

# Enfermedades Musculares en la Infancia y la Adolescencia XIII

18 de marzo de 2016

## **Distroglicanopatías: características clínicas y genéticas**

Dr. Jesús Cruces

Departamento de Bioquímica

Facultad de Medicina U.A.M.

## Grupo investigación centrado en investigación básica y traslacional

- 1) Estudios moleculares de genes implicados en pacientes con estas estas patologías.
- 2) Estudios funcionales de algunos de esos genes, sobre todo de dos de ellos: *fukutina* y *FKRP*.
- 3) Generación de animales modelo en ratón para el estudio de estas enfermedades, centrados en el gen *POMT1*, principal gen responsable de ellas.

# Distrofias musculares/distrofias musculares congénitas

**Distrofias musculares:** más de 30 enfermedades genéticas que causan debilidad y degeneración progresivas en los músculos esqueléticos, pero algunas de ellas ya aparecen al nacimiento:

**Distrofias musculares congénitas.** Entre ellas hay 3 categorías principales: las colagenopatías (colágeno VI), las merosinopatías (laminina alfa-2) y las **distroglicanopatías** (distroglicano: múltiples proteínas implicadas). Otras sin clasificar sería el síndrome de espina rígida y la enfermedad multiminicore (asociadas a selenoproteína N1) y la L-CDM (asociada a lamina A/C).

**Table 2** Clinical features of the congenital muscular dystrophies

Disease	Onset	Weakness	Cardiac	Respiratory	CNS	Ocular
<b>Collagenopathies: autosomal recessive and autosomal dominant</b>						
Ullrich CMD	Birth	++	0	++	0	0
Bethlem myopathy	Birth	+	+	+	0	0
<b>Merosinopathy: autosomal recessive</b>						
Merosin-deficient CMD	Birth	++	+	++	+ (white matter lesions, seizures, mild cognitive involvement)	+ (reports of ophthalmoplegia)
<b>Dystroglycanopathies: autosomal recessive</b>						
Fukuyama CMD	Birth	++	++	++	+ (seizures, cognitive involvement)	+
Muscle-eye-brain disease	Birth	+++	0	?	++ (seizures, cognitive involvement)	+++
Walker-Warburg syndrome	Birth	+++	0	?	+++	+++
<b>Unclassified CMDs</b>						
Rigid spine disease	Birth	++	++	++	?	?
Multiminicore disease	Birth	++	?	++	?	?
L-CMD	Birth	++	+	++	?	?

Abbreviations: CMD = congenital muscular dystrophy; L-CMD = LMNA-associated CMD.

0 = none; + = mild; ++ = moderate; +++ = severe.

# Guía clínica para el diagnóstico molecular de distroglicanopatías

¿Qué son las distroglicanopatías de acuerdo a diferentes aspectos?

- 1) Aspectos clínicos
- 2) Aspectos moleculares
- 3) Aspectos genéticos
- 4) Recomendaciones para el estudio genético
- 5) Indicaciones clínicas, bioquímicas e inmunohistoquímicas
- 6) Diagnóstico molecular
- 7) Tratamiento y pronóstico

## Aspectos clínicos (1)

El término **distroglicanopatías** se aplica a un grupo heterogéneo de enfermedades musculares producidas por la glicosilación anormal del **alfa-distroglicano** (alfa-DG), una glicoproteína de la membrana celular que sirve de nexo de unión entre proteínas de la matriz extracelular (MEC) y el citoesqueleto de la célula.

Las distroglicanopatías son enfermedades raras de origen genético con herencia autosómica recesiva que afectan al **músculo** y, con menor frecuencia al **cerebro** o los **ojos**.

Casi todas las distroglicanopatías son debidas a mutaciones en los genes relacionados con la **glicosilación del distroglicano** y, estrictamente, deben considerarse distroglicanopatías secundarias. Aunque también se han descrito distroglicanopatías primarias por mutaciones en el propio gen del distroglicano (*DAG1*), éstas son excepcionales.

Las **manifestaciones clínicas** de las distroglicanopatías son **muy variables**, por lo que no se les asigna un único número MIM en la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), sino que están recogidas en **diferentes síndromes y enfermedades**.

Las presentaciones clínicas más graves se engloban en tres procesos: el Síndrome de Walker-Warburg (**WWS**), la enfermedad músculo-ojo-cerebro (**MEB**) y la distrofia muscular congénita de tipo Fukuyama (**FCMD**). Las distrofias musculares congénitas (**MDCs**) cursan con una clínica no tan grave, pero con afectación del sistema nervioso. Y por último, los fenotipos más leves y con manifestaciones más tardías se engloban en las conocidas como distrofias musculares de cinturas (**LGMD**) (de tipo 2 porque todas son recesivas).

## Aspectos clínicos (2)

Actualmente, y debido al **aumento en el número de genes** relacionados a estas patologías, la base de datos OMIM ha acuñado el término **distrofias musculares con distroglicanopatía** (en inglés, **Muscular Dystrophy-Dystroglycanopathy o MDDG**), asignando al grado de severidad una letra (A, B o C; de mayor a menor gravedad) y un número en función del gen afectado.

**Prevalencia:** No está firmemente evaluada. Pero se puede decir que las MDDGs es del orden de 1/100.000. Como ocurre en todas las enfermedades genéticas, algunas de ellas son más prevalentes en unas zonas determinadas debido a mutaciones fundadoras: FCMD en Japón (este asiático) y MEB en Finlandia.

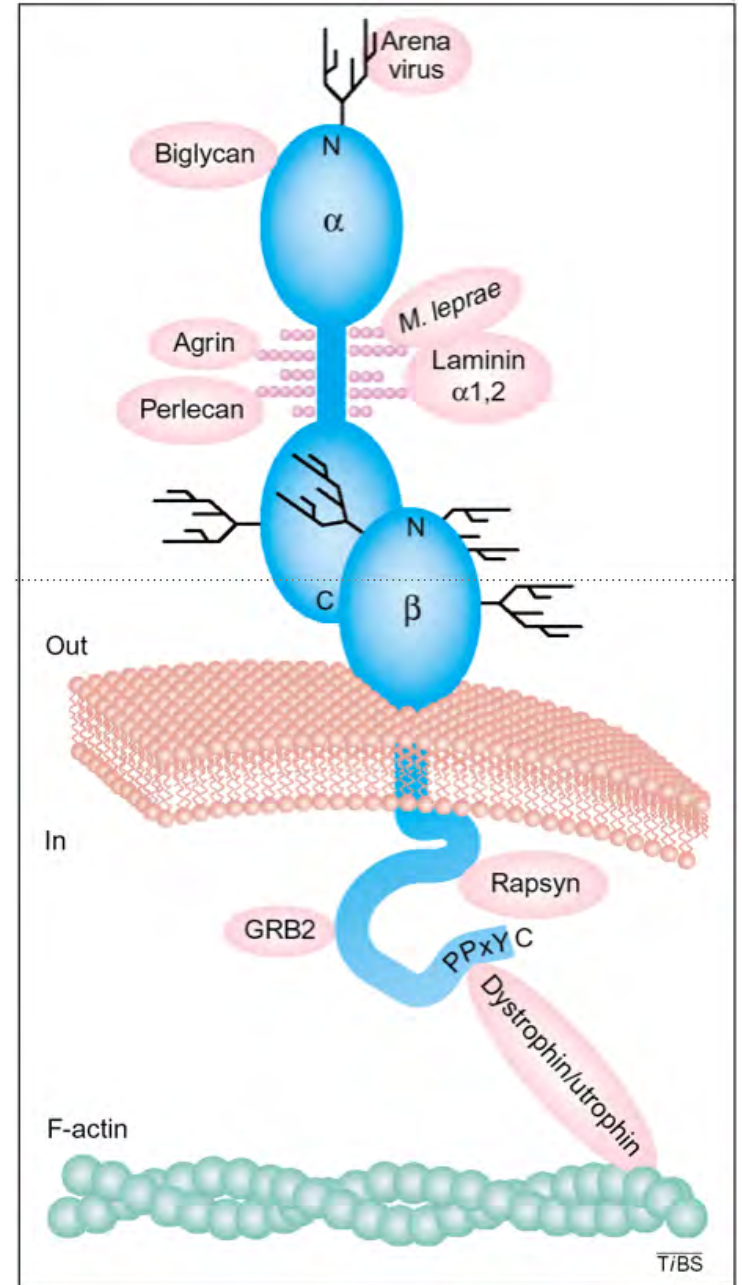
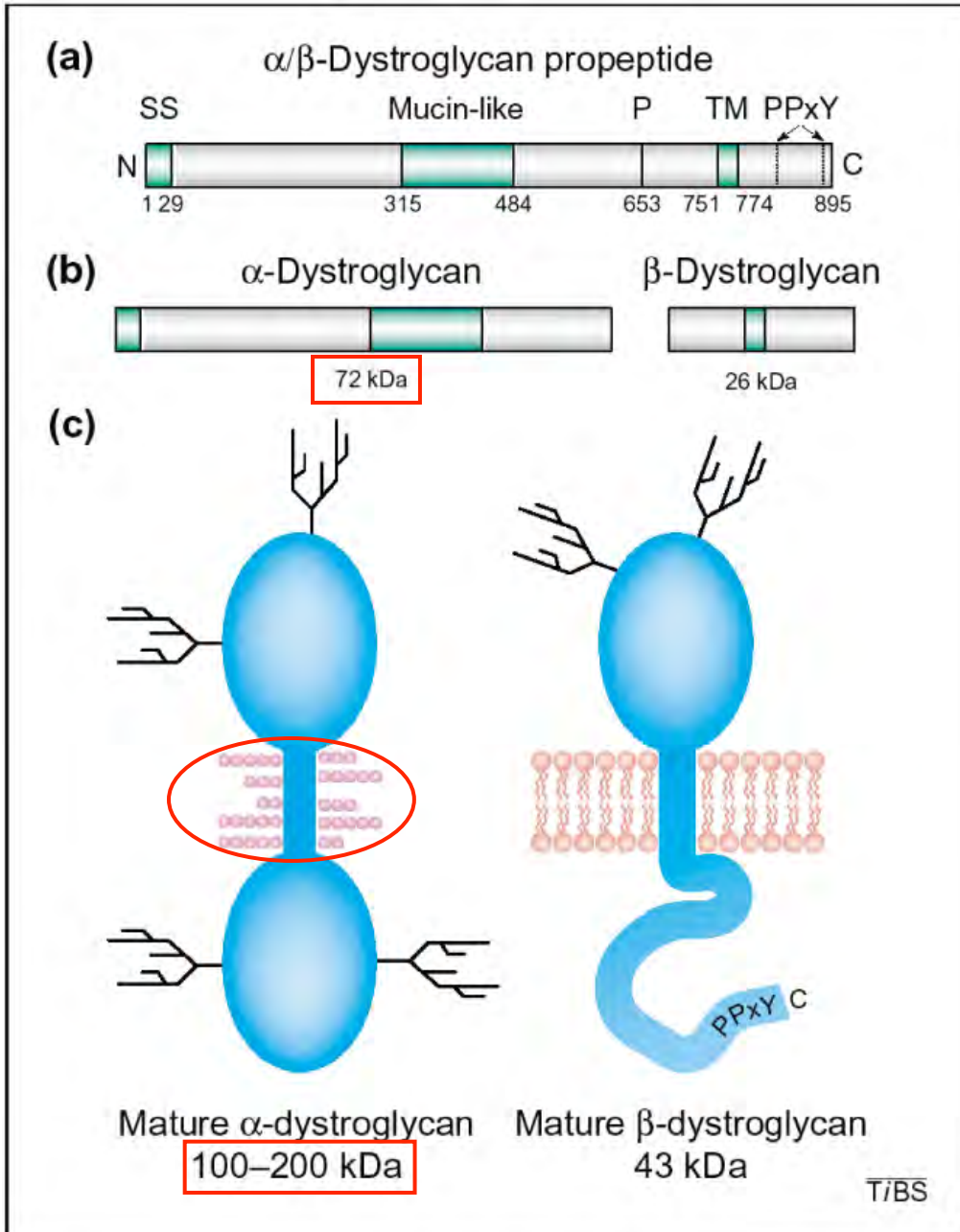
## Aspectos moleculares

El distroglicano está codificado por el gen **DAG1**. Su producto proteico se procesa postraduccionalmente en dos moléculas: el alfa distroglicano (**alfa-DG**) y el beta distroglicano (**beta-DG**) que permanecen unidos de forma no covalente. El alfa-DG sufre un extenso proceso de O-glicosilación en su región central, rica en serinas/treoninas (dominio mucina), que aumenta su masa molecular desde ~74 kDa (cadena polipeptídica) a casi 160 kDa en el músculo esquelético (se ve en la siguiente diapositiva).

La hipoglicosilación del alfa-DG, situado en la matriz extracelular, debida a fallos en los genes implicados en este complejo proceso, hace que se reduzca su capacidad de unión a proteínas como la laminina, la neurexina, la agrina, el perlecano, la pikachurina y slit (se ve en otra siguiente diapositiva), provocando entre otros efectos una migración neuronal anormal en el cerebro y distrofia en el tejido muscular; y en definitiva las patologías conocidas con el nombre de **distroglicanopatías**.

