

DISTROFIAS MUSCULARES CONGENITAS

Pedro de Castro

Sección de Neuropediatría.

Hospital General

Universitario Gregorio

Marañón. Madrid

- **Batten. Brain 1903.**
3 niños con debilidad muscular
Desde el nacimiento



Howard. 1908

Otro niño con debilidad
muscular desde el nacimiento.

Concepto de DMC

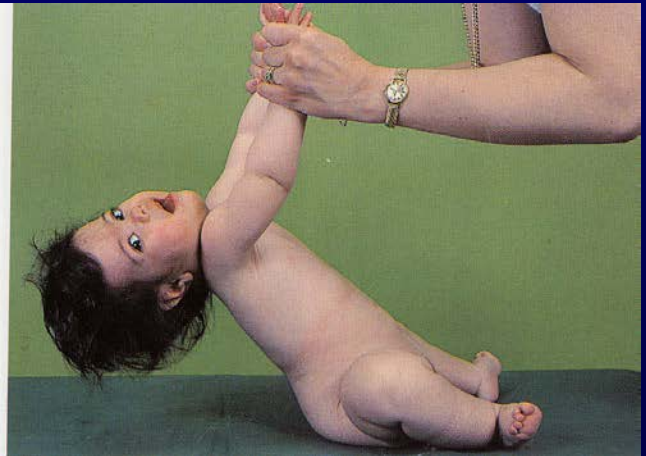
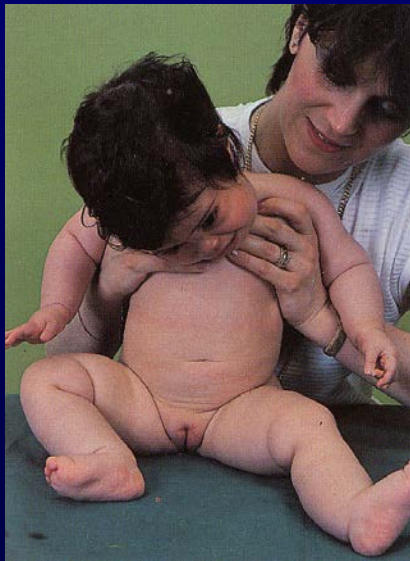


Ullrich. 1930

DMC con afectacion distal y
rigidez espinal. Distrofia
muscular escleroatónica

Características clínicas generales de las DMC

- *Prevalencia: 0,68-2/100.000 habitantes*
- *Herencia autosómica recesiva (en general).*
- *Comienzo precoz.*
- *Hipotonía, disminución de fuerza.*



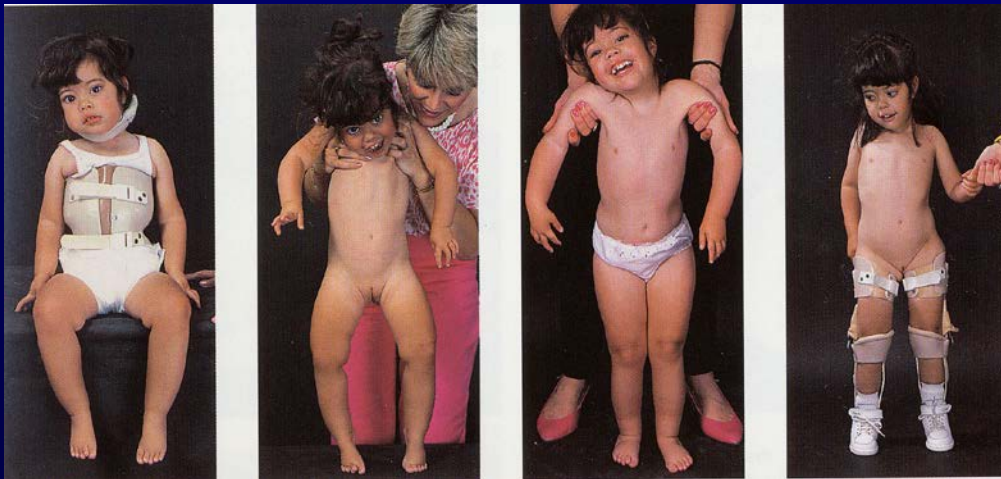
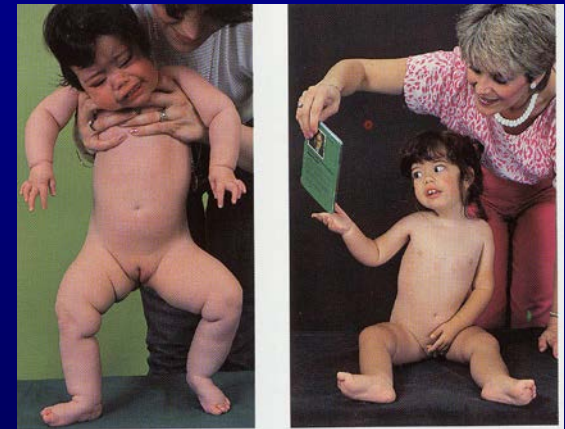
Características clínicas generales

✶ *Contracturas articulares/Rigidez espinal*



Características clínicas generales

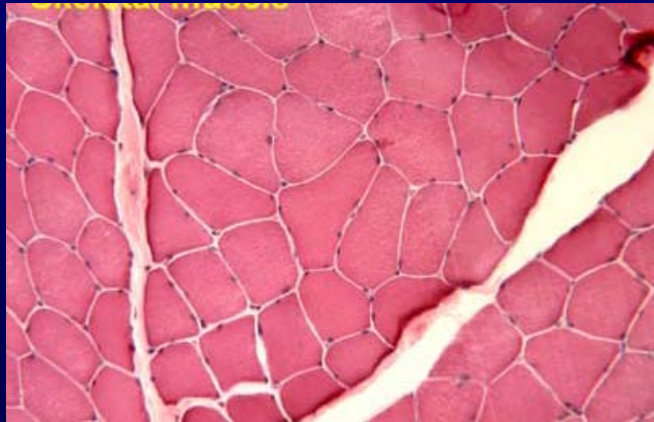
✦ *Curso en general poco progresivo*



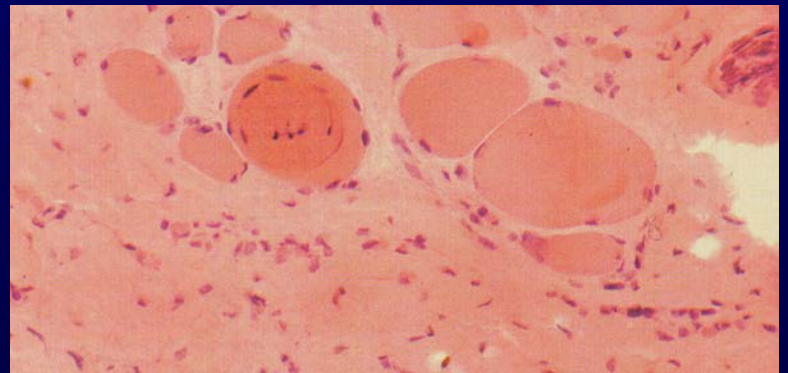
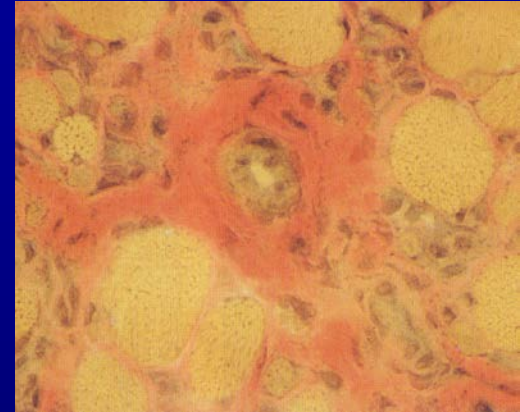
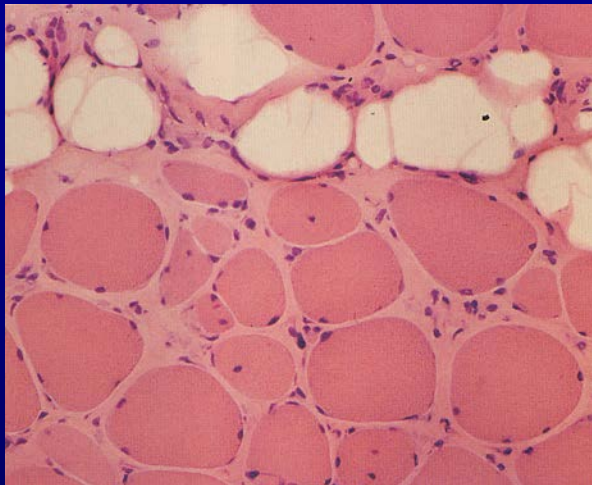
Características clínicas generales

☀ *Musculo* **distrófico**

CPK ↑ ↑



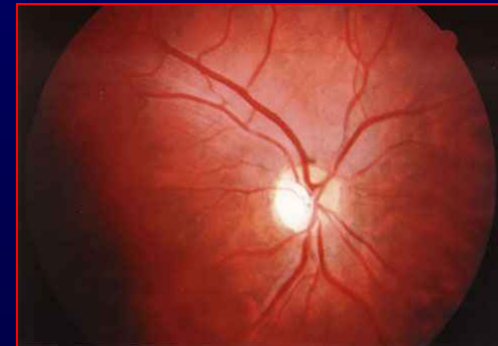
Normal



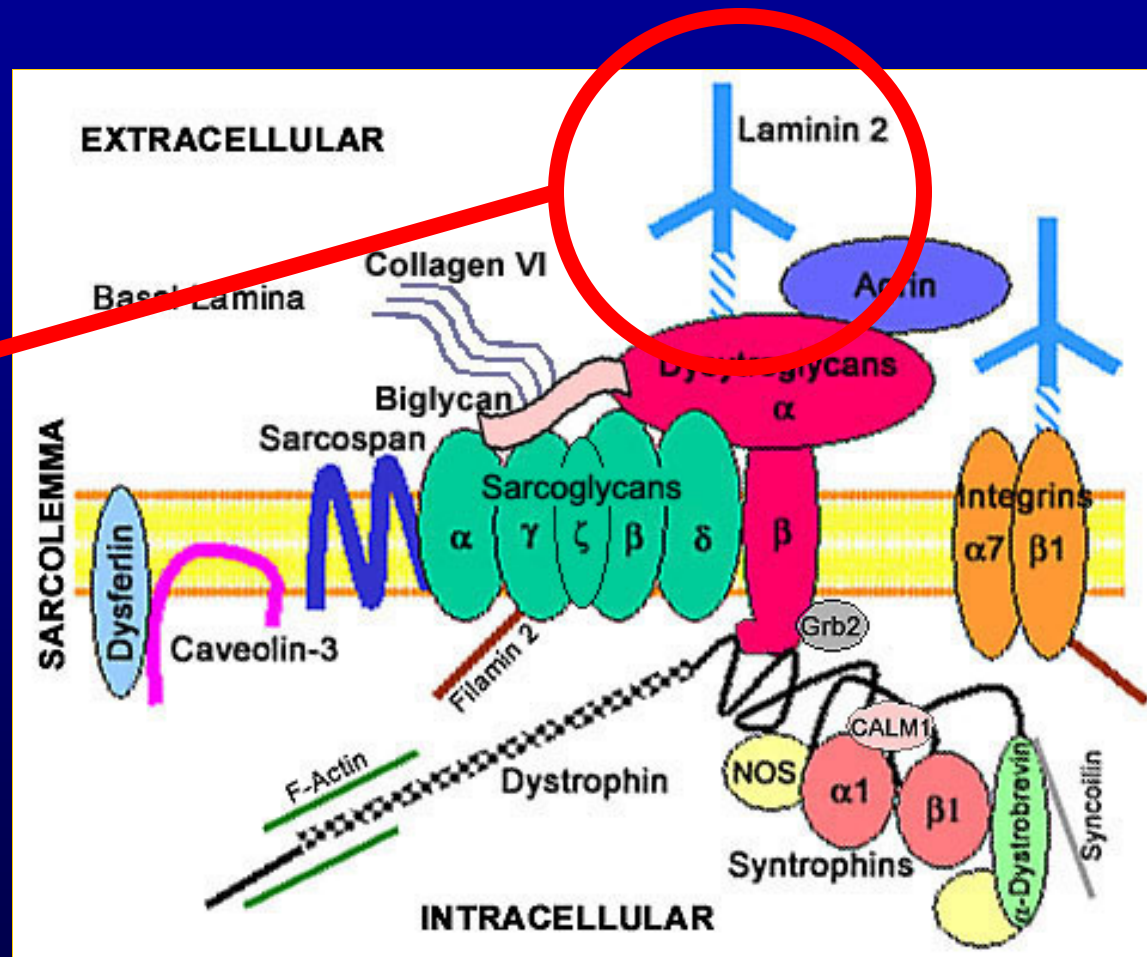
Fukuyama.
1960
15 niños con
dmc y retraso
mental.
Lisencefalia
tipo II



Santavuori.
1977.
Enfermedad
musculo-ojo
cerebro
(MEB)



1994. Tome et
al. Descubre
laminina 2
(merosina)



Fukuyama. 1960
15 niños con dmc
y retraso mental.
Lisencefalia tipo II



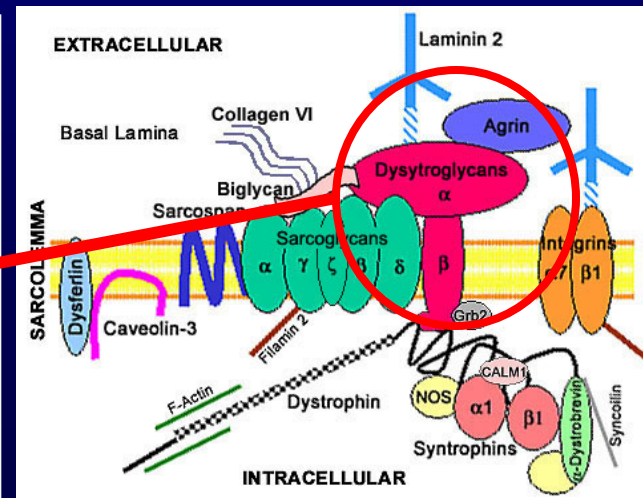
Toda. 1993. Gen responsable
En el cromosoma 9q31-33

Santavuori. 1977.
Enfermedad
musculo-ojo
cerebro

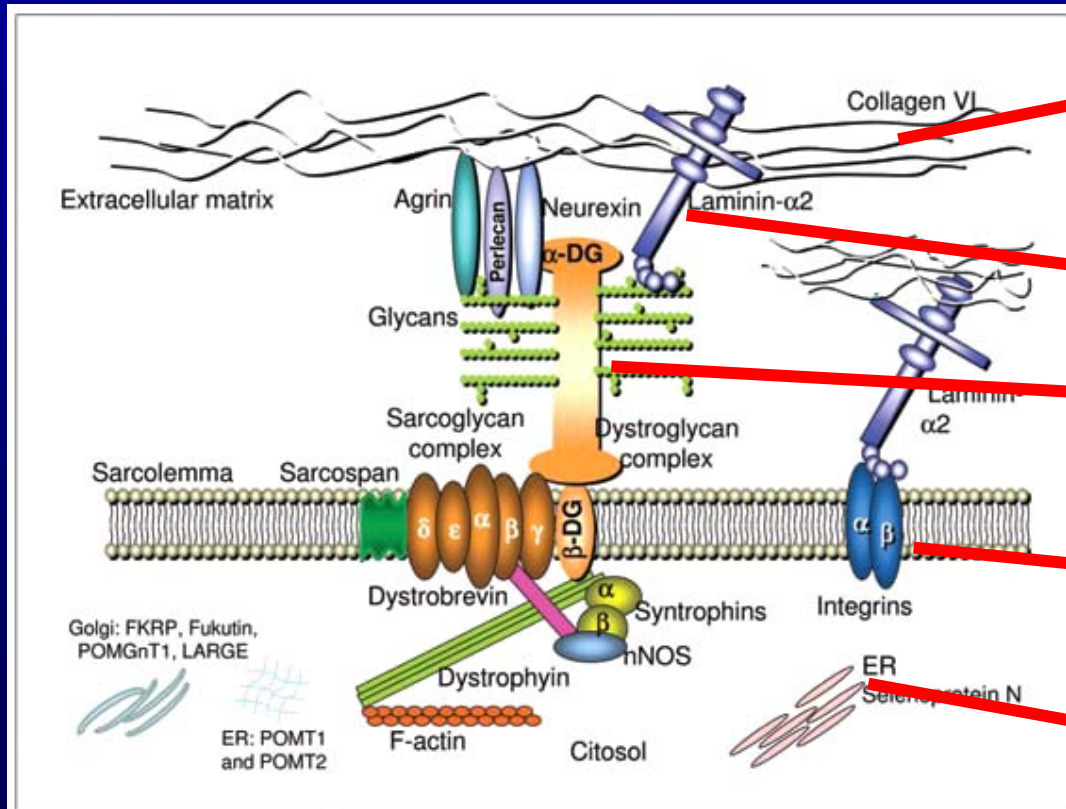


Kano et al. 2002. Mutación
gen POMGnT1

Michele et al 2002.
Moore et al 2002.
Alteracion de la
glicosilación
distroglicanos en FCMD
y MEB



Fisiopatología I



Colágeno VI

Laminina

Distroglicanos

Integrinas

Selenoproteína

Fig 1. Schematic representation of the main proteins involved in congenital muscular dystrophies, their localization and interactions: laminin α -2, integrin α -7, collagen VI, α -dystroglycan, glycosyltransferases POMT1, POMT2, POGnT1, fukutin, FKRP and LARGE, and selenoprotein-N. Reproduced with adaptation from Fig 1 of Lisi & Cohn¹³⁶. Abbreviations: see text; ER, endoplasmic reticulum.

