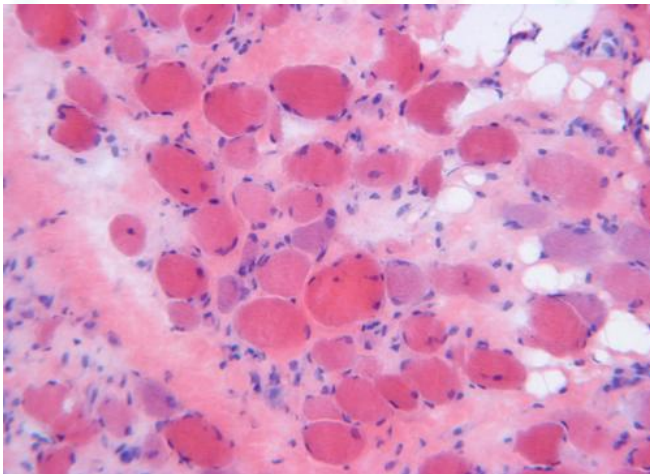


# DISTROGLICANOPATIES

## QUÈ SÓN LES DISTROGLICANOPATIES?

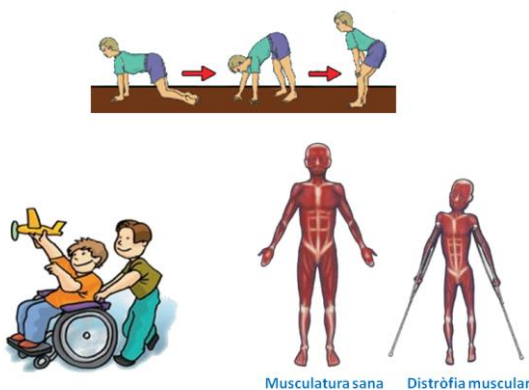
Són **distròfies musculars hereditàries** causades per defectes congènits de l'**O-glicosilació**, que afecten una glicoproteïna muscular, l'**α-distroglicà**.



Constitueixen un grup genèticament heterogeni de malalties que s'hereten de forma **autosòmica recessiva** amb un ampli espectre de manifestacions clíniques, que afecten principalment l'estructura del múscul, sistema nerviós central i en alguns casos l'ull del pacient que les pateix.

## QUÈ ÉS UNA DISTRÒFIA MUSCULAR CONGÈNITA (DMC)?

### Distròfia muscular



Una distròfia muscular és una malaltia que causa **debilitat en els músculs esquelètics** (els que són capaços de moure l'esquelet). Es caracteritza per la debilitat

muscular i per alteracions en les proteïnes musculars (s'utilitza habitualment la mesura de la creatin-kinasa [CK] en sang). La concentració de les proteïnes musculars augmenta perquè la causa de la distròfia muscular condueix a una lesió a les cèl·lules del múscul, que allibera les proteïnes a la sang.

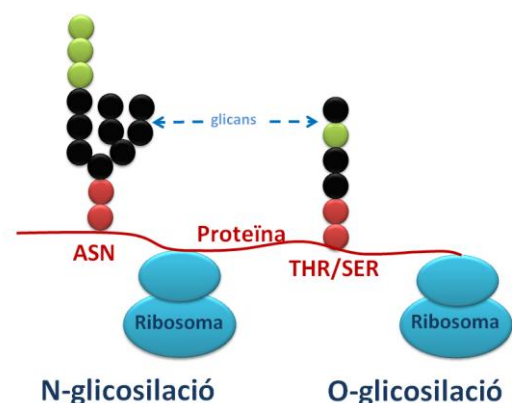
S'anomenen **distròfies musculars congènites** a un grup d'aquestes malalties que són presents en el naixement o s'evidencien molt d'hora en la vida del nen i que són d'origen genètic.

## QUÈ SÓN ELS DEFECTES CONGÈNITS DE LA GLICOSILACIÓ?

Són **malalties hereditàries del metabolisme de les glicoproteïnes**, degudes a un defecte en la seva glicosilació.

## QUÈ SÓN LES GLICOPROTEÏNES?

Les proteïnes estan formades per cadenes molt llargues d'aminoàcids, que adquireixen una forma determinada en l'espai, la qual cosa facilita la seva funció. Un gran nombre de proteïnes, les **glicoproteïnes**, contenen a més unes cadenes de sucres lligades a elles, els glicans, que augmenten la seva estabilitat, determinen la seva forma en l'espai, faciliten la seva interacció amb altres proteïnes i també la diferenciació i desenvolupament de les cèl·lules. El procés d'unió dels glicans a les proteïnes s'anomena **glicosilació**.



