

## MANIFESTAÇÕES MULTISSISTÊMICAS E VARIANTES GENÉTICAS NA SLC35A1-CDG: UMA SÍNTESE DOS FENÓTIPOS NEUROLÓGICOS E HEMATOLÓGICOS

Multisystemic manifestations and genetic variants in SLC35A1-CDG: A synthesis of neurological and hematological phenotypes

 10.5281/ZENODO.19672712 - PUBLICADO ORIGINALMENTE EM JCSI.UFRDJ.COM

Sophya Amaral Neves Braga<sup>1</sup>, Amanda Beatriz Pinheiro Macedo<sup>1</sup>, Maria Eduarda de Lima Dacier Lobato<sup>1</sup>, Jhon Lennon Ferreira Miranda<sup>1</sup>, Carolyna Tereza Brasil Papaleo<sup>1</sup>, Fernando Augusto Rezende Souza<sup>2</sup>

**Correspondente:** sophyaamaral@gmail.com

1 Curso de Medicina, Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém, Pará, Brasil.

2 Curso de Medicina, Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém, Pará, Brasil.

### RESUMO

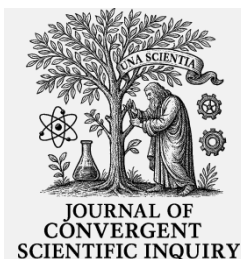
A SLC35A1-CDG é uma doença congênita de glicosilação ultrarrara causada por variantes bialélicas no gene SLC35A1, responsável pelo transporte de CMP-ácido siálico para o lúmen do Golgi. Esta revisão narrativa sintetiza o espectro clínico e molecular da doença, com ênfase nos fenótipos neurológicos e hematológicos. O conjunto de evidências indica que o comprometimento neurológico é constante, predominando encefalopatia do desenvolvimento, deficiência intelectual, epilepsia, hipotonia, ataxia e alterações cerebelares, enquanto o fenótipo hematológico é variável, destacando-se macrotrombocitopenia e diátese hemorrágica. A heterogeneidade clínica decorre de mecanismos moleculares distintos, incluindo redução do transporte, instabilidade proteica e alteração da interação com sialiltransferases. Conclui-se que a SLC35A1-CDG deve ser reconhecida como um distúrbio multissistêmico de sialilação com correlação genótipo-fenótipo ainda incompleta e forte dependência de confirmação funcional.

**Palavras-chave:** transtornos congênitos da glicosilação; SLC35A1; sialilação; encefalopatia do desenvolvimento; macrotrombocitopenia.

### ABSTRACT

SLC35A1-CDG is an ultrarare congenital disorder of glycosylation caused by biallelic variants in SLC35A1, which encodes the Golgi CMP-sialic acid transporter. This narrative review synthesizes the clinical and molecular spectrum of the disorder, with emphasis on neurological and hematological phenotypes. Available evidence shows that neurological impairment is constant, mainly presenting as developmental encephalopathy, intellectual disability, epilepsy, hypotonia, ataxia, and cerebellar abnormalities, whereas the hematological phenotype is variable, particularly macrothrombocytopenia and bleeding tendency. Clinical heterogeneity appears to result from distinct molecular mechanisms, including reduced transport activity, impaired protein stability, and altered interaction with sialyltransferases. SLC35A1-CDG should therefore be regarded as a multisystem sialylation disorder with still incomplete genotype-phenotype correlations and a major need for functional validation in diagnosis.

**Keywords:** congenital disorders of glycosylation; SLC35A1; sialylation; developmental encephalopathy; macrothrombocytopenia.



© **Acesso Aberto.** Este artigo está licenciado sob a **Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**, que permite uso, compartilhamento, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, desde que: (1) os autores originais e a fonte sejam devidamente creditados; (2) seja fornecido o link para a licença Creative Commons; e (3) seja indicado se alterações foram realizadas no material licenciado. Não é permitido compartilhar material adaptado derivado deste artigo ou de partes dele. As imagens e demais materiais de terceiros incluídos neste artigo estão cobertos pela mesma licença CC BY-NC-ND 4.0, salvo indicação contrária na linha de crédito do respectivo material. Caso o material não esteja coberto por esta licença ou o uso pretendido não seja permitido por disposição legal ou exceda o uso autorizado, a permissão deverá ser obtida diretamente junto ao titular dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, acesse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt>

## INTRODUÇÃO

As doenças congênitas de glicosilação constituem um grupo heterogêneo de erros inatos do metabolismo em que a alteração primária recai sobre a síntese, o processamento ou o tráfego intracelular de glicanos. Nesse conjunto, os defeitos dos transportadores de açúcares nucleotídeos ocupam posição conceitualmente estratégica, porque interrompem a entrega do substrato ativado ao Golgi e, por consequência, comprometem etapas terminais de modificação glicânica em múltiplas classes de glicoconjugados (Ng et al., 2024; Maszczak-Seneczko et al., 2022).