A su vez, el beta-DG se encuentra anclado a la membrana de las células, e interacciona por su parte final citosólica con la distrofina y utrofina, lo que permite la unión a otras proteínas del citoesqueleto como la actina.

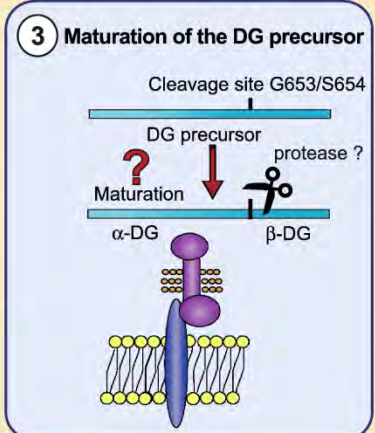
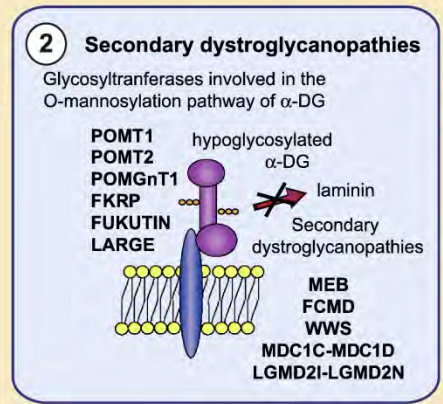
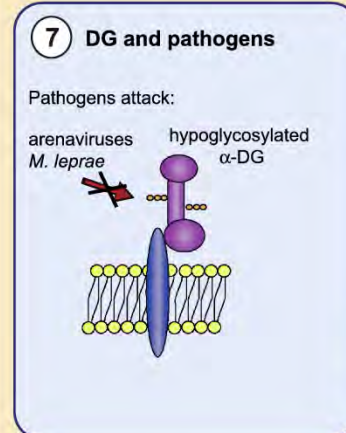
# Estructura e interacciones del distroglicano



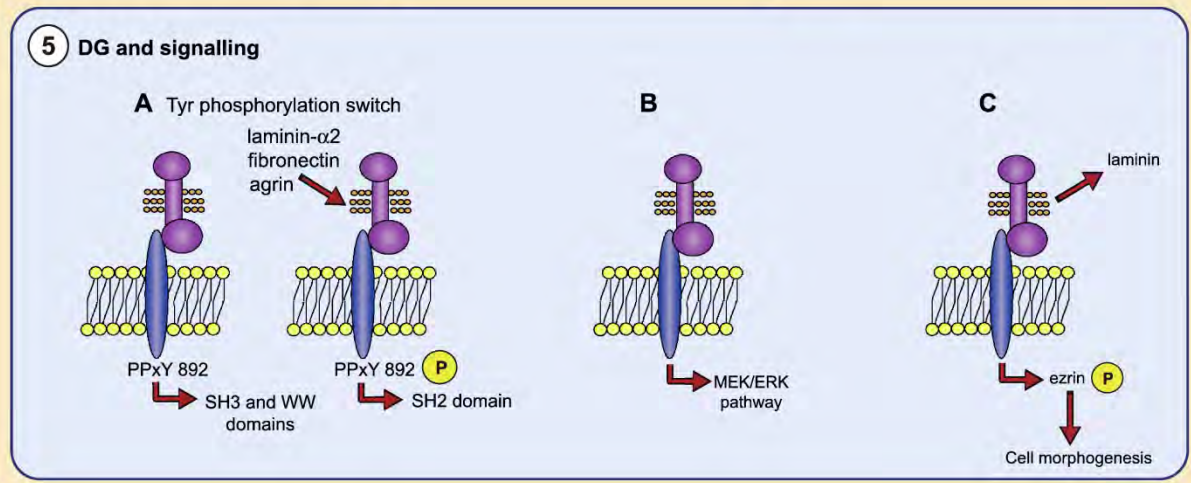
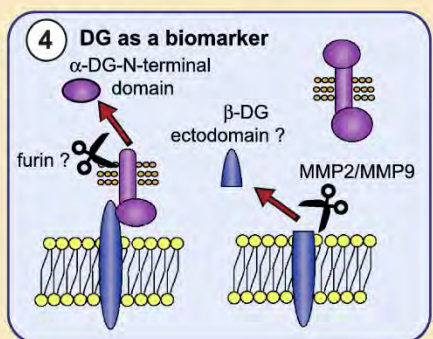
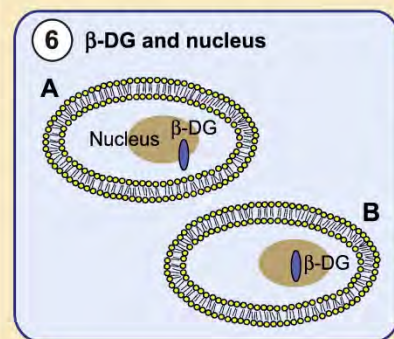
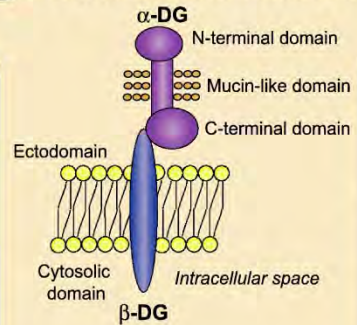


# Posición central y diversidad de funciones del distroglicano

Bozzi et al., 2009



**1 DYSTROGLYCAN COMPLEX**



# Muscular Dystrophy-Related Proteins

ECM - basal lamina



## Dystrophin-Glycoprotein Complex (DGC)

laminin- $\alpha$ 2 (merosin)  
MDC1A

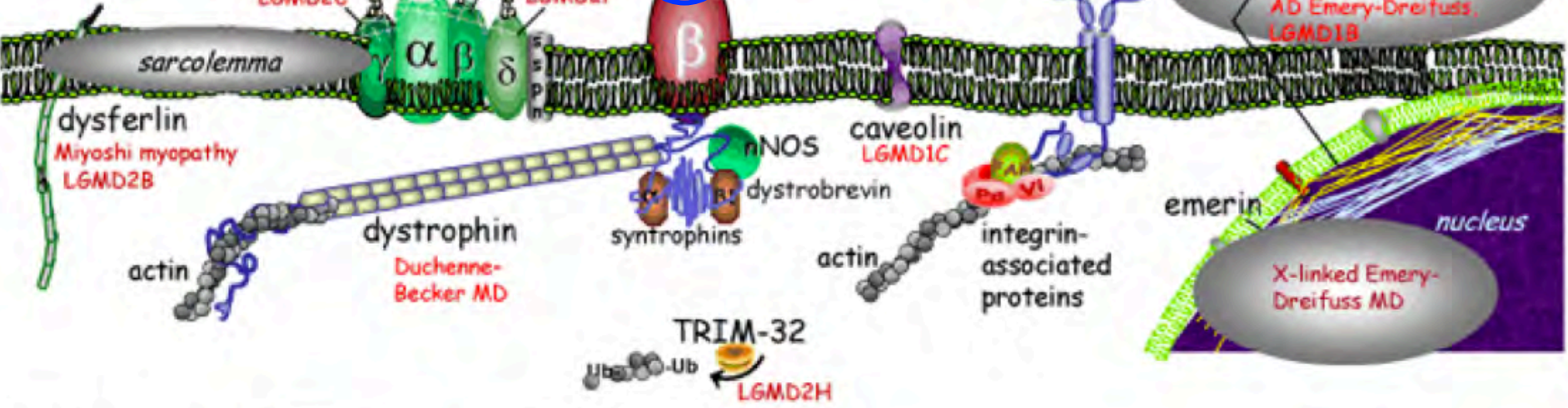
MDC1C, 1D  
Walker-Warburg syndrome  
Muscle-Eye-Brain  
Fukuyama CMD  
LGMD2I, 2K, 2M, 2N, 2O

$\alpha_7\beta_1$  integrin  
INTA7 CMD

lamin A/C  
AR Emery-Dreifuss,  
AD Emery-Dreifuss,  
LGMD1B

sarcoglycans  
LGMD2C  
 $\alpha$   
LGMD2D  
 $\beta$   
LGMD2E  
 $\delta$   
LGMD2F

dystroglycans



sarcomeres

myotillin  $\rightarrow$  LGMD1A  
calpain-3  $\rightarrow$  LGMD2A  
telethonin  $\rightarrow$  LGMD2G  
titin  $\rightarrow$  LGMD2J

# Resumen de síntomas clínicos de las MDDGAs

OMIM		MDDGA	
Clásica	WWS	MEB	FCMD
Afectación muscular	Contracturas congénitas Distrofia muscular congénita Hipotonía muscular severa	Hipotonía generalizada y severa Debilidad muscular generalizada Distrofia muscular Espasticidad	Hipertrofia de la pantorrilla Distrofia muscular congénita Debilidad muscular Hipotonía muscular Atrofia musculo esquelético
	Descenso o ausencia de la glicosilación del alfa-distroglicano en biopsia muscular	Descenso o ausencia de la glicosilación del alfa-distroglicano en biopsia muscular	Descenso o ausencia de la glicosilación del alfa-distroglicano en biopsia muscular
Afectación ocular	Ceguera Buitalmos <u>Cataratas</u> Coloboma Opacidad de la cornea Megalocórnea <u>Microftalmia</u> Miopía Hipoplasia del nervio óptico Anomalia de Peters Atrofia retiniana Desprendimiento de retina <u>Displasia retiniana</u> Malformación de la retina	Electrorretinograma (ERG) disminuido o ausente Buitalmos <u>Cataratas</u> Coloboma Miopía congénita Megalocórnea <u>Microftalmia</u> Nistagmo Opacidad de la cornea Atrofia óptica Atrofia retiniana Degeneración de la retina <u>Displasia retiniana</u> Hipoplasia retiniana Estrabismo	<u>Cataratas</u> Hipermetropía <u>Microftalmia</u> Miopía Atrofia óptica Desprendimiento de la retina <u>Displasia retiniana</u> Estrabismo
Afectación del Sistema Nervioso	Agenesia o hipoplasia del cuerpo caloso Displasia cerebelosa <u>Hipoplasia cerebelosa</u> Malformación de Dandy-Walker Retraso generalizado en el desarrollo <u>Hidrocefalia</u> Hipoplasia del tronco encefálico Discapacidad intelectual, profunda o severa Meningoencefalocele Microcefalia Encefalocele occipital <u>Paquigiria</u> Polimicrogiria Convulsiones Adelgazamiento corteza cerebral <u>Lisencefalia tipo II</u>	Quiste cerebeloso Displasia cerebelosa <u>Hipoplasia cerebelosa</u> Anomalías en el electroencefalograma (EEG) <u>Hidrocefalia</u> Hipoplasia del tronco encefálico Discapacidad intelectual profunda o grave Microcefalia Mioclonos <u>Paquigiria</u> Polimicrogiria Convulsiones Retraso generalizado en el desarrollo Ventriculomegalia <u>Lisencefalia tipo II</u>	Agenesia del cuerpo caloso Arreflexia Quiste cerebeloso <u>Hipoplasia cerebelosa</u> Encefalocele Respuesta de alarma exagerada Holoprosencefalia <u>Hidrocefalia</u> Hipoplasia del tronco encefálico Hipoplasia del tracto piramidal Discapacidad intelectual <u>Paquigiria</u> Polimicrogiria Convulsiones <u>Lisencefalia tipo II</u>
Parámetros bioquímicos	Incremento de la creatina quinasa sérica	Incremento de la creatina quinasa sérica	Incremento de la creatina quinasa sérica
Esperanza de vida	Inferior a 3 años	Entre 10 y 30 años	Entre 2 y 30 años

# Resumen de síntomas clínicos de las MDDGBs y MDDGCs

OMIM	MDDGB	MDDGC
Clásica	CMD	LGMD
Anomalías musculares	Hipotonía congénita Hipertrofia muscular Debilidad muscular (generalizada, difusa o proximal) <u>Distrofia muscular</u>	<u>Distrofia muscular</u> de cinturas Dificultad para caminar, correr o subir escaleras Signo de Gowers Hipertrofia de las pantorrillas
	Cambios distróficos en biopsia muscular Descenso o ausencia de la glicosilación del alfa-distroglicano en biopsia muscular	Cambios distróficos en biopsia muscular Descenso o ausencia de la glicosilación del alfa-distroglicano en biopsia muscular
Anomalías oculares	Miopía <u>Cataratas</u> Estrabismo Respuesta en electroretinograma (ERG) disminuida Nistagmo	Miopía (1 paciente) Cataratas (1 paciente) Nistagmo (1 paciente)
Anomalías en el Sistema nervioso	Retraso mental, en diferentes grados (puede no presentarse) Alteración de sustancia blanca Afectación cerebelosa (hipoplasia, displasia, quistes) <u>Hipoplasia del cuerpo calloso</u> Retraso en el desarrollo motor	Retraso mental, suave o medio (puede no presentarse) Retraso en el desarrollo motor No hay alteraciones estructurales
Parámetros bioquímicos	Creatina quinasa sérica aumentada	Creatina quinasa sérica aumentada
Esperanza de vida	Variable	20-30 años > edad adulta

# Aspectos genéticos

## Patrón de herencia:

Todas las distroglicanopatías descritas hasta la fecha presentan un patrón de herencia mendeliano autosómico recesivo.