Clasificación de las DMC

World Muscular Society.

Neuromuscular Disorders

www.musclegenetable.org

Genética-Clínica

Table 1. Classification of congenital muscular dystrophies. Adapted from Gene Table²⁴.

Disease phenotype (inheritance)	Gene symbol (chromosome) protein	All allelic disease phenotypes - disease symbols
Merosin deficient CMD - (AR)	LAMA2 (6q22-q23) laminin alpha 2 chain of merosin	Muscular dystrophy, congenital merosin-deficient - MDC1A Muscular dystrophy, congenital, due to partial LAMA2 deficiency
CMD with merosin deficiency - (AR)	? - (1q43)	Muscular dystrophy, congenital, 1B - MDC1B
CMD and abnormal glycosylation of dystroglycan - (AR)	FRP (19q13.3) fukutin-related protein	Muscle-eye-brain disease -MEB Muscular dystrophy, congenital, 1C - MDC1C Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2I - LGMD2I Walker-Warburg syndrome -WW23
CMD and abnormal glycosylation of dystroglycan - (AR)	LARGE (21q22.3-q23.1) like-glycosyltransferase	Muscular dystrophy, congenital, with severe mental retardation - MDC1D
Fukuyama CMD - (AR)	FOMD (9q35-q36) fukutin	Muscular dystrophy, Fukuyama congenital -FCMD Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2M -LGMD2M Walker-Warburg syndrome -WW5
Walker-Warburg syndrome - (AR)	FOMD (9q35-q36) fukutin	Muscular dystrophy, Fukuyama congenital -FCMD Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2M -LGMD2M Walker-Warburg syndrome -WW5
Walker-Warburg syndrome - (AR)	POMT1 (2q34.1) protein-O-mannosyltransferase 1	Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2K - LGMD2K Walker-Warburg syndrome -WW5
Walker-Warburg syndrome - (AR)	POMT2 (14q24.3) protein-O-mannosyltransferase 2	Muscle-eye-brain disease -MEB Walker-Warburg syndrome -WW52
Walker-Warburg syndrome - (AR)	FRP (19q13.3) fukutin-related protein	Muscle-eye-brain disease -MEB Muscular dystrophy, congenital, 1C - MDC1C Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2I - LGMD2I Walker-Warburg syndrome -WW23
Muscle-eye-brain disease - (AR)	POMGNT1 (1p34.1) O-linked mannosyltransferase 2-N-acetylglucosaminyltransferase	Muscle-eye-brain disease -MEB Walker-Warburg syndrome -WW5
Muscle-eye-brain disease - (AR)	FRP (19q13.3) fukutin-related protein	Muscle-eye-brain disease -MEB Muscular dystrophy, congenital, 1C - MDC1C Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2I - LGMD2I Walker-Warburg syndrome -WW23
Muscle-eye-brain disease - (AR)	POMT2 (14q24.3) protein-O-mannosyltransferase 2	Muscle-eye-brain disease -MEB Walker-Warburg syndrome -WW52
Rigid spine syndrome (RSS) - (AR)	SEPN1 (1p36.13) selenoprotein N1	Desmin-related myopathy with Mallory bodies -RSMO1 Minicore myopathy, severe classic form -RSMO1 Muscular dystrophy, rigid spine, 1 -MDR51 Myopathy, congenital, with fiber-type disproportion -CTFD RSS
Ullrich syndrome - (AR)	COL6A1 (21q22.3) alpha 1 type VI collagen	Bethlem myopathy Ossification of the posterior longitudinal spinal ligaments -COLL Ullrich congenital muscular dystrophy -UCMD
Ullrich syndrome - (AR)	COL6A2 (21q22.3) alpha 2 type VI collagen	Bethlem myopathy - Ullrich scleroatonic muscular dystrophy -UCMD
Ullrich syndrome - (AR)	COL6A3 (2q37) alpha 3 type VI collagen	Bethlem myopathy - Ullrich congenital muscular dystrophy -UCMD
Bethlem myopathy - (AD)	COL6A1 (21q22.3) alpha 1 type VI collagen	Bethlem myopathy Ossification of the posterior longitudinal spinal ligaments -COLL - Ullrich congenital muscular dystrophy -UCMD
Bethlem myopathy - (AD)	COL6A3 (2q37) alpha 3 type VI collagen	Bethlem myopathy - Ullrich congenital muscular dystrophy -UCMD
Bethlem myopathy - (AD)	COL6A2 (21q22.3) alpha 2 type VI collagen	Bethlem myopathy Ullrich scleroatonic muscular dystrophy -UCMD -
CMD with integrin deficiency - (AR)	ITGA7 (12q13) integrin alpha 7 precursor	Myopathy, congenital -ITGA7

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CMD, congenital muscular dystrophy.

Clasificación

- **Déficits de proteínas estructurales**
 - Déficit en laminina alfa2 (MDC 1^a)
 - Déficit en colágeno VI
 - Ullrich
 - Bethlem
- **Defectos de las proteínas del retículo endoplásmico(selenoproteína N1)**
- **Defectos de las proteínas de la membr. nuclear (LAMINA A/C)**
- **Distroglicanopatías**
 - DMC Fukuyama
 - DMC ojo-musculo cerebro (MEB)
 - Síndrome de Walker Warburg
- **Otras**

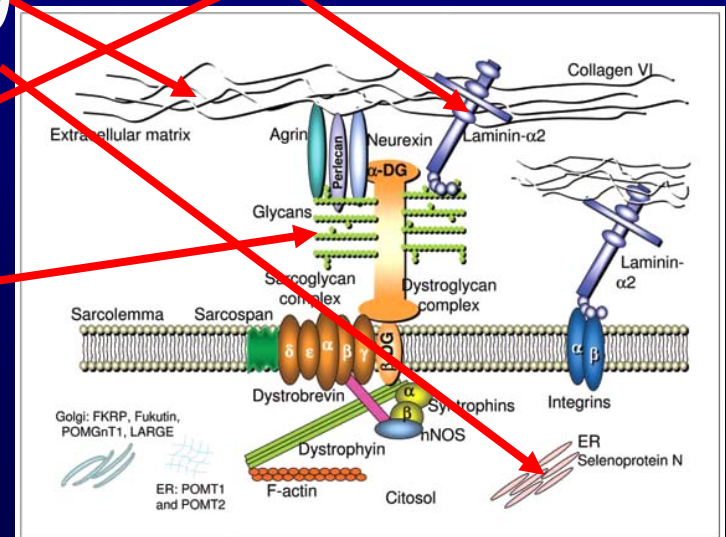
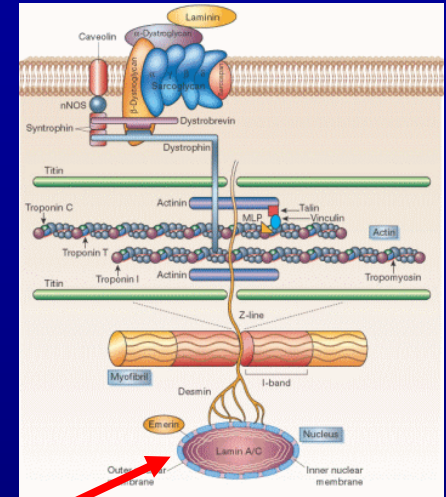


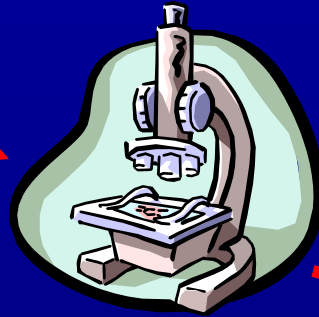
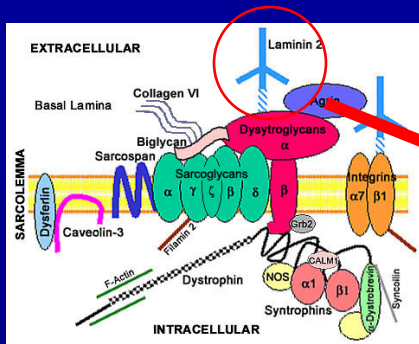
Fig 1. Schematic representation of the main proteins involved in congenital muscular dystrophies, their localization and interactions: laminin alpha-2, integrin alpha-7, collagen VI, alpha-dystroglycan, glycosyltransferases POMT1, POMT2, POGN1, fukutin, FKRP and LARGE, and selenoprotein-N. Reproduced with adaptation from Fig 1 of Lisi & Cohn¹⁶. Abbreviations: see text; ER, endoplasmic reticulum.

Deficits proteínas estructurales

DÉFICITS DE PROTEINAS ESTRUCTURALES:

**DMC POR ALTERACIÓN DE
LA LAMINA 2 (MEROSINA)
MDC1A**

LAMININA



- Glicoproteína de la matriz extracelular con 3 cadenas polipeptídicas (Alfa, beta, gamma).

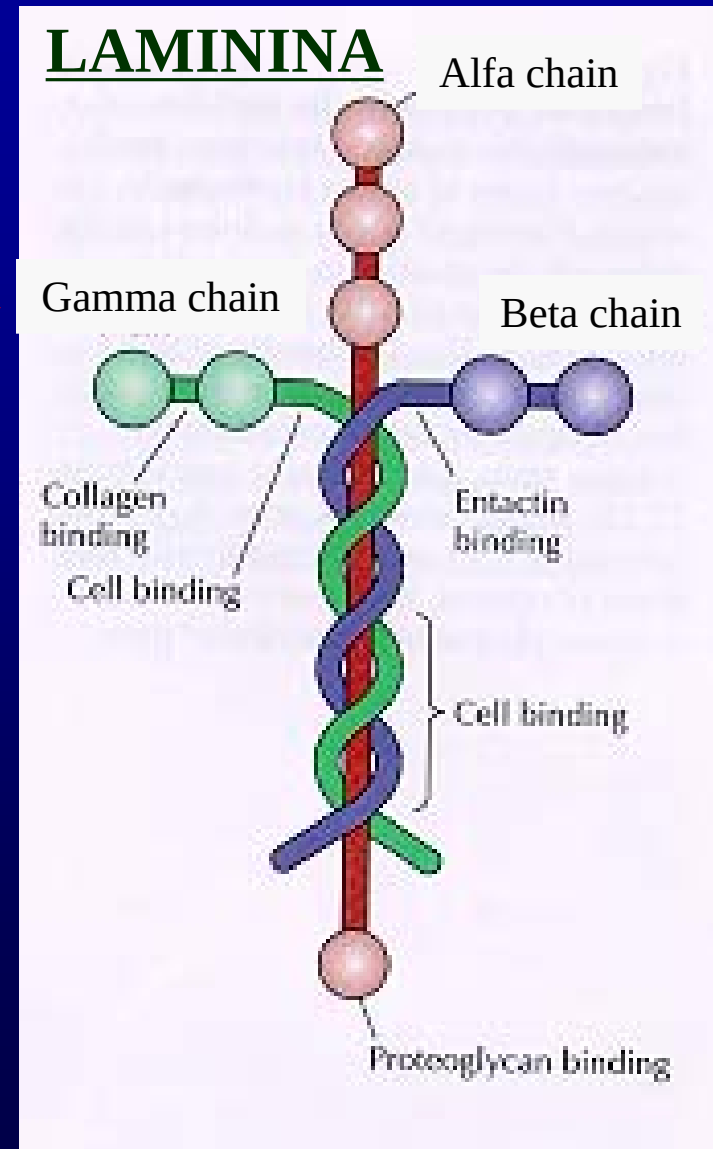
Situadas en la membrana basal,

- extracelular.

- Un brazo largo y 3 cortos

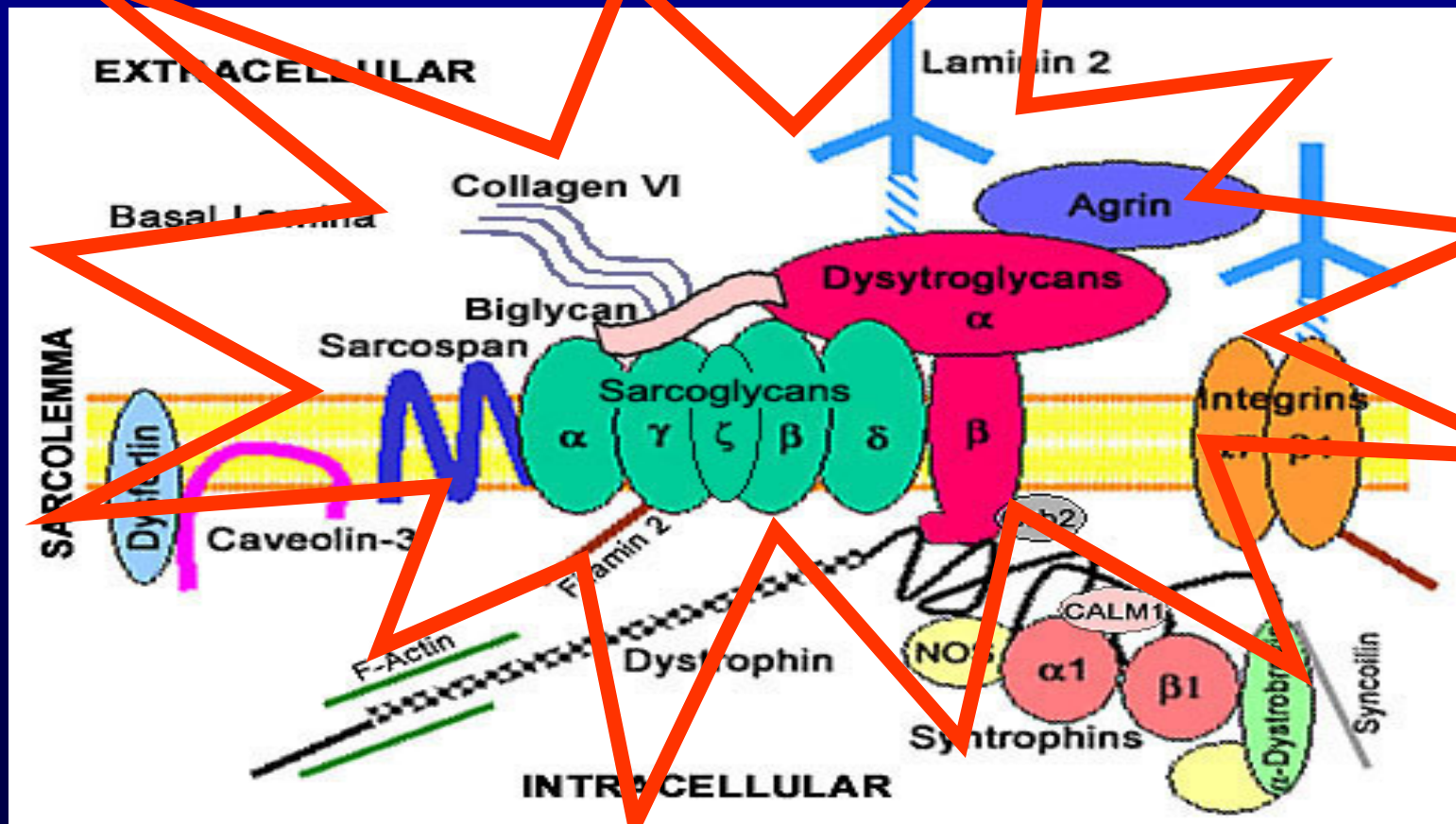
Laminina 2 (merosina): Cadenas alfa2, beta1, gamma1

Gen LAMA 2 (en cr 6q22): Codifica la cadena alfa2 de la laminina 2

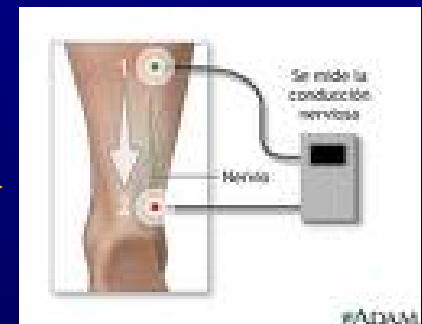
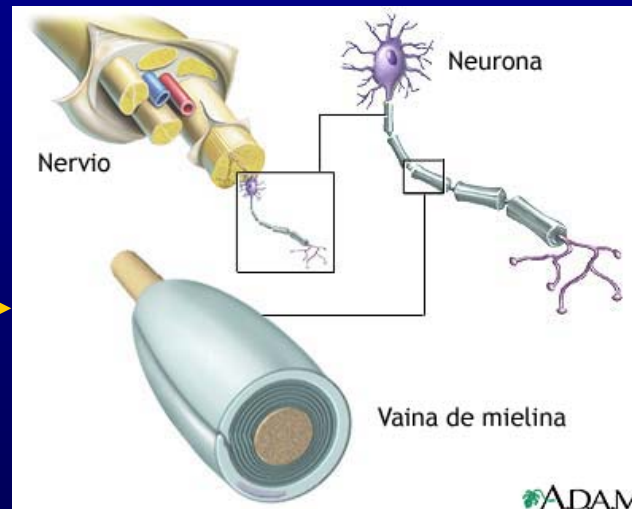
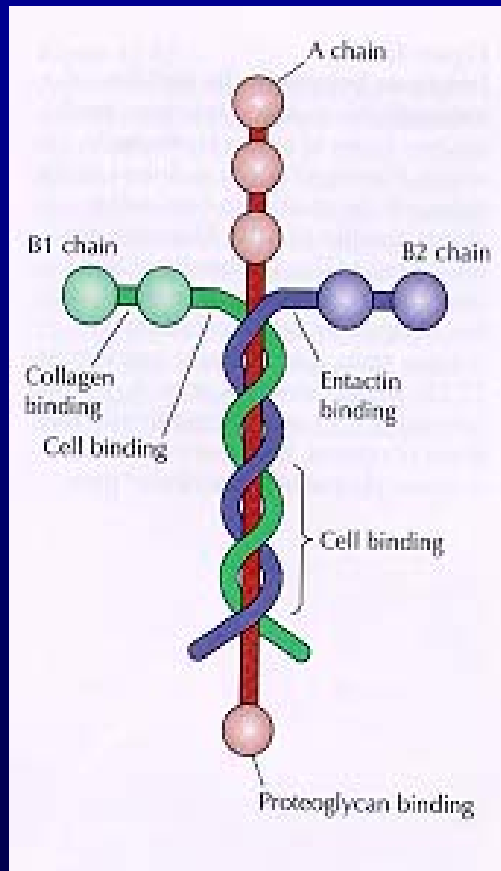


Daño producido por el déficit de laminina

- Inestabilidad del complejo distrofina distroglicano.