Segons a quin aminoàcid de la proteïna s'uneix la cadena de glicà distingirem les **proteïnes N-glicosilades** (en què el glicà, que sempre té una mateixa estructura química, s'uneix a l'aminoàcid asparagina [Asn] de la proteïna) i les **proteïnes O-glicosilades** (en què el glicà, que pot tenir diferents estructures químiques, s'uneix a una treonina o serina [The/Ser] de les glicoproteïnes). Algunes proteïnes estan **N-i O-glicosilades**. L'acoblament i processament de les glicoproteïnes té lloc al reticle endoplasmàtic i l'aparell de Golgi cel·lular.

Les **O-glicoproteïnes** es diferencien segons el sucre (manosa, xilosa, N-acetilglucosamina, etc) que s'uneix a l'aminoàcid de la proteïna. A aquestes últimes pertany el conjunt de les **distroglicanopaties**, en què el primer sucre que s'uneix a Thr/Ser és la **manosa**.

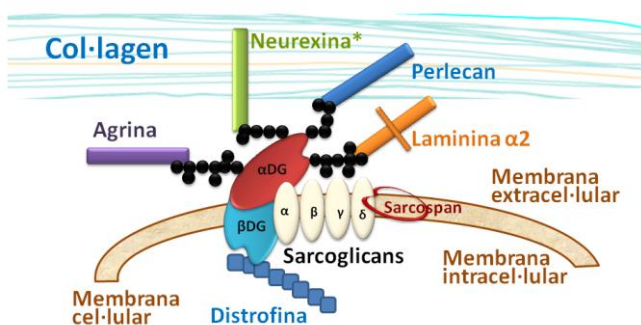
## QUÈ ÉS EL DISTROGLICÀ?

És una O-glicoproteïna de la superfície cel·lular que uneix la matriu extracel·lular al citoesquelet (entramat de proteïnes que dona suport intern a la cèl·lula). Està implicat en molts processos fisiològics, com el manteniment de la integritat del múscul esquelètic i de l'estructura i funció del sistema nerviós central.

Forma part del **complex distrofina-distroglicà**. Està format per dues subunitats:

- **α-distroglicà (α-DG)**, una proteïna molt glicosilada que actua com a receptor d'altres proteïnes extracel·lulars, entre elles laminina, agrina, neurexina i perlecan.
- **β-distroglicà (β-DG)** està situat a la membrana cel·lular unit a l'α-distroglicà i a la distrofina (proteïna muscular).

### Complex Distrofina-Distroglicà

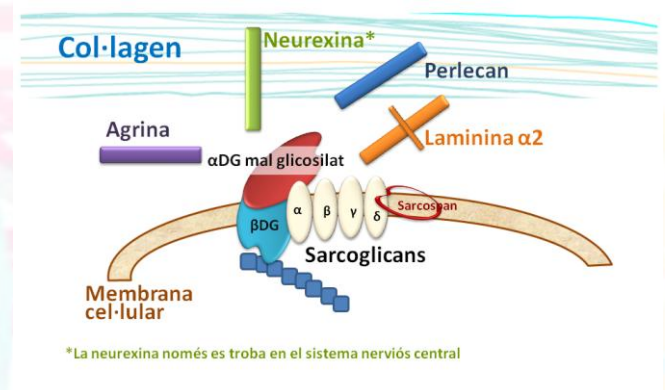


\*La neurexina només es troba en el sistema nerviós central

## QUÈ SIGNIFICA UN ERROR METABÒLIC DE LA GLICOSILACIÓ?

Quan hi ha un error en la glicosilació de les proteïnes, alguna de les reaccions d'acoblament de sucres a les proteïnes no es produeix correctament i això afecta l'estructura final de les glicoproteïnes i amb això a la seva funció. Hi haurà un **defecte de la glicosilació**.

### Distroglicanopatia



\*La neurexina només es troba en el sistema nerviós central

## QUÈ PASSA EN ELS DEFECTES CONGÈNITS DE L'O-GLICOSILACIÓ DEL α-DISTROGLICÀ?

Els defectes congènits de l'O-glicosilació són **errors de la síntesi dels O-glicans**. Poden ser causats per la deficiència de diferents proteïnes enzimàtiques capaces de transportar i cedir diferents sucres en un ordre determinat, característic en cadascuna de les proteïnes ja formades, que han de glicosilar-se.

En el cas de les **distroglicanopaties**, com que l'α-distroglicà és una proteïna molt glicosilada del complex distrofina-distroglicà, comú en diferents teixits (múscul, cervell), aquests es poden veure afectats quan falla el procés de glicosilació.

