

I. Pascual-Castroviejo¹
S. I. Pascual-Pascual¹
M. Gutiérrez-Molina²
A. Saarinen³
T. H. Joensuu³
M. Bayés⁴
B. Cormand⁵

Trastorno músculo-ojo-cerebro. Presentación de un caso con estudio genético

¹Servicio de Neurología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

²Sección de Neuropatología
Departamento de Anatomía Patológica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

³Folkhålsan Institute of Genetics
Department of Medical Genetics and
Neuroscience Center
Biomedicum Helsinki
University of Helsinki
Finland

⁴Programa de Genes y Enfermedades
Centre de Regulació Genòmica
Barcelona

⁵Departament de Genètica
Universitat de Barcelona
Barcelona

Introducción. El objetivo es presentar un caso de trastorno músculo-ojo-cerebro con estudio genético.

Material y métodos. Se ha estudiado un varón afecto desde los 7 meses hasta los 21 años y se le han practicado todos los estudios clínicos, analíticos, neurofisiológicos (EEG, EMG, potenciales evocados visuales [PEV] y electroretinograma [ERG]), de imagen (TC, RM), biopsia cerebral y genéticos (secuenciación de la región codificante y sitios de *splicing* del gen *POMGnT1*).

Resultados. Afectación visual con atrofia papilar desde los primeros meses de vida, afectación severa de los PEV y del ERG, imágenes típicas de afectación cortical cerebral tipo *cobblestone complex*, de la sustancia blanca subcortical que afectaban a la mielinización en la TC y en la RM y lesiones hipomielinizantes y trastornos de la migración en el estudio histológico del tejido cerebral obtenido en la biopsia. El paciente sigue vivo. El estudio genético muestra la presencia de dos mutaciones recesivas, c.1274G > C y c.1895 + 1_4delGTGA, en el gen *POMGnT1*.

Conclusión. El paciente muestra todas las características clínicas, neurofisiológicas, de imagen, histológicas y genéticas del trastorno músculo-ojo-cerebro.

Palabras clave:

Cobblestone complex. Distrofias musculares congénitas. Encefalopatía. Lisencefalía-pachigiria. Trastornos de la migración neuronal. Trastorno músculo-ojo-cerebro. Gen *POMGnT1*.

Neurología 2005;20(5):261-266

Muscle-eye-brain disease. Presentation of one case with genetic study

Introduction. The objective is to present a case of muscle-eye-brain (MEB) disease with genetic study.

Material and methods. We studied an affected male from the age of 7 months to 21 years. During this time, clinical, analytical, neurophysiological (EEG, EMG, vi-

sual evoked potential [VEP], electroretinogram [ERG]), image (CT, MR), cerebral biopsy and genetic studies were performed.

Results. Severe visual acuity impairment with optic atrophy from the first months of life, abnormal VEP and ERG, CT and MR showing «cobblestone complex» image of the cerebral cortex and subcortical white matter with myelinating changes; the histologic study of the cerebral biopsy sample showed hypomyelinating lesions and migration changes. The patient is alive at 21 years of age. The genetic study confirmed the presence of two recessive mutations, c.1274G > C and c.1895 + 1_4delGTGA, within the *POMGnT1* gene.

Conclusions. The patient shows typical clinical, neurophysiological, histological and genetic MEB features.

Key words:

«Cobblestone complex» image at MRI. Congenital muscular dystrophies. Encephalopathy. Lisencephaly-pachigiria. Neuronal migration disorders. Muscle-eye-brain disease. *POMGnT1* gene.