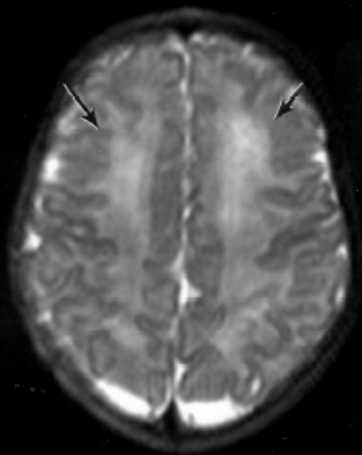


Laminina con cadena alfa 2 en células de Schwann

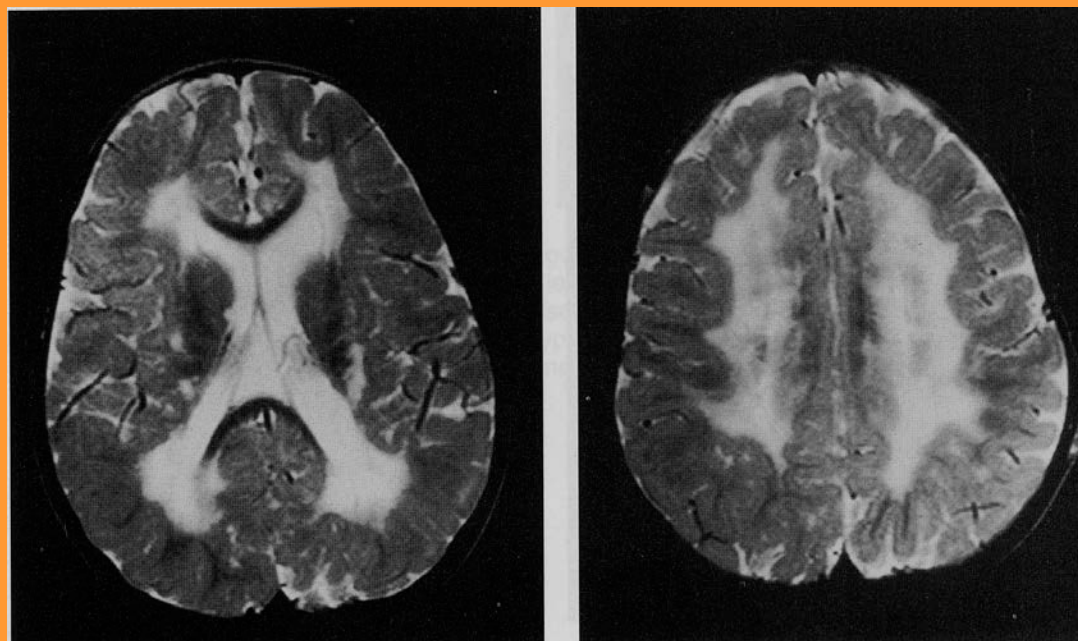
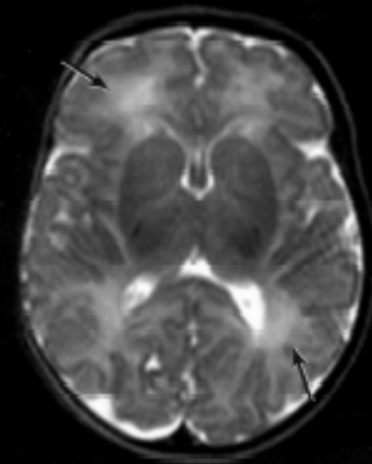


Se altera la velocidad de conducción por desmielinización

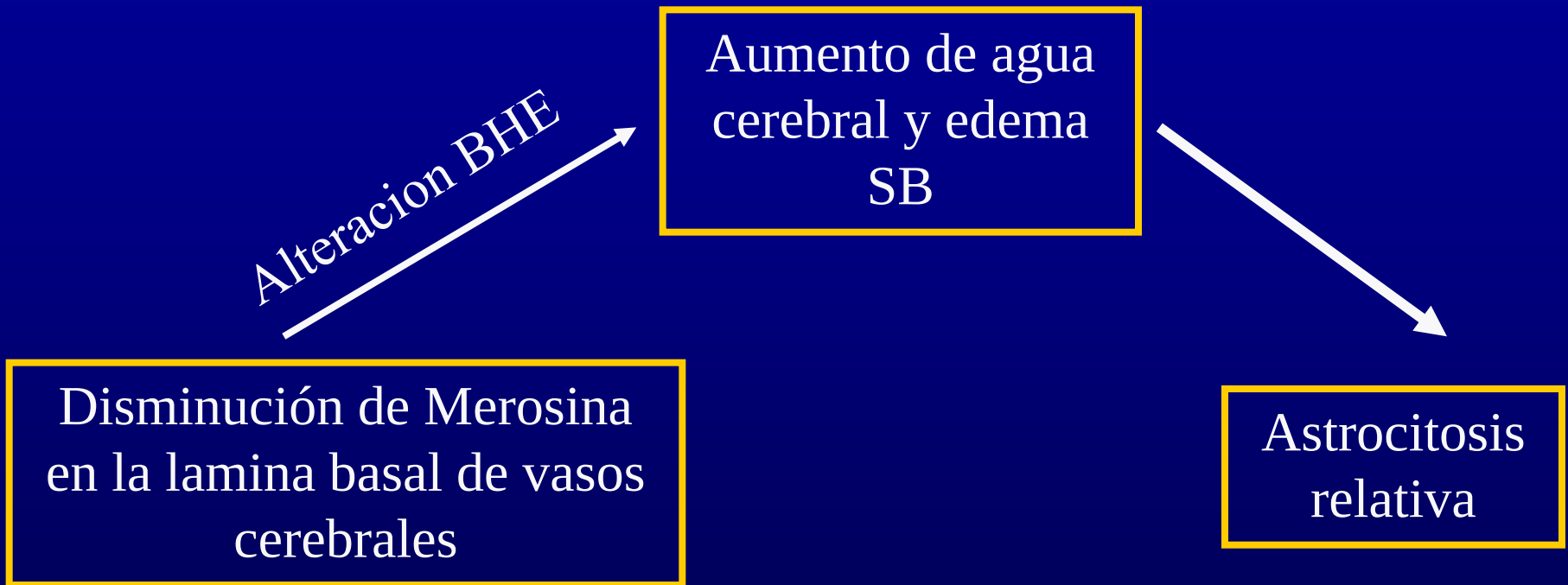
(a)

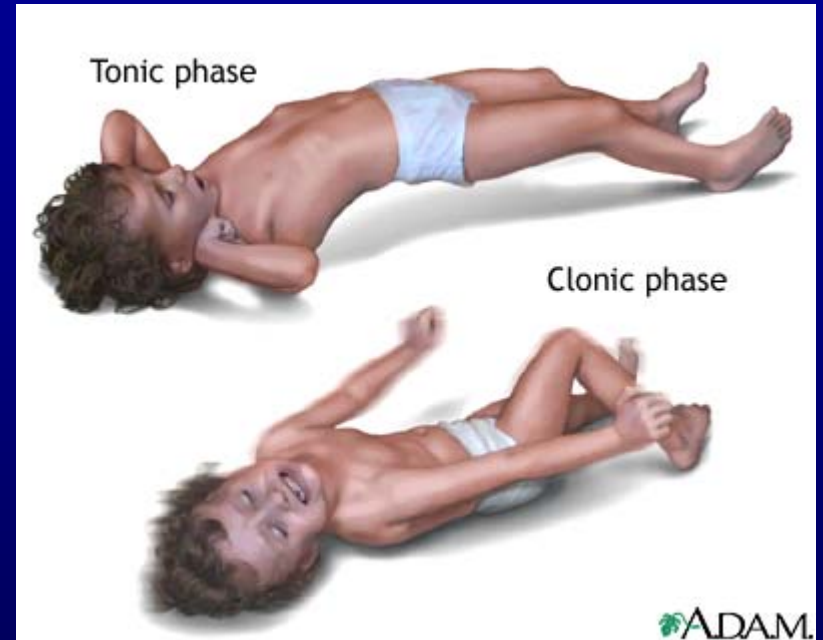


(b)

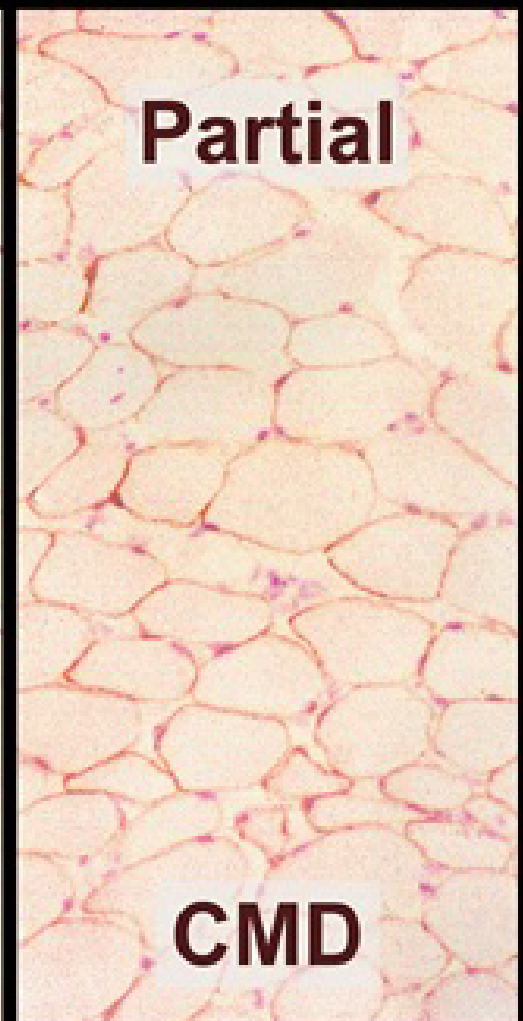
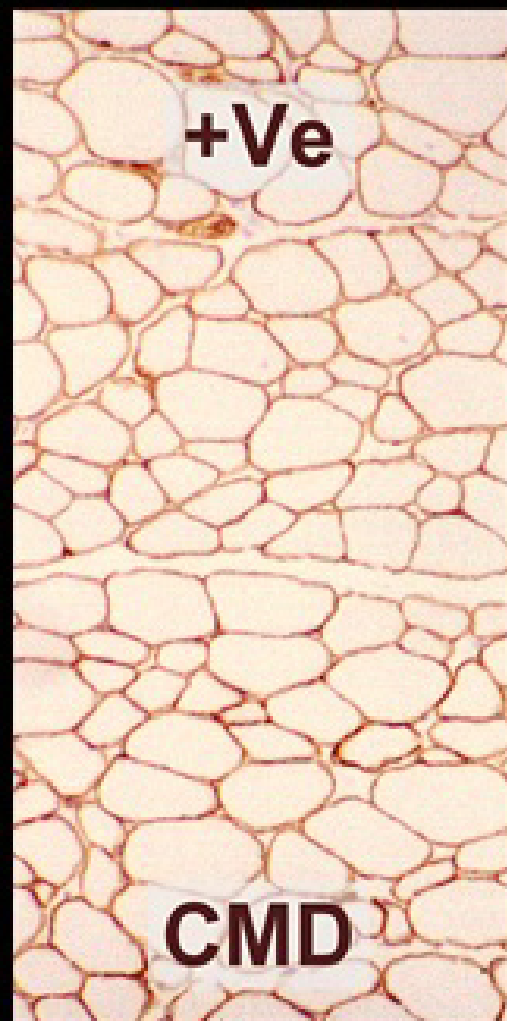


DESMIELINIZACIÓN SB CEREBRAL

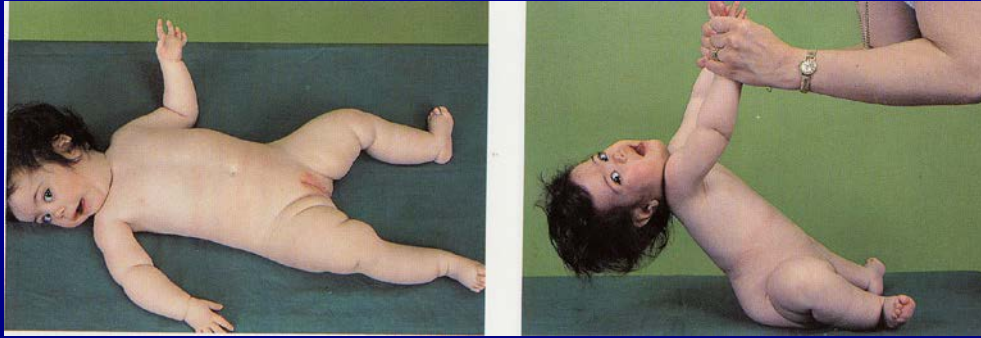




**20% pueden desarrollar epilepsia.
(¿Por alteraciones migración
neuronal?)**



MDC1A



CASO CLINICO

- Embarazo y parto normales
- **Neonato con hipotonía muscular**
 - Alimentación normal por vía oral. Succión y deglución adecuadas
 - No signos de insuficiencia ventilatoria

Examen físico

- Hipotonía muscular generalizada moderada (+ proximal)
- Reflejos osteotendinosos presentes (débiles)
- Reflejos arcaicos normales.
- No contracturas musculares