L'α-distroglicà ha de mantenir les cadenes de glicans correctament formades per poder unir-se a les proteïnes extracel·lulars, laminina, agrina, neurexina, perlecan... El defecte de glicosilació causa la fallada de reconeixement i amb això, d'unió d'aquestes proteïnes al receptor, que origina la **distròfia**.

## PER QUÈ ES PRODUEIX UN DEFECTE CONGÈNIT DE LA GLICOSILACIÓ?

Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es realitzi cadascun dels processos del metabolisme. Els defectes congènits de la glicosilació es produeixen a causa de **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en els gens que controlen els processos de glicosilació. Aquests defectes són trastorns genètics, **d'herència autosòmica recessiva**, és a dir, els pares són portadors de mutacions en un gen determinat encara que no pateixen els efectes de la deficiència enzimàtica. Si ambdós pares transmeten la mutació al nen, aquest patirà un **defecte congènit de la glicosilació**.

## QUINES SÓN LES PRINCIPALS DISTROGLICANOPATIES?

Fins ara es coneixen una sèrie de glicosiltransferases demostrades o putatives o proteïnes accessòries d'elles, causants d'un quadre clínic de distroglicanopatia (veure Taula).

## QUÈ PASSA EN EL CAS D'UN NEN/A QUE NEIX AMB UNA DISTROGLICANOPATIA?

El nen pot néixer amb problemes, ja que les glicoproteïnes mal formades poden afectar processos vitals del desenvolupament. No obstant això, depenent de l'origen del defecte i de la gravetat, pot variar molt el quadre clínic del nen i també l'evolució de la malaltia.

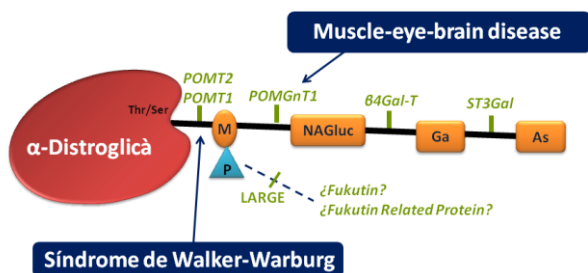
En les formes més severes de la malaltia trobem:

- **Síndrome de Walker-Warburg (WWS).**
- **Malaltia múscul-ull-cervell (Muscle-Eye-Brain [MEB] disease).**
- **Distròfia muscular congènita de Fukuyama (FCMD).**

### Gens i proteïnes (enzims) implicats en les vies d'O-manosilació

Gens	Proteïnes	Distroglicanopaties
POMT1 i POMT2	O-manosil-transferasa	WWS; MEB; LGMD2K
ISPD	Funció desconeguda	WWS
POMGnT1	O-Man 2-GlcNAc transferasa	MEB; WWS
Fukutin	Funció desconeguda	WWS; FCMD/LMGDM
FKRP	Funció desconeguda	WWS; MEB; MDC1C/LGMD2I
LARGE	GlcUA 3-Xyl-transferasa	MDC1D
GTDC2	Glucosiltransferasa?	WWS
DPM3	Dolicol-P manosiltransferasa	CDG10
DPM2	Dolicol-P manosiltransferasa	CDG1U

### O-manosilació de l'α-distroglicà normal



M: manosa, NAGluc: N-acetilglucosamina; Ga: galactosa; AS: àcid Siàlic; P: fosfat

Els enzims codificats pels tres primers gens intervenen en el **procés d'O-manosilació** (POMT1, POMT2, POMGnT1). LARGE intervé en la **fosforilació de la manosa**, que és necessària per a la funció de les altres proteïnes (Fukutin, FKRP), encara que d'elles no es coneix exactament el seu mecanisme d'acció. Els trastorns derivats de mutacions en aquests gens causen un espectre d'anomalies que afecten el **cervell, l'ull i el múscul esquelètic**.

En aquestes malalties, la capacitat d'αDG per unir-se a **laminina** està marcadament disminuïda.

Aquestes tres formes clíniques es caracteritzen per DMC amb alteracions estructurals importants als ulls o al cervell. Causen en alguns pacients amb WWS, la mort a edats primerenques.

En les formes més lleus, es troben presentacions en l'adult, amb distròfia muscular de cintures (limb-girdle muscular dystrophy [LGMD]) que no associen alteracions en el sistema nerviós ni als ulls. Entre tots dos extrems de gravetat trobem molts pacients amb diferent grau de simptomatologia.

La simptomatologia entre les diferents formes se solapa. Mutacions en diferents gens poden donar una simptomatologia similar, així com mutacions en un

mateix gen poden causar diferents formes clíniques gairebé donant lloc a un espectre continu de possibles manifestacions. Recentment s'han descrit formes que es comporten com una **miastènia**, amb fatigabilitat i resposta a alguns dels fàrmacs dels utilitzats en les miastènies.