INTRODUCCIÓN

Hace casi 3 décadas Santavuori et al. (1977) describieron un trastorno raro caracterizado por miopatía congénita, alteraciones visuales y retraso mental, denominándolo trastorno músculo-ojo-cerebro (TM-O-C)¹ que tenía carácter hereditario por vía autosómica recesiva. En un estudio posterior de Santavuori et al. (1989), con 19 casos, se completaba el conocimiento clínico de la entidad. En dos casos pudo hacerse estudio necrópsico que mostró dilatación ventricular y lesiones en la corteza cerebral, etiquetadas como polimicrogiria, que afectaba preferentemente a porciones posteriores del cerebro, y otras alteraciones que alcanzaban a diversas estructuras encefálicas y medulares². Con los estudios por resonancia magnética (RM) las imágenes mostradas por la corteza cerebral fueron encuadradas como lisencefalía tipo II en el mismo grupo que las enfermedades de Fukuyama y de Walker-Warburg, otros dos trastornos que combinan afectación muscular y defectos en la migración neuronal. Las imágenes corticales obtenidas por RM

Correspondencia:
Ignacio Pascual-Castroviejo
Orense, 14, 10.º E
28020 Madrid
Correo electrónico: IPCASTROVIEJO@terra.es

Recibido el 8-9-04
Aceptado el 8-9-04

muestran zonas de lisencefalia un tanto especial de tipo granular, que remeda a un empedrado (en inglés se le da el nombre de *cobblestone complex* a esta anomalía cortical observada en los tres trastornos) junto a otras zonas de polimicrogiria típica^{3,4}.

Los recientes descubrimientos moleculares que se han producido en estas tres distrofias musculares congénitas con afectación neuronal proporcionan una explicación a la coincidencia de características clínicas. Hasta hace poco tan sólo se conocía la base genética de una de ellas, la enfermedad de Fukuyama⁵, causada por mutaciones en el gen *FCMD*. Este gen codifica la fukutina, una proteína probablemente implicada en procesos de glicosilación⁶. Recientemente, Cormand et al. (1999)⁷ y Yoshida et al. (2001)⁸ localizaron e identificaron el gen responsable del trastorno «músculo-ojo-cerebro» (*POMGnT1*), que codifica la O-mannosa-β-1,2-N-acetylglucosaminyltransferasa. Posteriormente, Beltrán-Valero de Bernabé et al. (2002)⁹ identificaban alteraciones en un tercer gen, *POMT1*, que codifica la O-manosiltransferasa en pacientes con el síndrome de Walker-Warburg. La característica bioquímica común a los tres trastornos es una deficiente glicosilación postraduccional del α-distroglicano, proteína que conecta el citoesqueleto con la matriz extracelular, que puede explicarse por la disfunción de enzimas que catalizan reacciones de O-glicosilación, como *POMT1*, *POMGnT1* y posiblemente la fukutina¹⁰. Todo ello ha permitido incorporar estas enfermedades al grupo de «trastornos congénitos de la glicosilación» o CDGs¹¹.

El estudio genético en el caso que presentamos, con signos clínicos y neuroradiológicos evidentes de padecer el «trastorno músculo-ojo-cerebro», ha confirmado la presencia de dos mutaciones en heterocigosis en el gen *POMGnT1* (c.1274G > C y c.1895 + 1_4delGTGA), hecho que nos lleva a su publicación.

RESULTADOS

Caso clínico

Varón, actualmente con 21 años de edad, que fue enviado por primera vez a nuestro servicio a los 7 meses de vida por retraso en la evolución psicomotriz. Es tercer hijo de padres no consanguíneos, la madre sana y el padre con espondilitis anquilopoyética. Sus hermanos, un varón, normal, 6 años mayor que él, y una hermana, 4 años mayor que el paciente que fue normal hasta los 7 años, cuando comenzó a presentar aspecto acromegaloide generalizado con deterioro progresivo, sin objetivarse tumor hipofisario ni ninguna otra patología concreta excepto malformación de Chiari tipo 1, que no parecía guardar relación con su cuadro. El estudio bioquímico (aminoácidos y ácidos orgánicos) muscular (enzimas, EMG, biopsia muscular para descartar patología muscular), radiografía de esqueleto y LCR fueron normales, falleciendo a los 14 años en su casa, por lo que no se hizo autopsia, quedando ignorada la causa de este cuadro inv-