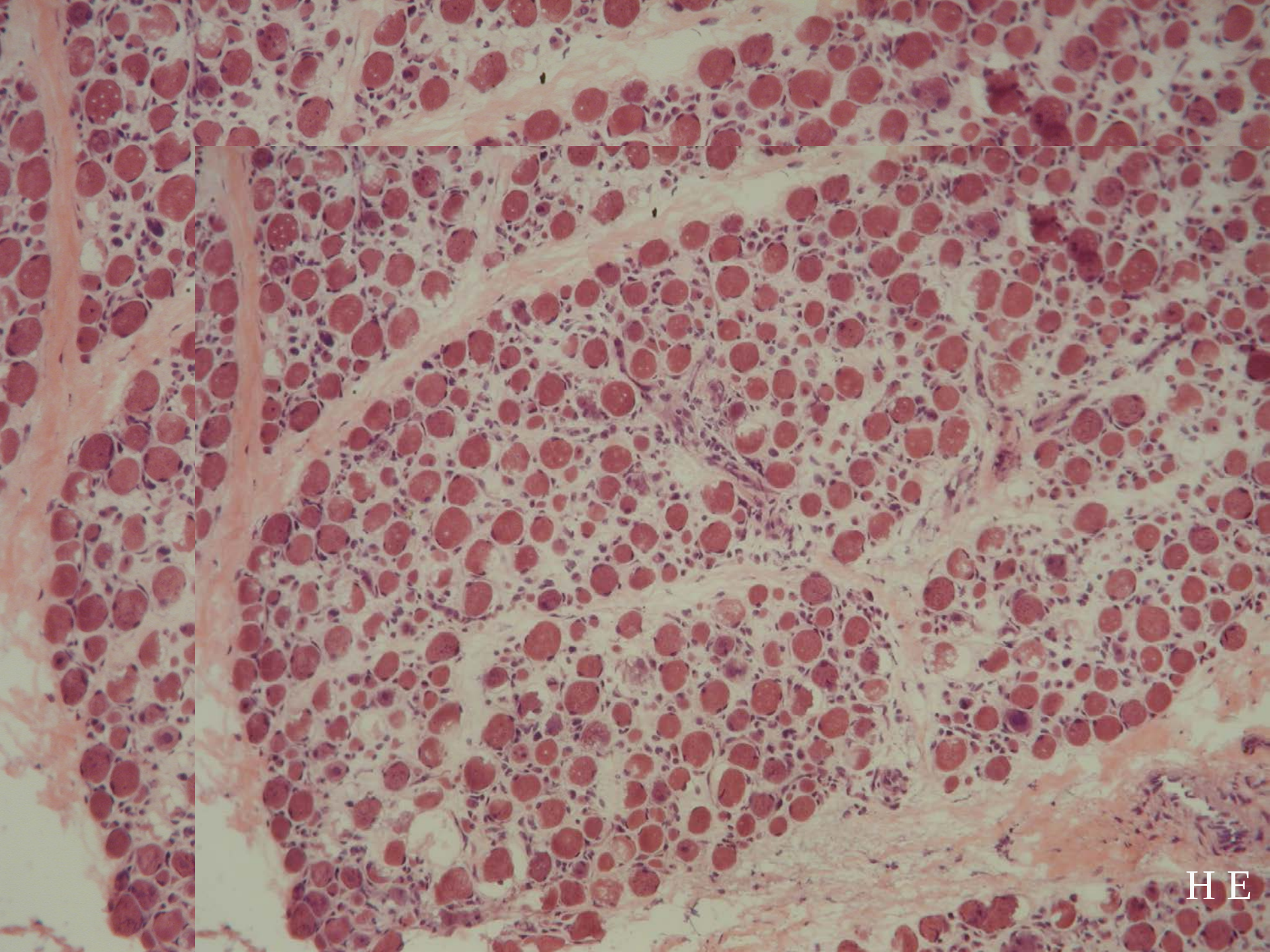
CASO CLINICO

- **Exploraciones complementarias**
 - Enzimas musculares
 - CPK (varias determinaciones): 1500-2000 U/l
 - EMG en periodo neonatal:
 - Algùn rasgo miopático

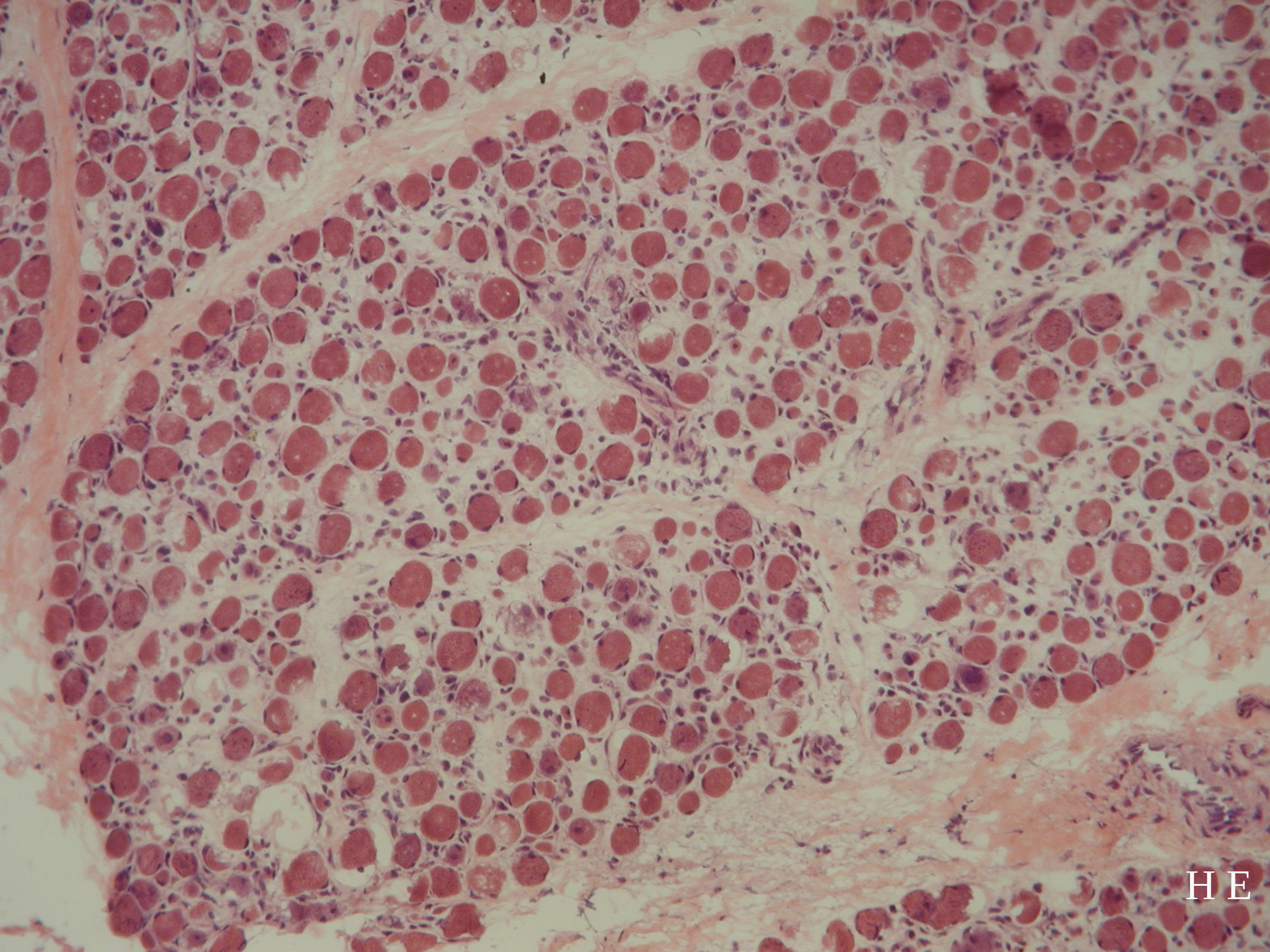
CASO CLINICO



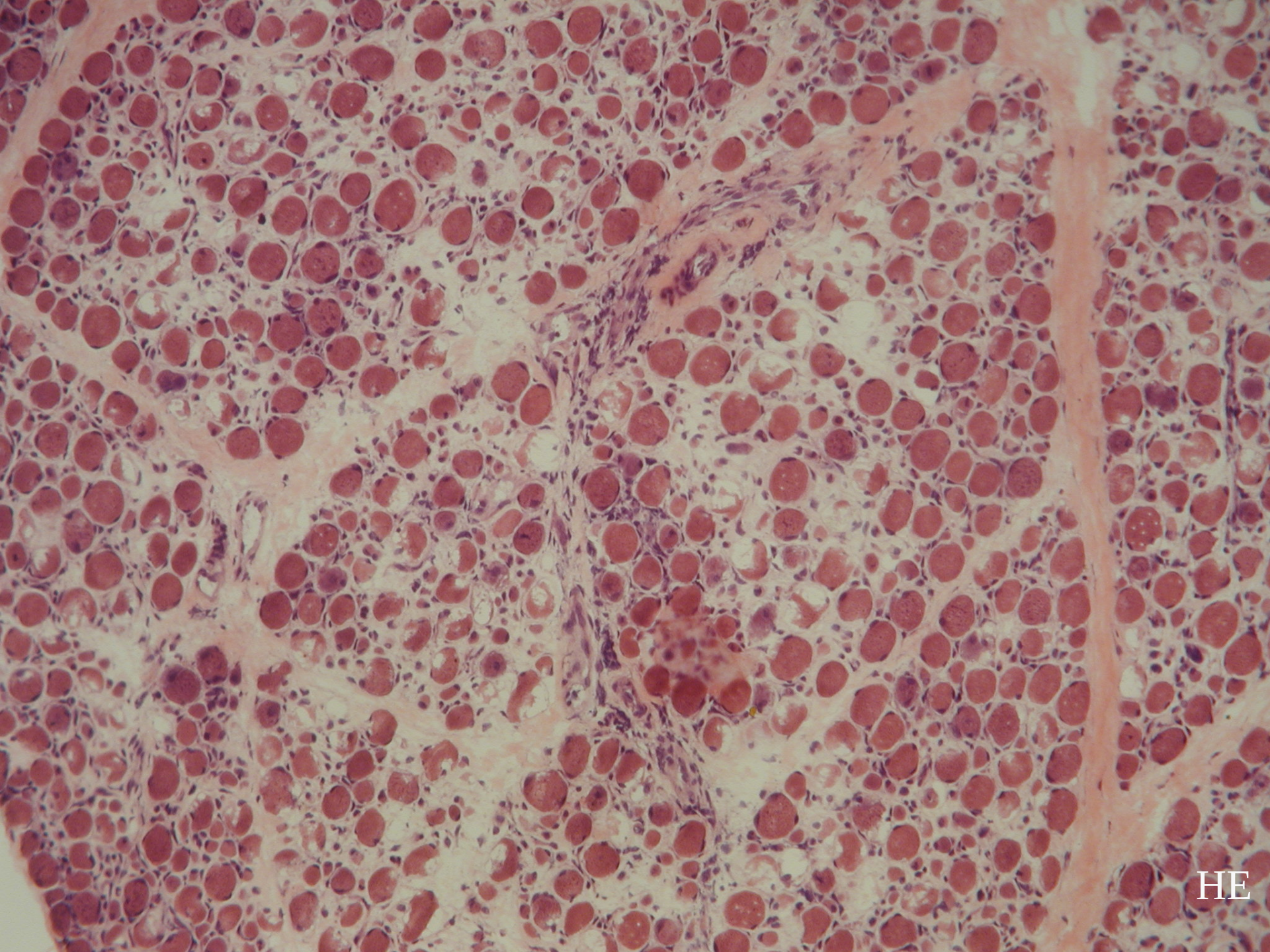
9 meses



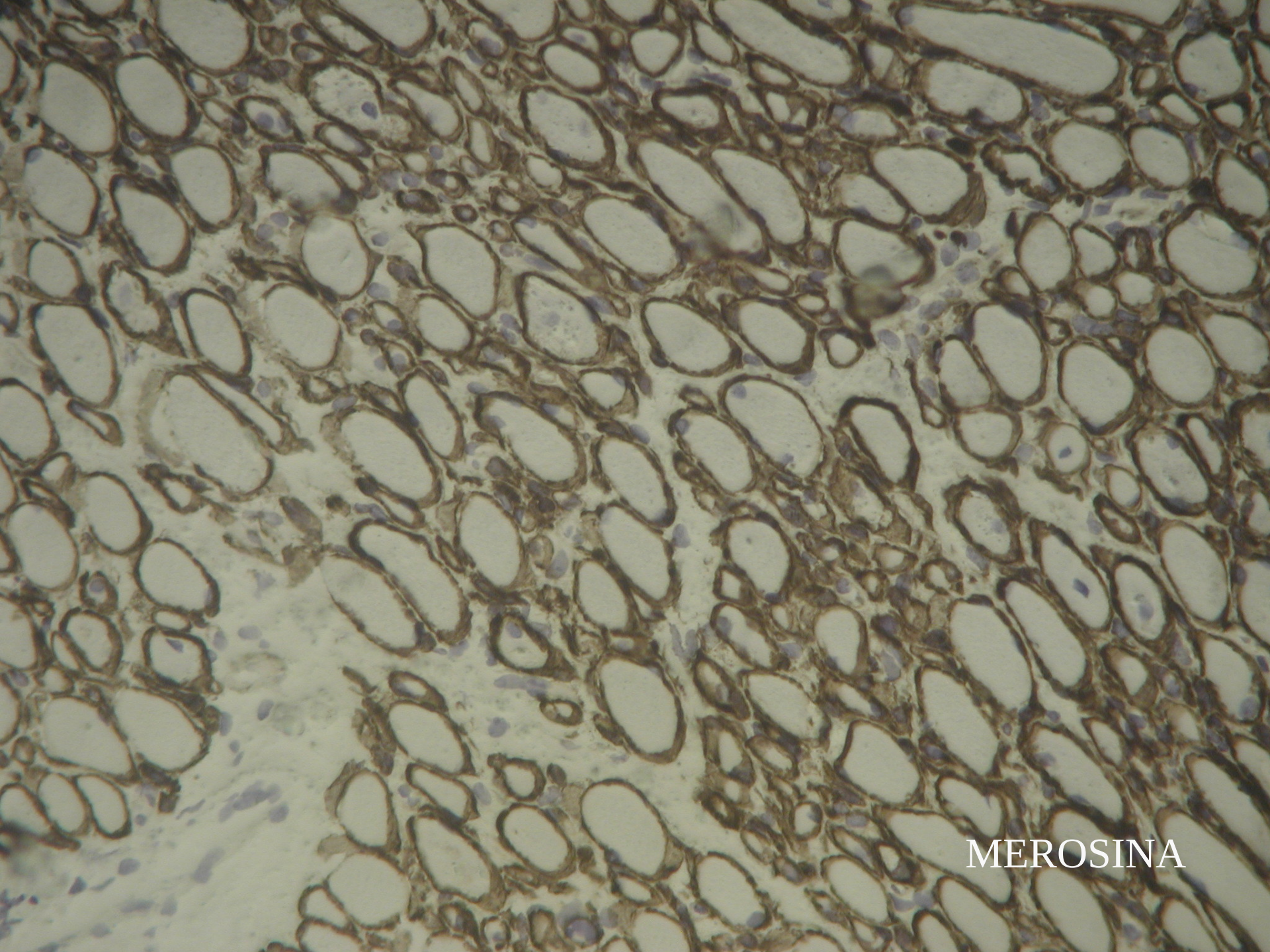
HE



HE



HE



MEROSINA

CASO CLINICO



2 años y medio

CASO CLINICO



Tres años y medio

DIAGNOSTICO

El déficit de merosina puede ser detectado en el músculo y en la piel (ac dirigidos contra fragmentos de la cadena alfa 2 de la laminina)

El déficit parcial en merosina puede ser:

- Primario: Déficit parcial del gen LAMA 2
- Secundario: Defecto de glicosilación de la proteína alfa-distroglicano. Secundariamente se afecta laminina 2. Hay que estudiar la proteína alfa distroglicano.
 - El estudio se hace utilizando diferentes ac en el músculo, no en piel.

El estudio del gen LAMA2 puede hacerse directamente obviando biopsia si la sospecha es alta.

Puede existir distrofias musculares por alteración del gen LAMA 2 de forma tardía (no sería una DMC, el fenotipo es de DM de cinturas)

DIAGNOSTICO PRENATAL

Estudio inmuno-citoquímico de la deficiencia de laminina alfa 2 (merosina) en el trofoblasto.

