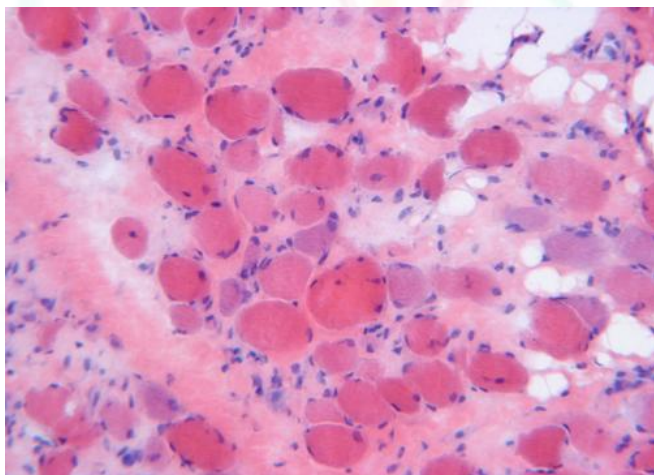


## DISTROGLICANOPATÍAS

### ¿QUÉ SON LAS DISTROGLICANOPATÍAS?

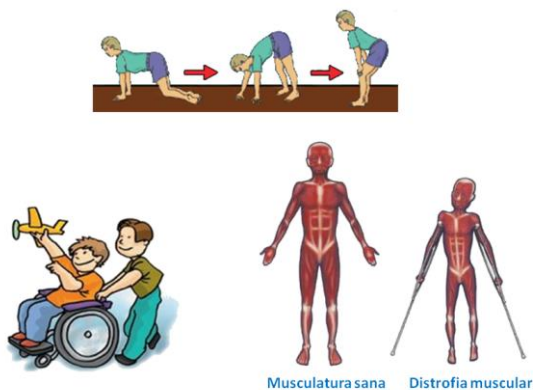
Son **distrofias musculares** hereditarias causadas por **defectos congénitos de la O-glicosilación**, que afectan a una glicoproteína muscular, el  **$\alpha$ -dístroglicano**.



Constituyen un grupo genéticamente heterogéneo de enfermedades que se heredan de forma autosómica recesiva con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que afectan principalmente a la estructura del sistema nervioso central y al músculo en el paciente que la sufre.

### ¿QUÉ ES UNA DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA (DMC)?

Distrofia muscular



Una distrofia muscular es una enfermedad que produce debilidad en los músculos esqueléticos (los que son capaces de mover el esqueleto). Se caracteriza por la debilidad muscular y por alteraciones en las proteínas musculares (se utiliza habitualmente la medida de

creatin-kinasa (CK) en sangre). La concentración de las proteínas musculares aumenta porque la causa de la distrofia muscular conduce a una lesión en las células del músculo, que libera las proteínas a la sangre.

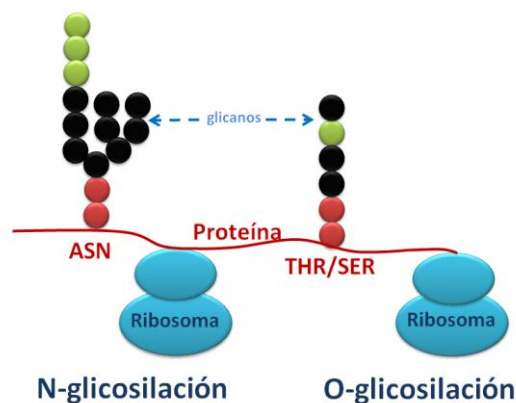
Se llama **distrofia muscular congénita** a un grupo de estas enfermedades que están presentes en el nacimiento o se evidencian muy temprano en la vida del niño y que son de **origen genético**.

### ¿QUÉ SON LOS DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN?

Son **enfermedades hereditarias del metabolismo de las glicoproteínas**, debidas a un defecto en la glicosilación de las mismas.

### ¿QUÉ SON LAS GLICOPROTEÍNAS?

Las proteínas están formadas por cadenas muy largas de aminoácidos, que adquieren una forma determinada en el espacio, lo cual facilita su función. Un gran número de proteínas, las **glicoproteínas**, contienen además unas cadenas de azúcares ligadas a ellas, los **glicanos**, que aumentan su estabilidad, determinan su forma en el espacio, facilitan su interacción con otras proteínas y también la diferenciación y desarrollo de las células. El proceso de unión de los glicanos a las proteínas se llama **glicosilación**.