lutivo. El paciente nació de embarazo y parto normales, con un peso de 3.800 g. Se agarró bien al pecho desde el primer día. Desde la primera semana de vida se le observaron movimientos temblorosos esporádicos generalizados e irritabilidad. Nunca llegó a mantener la cabeza erecta ni a sentarse, ni a proyectarse sobre el medio, dando la impresión de responder visualmente sólo a la luz, pero no a personas y/o a cosas, ni dijo palabras ni cogió nada voluntariamente con las manos. Desde siempre presentó movimientos giratorios de los ojos y reaccionaba exageradamente con un movimiento global del cuerpo. La exploración neurológica a los 7 meses mostraba hipotonía e hiperreflexia generalizada, Babinski bilateral y retraso psicomotor severo. El examen de fondo de ojo ponía en evidencia papillas muy pequeñas y atróficas. El EEG fue normal y también todo el estudio bioquímico de sangre, orina, LCR, radiografía de esqueleto, realizados para identificar alguna enfermedad metabólica concreta, fueron normales. A esta edad los enzimas musculares y el EMG eran normales. La tomografía cerebral (TC) mostraba alteraciones corticosubcorticales, que fueron informadas como atrofia, e hipodensidad de sustancia blanca que fue interpretada como leucodistrofia. El estudio histológico de la biopsia cerebral (tejido obtenido de zona frontal derecha) fue informado como parénquima cerebral con hipomielinización de sustancia blanca y probables alteraciones de la migración neuronal. A los 3 años comenzó a presentar crisis convulsivas versivas, que se controlaron bien con medicación antiepileptica (asociación de fenobarbital y fenitoína). A los 6 años y medio la velocidad de conducción nerviosa, sensitiva y motora era normal. La TC seguía mostrando las mismas alteraciones que 6 años antes. A los 7 años y medio se le practicó estudio cerebral por resonancia magnética, que mostró disgenesia cortical en cerebro y cerebelo y alteraciones de la señal en la sustancia blanca cerebral, así como dilatación ventricular generalizada. A partir de los 7 años comenzó a presentar mioclonías, unas veces generalizadas y otras focalizadas, que respondían insuficientemente a la medicación antiepileptica, si bien no se insistía mucho en los cambios de medicación debido a su retraso psicomotor severo. Una nueva RM, practicada cuando el paciente tenía 17 años, mostraba hipoplasia de ambos nervios ópticos (fig. 1) con desprendimiento de retina, lisencefalia cortical cerebral, especialmente acusada en zonas frontoparietales (fig. 2), hiposeñal de sustancia blanca generalizada en T₁ e hiposeñal en T₂. A los 18 años se le practicó estudio neurofisiológico completo. Los hechos más relevantes de estos estudios dieron los siguientes resultados: EEG con presencia de paroxismos de puntas sobre región parietotemporal izquierda. Potenciales evocados auditivos en los que las respuestas aparecían a partir de los 90-110 decibelios con latencias I conservadas y gran desestructuración de la morfología y aparición de ondas V sólo en oído izquierdo. Potenciales evocados visuales que mostraban alteración de la morfología y de la amplitud, conservando las latencias, lo que demostraba afectación de los núcleos generadores de ondas (atrofia óptica y afectación talámica) sin desmielinización significativa. Potenciales evocados somatosensoriales mostrando respuestas espina-