Estudio genético previa identificación de las mutaciones causales en la familia

DÉFICITS DE PROTEINAS ESTRUCTURALES:

DMC TIPO ULLRICH

COLAGENO VI

3 genes

21q22 { COL6A1
2q37 {

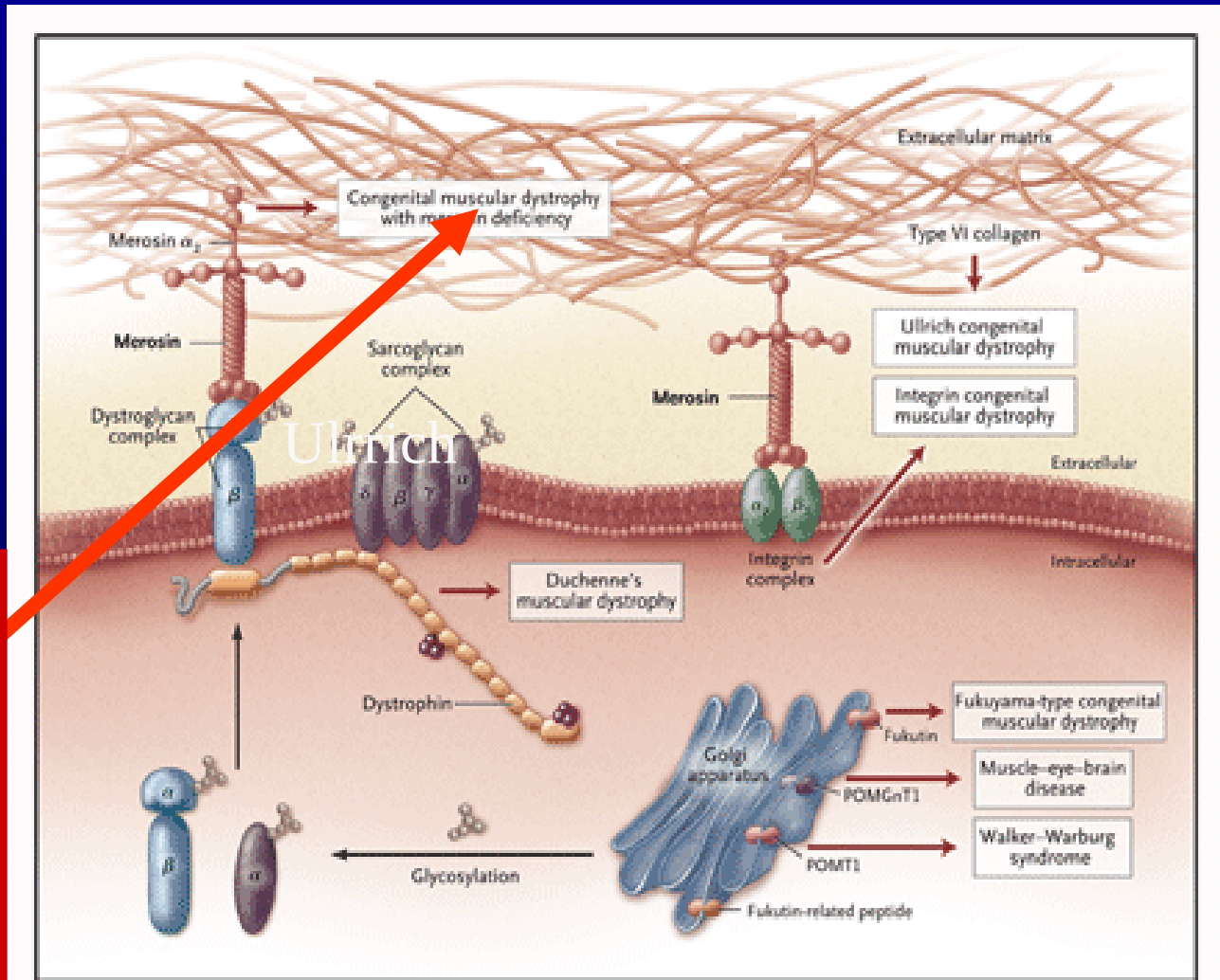
COL6A2

Mutación

AR ó AD



Ulrich
(Mas severo)
Bethlem
(Menos severo)



Ullrich

Hipotonía

Hiperlaxitud pies y
manos.

Articulaciones de codos y
caderas rígidas.

Rigidez de la columna
vertebral

Problemas respiratorios.

Hipoventilación nocturna

CK poco elevada

Merosina normal

RM cerebral: S.Blanca:

Normal



Cortesía de la Dra Susana Quijano-Roy

Reseau Francais de Recherche sur les Dystrophies Musculaires congenitales.

RM muscular: Hallazgos específicos.

- Fig. 2. COLVI-related myopathy with hip and vertebral metallic implant. WB-MRI T1-TSE frontal composite image (A) and axial views (B–G) at different levels in patient 31, affected with intermediate Ullrich–Bethlem myopathy: shoulder and upper trunk (B), dorsal trunk and arms (C), pelvic girdle (D), thigh (E and F) and lower leg (G). Typical tigroid pattern is better observed in frontal views in gluteus maximus muscle (GLU), while axial views are more useful for other muscles: radial bands in deltoid (DEL), horizontal band in triceps (T), vertical shadow in rectus femoris (RF), rolled cake band in vastus lateralis (VL), and hyperdense rim between soleus and gastrocnemii muscles (RIM). Hip and vertebral implants (white arrows) do not prevent adequate imaging of close muscles (with exception of paravertebral muscles).

- De S Quijano Roy et al. Neuromusc disord. 2012. s68-s84.



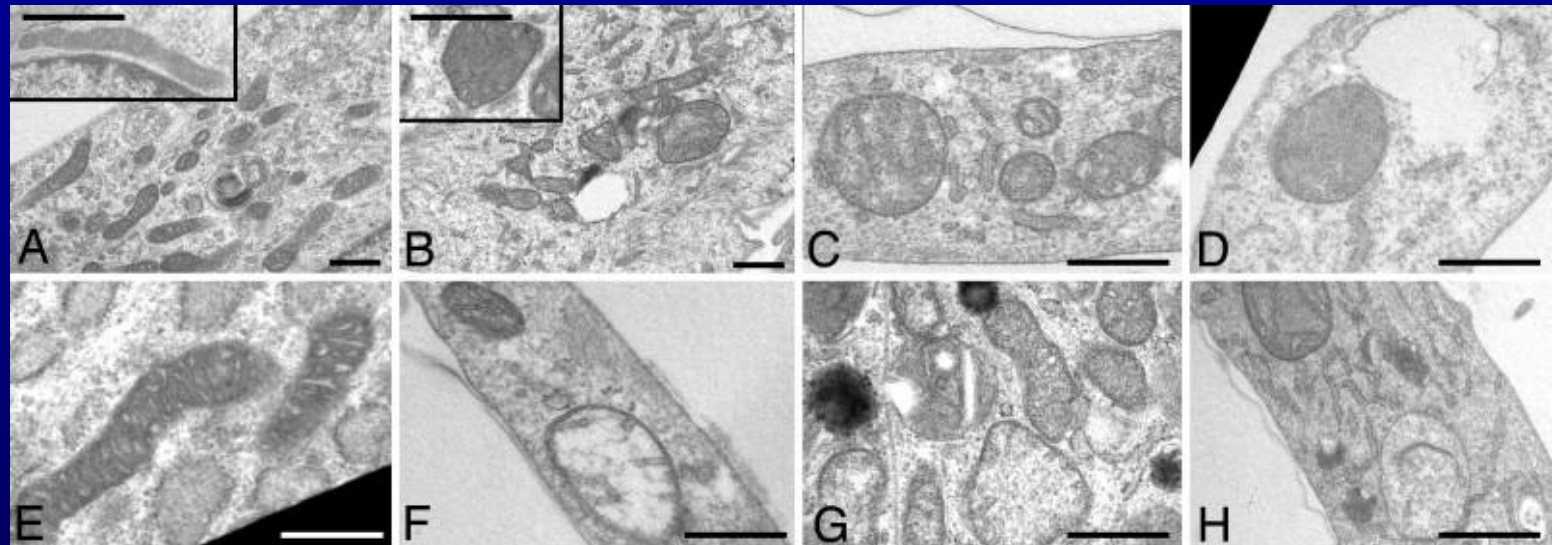
Ulrich. Diagnóstico

Estudio inmuno .histoquímico del colágeno VI, reducido en el músculo y su secreción es anormal en el estudio de fibroblastos

Comprobación mediante el estudio genético molecular de las mutaciones en los tres genes del COL6 (COL6 A1, A2 y A3).

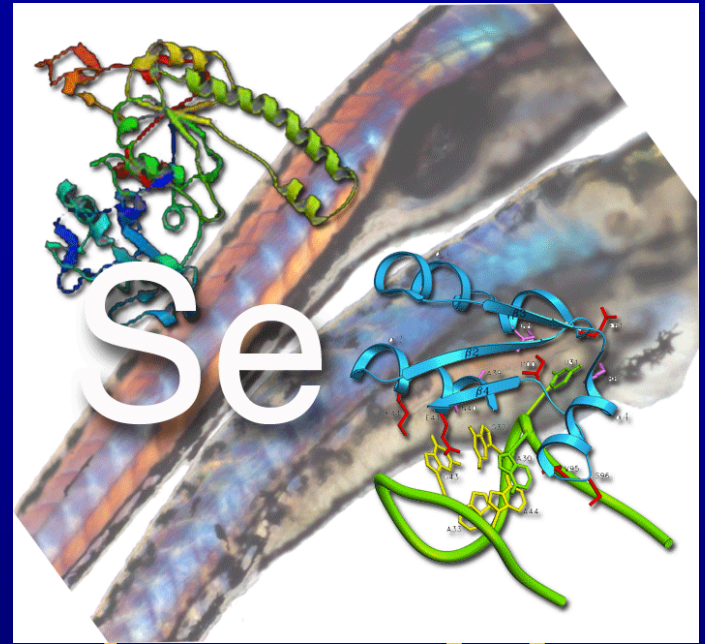
Es necesario un análisis del ADN de los padres para interpretar los casos de Ullrich/Bethlem AD

Ulrich. Afectación mitocondrial



Microscopio electrónico: Mitocondrias hinchadas en mioblastos de cultivos celulares.

A: Control. B-D: Enfermos. F-H: A mayor aumento.

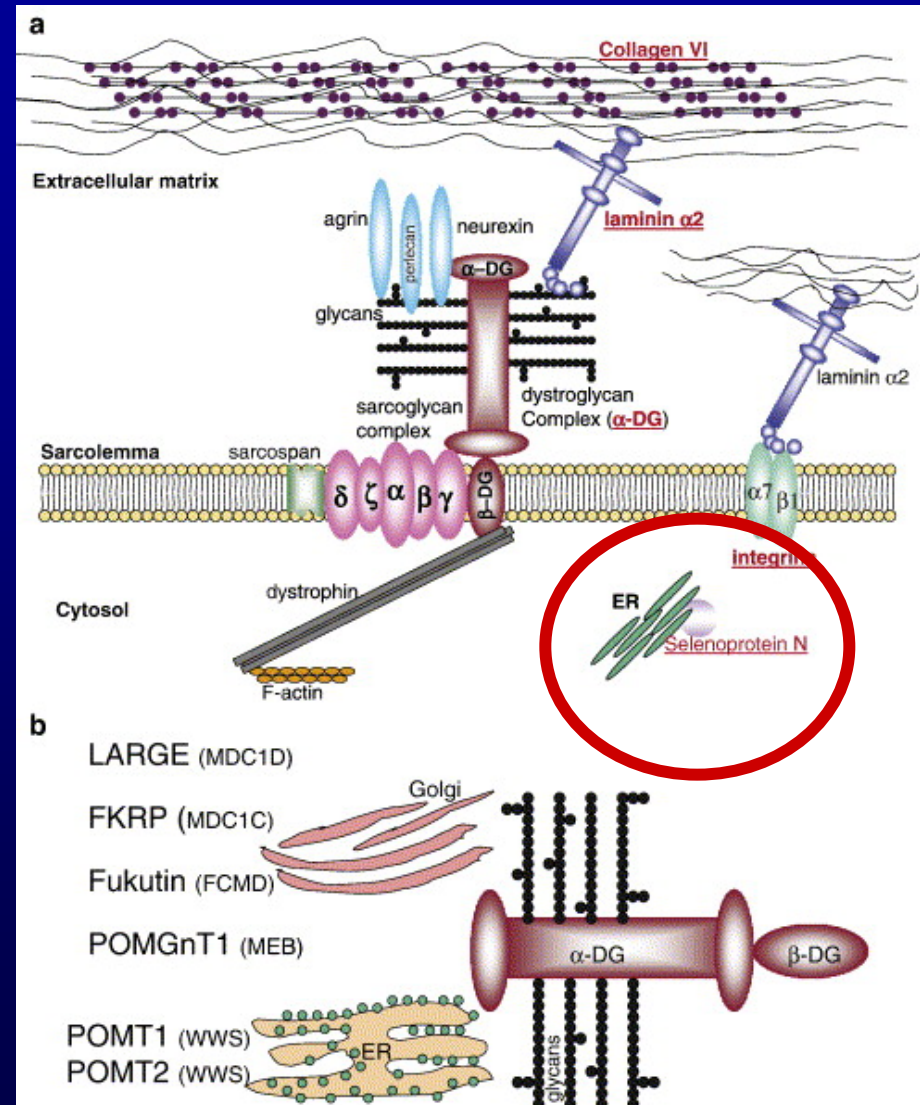


*Defectos de las proteínas del
retículo
endoplásmico(selenoproteína
N1)*

DMC ESPINA RIGIDA

DMC ESPINA RIGIDA

Selenoproteína N1. No se conoce muy bien su función. Relacionada con reacciones de oxidación-reducción que estabilizan la membrana muscular



Distrofia muscular congénita con espina rígida

Hipotonía generalizada con debilidad cervico-axial precoz
Espina rígida.
Contractura cérvico-axial
Insuficiencia respiratoria progresiva con hipoventilación nocturna por la deformidad vertebral, debilidad diafragmática y a que la selenoproteína se expresa también en el pulmón y e corazón



Cortesía de la Dra Susana Quijano-Roy
Reseau Francais de Recherche sur les Dystrophies Musculaires congenitales.

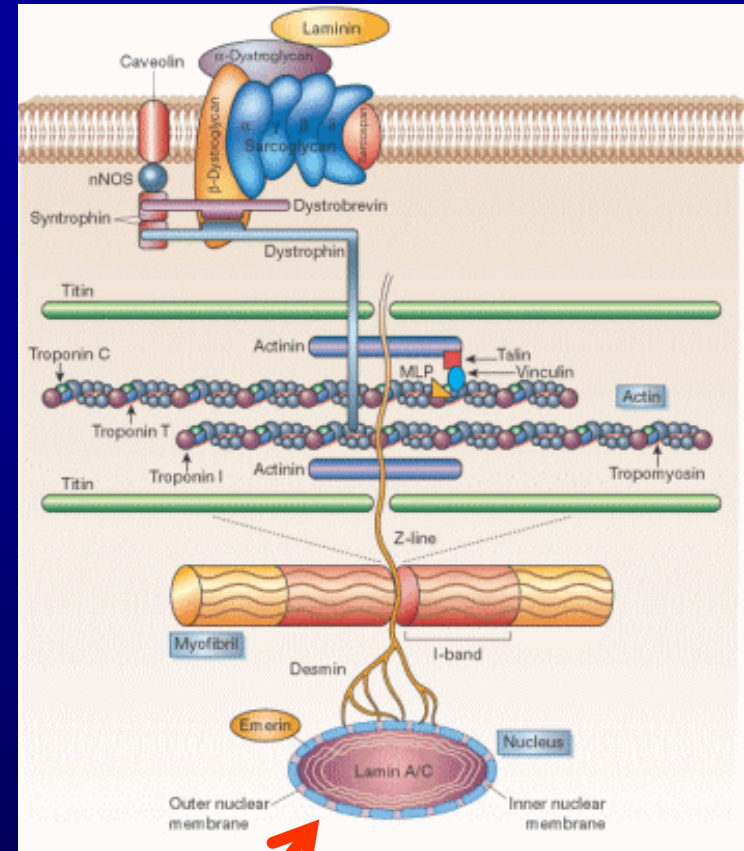
Diagnóstico

- Investigación diagnóstico molecular de la mutación del gen *SEPN1*.
- Sin embargo mutaciones del gen *SEPN1* pueden existir también en otras miopatías congénitas
 - Multicore
 - Miopatías con desproporción congénita de tipos de fibras

Tipo	Hipotonía y debilidad	Contrac-turas	Otros hallazgos	Marcha	Exitus
DMC Merosin (-)			Alt Sust blanca		
MDC1A	Severa	Escoliosis	Neuropatia	Nunca	Algunos
	Generalizada	Multiples	periférica (VCM baja)		1ª década
			Crisis (20%)		
			CI normal		
DCM Ulrrich	Generalizada	Dedos	CI normal	1ª año-Nunca	2ª decada o
	Mas distal	Codos	Hipoventilacion		posterior
		Rodillas	nocturna		
		Rigid.espinal	RM muscular		
			hallazgos especificos		
DCM-Espina rígida	Generalizada	Espina rígida	Ins. Resp.	2-3 años	
	Facial		progresiva	Nunca	2ª década

Defectos de lamina A/C

- Las laminopatías son entidades que ocupan un amplio espectro de enfermedades
 - Enfermedades neuromusculares: Miopatías, neuropatía axonal
 - Enfermedades no neuromusculares.
 - Dermopatía restrictiva
 - Lipodistrofia parcial
 - Síndromes de envejecimiento prematuro (progeria)



Se producen por una mutación del gen LMNA que codifica las proteínas laminas A y C que se encuentran en la membrana nuclear

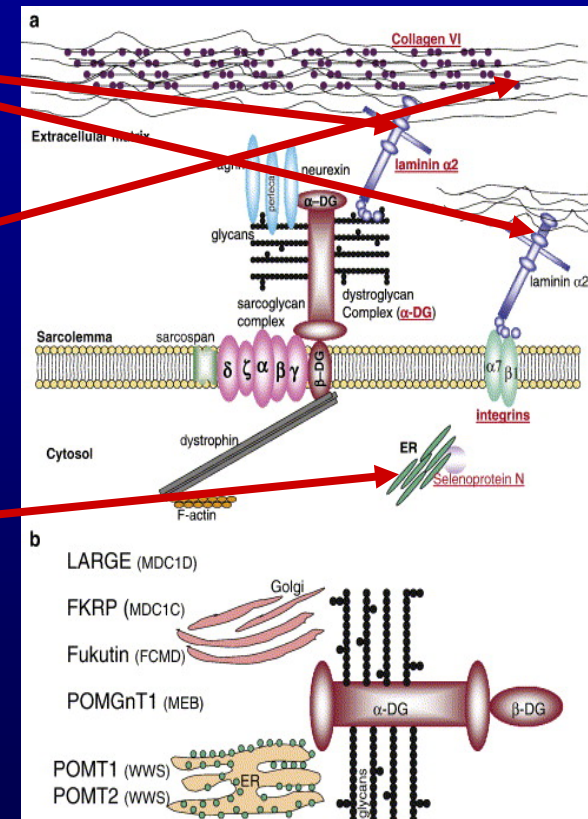
*Defectos de las proteínas de la
membr. nuclear (LAMINA A/C)*

Laminopatías A/C y DMC

- Puede presentarse por un cuadro de hipotonía de comienzo precoz severo, sin sostén cefálico
- Falta de control de sostén cefálico progresivo en niño que ha sido capaz de sentarse y andar (síndrome de “Dropped Head”)
- Pueden ser una variante de comienzo precoz de la distrofia de Emery Dreifus.

