ALG13* codifica una subunidad de 1.137 aminoácidos de una proteína transferasa UDP-N-acetil glucosamina bipartita que se heterodimeriza con el homólogo de glicosilación 14 unido a asparagina (asparagine-linked glycosylation 14 homologous) para formar una UDP-GlcNAc glicosiltransferasa funcional. Esta enzima cataliza la adición del segundo azúcar de los precursores de oligosacáridos altamente conservados en la vía de la N glicosilación que ocurre en el retículo endoplásmico<sup>15</sup>. La variante informada aquí se encontró en la isoforma 1 de la proteína ALG13 (NM\_001099922.2), la cual tiene función deubiquitinasa y está relacionada con múltiples modificaciones de proteínas postraduccionales (Uniprot: Q9NP73-1).

Las variantes patogénicas descritas a la fecha en el gen *ALG13* están relacionadas con una forma rara de un defecto de glicosilación congénita (ALG13-CDG o CDG-Is, MIM: #300884) cuya prevalencia se estima en 1/1.000.000 de recién nacidos vivos con herencia dominante ligada al cromosoma X y también se asocian con un fenotipo de discapacidad intelectual ligada al

cromosoma X<sup>11</sup>. Los pacientes reportados se presentan con características clínicas de encefalopatía atípica y/o discapacidad intelectual. Las variantes patogénicas reportadas que causan CDG-Is están localizadas en la región con actividad de glicosiltransferasa (aminoácidos 231-352) los cuales corresponden a residuos altamente conservados entre especies<sup>17</sup>.

En nuestro paciente, la mutación se encontró entre el final del dominio mencionado y el dominio continuo que posee función deubiquitinasa (Uniprot: Q9NP73). Mutaciones en esta localización no se han relacionado con enfermedades en humanos. Postulamos que, dada la ubicación del residuo mutado en esta zona intermedia, se presenta un fenotipo menos severo, ampliando el espectro fenotípico observado en los pacientes con variantes en *ALG13*.

Desde nuestro conocimiento, este caso es el primero en Colombia en el que se reporta un paciente con compromiso neurológico asociado al hallazgo de una nueva variante en el gen *ALG13*, la cual parece corresponder a la etiología del cuadro neurológico del paciente. La comparación de los casos reportados hasta el momento en la literatura de pacientes con variantes en este gen se encuentra en la tabla 2. Las características clínicas que parecen orientar el diagnóstico de CDG-Is en los pacientes reportados son el compromiso neurológico caracterizado por retraso en el desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual y la presencia de convulsiones que típicamente se asocian a hirsutismo. Sin embargo, el espectro fenotípico de los pacientes con variantes en este gen es amplio, y varía desde reportes de pacientes con discapacidad intelectual aislada<sup>19</sup>, o con epilepsia y conservación de la capacidad cognitiva<sup>13</sup>, a casos severos como el del paciente masculino reportado por Timal et al<sup>2</sup> fallecido durante el primer año de edad con cuadro clínico caracterizado por convulsiones refractarias, microcefalia severa y daño hepático. Una adecuada correlación genotipo-fenotipo no puede realizarse a la fecha. Las características clínicas de nuestro paciente difieren de los pacientes reportados con CDG-Is, principalmente por la ausencia de convulsiones, sin embargo, tampoco se enmarca dentro de una discapacidad mental ligada al X aislada como los pacientes reportados por Bissar-Tadmouri et al.<sup>19</sup>, ya que presenta otras características importantes como el trastorno de la deglución y la microcefalia.

El WES es una herramienta diagnóstica que permite identificar la etiología en trastornos mendelianos genotípica y fenotípicamente heterogéneos. En enfermedades neurológicas, el WES logra un rendimiento diagnóstico superior al 35%<sup>2,20,21</sup>. Por esta metodología se ha determinado la etiología de ALG13-CDG en todos los pacientes reportados<sup>2,5,7-9,11,12,14-16,19</sup> (tabla 2). La secuenciación de exoma completo no solo permite

Tabla 2. Comparación de los pacientes reportados en la literatura con variantes en ALG13.

Paciente	Género	Variante en ALG13	Herencia	Tipo de variante (Criterios ACMG)	Cuadro clínico												
					Convulsiones	Discapacidad intelectual	Retraso del desarrollo	Hipotonía	Problemas para alimentación	Cardiopatía	Hiparritmia	Maduración visual retrasada	Microcefalia	Hepatomegalia	Pérdida auditiva	Trastorno de la coagulación	
Este reporte	M	c.428C > T (p.P143L) Madre: portadora de la mutación	Materna	Probablemente benigna	x	x	X	x	x	x	x						
Galama et al 2017 <sup>11</sup>	M	c.320A > G (p.N107S)	De novo	Patogénica	x		X	x			x					x	
Gadomski et al 2017 <sup>13</sup>	M	c.1388A > G (p.E463G)	Materna	Patogénica	x			x									
Hino-Fuyuko et al 2015 <sup>12</sup>	M	c.880C > T (p.P249S)	Materna	Patogénica	x							x					
Hamici et al 2017 <sup>14</sup>	F	c.320A > G (p. N107S)	De novo	Patogénica	x		x	x			x						x
Smith-Packard et al (2015) <sup>6</sup>	F	c.320A > G (p. N107S)	De novo	Patogénica	x		x	x			x						
De Ligt (2012) <sup>7</sup>	F	c.320A > G (p. N107S)	De novo	Patogénica	x		x	x			x						x
Epi4K #1 (2013) <sup>10</sup>	F	c.320A > G (p. N107S)	De novo	Patogénica	x		x	x			x						
Epi4k #2 (2013) <sup>10</sup>	F	c.320A > G (p. N107S)	De novo	Patogénica	x		x	x			x						
Michaud et al (2014) <sup>8</sup>	F	c.320A > G (p. N107S)	De novo	Patogénica	x		x	x			x						
Timal et al (2012) <sup>2</sup>	M	c. 280A > G (p. K94E)	Materna	Patogénica	x											x	
Bissar-Tadmouri et al (2014) <sup>19</sup>	M (n = 4)	c.3221A > G (p. Y1074)	Materna	Probablemente benigna													x