Según a qué aminoácido de la proteína se une la cadena de glicano distinguiremos las **proteínas N-glicosiladas** (en las que el glicano, que siempre tiene una misma

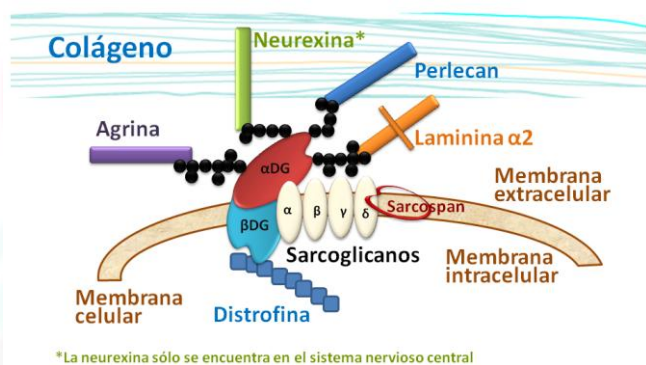
estructura química, se une al aminoácido asparagina - Asn- de la proteína) y las **proteínas O-glicosiladas** (en las que el glicano, que puede tener diferentes estructuras químicas, se une a una treonina o serina (Thr/Ser) de las glicoproteínas). Algunas proteínas están N- y O-glicosiladas.

## ¿QUÉ ES EL DISTROGLICANO?

Es una **O-glicoproteína** de la superficie celular que une la matriz extracelular con el citoesqueleto (entramado de proteínas que proporciona soporte interno a la célula). Está implicado en muchos procesos fisiológicos, como el mantenimiento de la integridad del músculo esquelético y de la estructura y función del sistema nervioso central. Forma parte del **complejo distrofina-distroglucano**. Está formado por dos subunidades:

- **α-distroglucano (α-DG)**, una proteína muy glicosilada que actúa como receptor de otras proteínas extracelulares, entre ellas **laminina, agrina, neurexina y perlecan**.
- **β-distroglucano (β-DG)** está situado en la membrana celular unido al α-distroglucano y a la distrofina (proteína muscular).

### Complejo Distrofina-Distroglucano



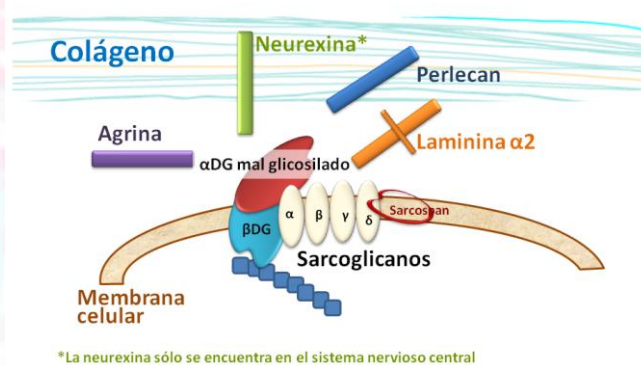
## ¿QUÉ SIGNIFICA UN ERROR METABÓLICO DE LA GLICOSILACIÓN?

Cuando existe un **error en la glicosilación de las proteínas**, alguna de las reacciones de acoplamiento de azúcares a las proteínas no se produce correctamente y esto afecta a la estructura final de las glicoproteínas y con ello a su función. Existe un **defecto de la glicosilación**.

## ¿QUÉ OCURRE EN LOS DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA O-GLICOSILACIÓN DEL α-DISTROGLICANO?

Los defectos congénitos de la **O-glicosilación** son errores de la síntesis de los O-glicanos. Pueden ser causados por la deficiencia de diferentes proteínas enzimáticas capaces de transportar y ceder distintos azúcares en un orden determinado, distinto en las diferentes proteínas ya formadas, que deben glicosilarse.

### Distroglucanopatía



En el caso de las distroglucanopatías, como el **α-distroglucano** es una proteína muy glicosilada del complejo distrofina-distroglucano, común en distintos tejidos (músculo, cerebro), estos pueden verse afectados cuando falla el proceso de glicosilación.

El α-distroglucano debe mantener las cadenas de glicanos correctamente formadas para poder unirse a las proteínas extracelulares, **laminina, agrina, neurexina, perlecan**,... El defecto de glicosilación causa el fallo de reconocimiento y, con ello, de unión de dichas proteínas al receptor, que origina la distrofia.