Genetica

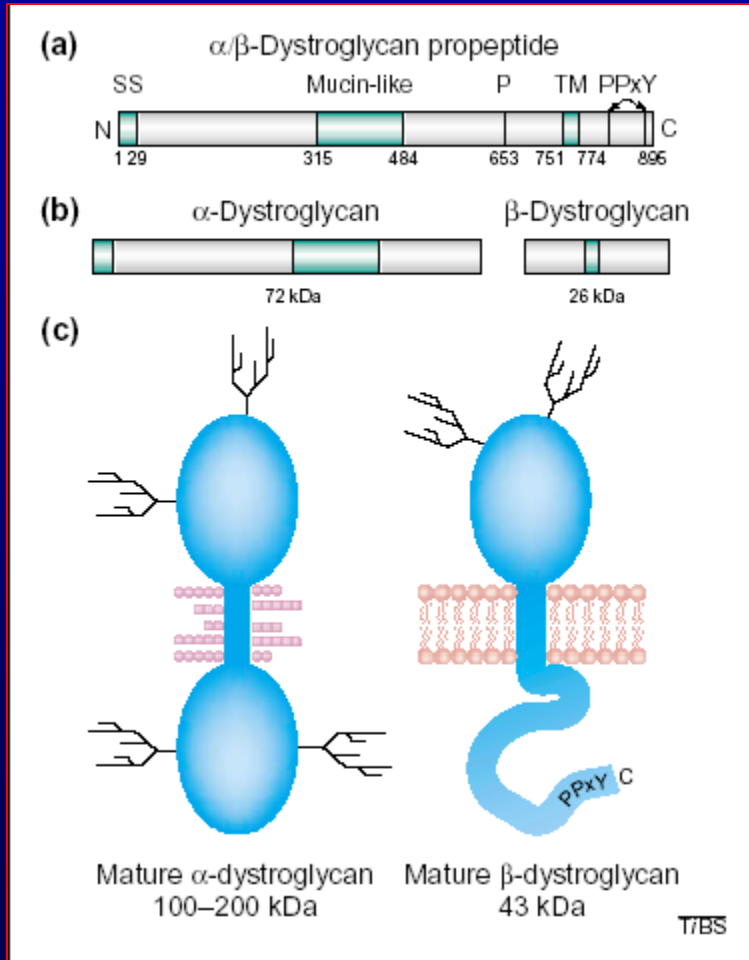
Tipo	Gen afecto	Proteína afectada
MDC1A (Merosin (-))	6q22-23 LAMA 2	Laminina alfa 2
DCM Ulrrich	21q22.3 2q37 Genes colageno VI	Colg VI A1-2 Colg VI 3
DCM-Espina rigida	1p36-35	Selenoproteína N
Laminopatías A/C	1q11/q23 LMNA	Laminas A/C envoltura nuclear



**DÉFICITS DE
GLICOSILACION DE LOS
DISTROGLICANOS:**

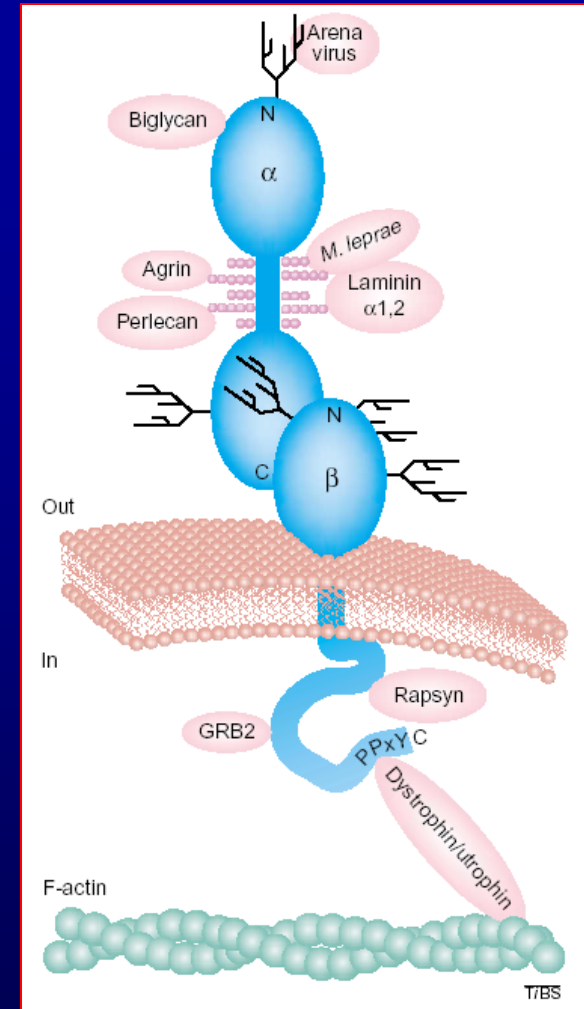
DISTROGLICANOPATÍAS

DISTROGLICANOS

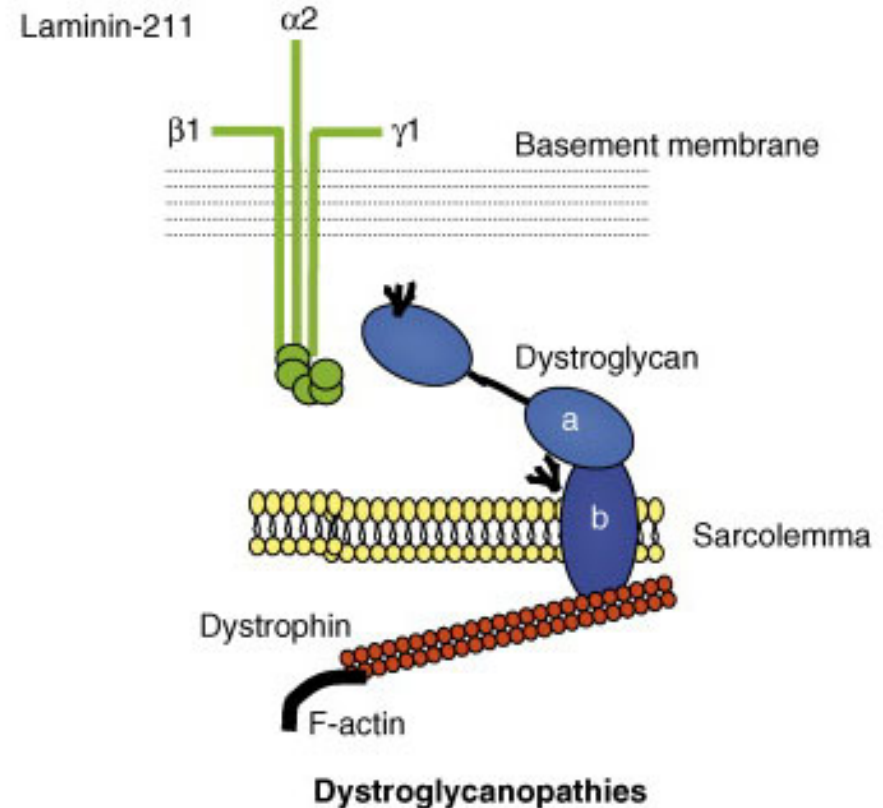
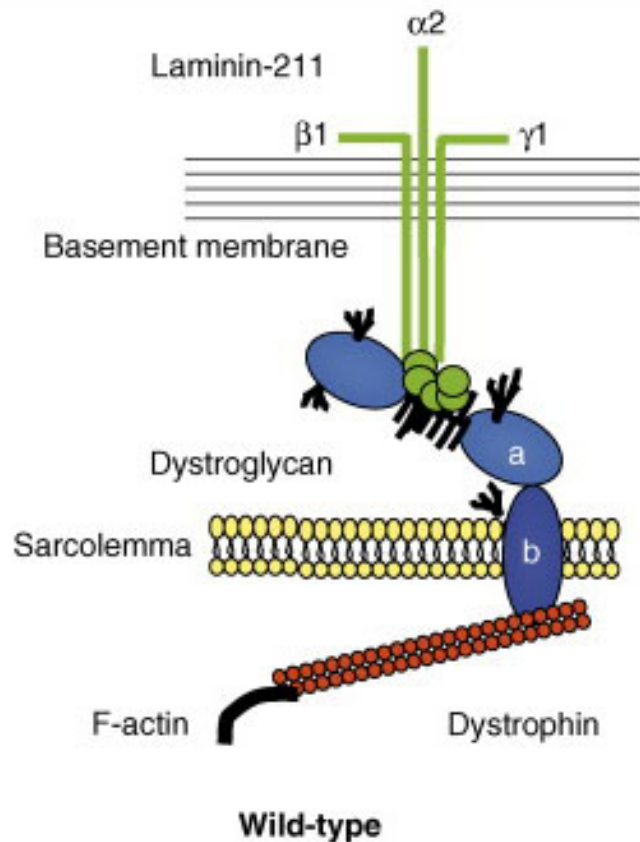


Dos subunidades alfa y beta
codificados por un único gen
(DAG1)

• Están
en
todas
las
mem
branas
celula
res.



Receptor de alta afinidad
para varias proteínas
(laminina, agrina, neurexina, perlecan).



**PARA QUE FUNCIONEN BIEN ES NECESARIO
QUE EL ALFA DYSTROGLICANO ESTÉ
GLICOSILADO**

6 genes

POMT1,
POMT2,
POMGnT,

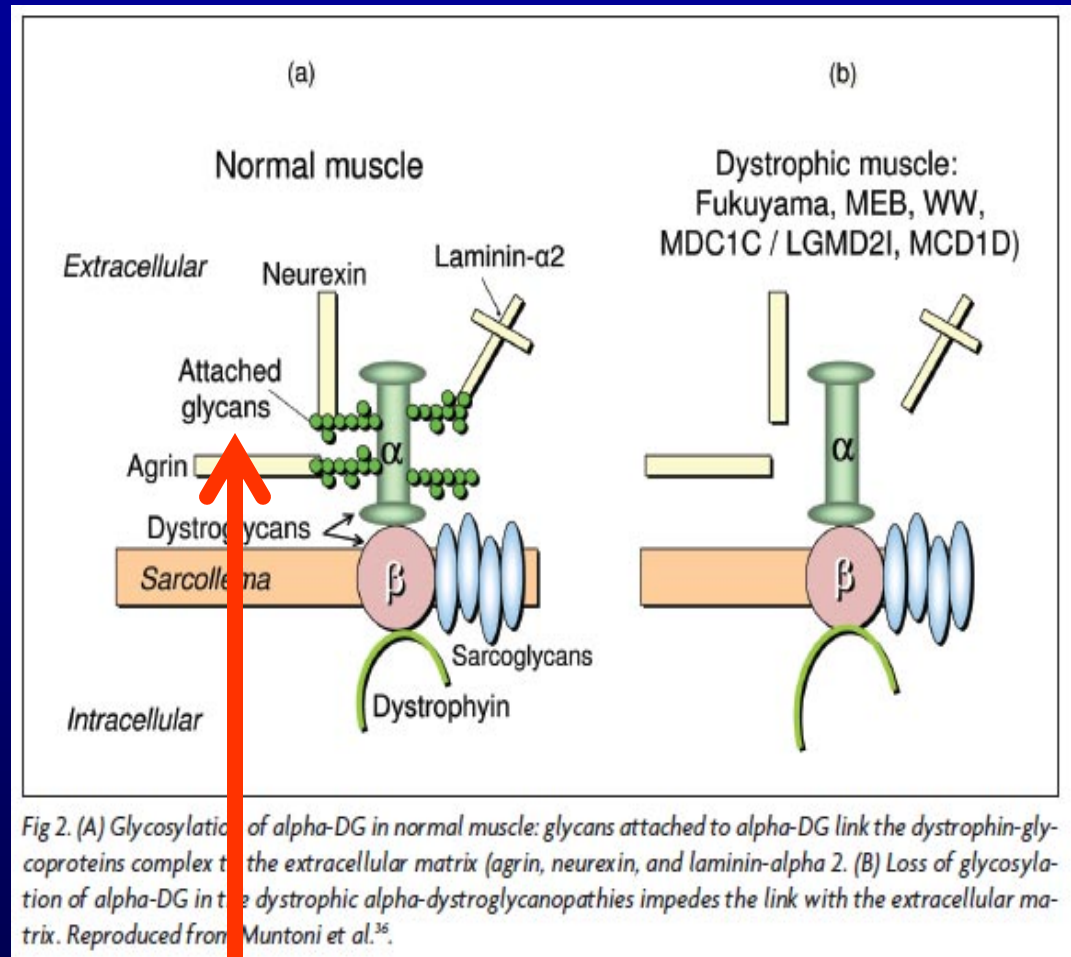
Fukutina,
FKRP y
LARGE

CODIFICAN

?

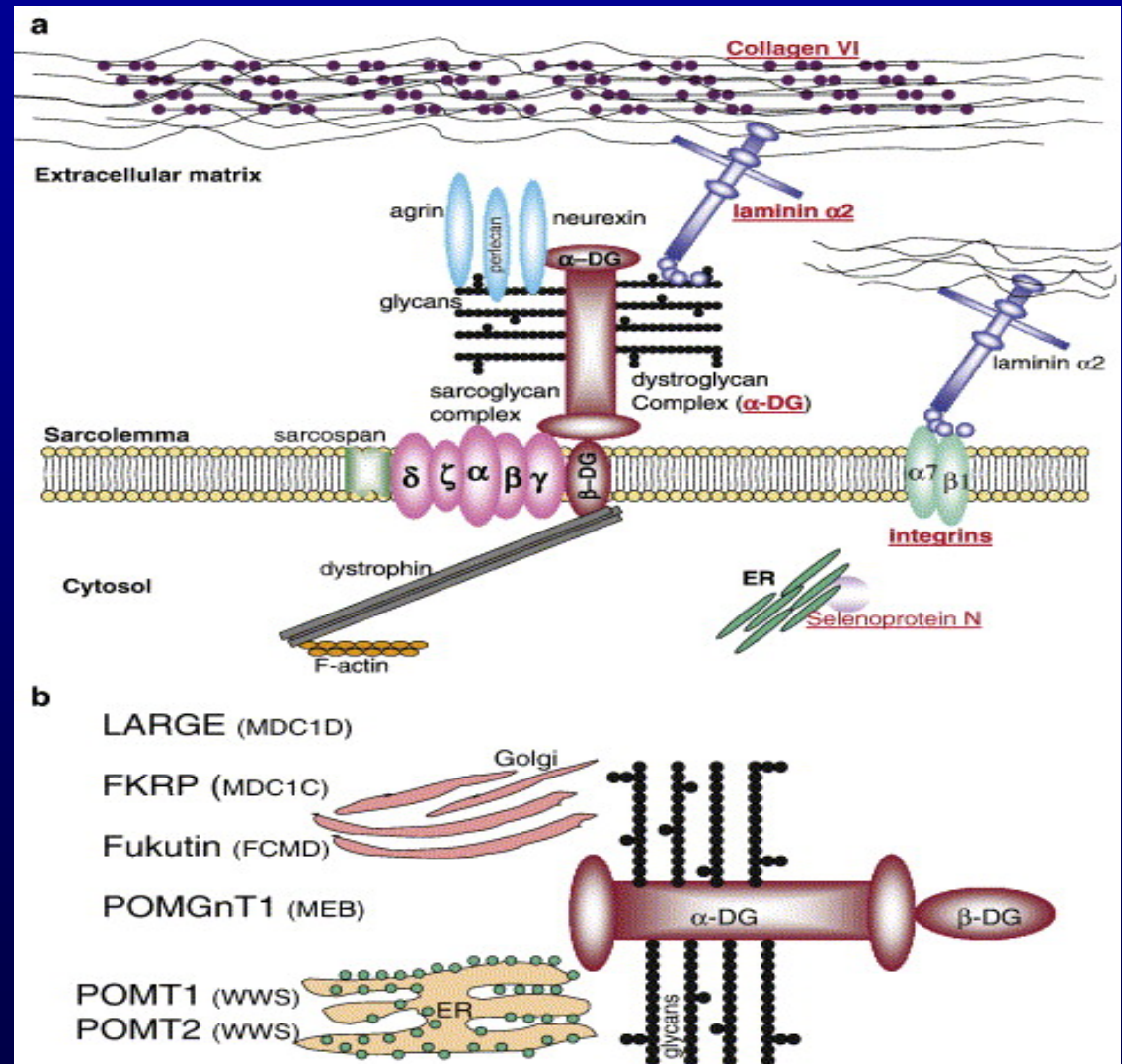
Glucosil-transferasas

GLICOSILACION de los
glicanos



FUNCIONES DE LOS DISTROGLICANOS

- A) Muscular
- Nexo entre el citoesqueleto y la matriz extracelular. (Actina, distrofina y Laminina)
- Mantenimiento del sarcolema
- Formacion de la membrana basal



FUNCIONES DISTROGLICANOS (2)

- B) Embriogénesis neuronal
 - Diferenciación neuronal
 - Migración neuronal
 - Formación de sinapsis
- C) Embriogénesis muscular
 - Diferenciación
 - Formación de la unión neuromuscular

En las distroglicanopatías



Hay un déficit de glicosilación del alfa distroglicano.