## Mecanismo patológico de las mutaciones:

Hasta la fecha se han descrito mutaciones en 18 genes diferentes en pacientes con distroglicanopatías. La mayor parte de ellos (10) codifican **glicosiltransferasas** (*POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *LARGE*, *POMGNT2* (*GTDC2*), *B4GAT1*, *B3GALNT2*, *ISPD*, *FKTN* y *FKRP*), implicadas en la glicosilación del alfa-DG (estos 3 últimos genes descubierta su función en estos últimos meses, y de los dos últimos la semana pasada). Por otro lado, otros seis genes (*DPM1*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *POMK*, *GMPPB*), además del propio distroglicano (*DAG1*), **no** codifican **glicosiltransferasas**. De momento, solo se desconoce la función (*TMEM5*). Aún así, no se descarta la implicación en estas patologías de otros nuevos genes. De hecho, se calcula que en un 45% de los pacientes con distroglicanopatía no se ha encontrado aún el gen responsable.

# Correlación genotipo/fenotipo

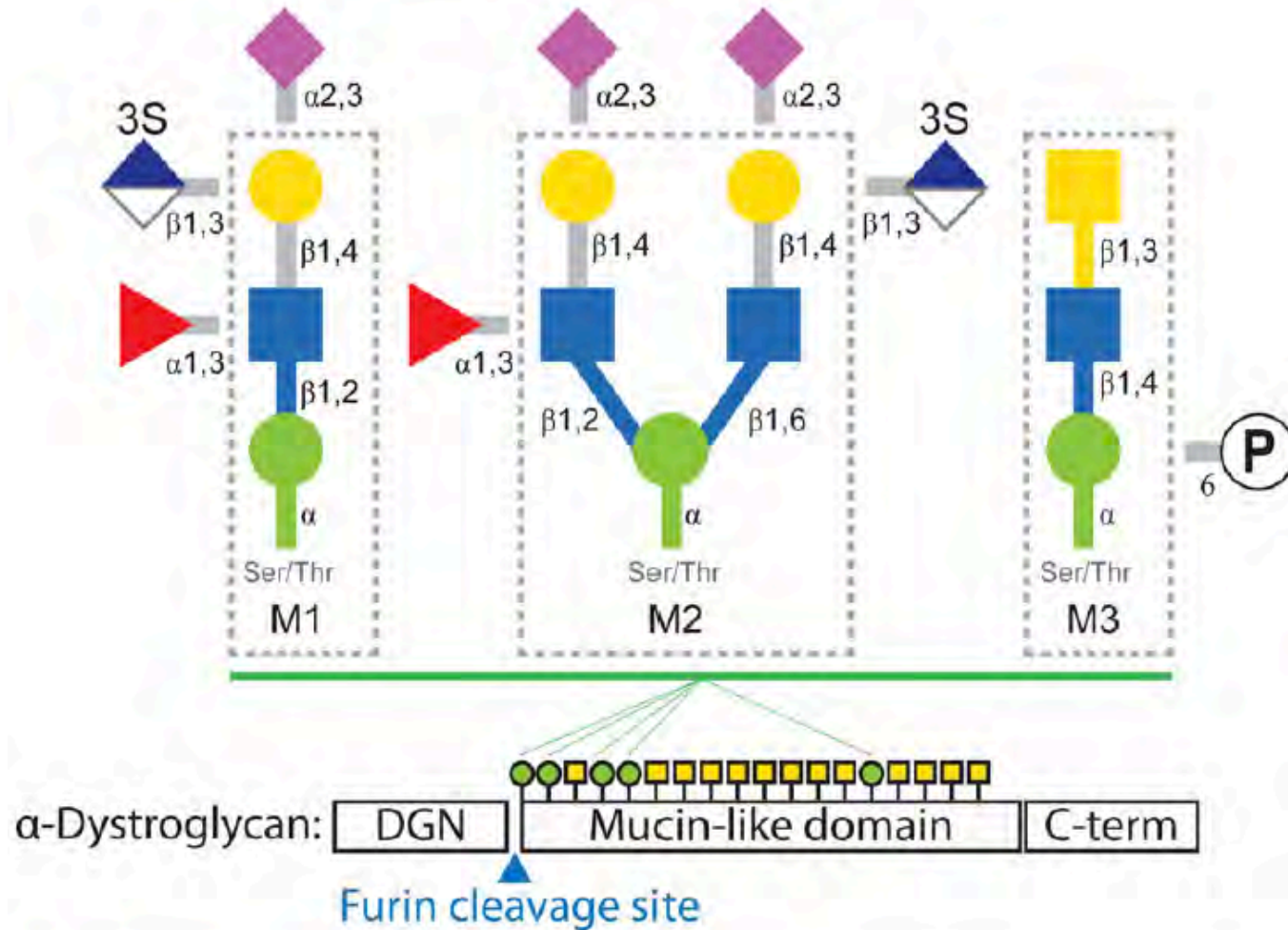
## Correlación genotipo-fenotipo:

No existe una correlación clara entre el genotipo (gen mutado) y el fenotipo (clínica) en pacientes con distroglicanopatía. Mutaciones en un gen concreto pueden ser causantes de varias presentaciones clínicas; así como el hecho contrario de que una misma enfermedad puede ser causada por diferentes genes.

	WWS	MEB	FCMD	MDC1C	MDC1D	LGMD2I	LGMD2K	LGMD2L	LGMD2M	LGMD2N	LGMD2O	LGMD2P	LGMD2T	LGMD2U	LGMD2*
<i>POMT1</i>	XXX	X		X	X		XX								
<i>POMT2</i>	X	X		X	X					X					
<i>POMGnT1</i>	X	XXX		X					X		X				
<i>Fukutina</i>	XX	X	XXX					X							
<i>FKRP</i>	X	X		X	X	XXX									
<i>LARGE</i>	X	X			XX										
<i>ISPD</i>	X													X	
<i>POMGnT2</i>	X														
<i>DAG1</i>	X											X			
<i>TMEM5</i>	X														
<i>B3GALNT2</i>	X	X													
<i>POMK</i>	X														X
<i>B4GAT1</i>	X														
<i>GMPPB</i>		X		X	X								X		

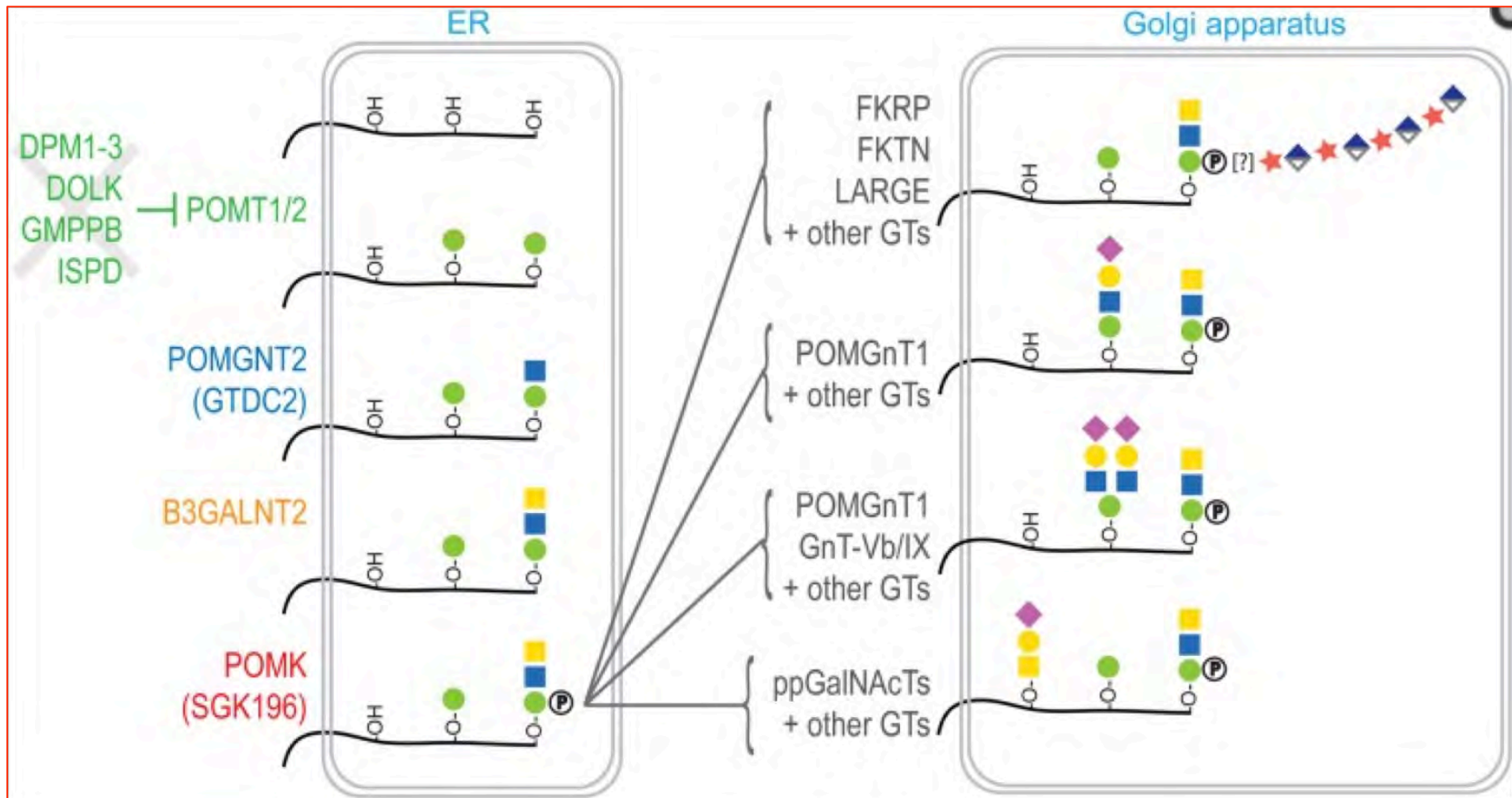
Los trastornos congénitos de la glicosilación (CDGs) por mutaciones en los genes *DOLK* (CDG1M), *DPM1* (CDG1E), *DPM2* (CDG1U) y *DPM3* (CDG1O) también cursan con distroglicanopatía al estar implicados en la producción del dolicol-fosfato-manosa que se utiliza en la síntesis de los O-manosilglicanos del alfa distroglicano.

# Estructuras de los 3 "cores" de O-manosilglicanos



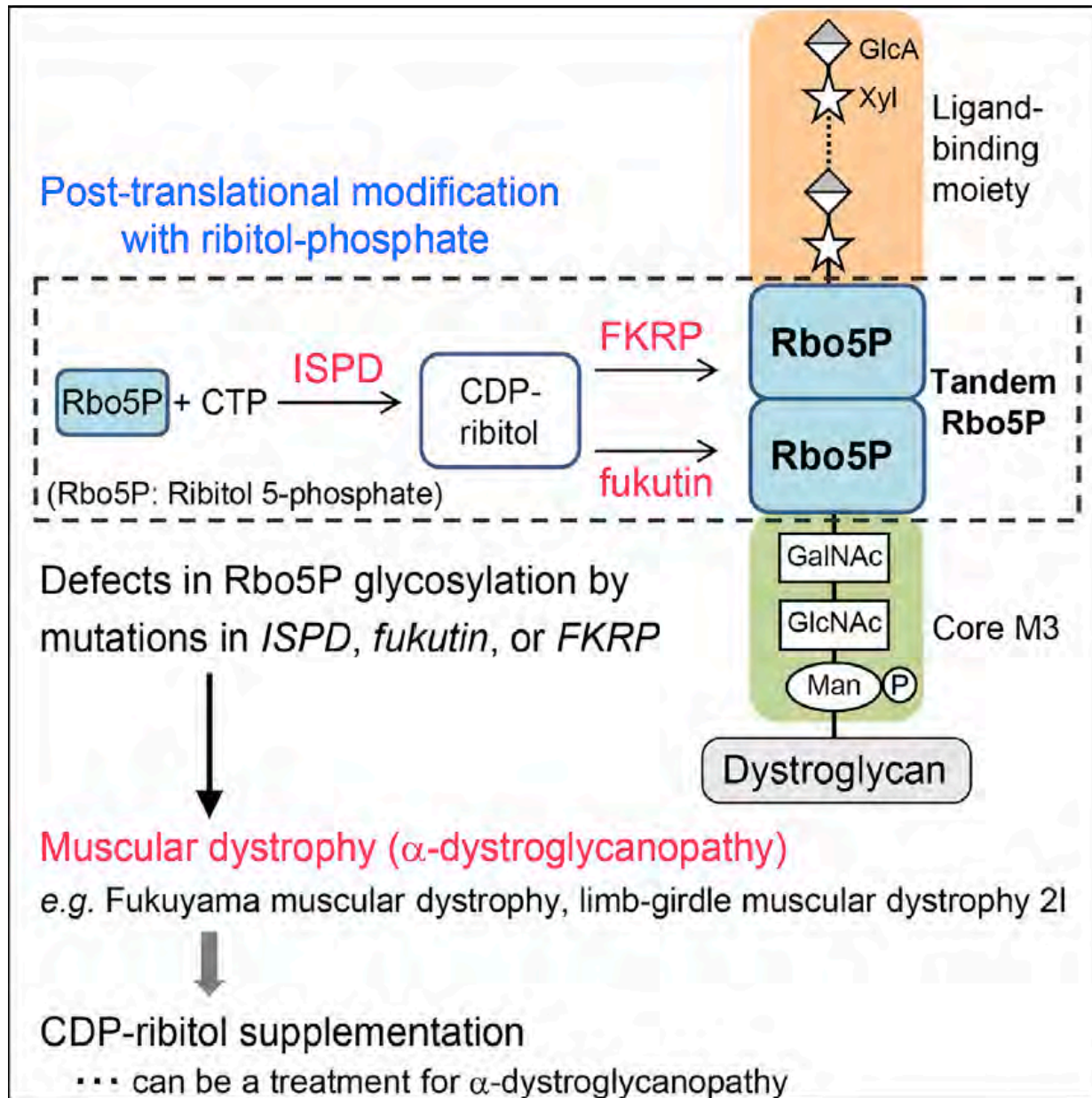
Mannose (Man)	Xylose (Xyl)
Galactose (Gal)	Fucose (Fuc)
N-Acetylgalactosamine (GalNAc)	Glucuronic acid (GlcA)
N-Acetylglucosamine (GlcNAc)	Neuraminic acid
	Phosphate