A SLC35A1-CDG decorre de variantes bialélicas no gene SLC35A1, que codifica o principal transportador de CMP-ácido siálico do citosol para o lúmen do complexo de Golgi. Como a sialilação é uma modificação terminal com impacto sobre estabilidade molecular, reconhecimento receptor-ligante, depuração celular e interação célula-célula, a perda de função do transportador não produz um defeito restrito a um tecido, mas um distúrbio sistêmico de interface entre glicobiologia, neurodesenvolvimento e homeostase hematológica (Ng et al., 2017; Wiertelak et al., 2022).

Embora a literatura sobre SLC35A1-CDG permaneça numericamente escassa, sua relevância analítica é desproporcional ao número de casos. A doença fornece um modelo raro em que a deficiência de sialilação se manifesta de modo convergente em dois eixos clínicos de alto valor discriminativo: encefalopatia do desenvolvimento e macrotrombocitopenia. Essa convergência sugere que o papel do ácido siálico não é meramente decorativo na arquitetura glicânica, mas funcionalmente determinante para maturação neural, sobrevida plaquetária e integridade multissistêmica (Mohamed et al., 2013; Ma et al., 2021).

O interesse recente pela SLC35A1-CDG aumentou por três razões. A primeira é a ampliação do espectro genético, com descrição de novas variantes e mecanismos patogênicos não equivalentes entre si. A segunda é a demonstração de que marcadores séricos clássicos de CDG podem ser normais, o que impõe limite diagnóstico importante e desloca a investigação para análises celulares e funcionais. A terceira é o reconhecimento de efeitos biológicos além da sialilação terminal, incluindo interferência com a O-manosilação da  $\alpha$ -dístroglicana e alterações de metabolismo energético e lipídico (Riemersma et al., 2015; Falkenstein et al., 2025).

Do ponto de vista clínico, a dificuldade central não é apenas reconhecer a raridade da entidade, mas compreender sua variabilidade. Nem todos os pacientes combinam, com a mesma intensidade, os eixos neurológico, hematológico e visceral. Esse desacoplamento fenotípico indica que diferentes variantes podem comprometer o sistema por vias moleculares distintas, o que enfraquece leituras simplistas baseadas apenas na presença ou ausência de sialilação residual (Szulc et al., 2021; Wiertelak et al., 2022).

Nesse contexto, o objetivo desta revisão narrativa é sintetizar criticamente as manifestações multissistêmicas e o espectro de variantes genéticas da SLC35A1-CDG, com foco nos fenótipos neurológicos e hematológicos, articulando evidências clínicas e funcionais para explicitar o nexo entre defeito molecular, biomarcadores e expressão fenotípica.

## METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa estruturada, orientada por problema clínico-molecular. O corpus analítico obtido em bases como Scielo, PubMed e Lilacs/BvS foi composto por relatos e séries de casos com confirmação genética de SLC35A1-CDG, estudos funcionais que avaliaram transporte de CMP-ácido siálico, sialilação de glicoconjugados e

interação proteína-proteína, além de revisões de enquadramento nosológico e terapêutico empregadas apenas para contextualização diagnóstica e translacional. Foram priorizados artigos originais que descrevessem pacientes, variantes, ensaios celulares e modelos mecanísticos diretamente ligados ao gene SLC35A1.