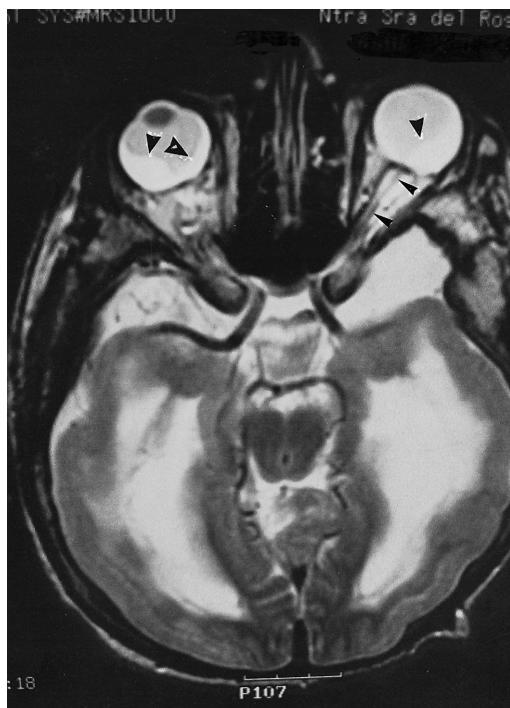


Figura 1 RM en T2. Proyección axial visualizando las vías ópticas y los hemisferios cerebrales. Se observa deformidad de ambos globos oculares, con hemorragias retinianas bilaterales (puntas de flechas grandes) y gran delgadez de ambos nervios ópticos (puntas de flechas pequeñas). Gran aumento de la señal en la sustancia blanca de ambos hemisferios. Vacío parenquimatoso en zona de ambos lóbulos temporales y atrofia de tronco cerebral.

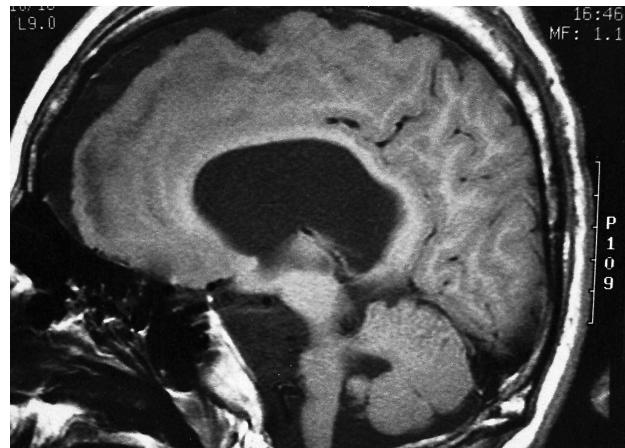


Figura 2 RM en proyección lateral mostrando dilatación ventricular, gran deformidad cortical con lisencefalía-paquigiria en zonas frontal y parietal, disminución de la señal de la sustancia blanca subcortical, hipoplasia del cerebelo con mala lobulación cortical y gran disminución del grosor del tronco cerebral.

les conservadas y las lemniscales ligeramente retardadas con morfologías y amplitudes alteradas, lo que sugería afectación axonal de las vías cordonales y/o lemniscales. A los 21 años el paciente no mantiene la cabeza erecta, no proyecta la mirada sobre el entorno, no coge nada, no habla, lo transportan en silla de ruedas y muestra gran deformidad de los pies y de las manos (fig. 3). Hiperreflexia miotáctica generalizada. Babinski bilateral.

Estudio genético

Para el estudio genético-molecular se analizó exhaustivamente el gen *POMGnT1*, que codifica una enzima que cataliza la adición de N-acetilglucosamina (GlcNAc) a residuos de manosa unidos al α -distroglicano, glicopéptido de la matriz extracelular. Este gen se había relacionado previamente con el TM-O-C^{8,12,13}. Para ello se secuenciaron los 21 exones codificantes del gen en el probando, previamente amplificados a partir de ADN genómico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se incluyeron también en el análisis las uniones entre exones e intrones.