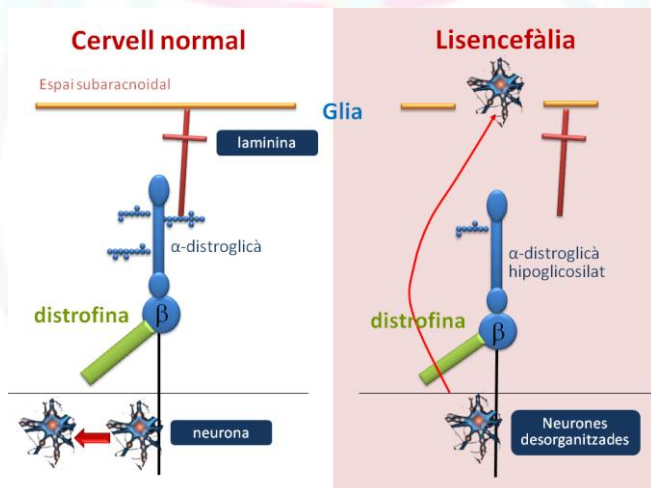
En general solen tenir debilitat i hipotonia en el naixement o en els primers mesos. Les contractures són menys freqüents. Des del punt de vista de l'**analítica**, s'observa una elevació de la creatin-kinasa (CK), fins i tot en ocasions pot ser molt elevada.

Hi ha pacients que poden presentar malformacions del **sistema nerviós central** (per defectes en la migració neuronal, un procés fonamental per a la formació del cervell).

Alguns dels signes clínics que poden presentar els pacients són: prominència del panxell, la cuixa i la llengua, alteracions oculars (hipoplàsia de la retina, miopia, cataractes [(MER, FCMD, WWS)], problemes respiratoris... Les alteracions cardíacques (cardiomiopaties) no són infreqüents i s'han de seguir en aquests pacients.

Les alteracions musculars degudes a anormalitats del distroglicà, poden presentar-se en qualsevol moment de la vida de forma greu (DMC) o lleu (LGMD). No sempre hi ha afectació del SNC ni discapacitat intel·lectual i es poden trobar pacients amb retard mental amb RM cranial normal i a l'inrevés, alteracions RM cranial sense discapacitat intel·lectual.

En un 40% dels pacients no es troba una **mutació** en gens coneguts.



## COM S'ARRIBA AL DIAGNÒSTIC D'AQUESTES MALALTIES?

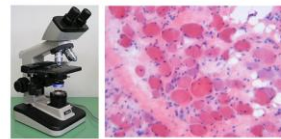
### Diagnòstic de les $\alpha$ -distroglicanopaties



Sospita clínica?



### Estudis anatomopatològics



### Estudis genètics



Mutacions en els gens implicats

En el moment actual no hi ha marcadors bioquímics en sang que permetin diagnosticar aquest grup de malalties, tot i que es pot observar la presència de la proteïna creatin-kinasa (CK) augmentada, però és un marcador poc específic.

El diagnòstic es basa en l'observació d'un nombre de **signes i símptomes** de la malaltia i els **estudis anatomopatològics del múscul**. No és possible distingir entre les diferents formes d' $\alpha$ -distroglicanopaties només pels estudis patològics. La confirmació de la malaltia es realitza mitjançant l'**estudi genètic** dels gens que es coneixen en l'actualitat com a causants d' $\alpha$ -distroglicanopaties.

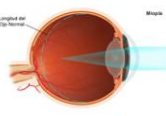
## HI HA TRACTAMENT EN LES $\alpha$ -DISTROGLICANOPATIES?

Tot i que de moment no hi ha un tractament curatiu, s'està investigant a tot el món per aconseguir-ho. Hi ha alguns estudis molt preliminars, però esperançadors, que tracten d'augmentar la quantitat de proteïna LARGE per compensar l'absència de funció d'altres proteïnes. Les noves formes descrites com miasteniformes poden respondre a alguns dels tractaments destinats a les miastènies més comuns.

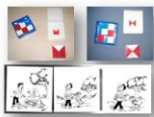
### Tractament de suport de les Distroglicanopaties



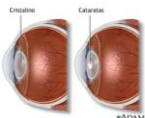
Rehabilitació



Correcció



Estimulació



Cirurgia



Nutrició



Sonda nasogàstrica

En qualsevol cas, els **tractaments de suport**, tant a nivell farmacològic com de rehabilitació, poden millorar la qualitat de vida dels pacients, sobretot si s'inicia una atenció primerenca.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona

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. Tots els drets reservats.