

en el entendimiento de la etiología de las enfermedades multifactoriales, así como también en la mejor comprensión de las enfermedades hereditarias y hasta en la comprensión de procesos que duran gran parte de la vida entera de un individuo como lo es el mantenimiento de la memoria<sup>3</sup>. Las metilaciones que ocurren en las neuronas del tejido cerebral y que explicarían la memoria no son heredables de generación en generación ya que este tejido no está involucrado en la reproducción humana, pero en consonancia con nuestro artículo<sup>2</sup>, sugerimos que las metilaciones de ADN ocurridas en células reproductivas del tejido gonadal y que son potencialmente heredables y transmisibles de generación en generación, sí podrían por ejemplo, estar implicadas en la génesis de la expansión del trinucleótido CGG y en la no expresión de la proteína FMR1. Por tanto, la acumulación de metilaciones en células reproductivas durante la vida de una persona podrían tener un efecto en el genotipo y fenotipo de enfermedades hereditarias en la progenie.

Estas marcas epigenéticas podrían estar involucradas en las expansiones de trinucleótidos de varias enfermedades hereditarias y cómo podemos tratarlas es también otro reto para la medicina de hoy<sup>4</sup>. El conocimiento en estas líneas de investigación avanza rápidamente y cada vez está más cerca la esperanza de que con estos conocimientos de la epigenética podamos tratar mejor las enfermedades de origen genético, así como también aquellas cuya causa se involucra el ambiente de manera importante como es el caso de las enfermedades multifactoriales<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Rosales-Reynoso MA, Ochoa-Hernández AB, Juárez-Vázquez CI, Barros-Núñez P. Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas. *Neurología*. 2016;31:628–38.
2. Landires I. The postdarwinist concept of species. A place for Lamarck. *Lancet*. 2010;375:806.
3. Morris MJ, Monteggia LM. Role of DNA methylation and the DNA methyltransferases in learning and memory. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16:359–71.
4. Qureshi IA, Mehler MF. Understanding neurological disease mechanisms in the era of epigenetics. *JAMA Neurol*. 2013;70:703–10.
5. Feinberg AP, Fallin MD. Epigenetics at the crossroads of genes and the environment. *JAMA*. 2015;314:1129–30.

I. Landires<sup>a,b</sup> y V. Núñez-Samudio<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Ciencias Médicas, Las Tablas, Los Santos, Panamá

<sup>b</sup> Sistema Nacional de Investigación, Senacyt, Panamá

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [virysamudio@yahoo.es](mailto:virysamudio@yahoo.es)

(V. Núñez-Samudio).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.03.002>  
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

## Miastenia congénita y defecto congénito de la glucosilación por mutaciones en el gen DPAGT1



### Congenital myasthenia and congenital disorders of glycosylation caused by mutations in the DPAGT1 gene

Sr. Editor:

La glucosilación de las proteínas es fundamental en el correcto funcionamiento de numerosos procesos biológicos, como el plegamiento y la estabilidad de las proteínas, la unión a receptores intracelulares, la comunicación intracelular, etc.<sup>1</sup>. Las mutaciones que afectan la codificación de alguna de las proteínas involucradas en este proceso provocan los denominados defectos congénitos de la glucosilación de las proteínas (conocidos por sus iniciales en inglés como CDG, de congenital disorders of glycosylation), que están clasificados en diferentes subtipos, dependiendo del punto en el que se altere el proceso. La mayoría de los CDG son enfermedades multisistémicas que afectan a varios órganos y sistemas. Lo más habitual es que los pacientes DPAGT1-CDG (MIM 608093) presenten retraso psicomotor,

enfermedad neuromuscular, anomalías endocrinológicas y rasgos dismórficos<sup>2</sup>.