**Defectos en
músculo
DMC**



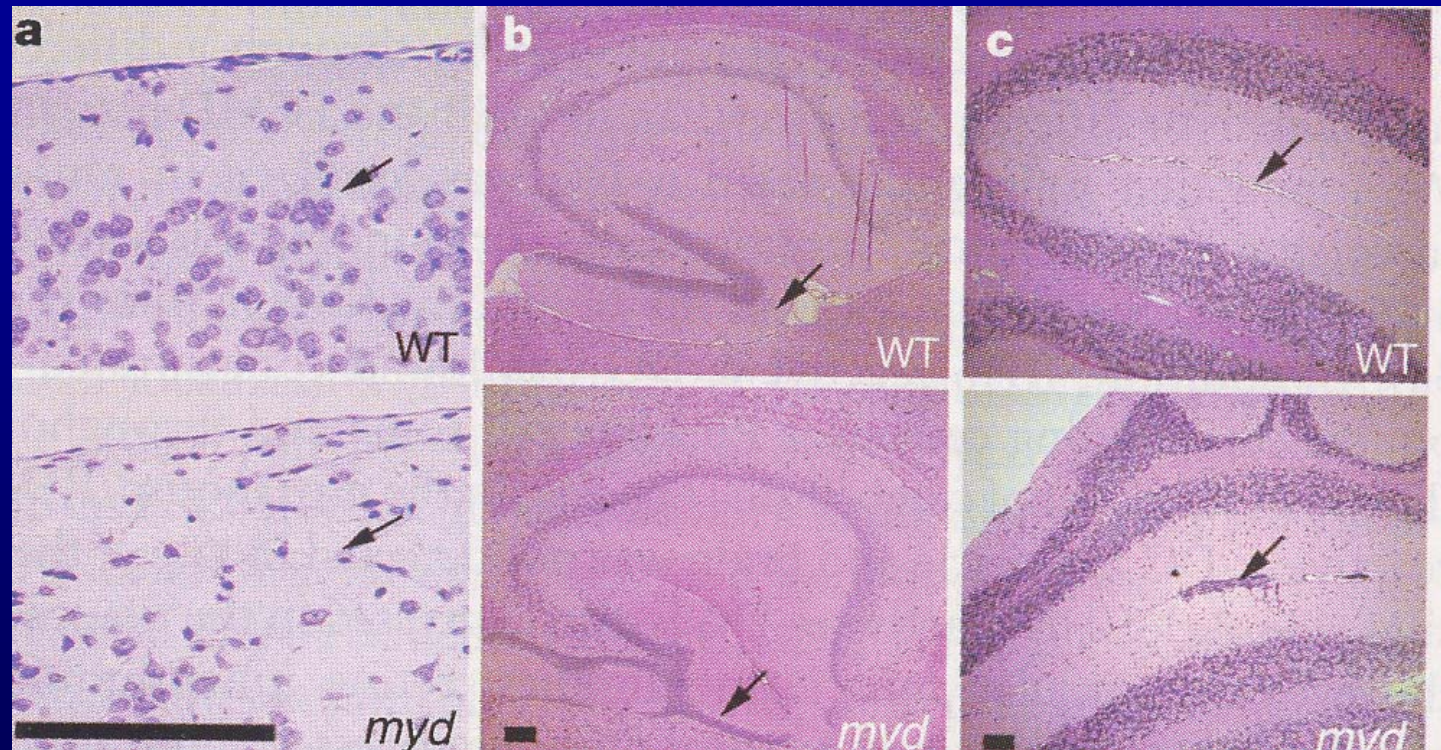
Defectos en ojo
-Microftalmia
-Cataratas
-Glaucoma
-Defectos retinianos



Defectos en cerebro
-Lisencefalia tipo II
-Hipoplasia cerebelosa
-Polimicrogiria
-Hidrocefalia

**Capas Iy II.
Corte sagital
corteza**

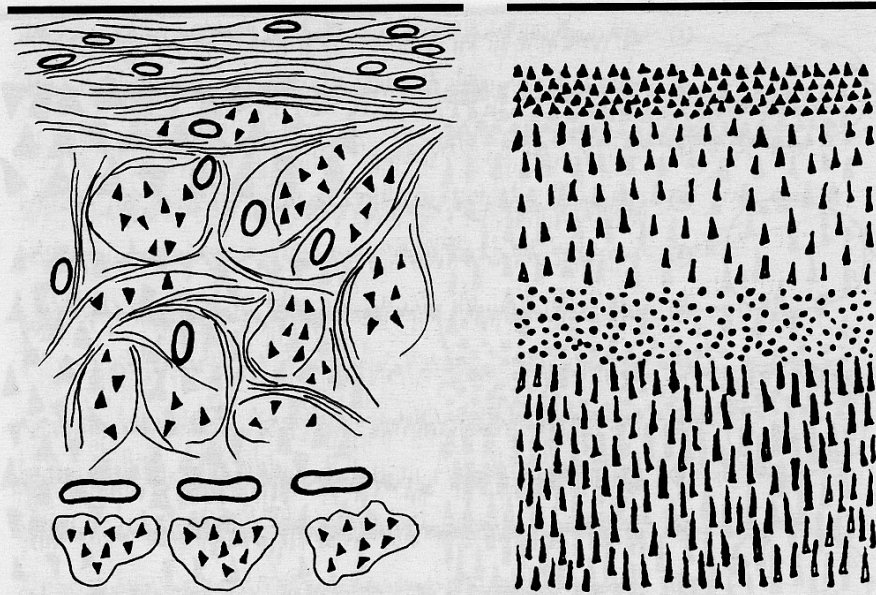
Cerebelo



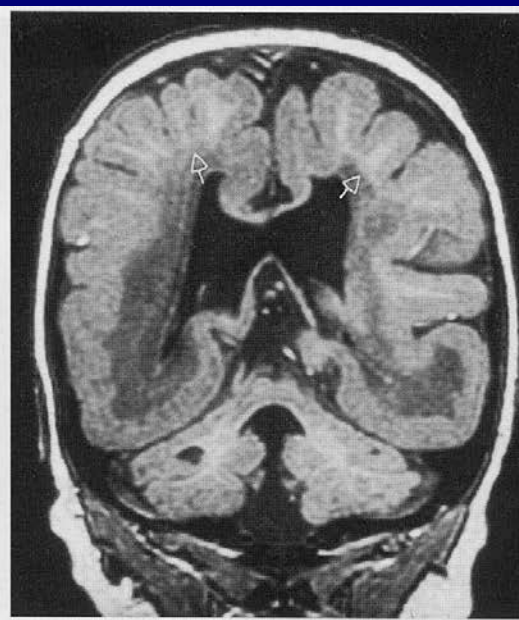
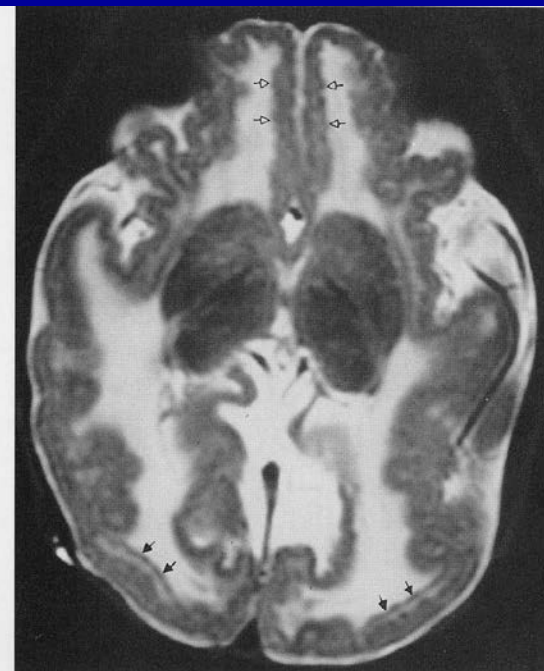
Daniele E Michele et al
Nature.2002. 418 ; 416-421

**Myd ratón: Alfa
dystroglicanopatía por déficit del
gen LARGE**

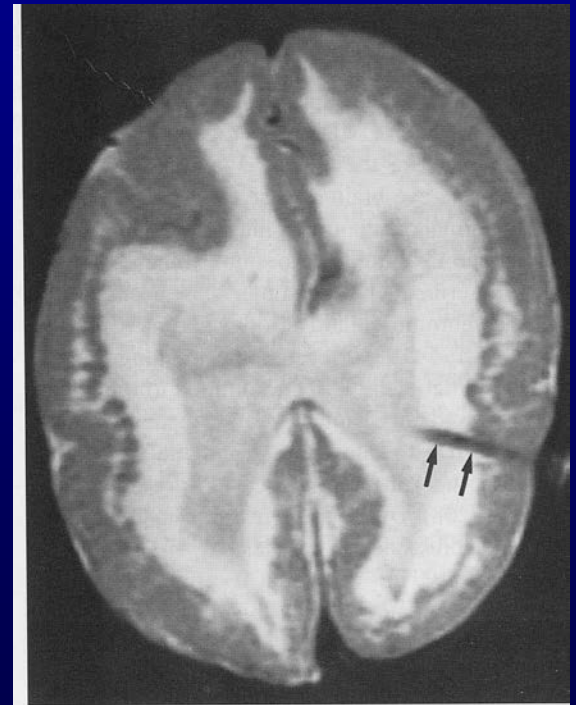
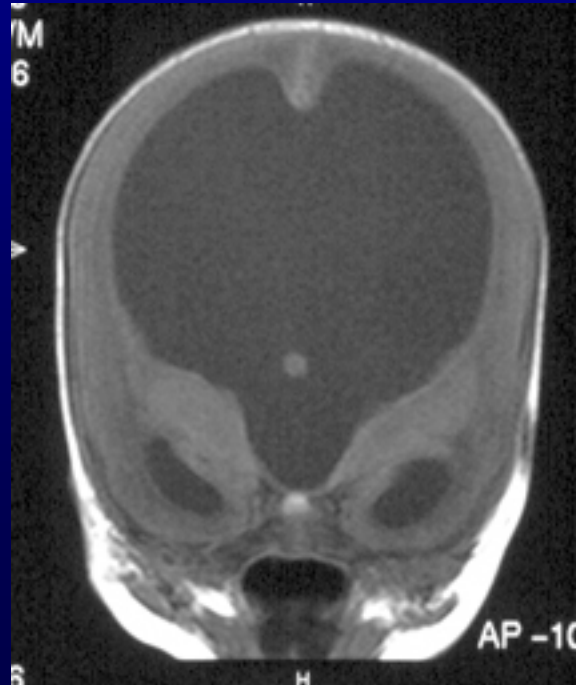
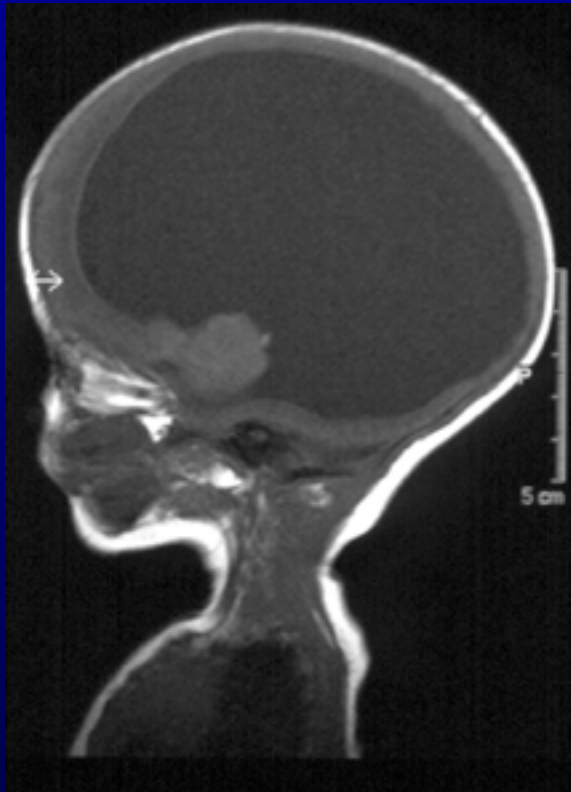
LISENCEFALIA TIPO II



Lis II

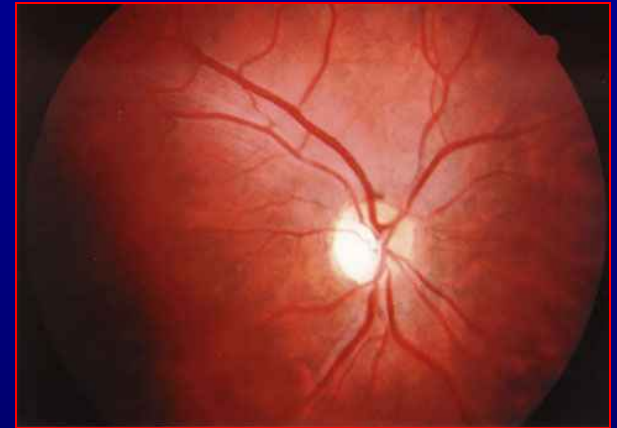


Afectaciones cerebrales



ALTERACIONES OCULARES

- Microftalmía
- Cataratas
- Glaucoma congenito
- Malformaciones retinianas.



Distroglucanopatías. Clínica

Síndrome	Hipotonía y debilidad	Afectación ocular	Otros hallazgos	Retraso mental, crisis	Exitus
Fukuyama	Puede adquirir la deambulación	Leve, variable	Lisencefalia tipo II variable Crisis Hipoplasia cerebelosa y polimicrogiria cerebelo	Retraso mental moderado, crisis también moderadas	2 ^a -3 ^a década
M-E-B disease	Puede adquirir la deambulación	Común	Lisenc. tipo II variable Hipoplasia de vermis, quistes y displasia cerebelosa. A veces hidrocefalia y tronco hipoplásico	Afectación intelectual severa. Crisis rebeldes	
Walker-Warburg	No adquisiciones psicomotoras	Severa	Lisenc tipo II Cerebelo muy hipoplásico Hidrocefalia Hipoplasia tronco	Severp	Precoz

Otros tipos de distroglicanopatías

- FKRP. Fukutin related protein
- Large. Large
- POMGNT1. O-linked mannose beta 1,2 N acetilglucosaminil-transferasa

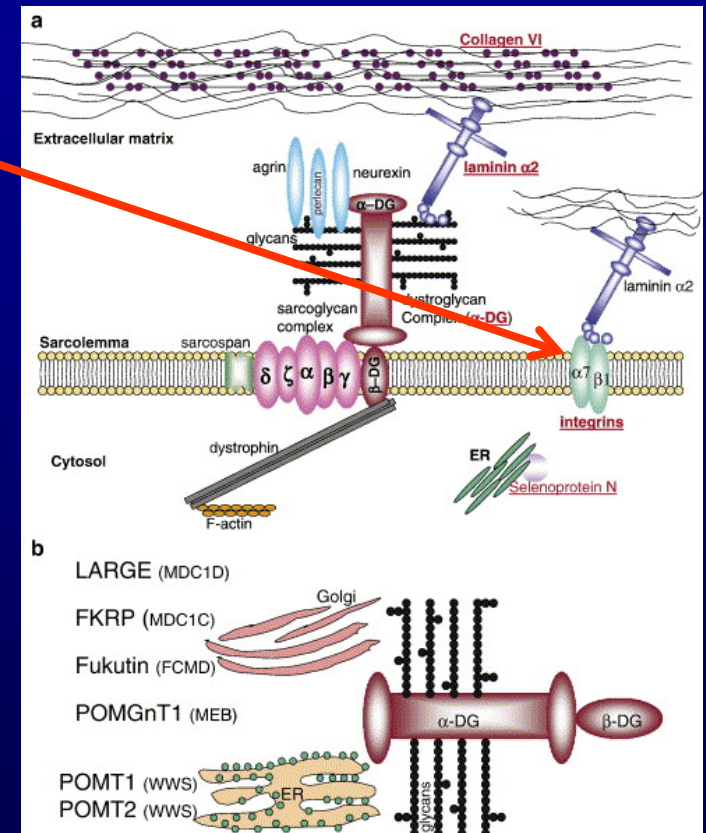
Distroglicanopatías. Genética

Simbolo del gen	Proteína	Otro nombre del subtipo ó fenotipo	Posibilidad de realizar tests genéticos
POMT1	Protein O mannosiltransferasa I	-WWS -LGMD2K	Si
POMT2	Protein O mannosiltransferasa II	-WWS LGMD2N	Si
FKTN	Fukutina	-WWS, DMC MEB like -FDMC -LGMD2M	Si
FKRP	Fukutin related protein	-WWS, DMC MEB-like, MDC1C -LGMD21	Si
LARGE	Large	-WWS, MDC1D	Si
POMGNT1	O Linked manosa beta1,2-acetilglucosaminil-transferasa	-MEB, LGMD	Si

WWS: S. Walker Warburg; DMC Distrofia muscular congénita; LGMD: Limb girdle muscular dystrophy: DM de cinturas; FCMD: DMC tipo Fukuyama.