Se identificaron así las dos mutaciones recesivas responsables del trastorno (fig. 4 A): un cambio nucleotídico de G a C en el exón 15 del gen, que resulta en una sustitución aminoácida de triptófano (W) a serina (S) en la posición 425 de la proteína (c.1274G>C, p.W425S), y la delección de los primeros cuatro nucleótidos del intrón 21 (c.1895 + 1_4delGTGA, p.V633X). La posición de las variantes identificadas se ha determinado usando como referencia las secuencias del ARNm (NM_017739) y de la proteína (NP_060209) depositadas en la base de datos Entrez del NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Para estudiar la alteración del mecanismo de corte y empalme del ARN (*splicing*) producida por la mutación intrónica se sintetizó ADNc a partir de ARNm del paciente mediante una reacción de RT-PCR y se secuenció el producto obtenido (fig. 4 B). La secuencia mostró que la mutación c.1895 + 1_4delGTGA inutiliza el donador de *splicing* situado entre el exón 21 y el intrón 21, impidiendo la eliminación del intrón 21 durante el procesamiento del ARN. Esta secuencia intrónica introduce un codón de parada de la traducción prematuro en el ARNm, que da lugar a una proteína truncada de 632 aminoácidos en lugar de los 660 normales.

Se realizó también el estudio genético de los padres del paciente y de un hermano sano (fig. 4 C): el padre es portador de la mutación c.1274G > C, mientras que la madre es portadora de la mutación c.1895 + 1_4delGTGA. El hermano mayor del paciente no tiene ninguna de las dos mutaciones, mientras que la no disponibilidad de material biológico de la hermana, ya fallecida, impidió la determinación de su genotipo. Estas mutaciones no están presentes en 125 individuos sanos analizados.



Figura 3 Aspecto del paciente a los 3 años (A) y a los 21 años (B). (A) El niño tiene una expresión normal, aunque sin fijar la mirada y sus manos presentan aspecto normal en el lado izquierdo y discreto aumento de la flexión en el lado derecho. (B) El joven presenta expresión de encefalopatía severa, está en silla de ruedas y muestra grandes deformidades de las manos.

DISCUSIÓN

El TM-O-C se caracteriza por la asociación de una distrofia muscular congénita, trastornos de la migración neuronal tipo *cobblestone complex* (empedrado) y alteraciones oculares que incluyen miopía progresiva, distrofia retiniana y atrofia óptica. El cuadro se hereda de forma autosómica recesiva^{1,2}.

El TM-O-C se ha descrito con cuatro veces más frecuencia en el sexo masculino que en el femenino en algunas series^{2,14,15}, aunque hay otras en las que la distribución era similar en ambos sexos³. Desde los primeros meses estos niños muestran hipotonía muscular, problema visuales e indiferencia hacia el medio circundante con retraso en el desarrollo psicomotor. El mayor riesgo para su vida lo constituye la poca fuerza muscular, por lo que algunos mueren de fallos respiratorios a lo largo de los primeros meses o años de vida¹⁴. Sin embargo, el porcentaje de los que pasan la adolescencia es alto y hay casos que sobrepasan los 50 años¹⁴, e incluso hay alguna descripción de un paciente de 60 años³. El embarazo y el parto son habitualmente normales, pero el perímetro céfálico neonatal suele ser alto (36 cm de promedio en la serie de Santavuori)². La hipotonía muscular, las dificultades para succionar y la apatía suelen ponerse de manifiesto ya en la época neonatal. La mayoría de los niños muestran debilidad muscular con gran retraso en la evolución psicomotriz; no empiezan a mantener la cabeza erguida hasta muy tarde, y muy pocos consiguen sentarse, ocu-