## ¿POR QUÉ SE PRODUCE UN DEFECTO CONGÉNITO DE LA GLICOSILACIÓN?

Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada uno de los procesos del metabolismo. Los defectos congénitos de la glicosilación se producen debido a **mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en los **genes que controlan los procesos de glicosilación**. Estos defectos son trastornos genéticos de **herencia autosómica recesiva**, es decir, los padres son portadores de mutaciones en un gen determinado aunque no sufren

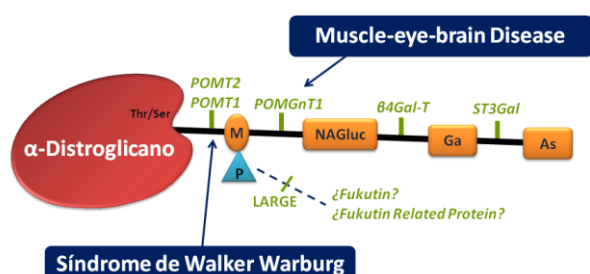


los efectos de la deficiencia enzimática. Si ambos padres transmiten la mutación al niño, éste sufrirá un **defecto congénito de la glicosilación**.

## ¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES DISTROGLICANOPATÍAS?

Hasta la fecha se conocen una serie de glicosiltransferasas demostradas o putativas o proteínas accesorias de ellas, causantes de un cuadro clínico de distroglucanopatía (Ver Tabla).

### O-manosilación del $\alpha$ -distroglicano normal



M: Manosa; NAGluc: N acetilglucosamina; Ga: Galactosa; AS: Ácido Siálico; P: Fosfato

Las enzimas codificadas por los tres primeros intervienen en el **proceso de la O-manosilación** (POMT1, POMT2, POMGnT1). LARGE interviene en la **fosforilación de la manosa**, que es necesaria para la función de las otras proteínas (Fukutin, FKR), aunque de ellas no se conoce exactamente su mecanismo de acción. Los trastornos derivados de mutaciones en estos genes causan un espectro de anomalías que afectan al **cerebro, el ojo y el músculo esquelético**.

En estas enfermedades, la capacidad de  $\alpha$ DG para unirse a **laminina** está marcadamente disminuida.

## ¿QUÉ OCURRE EN EL CASO DE UN NIÑO/A QUE NACE CON UNA DISTROGLICANOPATÍA?

El niño puede nacer con problemas, ya que las glicoproteínas mal formadas pueden afectar a procesos vitales del desarrollo. No obstante, dependiendo del origen del defecto y de la gravedad del mismo, puede

variar mucho el cuadro clínico del niño y también la evolución de la enfermedad.

En las formas más **severas** de la enfermedad encontramos:

- **Síndrome de Walker-Warburg Syndrome (WWS).**
- **Enfermedad músculo-ojo-cerebro (Muscle-Eye-Brain [MEB] disease).**
- **Distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD).**

Estas tres formas clínicas se caracterizan por DMC con alteraciones estructurales importantes en los ojos o en el cerebro, ocasionando en algunos pacientes con WWS, fallecimiento a edades tempranas.

### Genes y proteínas (enzimas) implicadas en las vías de O-manosilación

Genes	Proteínas	Dextroglucanopatías
POMT1 y POMT2	O-manosil-transferasa	WWS; MEB; LGMD2K
ISPD	Función desconocida	WWS
POMGnT1	O-Man 2-GlcNAc transferasa	MEB; WWS
Fukutin	Función desconocida	WWS; FCMD/LMGD2I
FKRP	Función desconocida	WWS; MEB; MDC1C/LGMD2I
LARGE	GlcUA 3-Xyl-transferasa	MDC1D
GTDC2	Glucosiltransferasa?	WWS
DPM3	Dolicol-P manosiltransferasa	CDG10
DPM2	Dolicol-P manosiltransferasa	CDG1U

En las **formas más leves**, encontramos presentaciones en el adulto, con distrofia muscular de cinturas (limb-girdle muscular dystrophy [LGMD]) que no asocian alteraciones en el sistema nervioso ni en los ojos. Entre ambos extremos de gravedad encontramos muchos pacientes con diferente grado de sintomatología.

Existe un solapamiento de la sintomatología entre las diferentes formas. Mutaciones en diferentes genes pueden dar una sintomatología similar, así como mutaciones en un mismo gen pueden ocasionar diferentes formas clínicas casi dando lugar a un espectro continuo de posibles manifestaciones. Recientemente se han descrito formas **miasteniformes**, esto es, que se comportan como una miastenia, con fatigabilidad y respuesta a algunos de los fármacos de los utilizados en la miastenia.