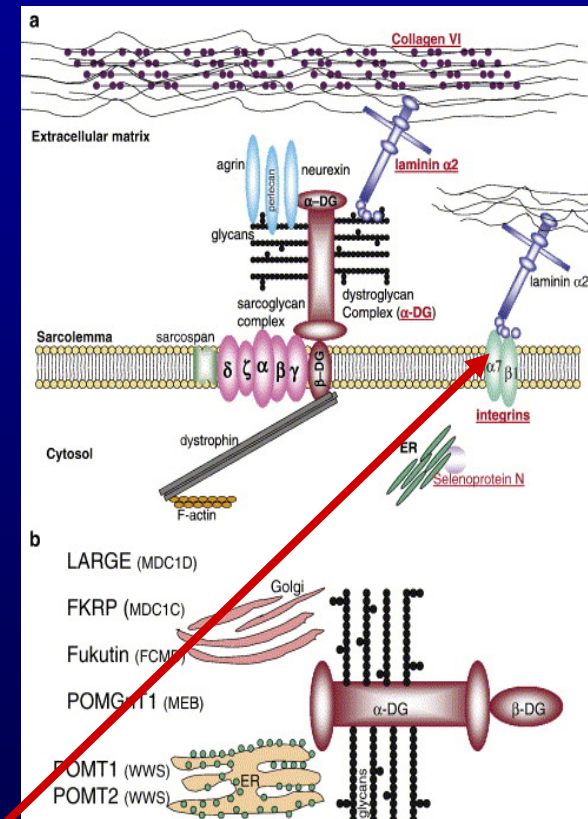
Otras formas raras de DMC

- Déficit de integrina alfa 7
- Deficit de integrina alfa 9
- Syne 1
- Enzima colina Kinasa Beta (CHKB).



Genetica

Tipo	Gen afecto	Proteína afectada
MDC1A (Merosin (-))	6q22-23 LAMA 2	Laminina alfa 2
DCM Ulrrich	21q22.3 2q37 Genes colageno VI	Colg VI A1-2 Colg VI 3
DCM-Espina rigida	1p36-35	Selenoproteína N
Laminopatías A/C	1q11/q23 LMNA	Laminas A/C envoltura nuclear
Def ITGA7	12q13	Integrina



Tratamiento

- No hay tratamiento específico actualmente
- Rehabilitación física.
 - Fisioterapia
 - Medidas ortopédicas
- Rehabilitación respiratoria
- Otros
 - Convulsiones
 - Complicaciones oculares
 - Alimentación, gastrostomía
 - Educación especial

Espectativas futuras MDC1A

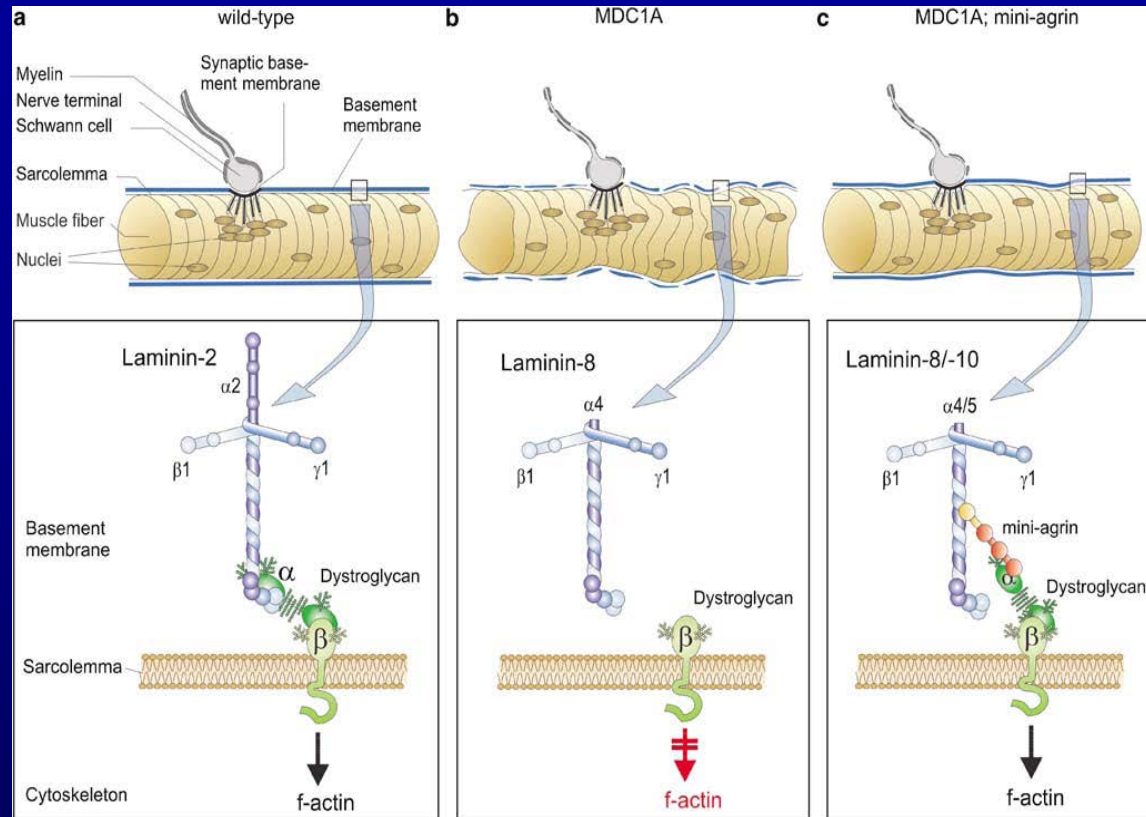
Ratones deficientes en laminina alfa2



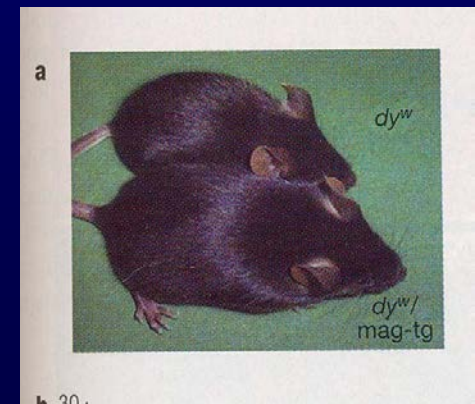
Transferencia **gen** mini agrina



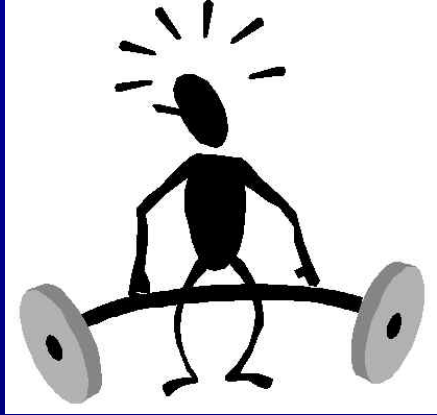
Los ratones mejoran en **crecimiento** y rapidez de movimientos



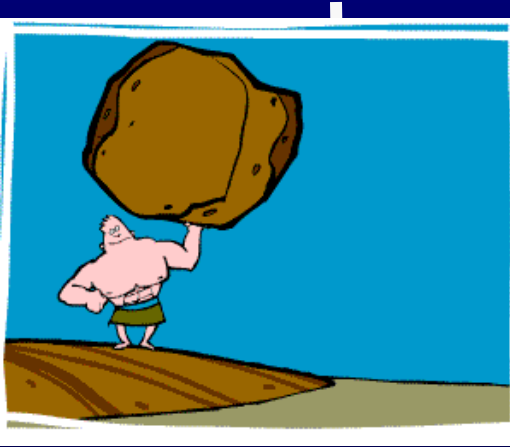
- Grupo de investigación de Dr Markus A. Ruegg. Moll et al A rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy. 2001. Nature.413. 302-7.



Espectativas futuras MDC1A



- Las células musculares son capaces de sintetizar cadenas de laminina alfa2.
- Mediante trasplante de mioblastos podría aumentarse la cantidad de laminina alfa2
- Difícil en la práctica.
 - La difusión de la proteína se limita al lugar de la inyección
 - Hay que controlar la respuesta inmune del receptor y la compatibilidad con el donante



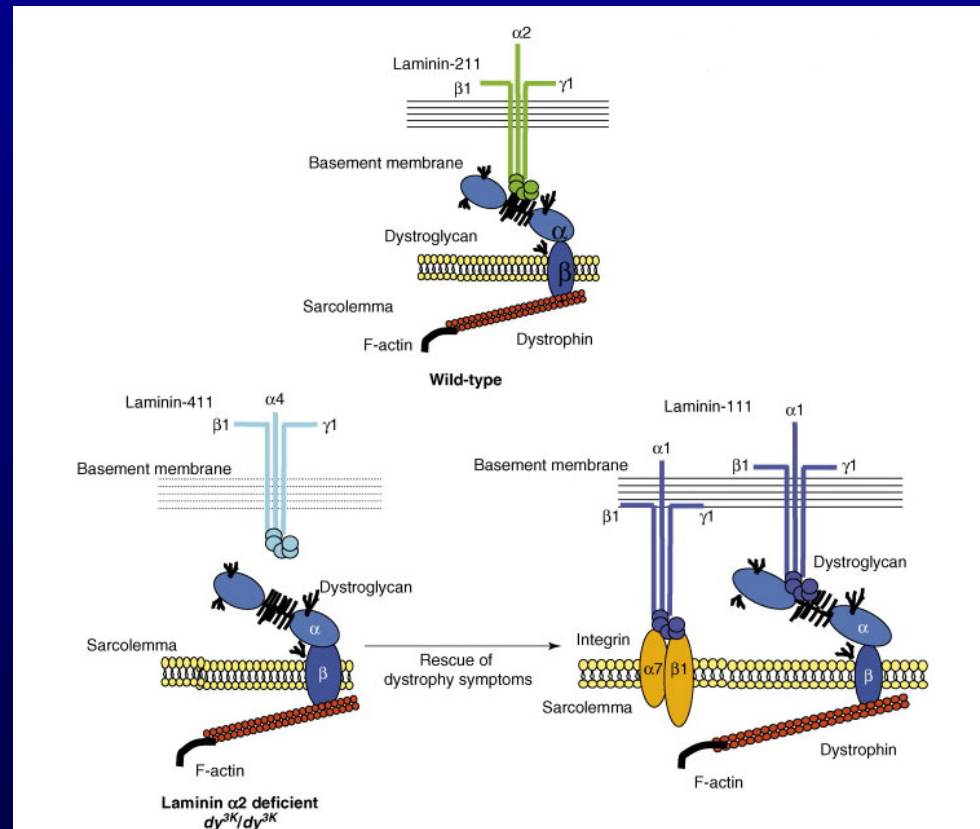
Déficit de laminina alfa 2

Laminina alfa2 disminuída

Elevación alfa distroglicano en músculo

Aumentar expresión laminina alfa1 por terapia génica

Suple defecto de la laminina alfa2

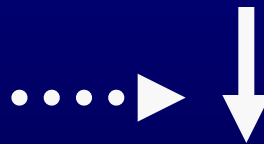


Espectativas futuras MDC1A



Ratón transgénico
Lama2-null

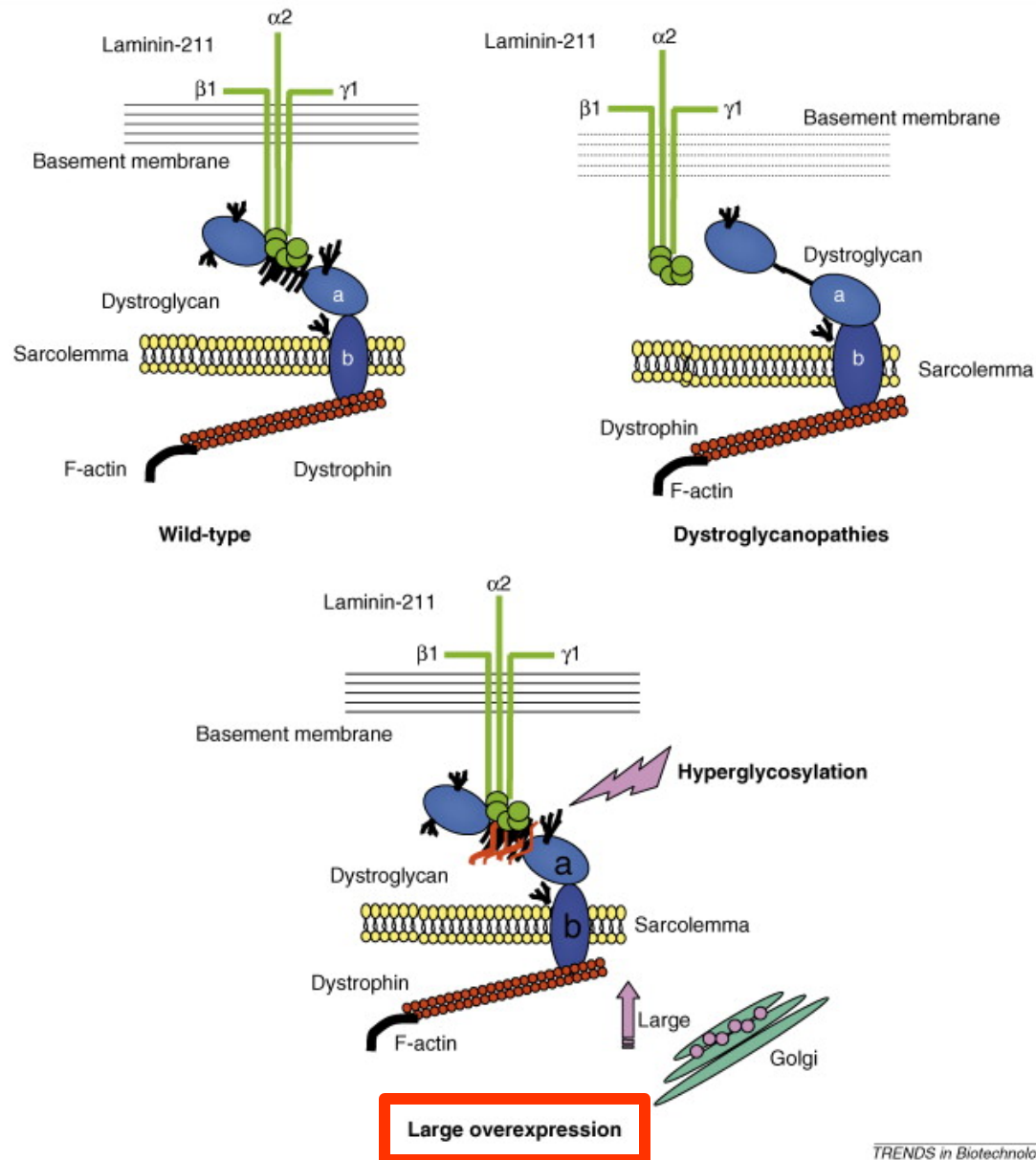
Sobreexpresión
de la proteína
BCL2
antiapoptosis
específica
muscular



DMC TIPO ULLRICH

- Se han descubierto signos de disfunción mitocondrial a nivel de mioblastos en estos pacientes, reversible con la CICLOSPORINA A y recientemente con el inhibidor de la ciclofirina DEBIO 025 (no inmunosupresora) mejorando la apoptosis y la función mitocondrial

DISTROGLICANOPATHIAS



Diagnóstico DMC

Determinación CPK	Elevación leve a moderada
EMG	Miopático
Biopsia muscular	Musculo distrófico. Inmunohistoquímica laminina alfa 2 (merosina).
Estudio oftalmológico	Glaucoma, cataratas, atrofia retina y óptica.
RMN cerebral.	Alteracion SB. Lisencefalia II. Malf cerebello
RMN muscular	Ullrich
Estudios genéticos	Disponible para distroglicanopatías, déficit merosina, deficiencia colágeno VI, defecto de SEPN1, defecto de LMNA.



GRACIAS