# Ruta de glicosilación del alfa-distroglicano





# Estructura del core M3: Función de FKTN y FKRP



# Modelos animales de distroglicanopatías

## Ratones knock-out (KO):

- Distroglicano (*DAG1*): letal embrionario
  - *POMT1*: letal embrionario (nosotros)
  - Fukutina (*FKTN*): letal embrionario
  - *POMT2*: letal embrionario
  - *POMGNT1*: Viable, letal postnatal
  - *LARGE*: Viable. Distrófico (MEB o DCM1D)
  - *FKRP*: Viable
- También se han hecho KOs específicos de mutaciones (knock-in)
- **KOs condicionales: distroglicano (*DAG1*) y *POMT2*.**

**y nosotros acabamos de generar el KOc de *POMT1* específico de fotorreceptores.**

**También se han generados KOs (sobre todo knock-in)  
en pez cebra para varios de esos genes**

## Tratamiento y posibles terapias

- 1) En la actualidad no hay tratamiento curativo para las distroglicanopatías
- 2) Medidas sintomáticas o paliativas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y prolongar su supervivencia, lo mismo que se hace para otras distrofias musculares o medidas específicas de tratamiento para los problemas cerebrales.

Actualmente se están estudiando diferentes terapias en modelos animales, pero de momento no se pueden extender al tratamiento humano. Hasta la fecha, los estudios se centran en el gen *Large* en ratón. El tratamiento mediante vectores adeno- o retrovíricos conteniendo el gen *Large* mejoran la unión del alfa-distroglicano a la laminina y por tanto recuperar el fenotipo normal.

Y más recientemente, de los estudios de la función de FKTN y FKRP de hace una semana, se postula la posibilidad de suministrar ribitol fosfato para recuperar esa unión del alfa-distroglicano a la laminina.

# Diagnóstico molecular de distroglicanopatías

- 1) Estudio inmunohistoquímico
- 2) Estudio mediante western Blot (y/o “laminin overlay”)
- 3) Secuenciación

## Estudios moleculares realizados

12 WWS  
7 MEB  
2 CMD  
7 LGMD

De diferentes partes de España (Hospitales), incluso del extranjero. Como el caso del un paciente belga LGMD20 que tenemos publicado.

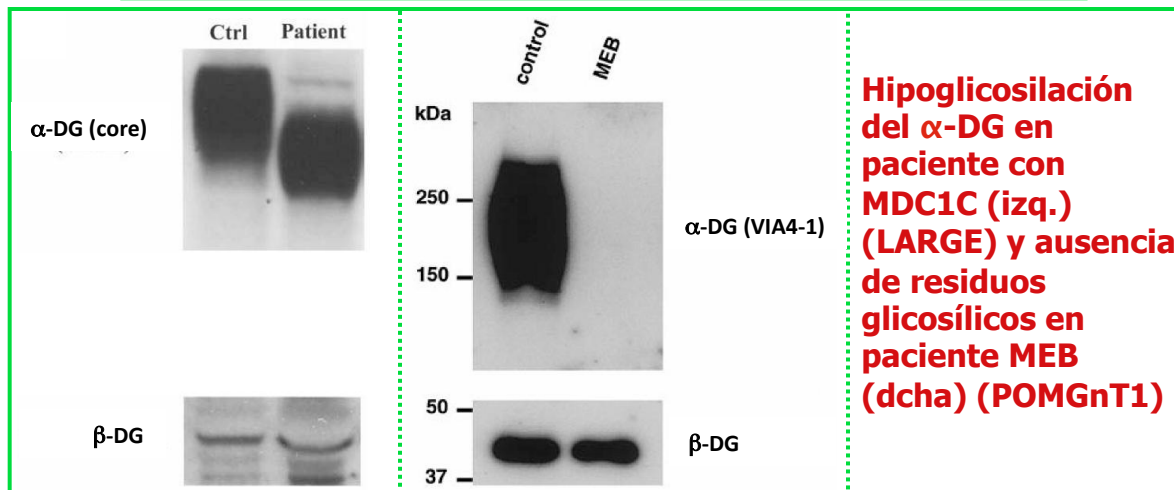
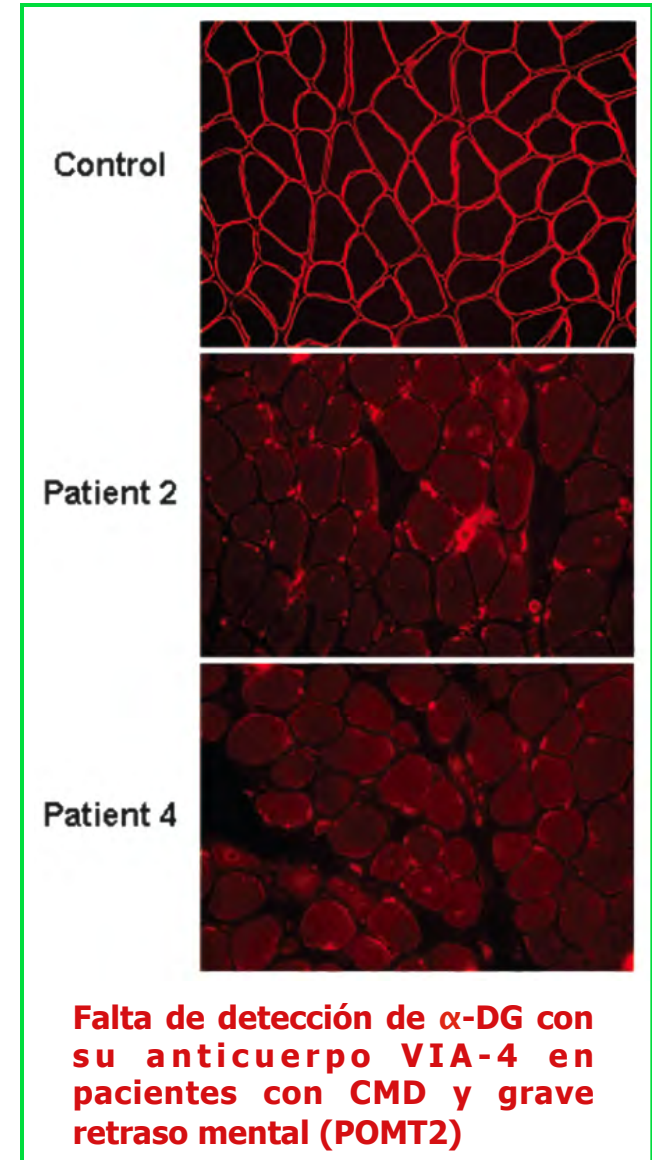
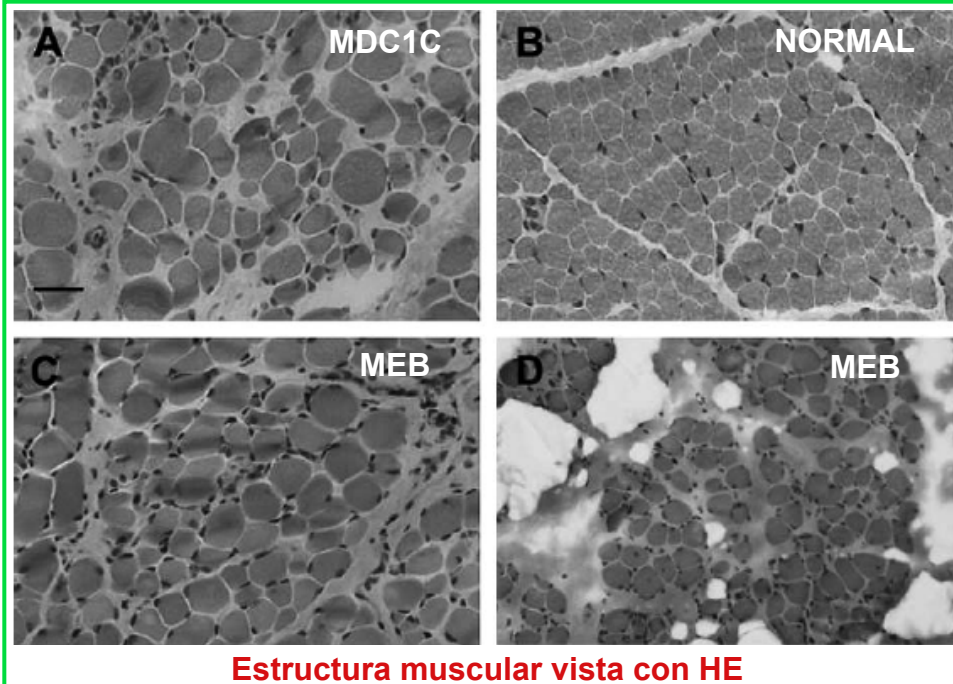
En principio, aceptábamos (dábamos por bueno) el diagnóstico clínico de posible distroglicanopatía para comenzar el estudio molecular. Y en base al diagnóstico clínico que nos remitían se iba realizando el rastreo molecular del gen responsable de forma secuencial por orden de mayor a menor probabilidad de serlo. En muchas ocasiones esta estrategia dio resultados positivos y se logró localizar la mutación en el gen correspondiente.

Pero esta estrategia no es buena idea. Otros muchos estudios resultaron negativos después del ímprobo trabajo que supone el análisis de los diferentes exones (y regiones flanqueantes) de esos genes, que a su vez ampliábamos secuenciando parte de la región reguladora proximal, así como la región final del mensajero donde se encuentra la señal de poliadenilación, que es la que finalmente estabilizará a este RNA mensajero.

**!!!Necesidad de estudio previo inmunohistológico y/o western blot para afirmar que se trata de una distroglicanopatía antes de abordar el rastreo mutacional clásico!!!**

# Distroglicanopatías: Hipoglicosilación del $\alpha$ -DG

Las distroglicanopatías son aquellas distrofias musculares congénitas que se caracterizan por la existencia de un  **$\alpha$ -DG hipoglicosilado**, pudiendo cursar o no con alteraciones cerebrales

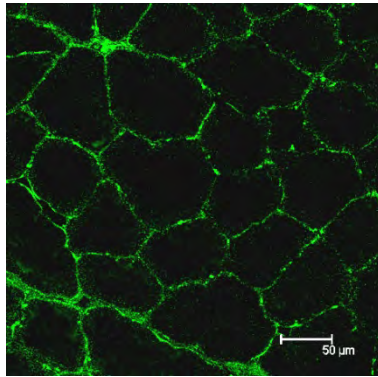


## Paciente MEB Salamanca (12 años la fecha del estudio):

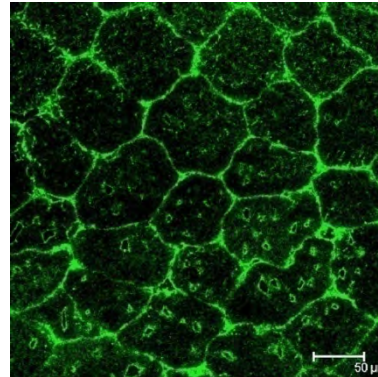
Al nacer: Hipotonía con debilidad muscular, contractura de rodillas (mínimos cambios miopatológicos), agudeza visual escasa, dilatación ventricular, paquigiria bihemisférica, ausencia parcial del cuerpo caloso, ventriculomegalia, colpocefalia, hipoplasia del tronco cerebral. Con la edad: agravamiento problemas oculares, cataratas y glaucoma bilateral, creatina quinasa aumentada.

