



# Distroglicanopatía autosómica recesiva asociada a *FKRP*, reporte de caso



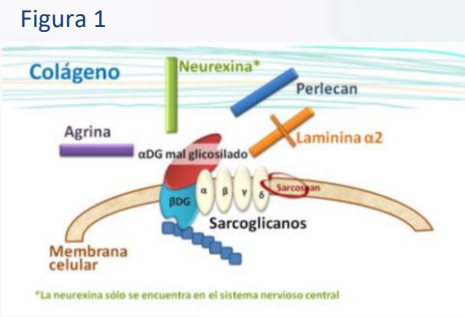
Berenice López García\*, Patricia Herrera Mora\*\*

Médico residente de neurología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, adscrita a la Escuela de Posgrados en Sanidad Naval, Secretaría de Marina. 5549424549 [dra.berenicelopezg@gmail.com](mailto:dra.berenicelopezg@gmail.com)

\*\* Médico adscrito al Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría.

## Antecedentes

Las distroglicanopatías son un grupo de trastornos autosómicos recesivos asociados con el alfa-distroglicano glicosilado defectuoso ( $\alpha$ -DG) (Figura 1). El gen de la proteína relacionada con fukutina (*FKRP*) se ubica en el cromosoma 19q11.3, se expresa en el tejido músculo esquelético y cardíaco.<sup>1,2</sup>



La forma congénita más grave de distroglicanopatía alfa relacionada con *FKRP* es la de Walker-Warburg (WWS);<sup>1</sup> la distrofia muscular congénita tipo 1C (MDC1C) es una forma menos grave con o sin retraso mental, mientras que la distrofia muscular de cinturas 2I (LGMD2I) es la forma más leve.<sup>3</sup>

## Objetivo

Generar conocimiento de la distroglicanopatía alfa *FKRP*, entidad poco frecuente, mediante la presentación de un caso clínico y confirmado con estudio genético.

## Caso clínico

Masculino de 3 años 5 meses de edad, previamente sano, sin antecedentes familiares ni personales de importancia, inicia su cuadro un mes previo a su evaluación con disminución de la fuerza, dificultad para la marcha e irritabilidad, a la exploración neurológica se encuentra con fuerza muscular 5/5 proximal y distal en extremidades superiores, 4/5 proximal y distal, en extremidades inferiores, reflejos osteotendinosos presentes por lo que se descarta la posibilidad de polirradiculoneuropatía, se solicita CPK encontrándose con cifra de 28,833 IU/L, se diagnostica miositis inflamatoria, permaneciendo hospitalizado durante un mes en el servicio de infectología, a su egreso se mantiene asintomático pero 7 meses después nuevamente presenta cuadro de debilidad con CPK de 7,814 IU/L, se envía al servicio de neurología. Al interrogatorio se refiere antecedente de caídas frecuentes y dificultad para brincar, disminución de fuerza muscular de brazos, piernas y tronco axial de manera progresiva, a la exploración neurológica se encuentra con fuerza 4/5 global, hiporreflexia generalizada, marcha miopática imposibilidad para brincar y signo de Gowers positivo, con CPK de 12873.58 IU/L. Se sospecha distrofia muscular, se solicita electromiografía y panel genético.



## Resultados

Se realiza panel genético para distrofias musculares identificándose una variante patógena en *FKRP* con mutación en el c.1387A>G, p.Asn463Asp (Tabla 1), identificándose misma mutación en el padre del paciente (Tabla 2).

Tabla 1

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASIFICATION
FKRP	c.1387A>G (p.Asn463Asp)	heterozygous	PATHOGENIC
FKRP	c.632C>T (p.Ser211Leu)	heterozygous	Uncertain Significance
AGL	c.4214A>G (p.Glu1405Gly)	heterozygous	Uncertain Significance
AGRN	c.3387C>T (Silent)	heterozygous	Uncertain Significance
FLAD1	c.1049C>T (p.Ser350Leu)	heterozygous	Uncertain Significance
HDRNPDL	c.180C>G (p.His60Gln)	heterozygous	Uncertain Significance
LPIN1	c.151C>T (p.Arg51Cys)	heterozygous	Uncertain Significance
POMT2	c.1274G>C (p.Ser425Thr)	heterozygous	Uncertain Significance

Tabla 2

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASIFICATION
FKRP	c.1387A>G (p.Asn463Asp)	heterozygous	PATHOGENIC
AGRN	c.3387C>T (Silent)	heterozygous	Uncertain Significance
HDRNPDL	c.180C>G (p.His60Gln)	heterozygous	Uncertain Significance
LPIN1	c.151C>T (p.Arg51Cys)	heterozygous	Uncertain Significance

## Conclusiones

La distrofia muscular congénita (MDC) por mutaciones heterocigotas c.1387A>G, p.Asn463Asp en *FKRP*, se ha identificado como una nueva mutación en 6 pacientes homocigotos y 3 heterocigotos compuestos (c.1387A>G/c.826C>A), estos últimos con un fenotipo clínico leve, cumpliendo con los hitos del desarrollo a tiempo como nuestro paciente, posteriormente presentaron hipotonía, hipertrofia muscular y dificultad con las escaleras a partir de los 2 años de edad, 2 de ellos se volvieron dependientes de la silla de ruedas a las edad de 12 y 16 años, la cognición es normal. El origen familiar de estos casos publicados se localiza en el centro de México, considerándose una mutación de origen mexicano.<sup>4</sup> El caso que presentamos corresponde a esta rara mutación y clínicamente presenta un fenotipo leve, sin embargo, en uno de los pacientes estudiados se describió perdida de la marcha a los 8 años de edad, por lo que este informe se suma a los descritos anteriormente y ayudará en el diagnóstico y asesoramiento sobre el pronóstico de los pacientes con esta mutación. En estos pacientes es indispensable dar seguimiento y brindar un asesoramiento, así como una ampliación del estudio para determinar la glicosilación  $\alpha$ -DG, ya que se ha sugerido una relación entre el nivel de glicosilación  $\alpha$ -DG y la gravedad del fenotipo clínico.

## Bibliografía

- Wood, A.J., Lin, C.H., Li, M. *et al.* La glicosilación de la fibronectina dependiente de FKRP regula la patología muscular en la distrofia muscular. *Nat Commun* 12, 2951 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23217-6>
- Kuwabara, N., Imae, R., Manya, H. *et al.* Estructuras cristalinas de la proteína relacionada con la fukutina (FKRP), una ribitol-fosfato transferasa relacionada con la distrofia muscular. *Nat Commun* 11, 303 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14220-z>
- Hiroiyuki A., Yoshihiko S., Mamiko S. *et al.* FKRP mutations cause congenital muscular dystrophy 1C and limb-girdle muscular dystrophy 2I in Asian patients. *Journal of Clinical Neuroscience* 92 (2021) 215-221
- Angela J.L. BA, Karra A., MD. Clinical, genetic, and phatologic characterization of *FKRP* Mexican founder mutation c.1387A>G. *Neurol Genet.* 2019 Abr; 5(2)