


## EDITORIAL

### The CDG constellation

#### A constelação CDG

Pedro Louro<sup>1</sup> 

Since Prof. Jaak Jaeken and colleagues first described the congenital disorders of glycosylation (CDGs) in 1980, more than 140 types were identified so far.<sup>(1,2)</sup> And, while probably there are not as many CDGs as there are stars in the sky, this family of diseases has become vast and somehow difficult to grasp. Even so, their exact prevalence has yet to be established.

As Mendes *et al.* reviewed in the previous issue of this journal, CDGs are a group of genetic diseases, usually multisystem, both phenotypically and genotypically heterogeneous, and typically classified in four categories: N-glycosylation defects, O-glycosylation defects, combined glycosylation defects, and glycosphingolipid and glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor synthesis defects.<sup>(2)</sup> Most CDGs are autosomal recessive diseases, but some show an autosomal dominant or X-linked inheritance.

The multisystem manifestations of CDGs can be explained by the importance of N-glycosylation, O-glycosylation and GPI anchor biosynthesis pathways. As Mendes *et al.* explained further in their review, protein and lipid glycosylation is ubiquitous and physiologically essential.<sup>(2)</sup>

Almost all CDGs have neurological manifestations. Other features include abnormal fat distribution, connective tissue involvement, liver disease, coagulopathy, hyperinsulinemic hypoglycemia, cardiomyopathy, skeletal dysplasia, and immunodeficiency. Giving the wide phenotypic spectrum and the myriad of symptoms reported, CDG should be suspected in all patients with unexplained clinical history, namely those with multisystem manifestations.

Serum transferrin isoelectric focusing should be the first step in screening, but neither a positive test can confirm the diagnosis nor does a negative test exclude it. Still, it is an important phenotypic tool.

As stated by Mendes *et al.*, genetic testing is the most specific diagnostic test.<sup>(2)</sup> Moreover, as next-generation sequencing is

becoming widely available, diagnostic analysis is shifting from the classic “phenotype-to-genotype” to a “genotype-to-phenotype” / “reverse phenotyping” approach. Nevertheless (and this is worth mentioning), in spite of our supposedly finite genome, exome sequencing alone is continuously “spreading” variants of unknown significance, from the laboratory to the Metabolic Units and Medical Genetics services. An uphill challenge.

Fortunately, the diagnostic endeavor is increasingly paying off. For now, only a few types of CDG have a specific treatment but that is changing (although not as rapidly as we wish). Mannose-1-phosphate substrate replacement therapy is currently being investigated for PMM2-CDG treatment. Pharmacological chaperones are also a promising option. Gene therapy is probably the future (still mostly in the future). Perhaps the combination of treatments would be a potential solution (as already suggested for other inborn errors of metabolism).

A correct etiological diagnosis also allows a proper genetic counselling and disease or carrier status can be assessed in relatives at-risk. If the particular CDG is an autosomal recessive condition, the partners of carriers can also be screened for pathogenic variants in the specific gene, thus allowing the couple to know the risk of disease in their offspring. Pre-implantation genetic testing (PGT) and prenatal diagnosis are technically possible, but access may be difficult, especially to PGT.

Since long-term prognosis is difficult to predict, these CDG patients need a life-long multidisciplinary follow-up. Despite this support, morbidity and mortality are high.

It should also be noted that even access to diagnosis and treatment is commonly unequal and has several limitations. It is up to medical societies, scientists and patient groups to advocate for better knowledge and funding and for strengthening collaboration. In this aspect, awareness is key.

1. Medical Genetics Department. Centro Hospitalar Universitário de São João. 4200-319 Porto, Portugal. pjplouro@gmail.com

## REFERENCES

1. Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, Corbeel L, Eeckels R, Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta* 1984;144(2-3):245-7.
2. Mendes AR, Quelhas D, Correia J, Paiva-Coelho M, Bandeira A, Martins E. Congenital disorders of glycosylation. *Nascer e Crescer* 2022;31(1):38-54.

.....

Desde que o Prof. Jaak Jaeken e seus colegas descreveram pela primeira vez os defeitos congénitos da glicosilação (CDGs) em 1980, mais de 140 tipos foram identificados até ao momento.<sup>(1,2)</sup> E, embora provavelmente não haja tantos CDGs quanto estrelas há no céu, esta família de doenças tornou-se vasta e, de certa forma, difícil de apreender. Tanto mais que a sua prevalência exata ainda está por estabelecer.