### Estudio inmunohistoquímico

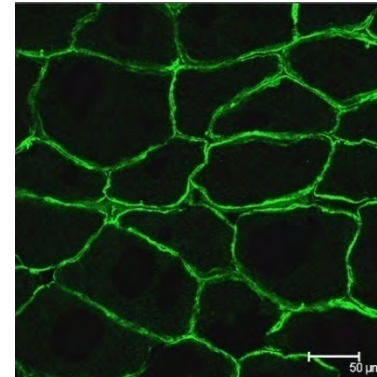
“Glico” $\alpha$ -dístroglicano



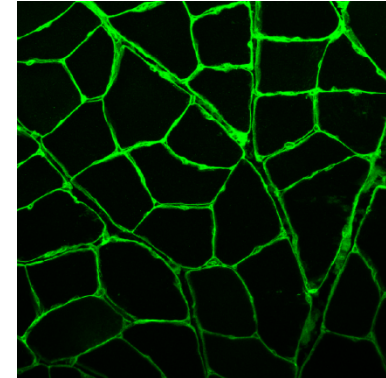
“Core”  $\alpha$ -dístroglicano



$\beta$ -dístroglicano

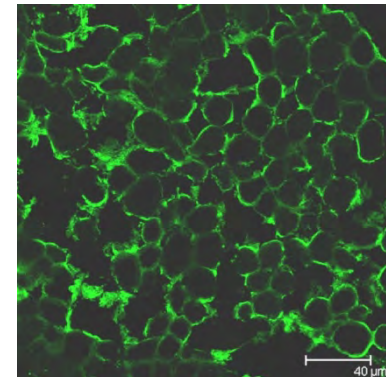
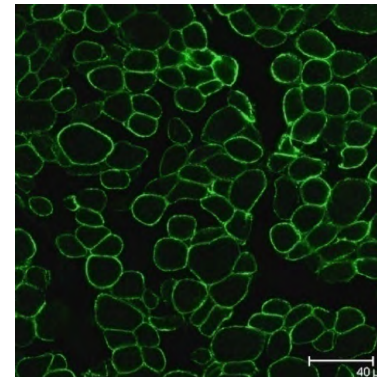
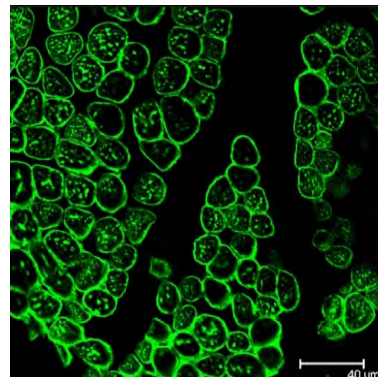
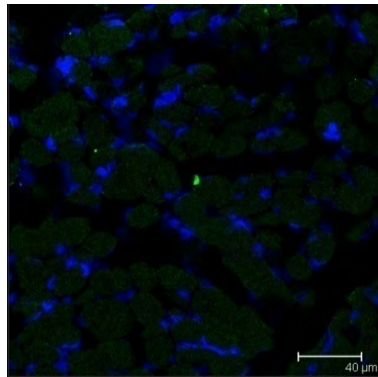


laminina

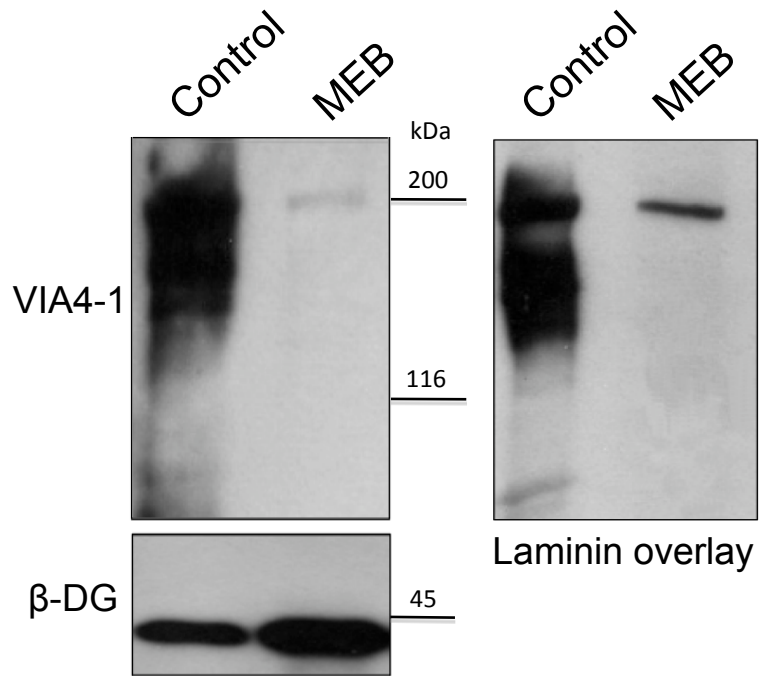


Control

MEB



## Western blot



## Rastreo mutacional

*POMGNT1*

*POMT1*

*POMT2*

*FKRP*

*FKTN*

*LARGE*

*DAG1*

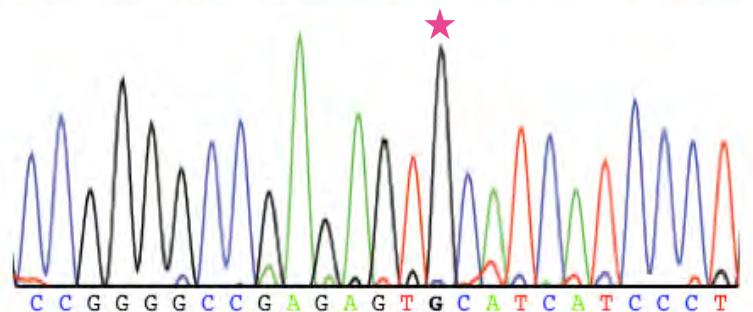
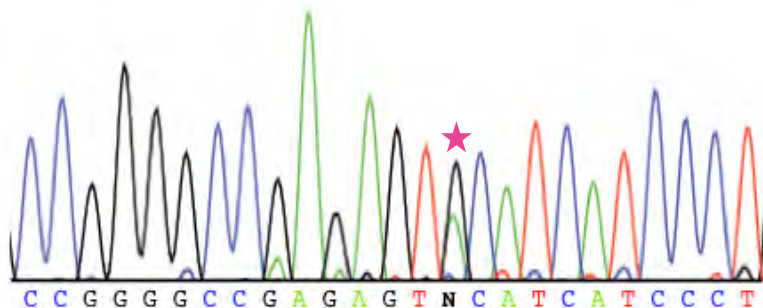
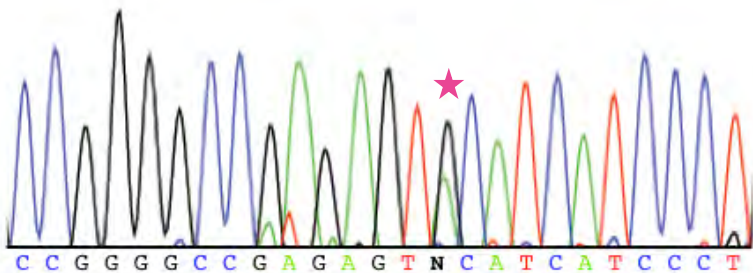


# Rastreo mutacional del gen *POMGNT1*

c.1496G>A

Exón 17

p.Cys490Tyr

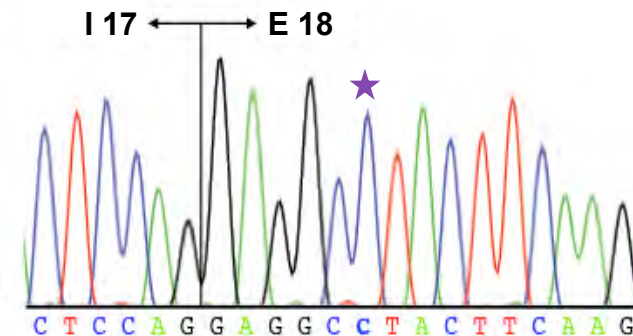
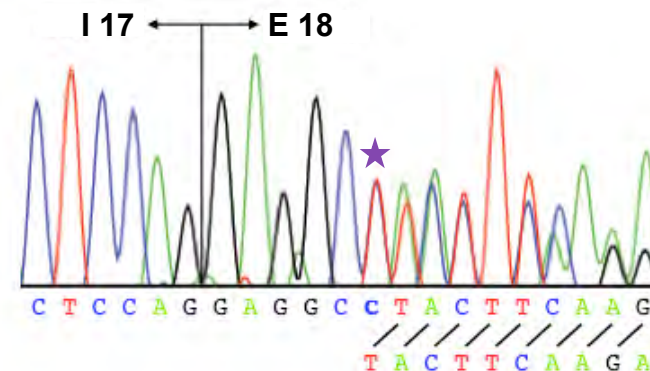


MEB

c.1545delC

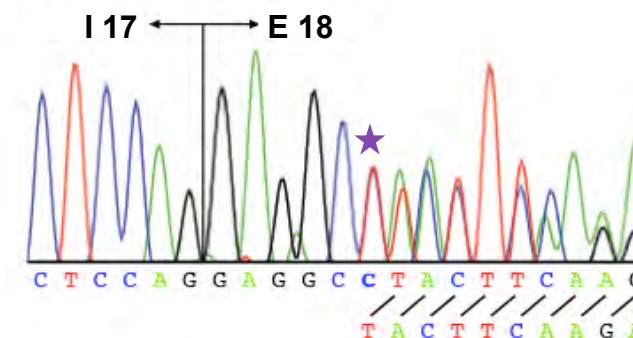
Exón 18

p.Tyr516Thrfs\*21



Madre

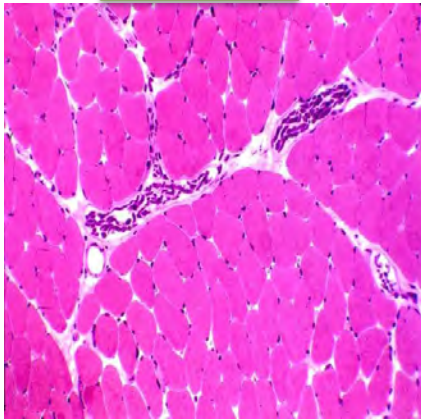
Padre



# Paciente con LGMD

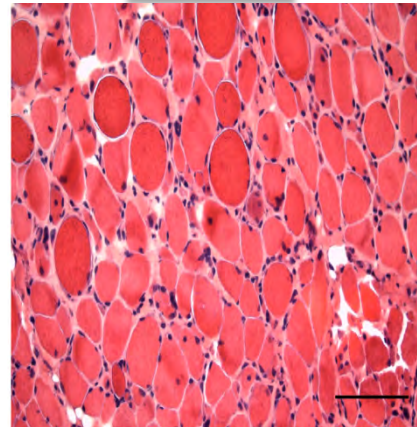
Paciente belga. Nació sin problemas detectables. A los 9 meses incapacidad para sentarse. Hipotonía, signo de Gowers. Creatina quinasa algo elevada. Anomalías musculares de diferentes músculos por RMN. Aumento de la CPK a los 8 años. Aumento de la debilidad muscular. A los 12 años, silla de ruedas. Sin anomalías oculares ni cerebrales.

Control

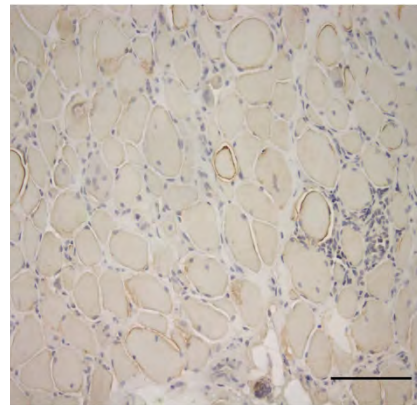
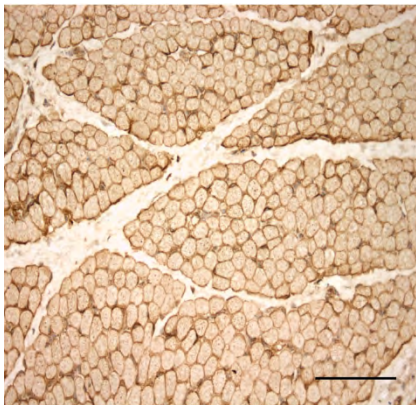