A extração dos dados foi organizada em cinco eixos: função molecular do transportador; fenótipo neurológico; fenótipo hematológico; manifestações multissistêmicas adicionais; e correlações entre variante, mecanismo funcional e apresentação clínica. Trabalhos sobre CDG em geral foram utilizados apenas quando necessários para situar nomenclatura, biomarcadores, limitações diagnósticas e perspectivas terapêuticas, sem substituir a evidência primária específica da SLC35A1-CDG. Por se tratar de revisão narrativa, não houve metanálise nem avaliação formal de risco de viés, mas foi mantido critério de primazia para estudos com demonstração funcional da variante (Martinez-Duncker et al., 2005; Mohamed et al., 2013; Ng et al., 2017; Szulc et al., 2021; Wiertelak et al., 2022; Falkenstein et al., 2025).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura disponível sustenta que a SLC35A1-CDG deve ser entendida como deficiência de sialilação do Golgi com expressão sistêmica, e não como síndrome exclusivamente neurológica ou hematológica. O ponto causal inicial é a falha de disponibilização de CMP-ácido siálico às sialiltransferases no lúmen do Golgi. Se o substrato terminal não chega ao compartimento enzimático, a sialilação de glicoproteínas, glicolipídios e outros glicoconjugados torna-se incompleta; se a sialilação terminal se torna incompleta, moléculas dependentes desse acabamento passam a perder estabilidade, reconhecimento apropriado e tempo de permanência funcional na superfície celular. A consequência clínica inevitável é multissistêmica, mas a magnitude da expressão em cada órgão depende do tipo de variante e do grau de atividade residual (Mohamed et al., 2013; Ng et al., 2017; Falkenstein et al., 2025).

No plano neurológico, o achado mais constante é uma encefalopatia do desenvolvimento de intensidade relevante. Atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual, hipotonia e epilepsia compõem o núcleo fenotípico recorrente. A ataxia emerge como sinal de alto valor sindrômico porque converge com alterações estruturais cerebelares em vários relatos, especialmente hipoplasia ou atrofia cerebelar. Essa associação não é casual: tecidos neurais de alta complexidade sináptica e de intenso tráfego vesicular tendem a ser particularmente vulneráveis a defeitos de glicosilação terminal, sobretudo quando a alteração afeta adesão celular, estabilidade de receptores e maturação de glicoproteínas de membrana. Em termos clínicos, isso explica por que o eixo "atraso do desenvolvimento + epilepsia + hipotonia + ataxia" aparece com tanta consistência entre os casos descritos (Mohamed et al., 2013; Ng et al., 2017; Falkenstein et al., 2025).

A microcefalia progressiva, quando presente, reforça a ideia de processo neuroevolutivo e não apenas defeito estático de neurodesenvolvimento. O mesmo raciocínio vale para a descrição de atrofia cerebral e cerebelar, retinopatia e neuropatia periférica em parte dos pacientes. A distribuição desses achados sugere que a deficiência de SLC35A1 compromete tanto o desenvolvimento estrutural quanto a manutenção de tecidos de alto turnover de membrana ou elevada dependência de glicosilação fina. Em outras palavras, a doença não apenas impede que o sistema nervoso se forme plenamente; em alguns casos, também reduz sua capacidade

de sustentar circuitos e estruturas já estabelecidos (Mohamed et al., 2013; Ng et al., 2017).

O fenótipo hematológico, por sua vez, é menos constante, porém altamente informativo quando presente. A macrotrombocitopenia constitui a manifestação hematológica mais característica e tem explicação mecanística mais bem estabelecida do que na maior parte dos relatos clínicos raros. A perda de sialilação de glicoproteínas plaquetárias favorece depuração hepática acelerada, enquanto a deficiência de SLC35A1 em modelos experimentais também reduz megacariocitopoiese e prejudica maturação de megacariócitos. Logo, a trombocitopenia não decorre de um único mecanismo periférico de consumo ou remoção: ela combina produção ineficiente e sobrevida abreviada. Isso torna plausível a coexistência de plaquetas grandes, contagens persistentemente baixas e tendência hemorrágica, quadro observado em pacientes humanos e corroborado em modelos animais (Kauskot et al., 2018; Ma et al., 2021).

A diátese hemorrágica observada em parte dos doentes deve ser lida como efeito funcional da plaquetopatia dessialilada, e não apenas como reflexo numérico da trombocitopenia. Em fenótipos extremos, a síndrome pode incluir neutropenia, imunodeficiência e infecções graves, como no caso inaugural molecularmente resolvido por Martinez-Duncker et al. (2005). O peso dessa observação é duplo. Primeiro, mostra que o eixo hematológico-imunológico pode anteceder o reconhecimento do componente neurológico. Segundo, demonstra que variantes com impacto funcional mais severo podem produzir apresentação mais ampla, com prejuízo hematopoiético para além da linhagem megacariocítica.