En general los pacientes suelen tener debilidad e hipotonía en el nacimiento o en los primeros meses. Las contracturas son menos frecuentes. Desde el punto de vista de la **analítica**, suele observarse una elevación de la creatin-kinasa (CK), incluso en ocasiones siendo muy elevada.

Hay pacientes que pueden presentar malformaciones del **sistema nervioso central** (por defectos en la migración neuronal, un proceso fundamental para la formación del cerebro).

Algunos de los signos clínicos que pueden presentar los pacientes son: prominencia de la pantorrilla, el muslo y la lengua, alteraciones oculares (hipoplasia retina, miopía, cataratas [MEB, FCMD, WWS]), problemas respiratorios,... Las alteraciones cardíacas (cardiomiopatías) no son infrecuentes y deben seguirse en estos pacientes.

Las alteraciones musculares debidas a alteraciones del distroglicano pueden presentarse en cualquier momento de la vida de forma severa (DMC) o leve (LGMD). No siempre hay afectación SNC ni retraso mental y pueden encontrarse pacientes con retraso mental con RM craneal normal y al revés, alteraciones RM craneal sin retraso mental.

Hasta en un 40% de los pacientes no se encuentra una **mutación** en genes conocidos.

## ¿CÓMO SE ALCANZA EL DIAGNÓSTICO DE ESTAS ENFERMEDADES?

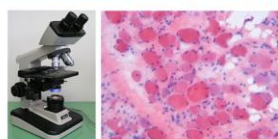
### Diagnóstico de las $\alpha$ -dístroglicanopatías



¿Sospecha clínica?



#### Estudios anatomopatológicos



#### Estudios genéticos



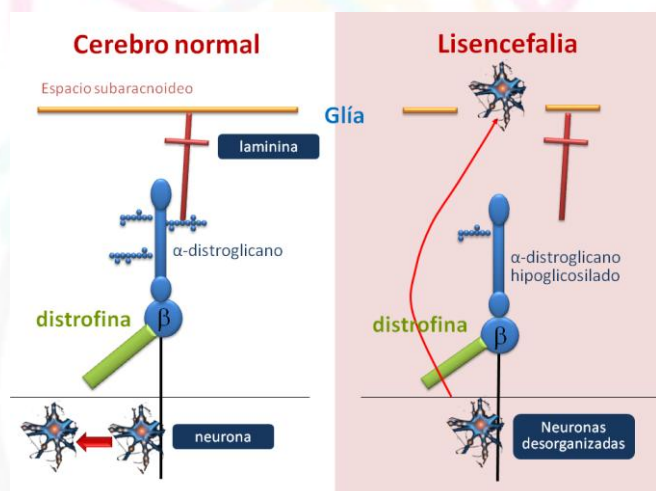
Mutaciones en los genes implicados

En el momento actual no existen marcadores bioquímicos en sangre que permitan diagnosticar este grupo de enfermedades aunque sí se puede observar la presencia de la proteína creatin-kinasa (CK) aumentada, aunque es un marcador poco específico.

El diagnóstico se basa en la observación de un número de **signos y síntomas** de la enfermedad y los **estudios anatomo-patológicos del músculo**. No es posible distinguir entre las diferentes formas de  $\alpha$ -dístroglicanopatías sólo por los estudios patológicos. La confirmación de la enfermedad se realiza mediante el **estudio genético** de los genes que se conocen en la actualidad como causantes de  $\alpha$ -dístroglicanopatías.

## ¿EXISTE UN TRATAMIENTO EN LAS $\alpha$ -DÍSTROGLICANOPATÍAS?

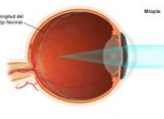
Aunque de momento no existe tratamiento curativo, se está investigando en todo el mundo para conseguirlo. Hay algunos estudios muy preliminares pero esperanzadores que buscan aumentar la cantidad de proteína LARGE para compensar la ausencia de función de otras proteínas. Las nuevas formas descritas como miasteniformes pueden responder a algunos de los tratamientos destinados a las miastenias más comunes.



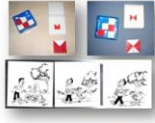
### Tratamiento de soporte de las Distroglucanopatías



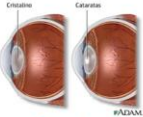
Rehabilitación



Corrección



Estimulación



Cirugía



Nutrición



Sonda  
nasogástrica

En cualquier caso, los **tratamientos de soporte** que existen, tanto a nivel farmacológico como de rehabilitación, pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes, sobre todo si se inicia una atención temprana.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, España  
Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.