HE

LGMD



$\alpha$ -DG



~~FKRP~~

POMT1

POMGNT1

FKTN

POMT2

DAG1

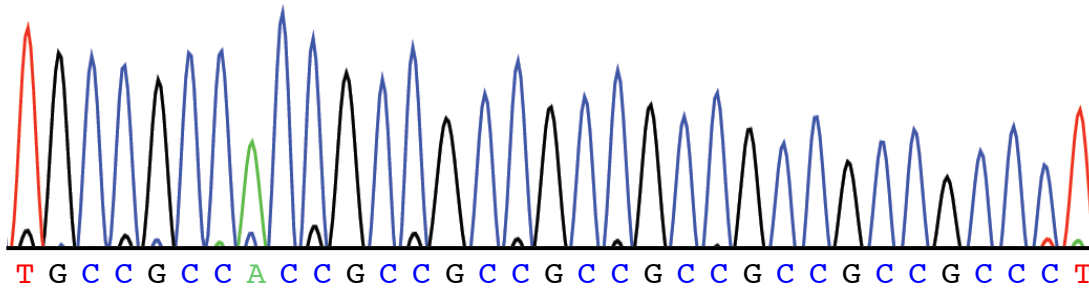
# Rastreo mutacional del gen *POMGNT1*

Paciente LGMD20

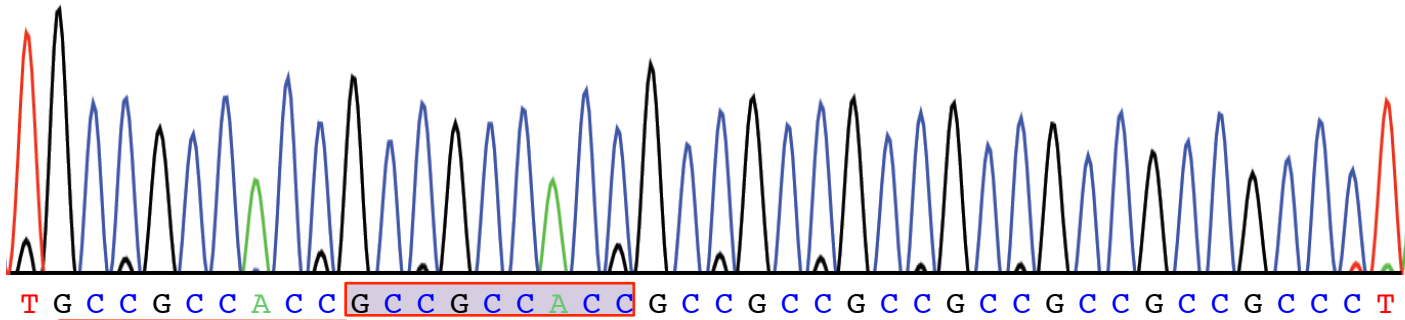
Promotor

-83\_-75dup

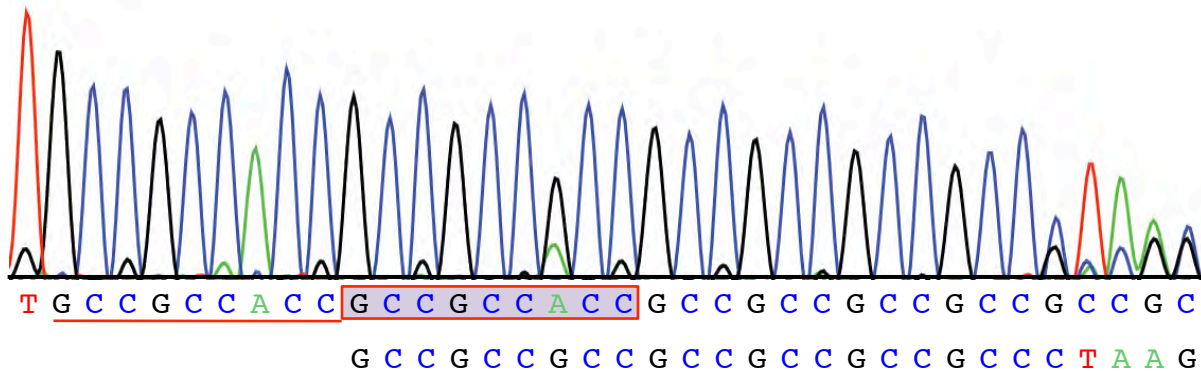
Control



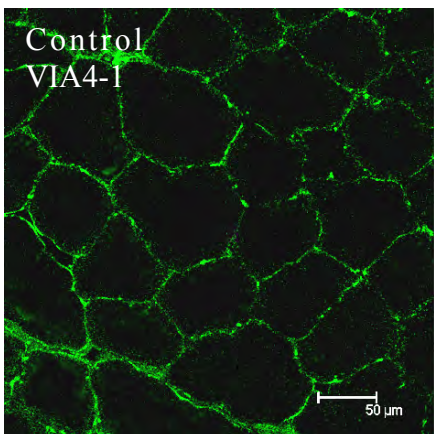
LGMD



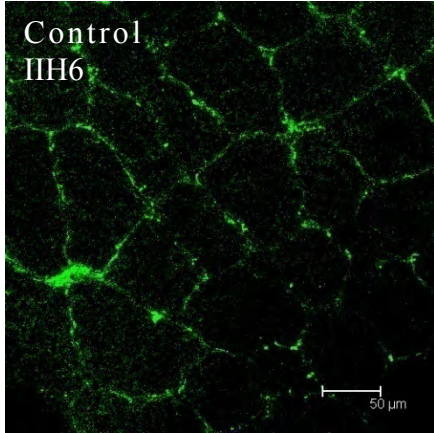
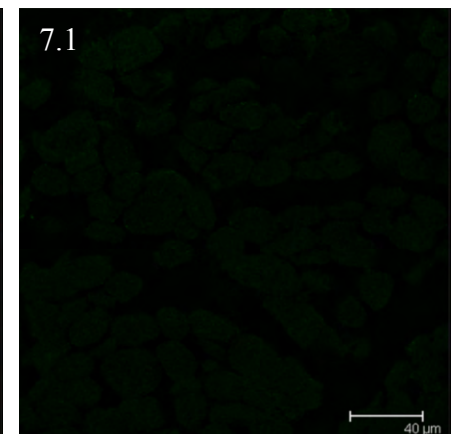
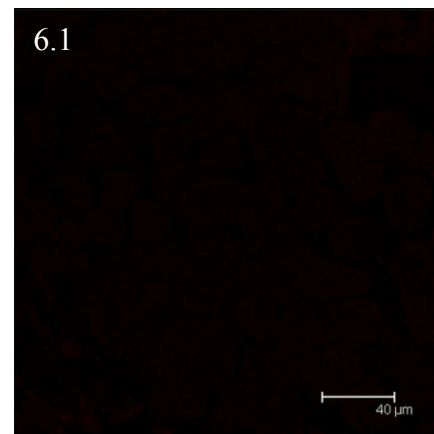
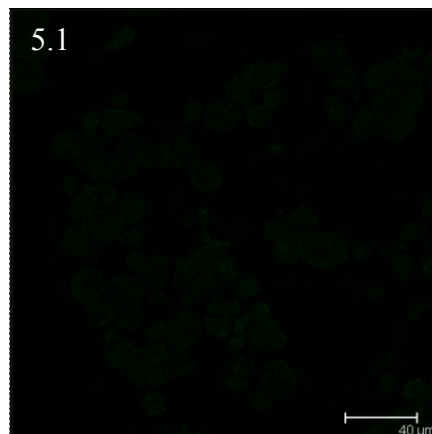
Padres



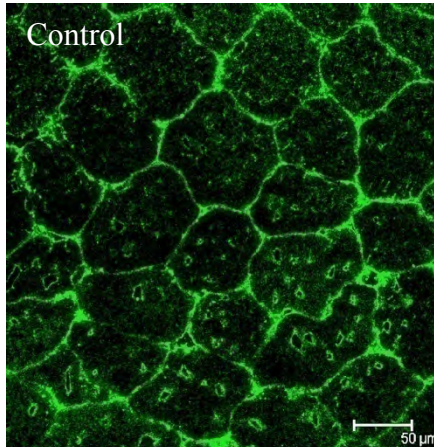
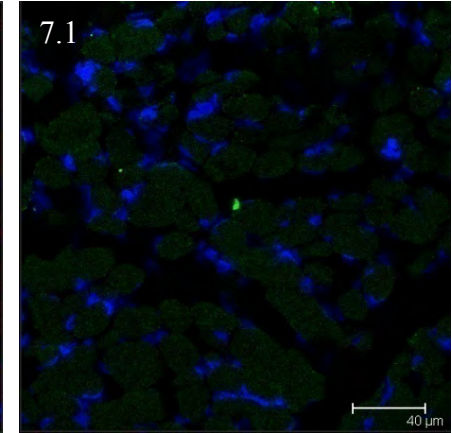
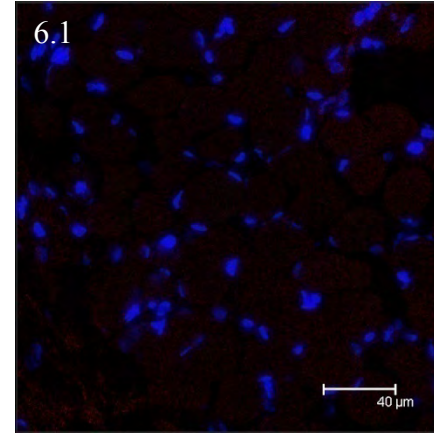
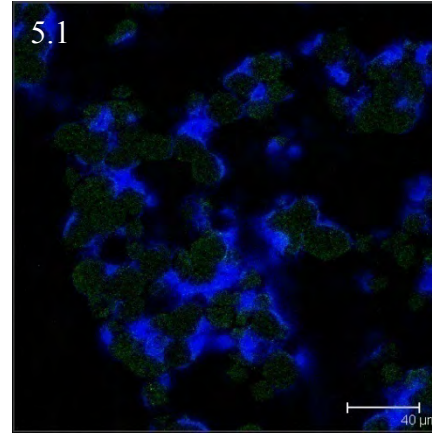
# Detección de distroglicanopatías mediante inmunohistoquímica (3 pacientes WWS)



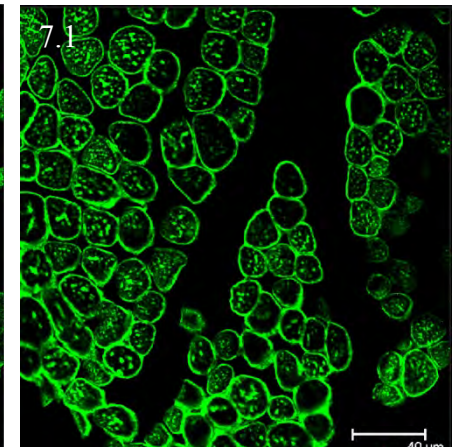
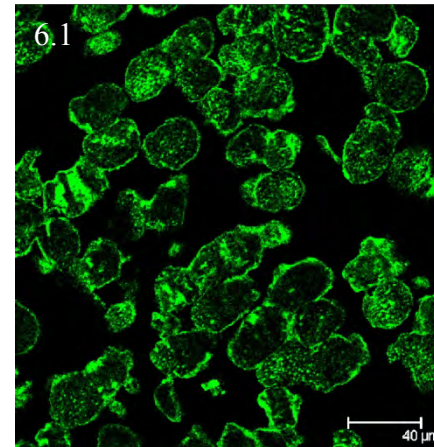
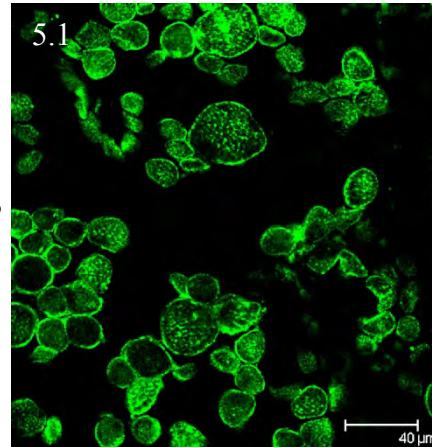
VIA-4



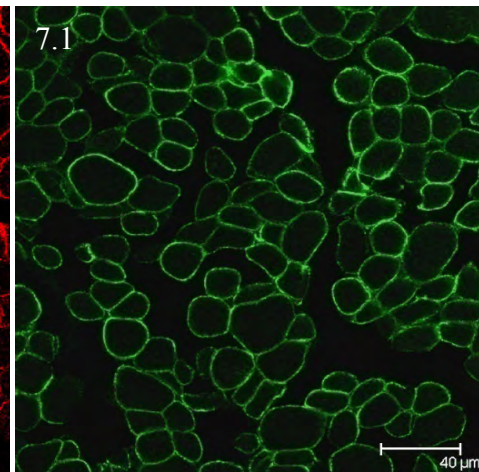
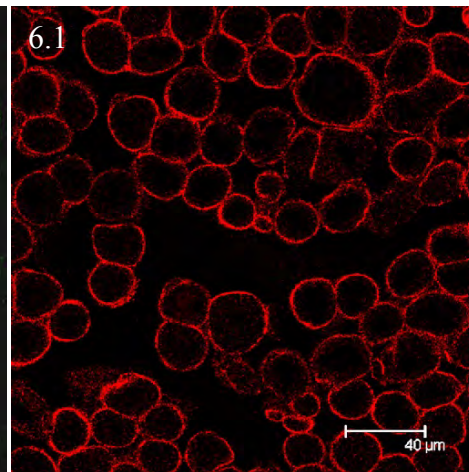
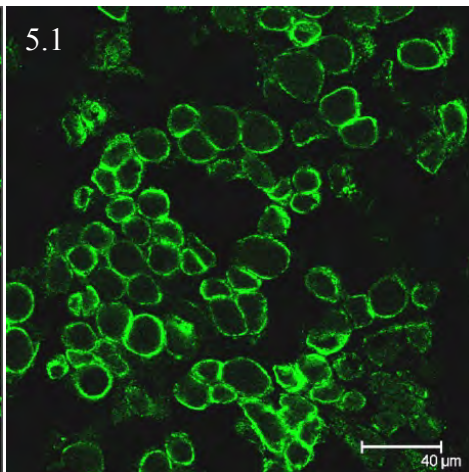
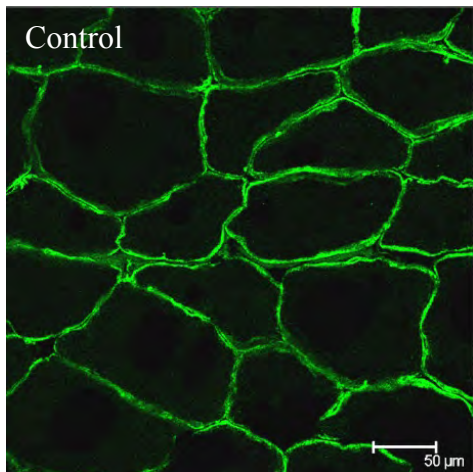
VIA-4  
+  
DAPI