la identificación de mutaciones que causan enfermedades en genes conocidos, sino que también facilita el descubrimiento de nuevos genes involucrados en enfermedades y permite una mayor comprensión de los mecanismos moleculares<sup>4</sup> al ampliar el conocimiento sobre vías moleculares, ayudando a la creación de redes de interacción proteica y permitiendo la asociación de funciones de genes con homólogos en otras especies con las características clínicas y bioquímicas que orientan los diagnósticos<sup>22</sup>.

## Conclusión

En resumen, informamos sobre un paciente colombiano con un posible CDG con una variante no reportada previamente en el gen *ALG13*, su fenotipo no evidencia las manifestaciones neurológicas típicas asociadas con esta condición, lo que puede sugerir una ampliación del espectro de fenotipos asociados con mutaciones en este gen. Sin embargo, se necesitan informes adicionales para confirmar esta observación y se necesitan estudios experimentales para demostrar esos hallazgos.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de la madre (tutora) del paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Jaeken J, Péanne R. What is new in CDG? *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(4):569-86. doi:10.1007/s10545-017-0050-6.
- Timal S, Hoischen A, Lehle L, et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2012;21(19):4151-61. doi:10.1093/hmg/dds123.
- Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, et al. CDG nomenclature: time for a change! *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(9):825-6. doi:10.1016/j.bbadis.2009.08.005.
- Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, et al. Neurological aspects of human glycosylation disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38:105-25. doi:10.1146/annurev-neuro-071714-034019.
- Lefeber DJ, Morava E, Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(4):849-52. doi: 10.1007/s10545-011-9370-0.
- Smith-Packard B, Myers SM, Williams MS. Girls with Seizures Due to the c.320A>G Variant in *ALG13* Do Not Show Abnormal Glycosylation Pattern on Standard Testing. *JIMD Rep.* 2015;22:95-98. doi:10.1007/8904\_2015\_416.
- de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BWM, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1921-9. doi:10.1056/NEJMoa1206524.
- Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet.* 2014;23(18):4846-58. doi:10.1093/hmg/ddu199
- Dimassi S, Labalme A, Ville D, et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet.* 2016;89(2):198-204. doi:10.1111/cge.12636
- Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature.* 2013;501(7466):217-21. doi:10.1038/nature12439
- Galama WH, Verhaagen-van den Akker SLJ, Lefeber DJ, et al. *ALG13*-CDG with Infantile Spasms in a Male Patient Due to a De Novo *ALG13* Gene Mutation. *JIMD Rep.* 2018;40:11-16. doi:10.1007/8904\_2017\_53
- Hino-Fukuyo N, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, et al. Genomic analysis identifies candidate pathogenic variants in 9 of 18 patients with unexplained West syndrome. *Hum Genet.* 2015;134(6):649-58. doi:10.1007/s00439-015-1553-6
- Gadomski TE, Bolton M, Alfadhel M, et al. *ALG13*-CDG in a male with seizures, normal cognitive development, and normal transferrin isoelectric focusing. *Am J Med Genet A.* 2017;173(10):2772-75. doi:10.1002/ajmg.a.38377.
- Hamici S, Bastaki F, Khalifa M. Exome sequence identified a c.320A > G *ALG13* variant in a female with infantile epileptic encephalopathy with normal glycosylation and random X inactivation: Review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2017;60(10):541-7. doi:10.1016/j.ejmg.2017.07.014.
- Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it! *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(4):853-8. doi:10.1007/s10545-011-9299-3.
- Larkin A, Imperiali B. The expanding horizons of asparagine-linked glycosylation. *Biochemistry.* 2011;50(21):4411-26. doi:10.1021/bi200346n.
- Bickel T, Lehle L, Schwarz M, et al. Biosynthesis of lipid-linked oligosaccharides in *Saccharomyces cerevisiae*: Alg13p and Alg14p form a complex required for the formation of GlcNAc(2)-PP-dolichol. *J Biol Chem.* 2005;280(41):34500-6. doi:10.1074/jbc.M506358200.
- Ng BG, Freeze HH. Perspectives on Glycosylation and Its Congenital Disorders. *Trends Genet.* 2018;34(6):466-76. doi:10.1016/j.tig.2018.03.002.
- Bissar-Tadmouri N, Donahue WL, Al-Gazali L, et al. X chromosome exome sequencing reveals a novel *ALG13*

- mutation in a nonsyndromic intellectual disability family with multiple affected male siblings. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(1):164-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36233.
20. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*. 2014;312(18):1880-7. doi: 10.1001/jama.2014.14604.
21. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med*. 2015;17(7):578-86. doi: 10.1038/gim.2014.154.
22. Baldrige D, Heeley J, Vineyard M, et al. The Exome Clinic and the role of medical genetics expertise in the interpretation of exome sequencing results. *Genet Med*. 2017;19(9):1040-8. doi: 10.1038/gim.2016.224.