Por otro lado, los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son enfermedades provocadas por mutaciones en genes que codifican proteínas que son esenciales para el mantenimiento de la integridad de la transmisión neuromuscular<sup>3–5</sup>. Estos pacientes presentan debilidad que empeora con la fatiga, pero la edad de inicio, la distribución de la debilidad y la respuesta al tratamiento son variables<sup>3–5</sup>. Mutaciones en ALG2, ALG14, GFPT1, GMPPB<sup>5</sup> y DPAGT1 (MIM 614750) pueden provocar casos de SMC con debilidad de predominio proximal, con escasa afectación facial y ocular<sup>6</sup>. Las mutaciones en DPAGT1 se habían clasificado tradicionalmente como un defecto congénito de glucosilación<sup>7–9</sup>, que cursaban con fallo de medro, hipotonía grave, microcefalia, crisis epilépticas refractarias y discapacidad intelectual. Todos los casos fallecieron en el primer año de vida<sup>9</sup>. La grave hipotonía que presentaban estos pacientes evidencia que la función neuromuscular estaba afectada. Sin embargo, otro grupo de pacientes presentan síntomas de miastenia congénita sin el resto de los síntomas de DPAGT1-CDG<sup>9</sup>.

Exponemos el caso de un paciente de 10 años con 2 mutaciones(heterocigoto compuesto) en DPAGT1, que presenta un cuadro de encefalopatía con rasgos de trastorno del espectro autista y síndrome miasténico congénito (con afectación muscular proximal, sin sintomatología ocular

ni bulbar), que ha respondido satisfactoriamente a tratamiento con piridostigmina.

Varón de 10 años, remitido a los 10 meses de vida por un cuadro de síndrome dismórfico, retraso psicomotor e hipotonía. No se referían antecedentes familiares de interés. El embarazo, el parto y el periodo neonatal fueron normales. El peso al nacimiento fue de 4.150 g. Apgar 9/10. El cribado metabólico fue normal. En la exploración destacaban ciertos rasgos dismórficos: microcefalia relativa, frente amplia, fisuras palpebrales estrechas, mamilas separadas y distribución anómala de la grasa, de predominio en el tronco y la región proximal de las extremidades, con miembros delgados distalmente. Presentaba importante hipotonía y debilidad. Los reflejos osteotendinosos eran débiles. En cuanto al desarrollo psicomotor, fue retrasado, alcanzando el sostén cefálico a los 7-8 meses y la sedestación a los 2-3 años. No ha alcanzado la deambulación autónoma. El cuadro ha permanecido estable, sin empeoramientos, a lo largo de su evolución. Actualmente, el paciente presenta discapacidad intelectual grave, con escaso interés por el medio y ausencia de lenguaje expresivo a los 10 años. No presenta ataxia ni dismetría. No se refiere ptosis, episodios de atragantamiento ni disfagia. El patrón de debilidad afecta predominantemente a miembros superiores, presentando, cuando se pone furioso, capacidad y precisión para defenderse con los miembros inferiores.

En cuanto a las exploraciones complementarias, la bioquímica, la RM cerebral y el estudio neurometabólico fueron normales. Se le realizó un EMG a los 3 años, que mostró un patrón miopático. En la biopsia muscular se observaron signos de miopatía con desproporción de fibras musculares. No se realizó microscopia electrónica, lo cual retrasó probablemente el diagnóstico. Ante la afectación cognitiva, se le efectuó un perfil de sialotransferrinas en suero (2009), que mostraba un patrón tipo 1 compatible con defecto de la glucosilación tipo I. El diagnóstico de DPAGT1-CDG se confirmó mediante estudio genético por secuenciación masiva, identificando 2 mutaciones: c.329T > C (p.Phe110Ser) —esta no descrita previamente— y c.902G > A (p.Arg301His) en el gen DPAGT1. Posteriormente ha seguido revisiones en consultas de Cardiología, Oftalmología y Endocrinología, sin haber presentado complicaciones relevantes. La determinación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y anti-MUSK fue negativa.