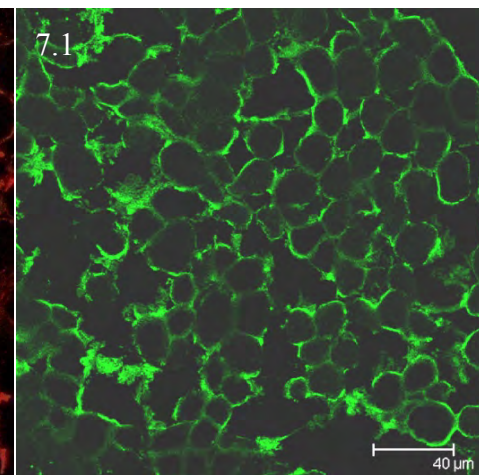
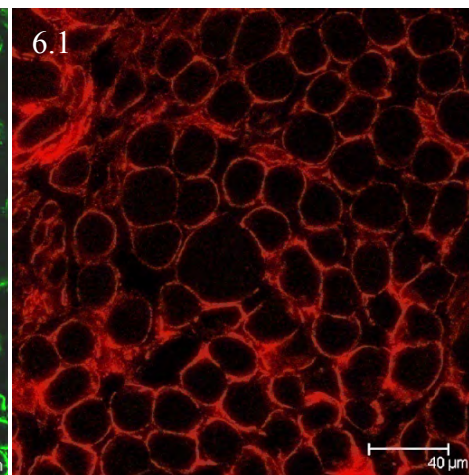
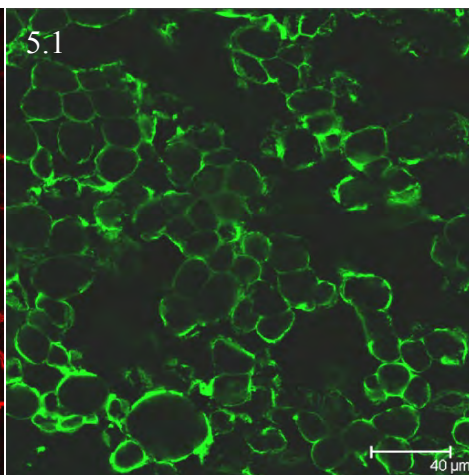
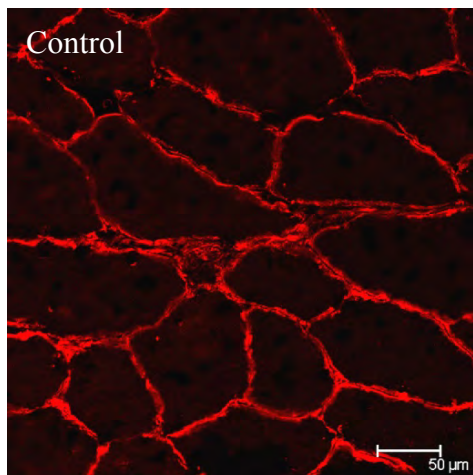
“core”  
DAG



## Beta-distroglicano



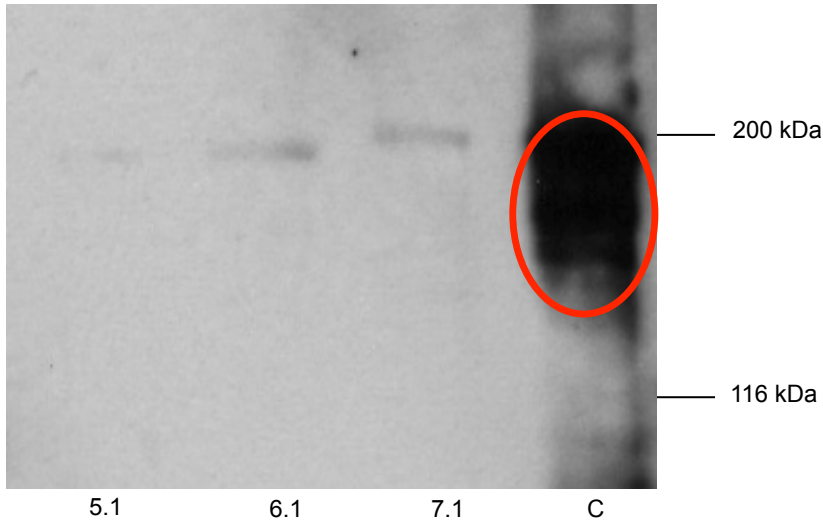
## Laminina



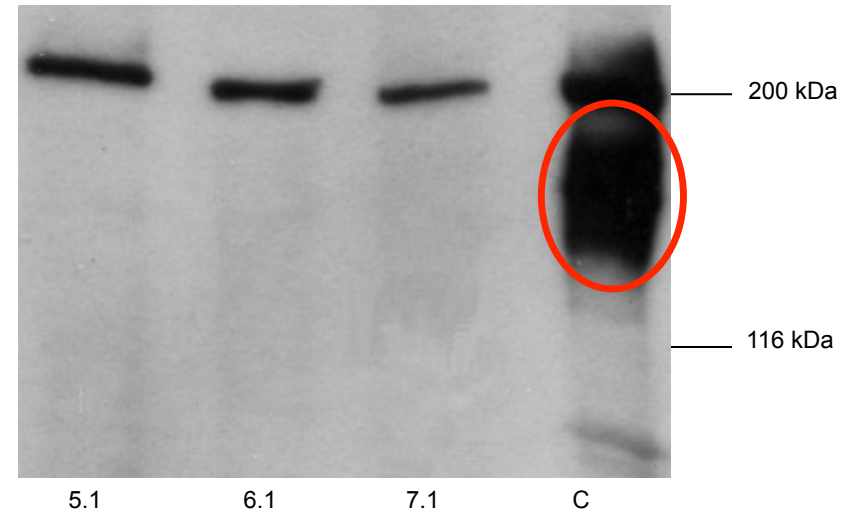
# Detección mediante western-blot de distroglicanopatías

## 3 familias WWS

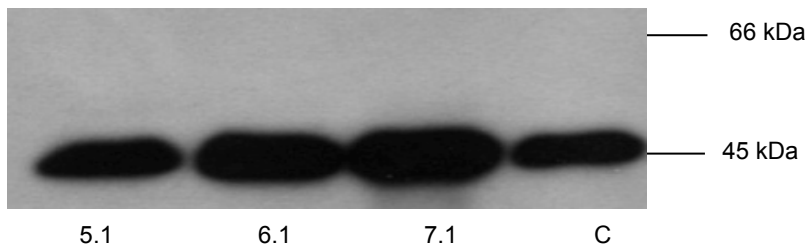
$\alpha$ -DG (VIA4-1)



Laminin overlay



$\beta$ -DG



En los pacientes 5.1 y 6.1 (etnia gitana; dos familias diferentes consanguíneas): mutación en homocigosis en el gen *POMT1*. Mutación fundadora.

En el paciente 7.1 no se encontró mutación en los genes analizados en su día *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1* y *FKTN*.

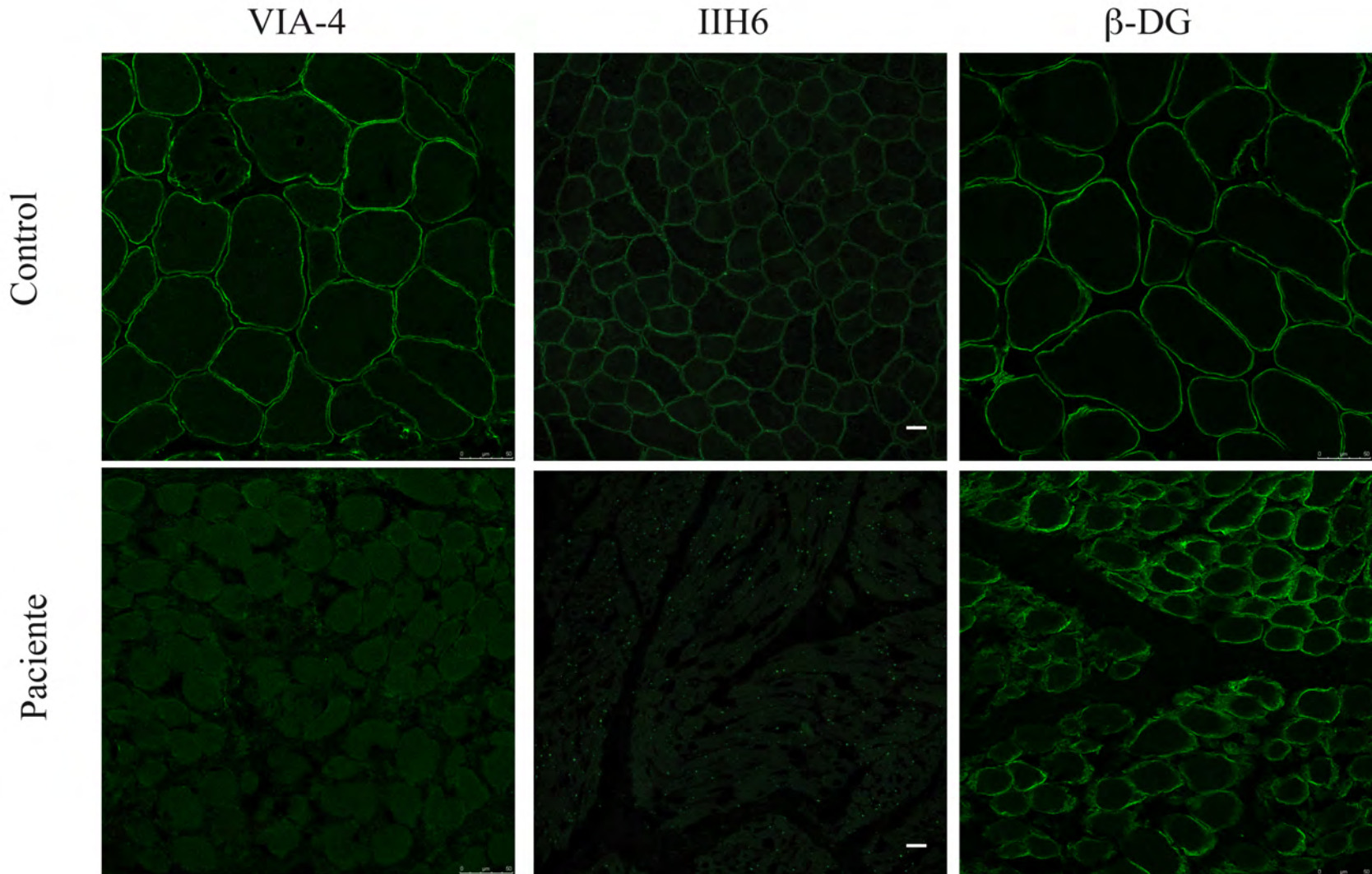
## Hechos a tener en cuenta

- 1) A veces, enfermos con clínica compatible con WWS u otra distroglicanopatía, finalmente no corresponden a una distroglicanopatía.
- 2) Si no se dispone de muestra de biopsia muscular para el estudio inmunohistopatológico para ver si es distroglicanopatía, qué hacer...
- 3) Lo que **NO** hay que hacer es el rastreo genómico habitual. Hemos tenido muchos resultados negativos para los genes descritos en su momento. Incluso cuando el número de genes descritos no eran más de 8: ¡Mucho trabajo en balde!.
- 4) En un caso remitido y diagnosticado como WWS, se le analizaron 6 genes posibles. Resultado infructuoso: negativo para esos 6 genes. Finalmente se hizo **exoma** para ver si era otro posible **nuevo gen** de distroglicanopatía, y resultó tener mutación en heterocigosis el gen **TGIF1** implicado en holoprosencefalia tipo 4 (dominante). Esta clínica de holoprosencefalia coincide en algunos aspectos con la de enfermos WWS y FCMD. Ya se habían descrito casos con una clínica semejante de mutaciones en este gen, estando el padre con la mutación poco afectado o normal, como era este caso. Sin embargo en el hijo ser tan grave que muere a los pocos meses de nacer.