A heterogeneidade hematológica, entretanto, é tão importante quanto a presença do achado. O caso publicado por Ng et al. (2017), com encefalopatia grave por variantes compostas p.Thr156Arg e p.Glu196Lys, não apresentou o mesmo perfil hematológico exuberante. Isso impede que a ausência de macrotrombocitopenia seja usada como critério de exclusão. A inferência mais plausível é que o cérebro constitui o tecido de maior sensibilidade fenotípica mínima ao defeito de SLC35A1, enquanto o sangue periférico exige um limiar diferente de perda funcional ou sofre modulação por mecanismos compensatórios ainda não totalmente esclarecidos (Ng et al., 2017; Szulc et al., 2021).

As manifestações multissistêmicas adicionais reforçam a natureza de doença de sistema. Falha de crescimento, baixa estatura, proteinúria, dismorfias menores e eventual acometimento cardíaco expandem o espectro clínico sem alterar seu eixo central. O caso de 2025, por exemplo, acrescentou café-com-leite e apêndice pré-auricular ao fenótipo, além de falha de crescimento e baixa estatura. Esses achados não reconfiguram a doença, mas mostram que, quando o defeito incide sobre uma modificação terminal tão ubíqua quanto a sialilação, a fronteira entre “achado principal” e “achado acessório” é quantitativa, não qualitativa (Falkenstein et al., 2025).

Do ponto de vista bioquímico, a SLC35A1-CDG combina defeitos de N-glicosilação e O-glicosilação com redução de sialilação terminal. Em fibroblastos, isso se traduz em diminuição de glicanos terminados em ácido siálico e em alterações em ensaios de lectinas e perfis de N-glicanos. O dado mais clinicamente perturbador é que essa anormalidade celular nem sempre se reflete de modo confiável nos marcadores séricos clássicos. Alguns pacientes exibem padrão tipo II de transferrina ou redução de sialotransferrinas; outros, especialmente o caso mais recente, podem manter transferrina, alfa-1-antitripsina e apolipoproteína CIII séricas sem alterações relevantes. A consequência diagnóstica é

direta: em SLC35A1-CDG, marcadores séricos normais reduzem sensibilidade de triagem, mas não têm valor excludente quando o fenótipo clínico e a genética apontam para o defeito (Ng et al., 2024; Falkenstein et al., 2025).

Essa limitação laboratorial explica por que o diagnóstico robusto depende da integração de três níveis de evidência. O primeiro é o nível clínico, em que a combinação entre encefalopatia do desenvolvimento, epilepsia, hipotonia, ataxia e eventual macrotrombocitopenia deve acionar a hipótese de CDG por defeito de sialilação. O segundo é o nível molecular, em que o sequenciamento identifica variantes bialélicas em SLC35A1. O terceiro, decisivo em uma doença tão rara, é o nível funcional: análise de fibroblastos, ensaio de transporte, lectinas, perfis glicômicos e estudos de resgate em modelos celulares. Sem essa terceira camada, a interpretação de novas variantes permanece excessivamente dependente de inferência *in silico* (Ng et al., 2017; Wiertelak et al., 2022; Falkenstein et al., 2025).

A discussão genotípica mostra que diferentes variantes convergem para o mesmo eixo fisiopatológico, mas não por mecanismos idênticos. A variante p.Gln101His reduz a atividade de transporte em cerca de 50%, mantendo localização de Golgi preservada. Isso significa que o defeito não deriva de erro de tráfego subcelular, mas de perda funcional do transportador corretamente posicionado. Clinicamente, esse padrão foi associado a fenótipo neurológico marcante, com ataxia, epilepsia e deficiência intelectual, acompanhado de diátese hemorrágica e proteinúria, o que sugere que atividade residual intermediária pode ser suficiente para preservar viabilidade, mas insuficiente para impedir expressão multissistêmica (Mohamed et al., 2013).

Já as variantes p.Thr156Arg e p.Glu196Lys, descritas em heterozigose composta, parecem atuar por lógica mais complexa. O defeito funcional não se resume a menor transporte bruto de CMP-ácido siálico; há evidência de que a variante p.Glu196Lys prejudica a interação entre SLC35A1 e ST3Gal4, principal  $\alpha$ 2,3-sialiltransferase envolvida na sialilação de N-glicanos. Se o transportador perde eficiência de acoplamento funcional com a enzima usuária do substrato, a sialilação torna-se ineficiente mesmo sem colapso absoluto do transporte. Em contraste, p.Thr156Arg não compromete essa interação da mesma maneira, o que implica mecanismos intramoleculares distintos entre variantes do mesmo gene. A conclusão necessária é que “deficiência de SLC35A1” não designa um único defeito bioquímico, mas uma família de falhas moleculares convergentes (Ng et al., 2017; Wiertelak et al., 2022).