En una visita reciente, a los 10 años de vida, la familia comentó que el paciente, después de recibir fisioterapia de forma intensiva, presentaba mayor debilidad muscular (no ptosis ni sintomatología bulbar), que se recuperaba tras un periodo de descanso. Revisando la bibliografía, y ante la posibilidad de que asociara sintomatología miasténiforme, se le realizó EMG, pero esta vez orientando a dicha enfermedad, en el que sí se apreció claramente la respuesta decremental del 40% ante la electroestimulación repetitiva (fig. 1). Ante este hallazgo, realizamos una prueba de tratamiento con piridostigmina, tras la que el paciente presentó una importante mejoría de la fatigabilidad y de la fuerza, pudiendo ser capaz de deambular con apoyo unos metros, levantarse de la silla y mejorando su postura en sedestación. Este hecho se constató mediante la escala Myasthenia Gravis Composite<sup>10</sup>, en la que se obtuvo una puntuación de 9 antes del tratamiento con piridostigmina, a expensas de debilidad moderada de cuello y proximal de hombros y

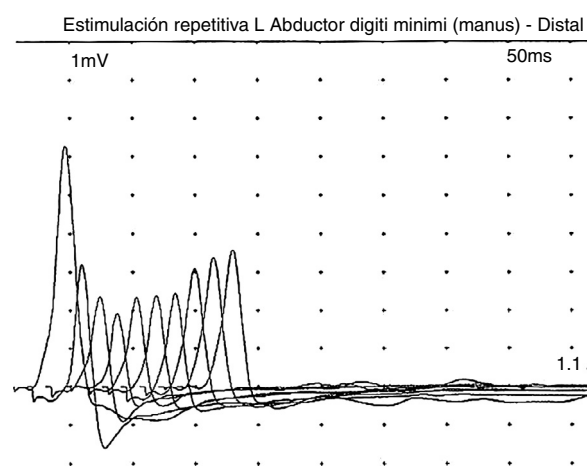


Figura 1 Estimulación repetitiva.

caderas, y quedando tras el tratamiento con piridostigmina a 120mg/8h con una puntuación en la Myasthenia Gravis Composite de 4, por debilidad leve en cadera y hombros.

En nuestro paciente, a diferencia de otros casos publicados, llama la atención la coexistencia de sintomatología muscular leve-moderada (que además fue mejorando progresivamente) y la importante afectación cognitiva, pese a lo cual el paciente ha presentado un pronóstico favorable, sin complicaciones respiratorias, epilepsia o dificultades en la alimentación. Dada la buena respuesta inicial a la piridostigmina, esperamos seguir apreciando mejoría en su calidad de vida.

La disfunción de DPAGT1 provoca un defecto de varios componentes de la unión neuromuscular: las subunidades del receptor de acetilcolina, la agrina, la cinasa específica muscular y la laminina<sup>11</sup>. Por otro lado, la cantidad del receptor de acetilcolina presente en la placa motora de los pacientes con mutaciones en DPAGT1 también estaba disminuida<sup>2</sup>. Estos cambios explican la buena respuesta a piridostigmina que suelen presentar estos pacientes. La combinación de estas alteraciones es suficiente para explicar la debilidad muscular que presentan.

En cuanto a la sintomatología, se trata de un cuadro habitualmente grave: de los 28 pacientes descritos, 23 fallecieron antes de los 5 años<sup>12</sup>. La mayoría presentaban discapacidad intelectual moderada/grave (aunque existen pacientes con inteligencia normal)<sup>13</sup>, microcefalia, hipotonía y epilepsia. Otros síntomas menos frecuentes fueron dificultad en la alimentación, apneas, insuficiencia respiratoria, anemia crónica, cataratas, hipertricosis, hipertonia de extremidades, artrogriposis, temblor, mamilas invertidas, distribución anómala de la grasa, atrofia papilar o hipoacusia neurosensorial<sup>12-14</sup>. El perfil de sialotransferrinas en suero estaba alterado en todos los casos. Entre estos 28 casos publicados, 13 de ellos presentaban síndrome miasténico congénito. En algunos pacientes se ha descrito que los síntomas pueden iniciarse más tarde, incluso a los 17 años<sup>12-14</sup>. La miastenia de estos pacientes cursa con debilidad de predominio proximal que se incrementa con el ejercicio (fatigabilidad), y suele respetar los músculos oculares y faciales<sup>12-14</sup>. La mayoría de los pacientes respondieron muy bien a piridostigmina<sup>12-14</sup>. El patrón EMG característico fue una respuesta decremental con la

electroestimulación repetitiva a 3 Hz<sup>11,12</sup>. La neuroimagen habitualmente fue normal.