Como Mendes *et al.* reviram na edição anterior desta revista, os CDGs são um grupo de doenças genéticas, geralmente multissistémicas, fenotípica e genotipicamente heterogéneas, e habitualmente classificadas em quatro categorias: defeitos de N-glicosilação, defeitos de O-glicosilação, defeitos combinados da glicosilação e defeitos da biossíntese dos lípidos e da âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI).<sup>(2)</sup> A maioria dos CDGs são doenças autossómicas recessivas, mas algumas apresentam hereditariedade autossómica dominante ou ligada ao cromossoma X.

As manifestações multissistémicas dos CDGs podem ser explicadas pela importância das vias de N-glicosilação, O-glicosilação e biossíntese da âncora GPI. Como Mendes *et al.* explicaram na sua revisão, a glicosilação das proteínas e lípidos é onnipresente e fisiologicamente essencial.<sup>(2)</sup>

Quase todos os CDGs têm manifestações neurológicas. Outras manifestações incluem distribuição anormal de gordura, envolvimento do tecido conjuntivo, doença hepática, coagulopatia, hipoglicemia hiperinsulinémica, cardiomiopatia, displasia esquelética e imunodeficiência. Dado o amplo espectro fenotípico e a miríade de sintomas reportados, a hipótese de CDG deve ser considerada em todos os doentes com história clínica não explicada, nomeadamente naqueles com manifestações multissistémicas.

A focagem isoelétrica da transferrina sérica deve ser o primeiro passo no rastreio, mas nem um resultado positivo confirma o diagnóstico nem um resultado negativo o exclui. Ainda assim, é uma ferramenta fenotípica importante.

Como referido por Mendes *et al.*, o estudo genético é o exame diagnóstico mais específico.<sup>(2)</sup> Aliás, à medida que a sequenciação de nova geração está cada vez mais disponível, a abordagem diagnóstica vai transitando da clássica “fenótipo-para-genótipo” para uma abordagem “genótipo-para-fenótipo” / “fenotipagem reversa”. No entanto (e vale a pena dizê-lo), apesar do nosso genoma ser

supostamente finito, a sequenciação do exoma, por si só, “espalha” continuamente variantes de significado clínico desconhecido, do laboratório às Unidades de Doenças Hereditárias do Metabolismo e aos Serviços de Genética Médica. Um enorme desafio.

Felizmente, o esforço diagnóstico parece estar a dar os seus frutos. Por enquanto, apenas alguns tipos de CDG têm um tratamento específico, mas o cenário está a mudar (embora não tão rapidamente quanto desejaríamos). A terapia de substituição de substrato de manose-1-fosfato está atualmente a ser investigada para o tratamento de PMM2-CDG. As chaperonas farmacológicas também são uma opção promissora. A terapia genética é provavelmente o futuro (mas, em larga medida, ainda está no futuro). Talvez a combinação de tratamentos seja uma potencial solução (como já sugerido para outras doenças hereditárias do metabolismo).

Um diagnóstico etiológico correto também permite um aconselhamento genético adequado e que os familiares em risco de serem doentes ou portadores possam ser testados. Se dado CDG apresentar uma hereditariedade autossómica recessiva, pode ser realizado estudo do gene específico nos companheiros dos portadores, permitindo assim ao casal conhecer o risco de doença na sua descendência. O teste genético pré-implantação (PGT) e o diagnóstico pré-natal são tecnicamente possíveis, mas o seu acesso pode ser difícil, especialmente ao PGT.

Uma vez que o prognóstico a longo prazo é difícil de prever, os pacientes com CDG irão necessitar de acompanhamento multidisciplinar ad aeternum. Apesar deste apoio, a morbilidade e a mortalidade são elevadas.

Há ainda a ressaltar que mesmo o acesso ao diagnóstico e tratamento é frequentemente desigual e apresenta várias limitações. Cabe às sociedades médicas, investigadores e grupos de doentes defender um melhor conhecimento e financiamento, assim como uma colaboração mais forte. Neste aspeto, a consciencialização é fundamental.

## Referências

1. Jaeken J, van Eijk HG, van der Heul C, Corbeel L, Eeckels R, Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. *Clin Chim Acta* 1984;144(2-3):245-7.
2. Mendes AR, Quelhas D, Correia J, Paiva-Coelho M, Bandeira A, Martins E. Congenital disorders of glycosylation. *Nascer e Crescer* 2022;31(1):38-54.