A variante p.Thr45Ala, descrita em 2025, desloca ainda mais a interpretação do campo da simples perda catalítica. Nesse caso, os dados experimentais sugerem atividade residual aproximada de 65%, atribuída não a prejuízo direto da função transportadora, mas à menor estabilidade da proteína mutante. Essa distinção importa porque muda o paradigma terapêutico potencial: variantes de instabilidade podem responder, em tese, a estratégias diferentes daquelas pensadas para variantes com perda direta do sítio funcional ou do acoplamento com sialiltransferases. Além disso, o caso mostrou que defeitos celulares significativos podem coexistir com marcadores séricos normais, ampliando tanto a heterogeneidade fenotípica quanto a heterogeneidade laboratorial da doença (Falkenstein et al., 2025).

Outro ponto decisivo para a compreensão fisiopatológica foi a demonstração de que mutações em SLC35A1 repercutem sobre a O-manosilação da  $\alpha$ -dístroglicana de modo não plenamente explicado apenas pela falta de ácido siálico. Esse achado desloca a SLC35A1-CDG do campo de um “simples

distúrbio terminal de sialilação” para a condição de defeito glicobiológico com interseção com a biologia da distroglicana. Se a  $\alpha$ -distroglicana sofre O-manosilação anormal em contexto de deficiência de SLC35A1, então parte do fenótipo neurológico pode refletir perturbação estrutural de vias de adesão e ancoragem extracelular críticas para organização tecidual do sistema nervoso e músculo. Essa hipótese ajuda a explicar por que a carga neurológica pode ser intensa mesmo em fenótipos sem hematopatia exuberante (Riemersma et al., 2015).

A literatura funcional mais recente também sugere que SLC35A1 participa de circuitos metabólicos mais amplos do que se supunha inicialmente. Alterações de O-GlcNAcilação, metabolismo energético e perfil lipídico em fibroblastos do caso de 2025 indicam que o defeito primário de tráfego de açúcar nucleotídeo produz consequências secundárias sistêmicas, talvez por remodelamento global da superfície celular, do tráfego de membranas e do balanço biossintético intracelular. Essa expansão mecanística não invalida o modelo clássico da deficiência de sialilação; ao contrário, mostra que o defeito primário gera cascatas de segunda ordem que podem modular a gravidade clínica e a variabilidade entre os pacientes (Falkenstein et al., 2025).

No estado atual da evidência, a correlação genótipo-fenótipo permanece incompleta. Há, no entanto, uma assimetria útil para a prática interpretativa. O comprometimento neurológico parece ser o desfecho mais robusto e menos dependente do tipo exato de variante, enquanto o componente hematológico parece mais sensível ao grau e à natureza da perda funcional. Isso não permite prever o fenótipo individual a partir do genótipo, mas autoriza uma heurística diagnóstica: diante de encefalopatia do desenvolvimento com ataxia e epilepsia, a presença de macrotrombocitopenia fortalece fortemente a hipótese de SLC35A1-CDG; sua ausência, porém, não a invalida (Mohamed et al., 2013; Ng et al., 2017; Kauskot et al., 2018; Falkenstein et al., 2025).

Do ponto de vista terapêutico, a evidência permanece preliminar. Não há terapia específica validada para SLC35A1-CDG, e o manejo continua predominantemente sintomático, com controle de crises, suporte nutricional, reabilitação e abordagem das complicações hematológicas conforme necessidade. Em nível experimental, a melhora de proliferação e glicosilação de fibroblastos com suplementação de GlcNAc constitui sinal translacional interessante, mas ainda insuficiente para extrapolação clínica. Em uma doença com tão poucos pacientes, o risco analítico é confundir plausibilidade mecanística com eficácia terapêutica. Portanto, o dado deve ser lido como hipótese de trabalho, não como fundamento para recomendação assistencial (Quelhas; Jaeken, 2024; Falkenstein et al., 2025).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SLC35A1-CDG é um distúrbio multissistêmico de sialilação em que o fenótipo neurológico constitui o núcleo clínico mais constante, ao passo que o hematológico, embora menos universal, oferece forte valor semiológico quando presente. A doença não pode mais ser descrita apenas como deficiência do transporte de CMP-ácido siálico em sentido estrito, porque as evidências atuais mostram repercussões sobre interação com sialiltransferases, estabilidade proteica, O-manosilação da  $\alpha$ -distroglicana e metabolismo celular mais amplo. Em consequência, a heterogeneidade clínica observada entre os poucos casos publicados parece refletir heterogeneidade mecanística real. Para a prática diagnóstica, o ponto decisivo é que marcadores séricos normais não

excluem a entidade. Para a pesquisa, a prioridade é ampliar a validação funcional de variantes e refinar a correlação entre atividade residual, tecido-alvo e gravidade clínica.