Hasta el momento sigue sin estar claro por qué mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a diferentes modos de presentación. La unión neuromuscular parece ser un punto especialmente sensible a la carencia de DPAGT1, por lo que cualquier mínima reducción en su actividad puede ser suficiente para provocar sintomatología.

Respecto a nuestro paciente, habitualmente los casos de presentación tan precoz suelen tener peor evolución (fallecen en los primeros años de vida). Ante un niño con déficit cognitivo con microcefalia y debilidad muscular con escasa o nula afectación ocular o facial, cabe plantearse la posibilidad de que esta se deba a alguna mutación en DPAGT1, ya que esto puede tener implicaciones en cuanto al pronóstico y al tratamiento.

## Bibliografía

- Haeuptle MA, Hennet T. Congenital disorders of glycosylation: An update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Hum Mutat.* 2009;30:1628–41.
- Belaya K, Finlayson S, Cossins J, Liu WW, Maxwell S, Palace J, et al. Identification of DPAGT1 as a new gene in which mutations cause a congenital myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1275:29–35.
- Natera-de Benito D, Domínguez-Carral J, Muelas N, Nascimento A, Ortiz C, Jaijo T, et al. Phenotypic heterogeneity in two large Roma families with a congenital myasthenic syndrome due to CHRNE 1267delG mutation. A long-term follow-up. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:789–95.
- Natera-de Benito D, Bestué M, Vilchez JJ, Evangelista T, Töpf A, García-Ribes A, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to RAPSN mutations. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:153–9.
- Rodríguez Cruz PM, Belaya K, Basiri K, Sedghi M, Farrugia ME, Holton JL, et al. Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:802–9.
- Houlden H. Defective N-linked protein glycosylation pathway in congenital myasthenic syndromes. *Brain.* 2013;136:692–5.
- Arroyo Carrera I, Matthijs G, Perez B, Pérez Cerdá C. DPAGT1-CDG: Report of a patient with fetal hypokinesia phenotype. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:2027–30.
- Wu X, Rush JS, Karaoglu D, Krasnewich D, Lubinsky MS, Waechter CJ, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc: Dolichol Phosphate N-Acetylglucosamine-1 Phosphate Transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of glycosylation type Ij. *Hum Mutat.* 2003;22:144–50.
- Wurde AE, Reunert J, Rust S, Hertzberg C, Haverkämper S, Nürnberg G, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ij (CDG-Ij DPAGT1-CDG): Extending the clinical and molecular spectrum of a rare disease. *Mol Genet Metab.* 2012;105:634–41.
- Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology.* 2010;74:1434–40.
- Martin PT. Glycobiology of the neuromuscular junction. *J Neurocytol.* 2003;32:915–29.
- Jaeken J, Lefeber D, Matthijs G. Clinical utility gene card for: DPAGT1 defective congenital disorder of glycosylation. *Eur J Hum Genet.* 2015;23.
- Selcen F D., Shen XM, Brengman J, Li Y, Stans AA, Wieben E, et al. DPAGT1 myasthenia and myopathy: Genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology.* 2014;82:1822–30.
- Basiri K, Belaya K, Liu WW, Maxwell S, Sedghi M, Beeson D. Clinical features in a large Iranian family with a limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a mutation in DPAGT1. *Neuromuscul Disord.* 2013;23:469–72.

S. Ibáñez-Micó<sup>a,\*</sup>, R. Domingo Jiménez<sup>a</sup>, C. Pérez-Cerdá<sup>b</sup> y D. Ghandour-Fabre<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>b</sup> Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: salibmi@hotmail.com, sibanezmico@gmail.com (S. Ibáñez-Micó).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.05.002>  
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.