## Paciente WWS/MEB Hospital La Paz

Otro caso especial, **SI** presentaba “algunos” síntomas clínicos compatibles con WWS o MEB. Paciente del Hospital La Paz, remitido por Ignacio Pascual (neuropediatra).

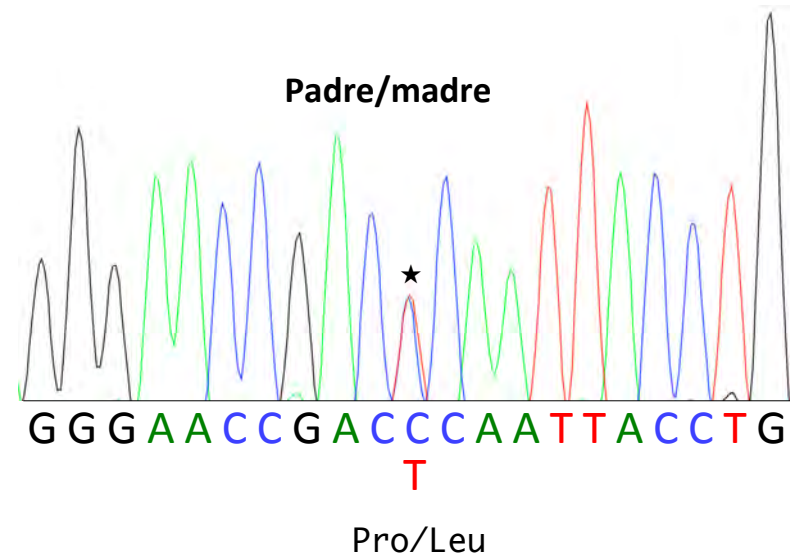
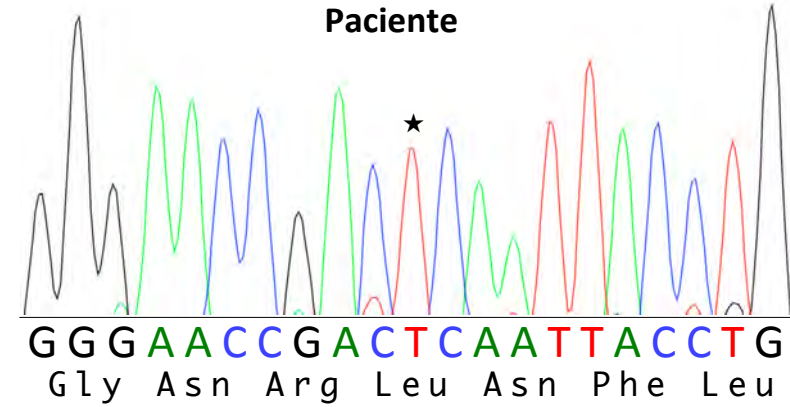
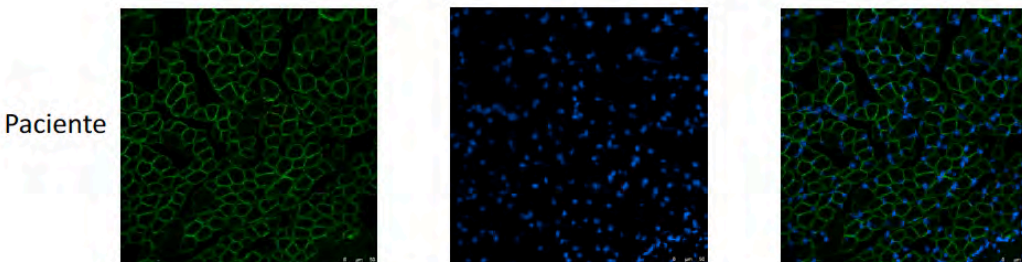
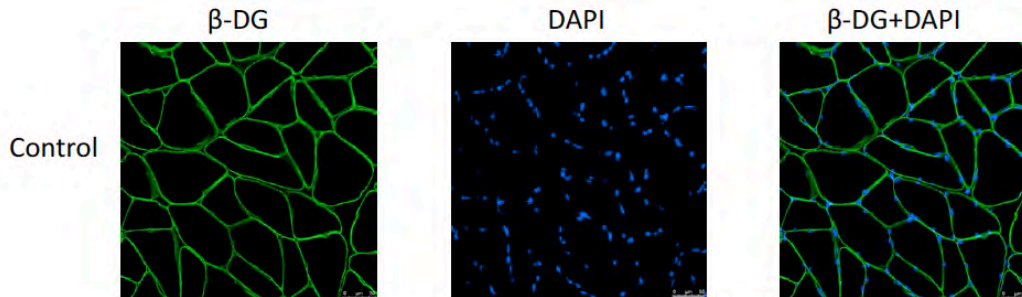
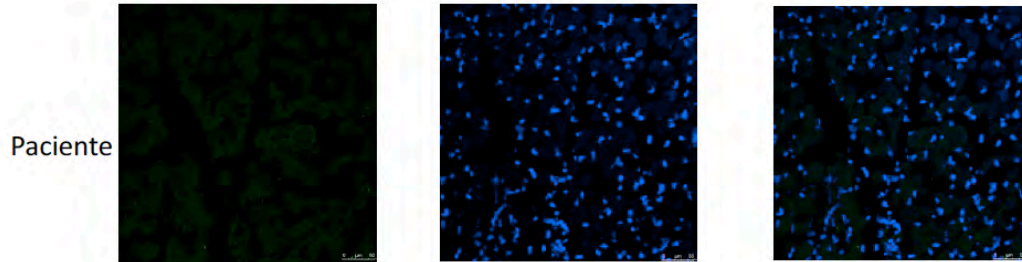
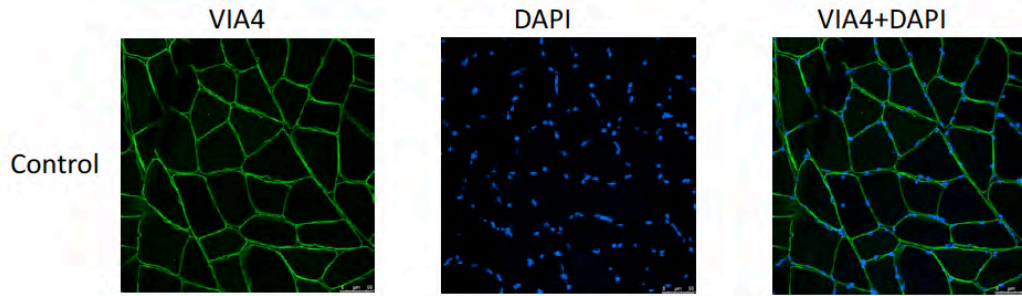
Biopsia muscular compatible con distroglicanopatía: correcto el beta-DG, mal la glicosilación del alfa-DG, correcta la laminina.





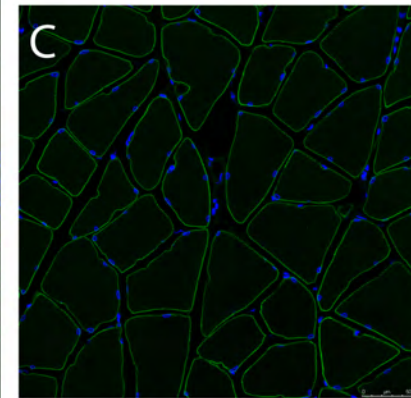
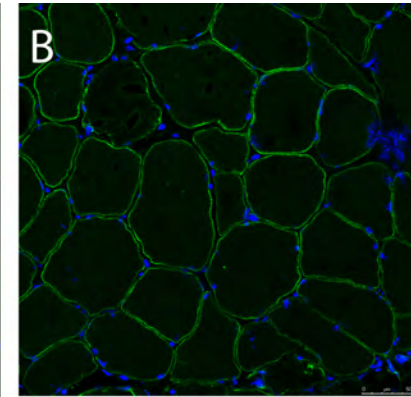
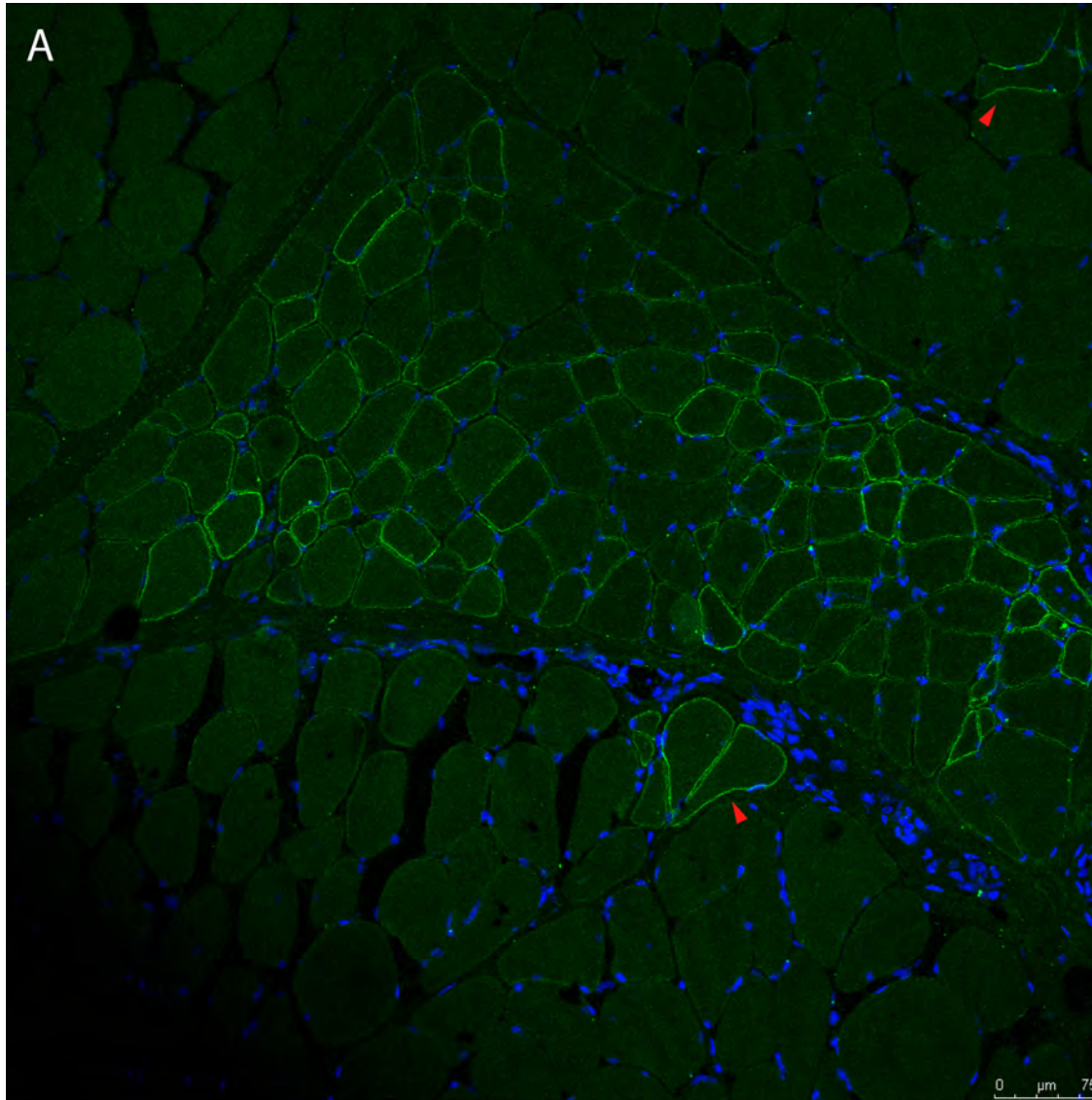
## Paciente MEB del H. La Paz (INGEMM)

Familia consanguínea  
Mutación en homocigosis en *POMGNT1*:  
c935C>T; pPro312Leu



# Paciente del Hospital Ramón y Cajal

Remitido por Gustavo Lorenzo. Niño de 7 años. Trastorno generalizado del desarrollo, y epilepsia secundaria generalizada. Niveles de CPK altos de 5.600 U/L. Hermana de 9 años con las mismas características que no se pudo estudiar en su momento por problemas técnicos. Normales sarcoglicanos y laminina. Sospecha de distroglicanopatía.



Inmunofluorescencia contra glicosilación del alfa distroglicano con el anticuerpo VIA-4. (A) Paciente 0521380; (B) Músculo humano sano; (C) Músculo de conejo.

En el centro de la imagen se aprecia un patrón discontinuo de glicosilación. Se aprecian también fibras marcadas aisladas (▶).

Los controles en humano y conejo se marcan correctamente.

La imagen del paciente ha sido tomada a un objetivo 20x, menor que en los controles para que se observe mejor este patrón discontinuo de marcaje.

# Diagnóstico molecular de distroglicanopatías

## Resumen

- 1) Estudio inmunohistoquímico
- 2) Estudio mediante western Blot (y/o “laminin overlay”)
- 3) Secuenciación por exoma y corroboración por Sanger

Contacto para cualquier información o estudio molecular/funcional de estas patologías:  
[jesus.cruces@uam.es](mailto:jesus.cruces@uam.es)



Muchas gracias