### FINANCIAMENTO

O presente estudo não recebeu auxílio financeiro específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

### DISPONIBILIDADE DE DADOS

Não foram gerados ou analisados conjuntos de dados originais neste estudo, por se tratar de uma revisão da literatura.

### APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO

Não se aplica.

### CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não se aplica.

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE FERRAMENTAS DE IA

Os autores utilizaram modelos de linguagem baseados em inteligência artificial apenas para refinar a linguagem e melhorar a clareza do texto. Todo o conteúdo foi revisado e aprovado pelos autores, que assumem total responsabilidade pela versão final do manuscrito.

RECEBIDO: 10 de janeiro de 2026

ACEITO: 01 de fevereiro de 2026

PUBLICADO ONLINE: 18 de abril de 2026

### REFERÊNCIAS

- FALKENSTEIN, Kristina et al. A novel missense variant in ultrarare SLC35A1-CDG alters cellular glycosylation, lipid, and energy metabolism without affecting CDG serum markers. *Human Mutation*, [s. l.], v. 2025, art. 6290620, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/humu/6290620>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- KAUSKOT, Alexandre et al. A mutation in the gene coding for the sialic acid transporter SLC35A1 is required for platelet life span but not proplatelet formation. *Haematologica*, Pavia, v. 103, n. 12, p. e613-e617, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198028>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- MA, Xiaolin et al. Slc35a1 deficiency causes thrombocytopenia due to impaired megakaryocytopoiesis and excessive platelet clearance in the liver. *Haematologica*, Pavia, v. 106, n. 3, p. 759-769, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.225987>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- MARTÍNEZ-DUNCKER, Ivan et al. Genetic complementation reveals a novel human congenital disorder of glycosylation of type II, due to inactivation of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Blood*, Washington, DC, v. 105, n. 7, p. 2671-2676, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3509>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- MASZCZAK-SENECZKO, Dorota et al. Delivery of nucleotide sugars to the mammalian Golgi: a very well (un)explained story. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 23, n. 15, art. 8648, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23158648>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- MOHAMED, Miski et al. Intellectual disability and bleeding diathesis due to deficient CMP-sialic acid transport. *Neurology*, Philadelphia, v. 81, n. 7, p. 681-687, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08f53>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- NG, Bobby G. et al. Clinical and biochemical footprints of congenital disorders of glycosylation: proposed nosology. *Molecular Genetics and Metabolism*, San Diego, v. 142, n. 1, art. 108476, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108476>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- NG, Bobby G. et al. Encephalopathy caused by novel mutations in the CMP-sialic acid transporter, SLC35A1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, Hoboken, v. 173, n. 11, p. 2906-2911, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38412>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- QUELHAS, Dulce; JAEKEN, Jaak. Treatment of congenital disorders of glycosylation: an overview. *Molecular Genetics and Metabolism*, San Diego, v. 143, n. 1-2, art. 108567, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108567>. Acesso em: 10 jan. 2026.

- RIEMERSMA, Moniek et al. Disease mutations in CMP-sialic acid transporter SLC35A1 result in abnormal  $\alpha$ -dystroglycan O-mannosylation, independent from sialic acid. *Human Molecular Genetics*, Oxford, v. 24, n. 8, p. 2241-2246, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu742>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- SZULC, Bożena et al. Novel insights into selected disease-causing mutations within the SLC35A1 gene encoding the CMP-sialic acid transporter. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 1, art. 304, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22010304>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- WIERTELAK, Wojciech; OLCZAK, Mariusz; MASZCZAK-SENECZKO, Dorota. An interaction between SLC35A1 and ST3Gal4 is differentially affected by CDG-causing mutations in the SLC35A1 gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 635, p. 46-51, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.10.019>. Acesso em: 10 jan. 2026.