rriendo ello después de los 10 años², siendo todavía más raro y tardío el que consigan dar pasos, aunque sea de forma difícil². La presencia de hipotonía y gran debilidad muscular asociada a hiperreflexia miotática hace pensar que puede existir un problema central. A lo largo de la evolución de la enfermedad esta alteración central se va poniendo de manifiesto con contracturas severas que pueden causar una gran deformidad de las extremidades (tanto de manos como de pies) como ocurre en nuestro paciente, de forma progresiva desde antes de la adolescencia, hecho bien descrito desde los primeros trabajos sobre el TM-O-C². Sin embargo, el EMG suele comenzar a mostrar trazado miopático con predominio de un patrón con potenciales de unidad motriz de voltaje bajo y polifásico². Los niveles de creatinfosfoquinasa suelen ser normales durante los 6 primeros meses, pero después aparecen elevados, en mayor cuantía entre los 5 y 15 años, para ponerse en cifras normales de nuevo a partir de los 40 años². La biopsia muscular muestra alteraciones variables, que oscilan entre patrones próximos a la normalidad y cambios de tipo distrofia muscular severa. Los cambios histológicos vienen expresados fundamentalmente por la gran variación del tamaño de las fibras (mezcla de hipotróficas con algunas hipertróficas) junto a núcleos centrales, aumentando dichos cambios con la edad^{2,14}. No se ven fibras necróticas ni regenerativas. Los estudios histoinmunológicos muestran inmunorreactividad débilmente positiva para la cadena α_2 de la laminina (merosina), hecho que puede servir para diferenciarla del síndrome de Walker-Warburg, que muestra resultados negativos¹⁶.

Las alteraciones visuales aparecen desde la primera edad, son severas y consisten principalmente en miopía severa, entre 6 y 27 dioptrías en la serie de Pihko¹⁴ (en nuestro caso era de 20 en un ojo y 22 en el otro), degeneración retiniana y atrofia óptica. Un 20% de los afectados desarrollan glaucoma, casi un 50% muestran cataratas juveniles (desarrolladas entre los 4 y 10 años) y un 70% tienen alteraciones en los potenciales evocados visuales, que aparecen altos (> 50 mcV) y retrasados, y el electrorretinograma está abolido en más del 50% de los casos¹⁴. Los pacientes muestran movimientos espontáneos de los ojos sin finalidad alguna. Estos cambios tienen carácter progresivo. Apenas se describen cambios de imagen en los ojos y en los nervios ópticos en los estudios por RM en los casos con TM-O-C. La delgadez y elongación de ambos nervios ópticos, especialmente del izquierdo en nuestro paciente, es importante desde los primeros estudios por RM, lo que nos hace pensar que puede haber una alteración primaria y muy temprana no sólo de la retina y de las otras estructuras oculares, sino también de los propios nervios ópticos.

Las alteraciones cerebrales constituyen otro de los puntos cardinales del TM-O-C. Desde el punto de vista clínico viene caracterizado por hipotonía, hiperreflexia miotática generalizada, retraso severo en el desarrollo psicomotor y crisis epilépticas. La afectación psicomotriz es muy severa, si bien la muerte antes de la adolescencia se produce sólo en el 15% de los casos¹⁴. La mayoría de los pacientes presentan crisis convulsivas generalizadas, especialmente durante los primeros años de vida, cuya aparición puede ser precipitada por la fiebre. La presencia de varios tipos de crisis no es rara, entre ellas las mioclonías, como ocurre en nuestro caso, que a los 21 años sigue presentándolas, aunque con poca frecuencia. El EEG no tiene un patrón específico de trazado, pero se registra actividad paroxística focal o generalizada en el 50% de los casos². Las imágenes de TC y de RM ponen en evidencia alteraciones en la sustancia gris cortical y en la sustancia blanca subcortical. La malformación cerebral consiste en alteraciones de la migración y organización cortical del tipo paquigiria-polimicrogiria, defectos del cuerpo calloso y del septum pellucidum, e hipoplasia severa del puente³. La RM muestra desde los primeros años de vida unas imágenes de la corteza cerebral muy peculiares, indiferenciables de las que se observan en la distrofia muscular congénita de Fukuyama y en el síndrome de Walker-Warburg, que consisten en perfil paquigírico irregular en zonas frontales y menos acusado en regiones posteriores. Asociado a ello se ve la sustancia blanca subcortical con hiposeñal en T₁ e hiposeñal en T₂. Estas imágenes no cambian con los años. Los hemisferios cerebelosos muestran una corteza en la que no se distinguen fácilmente los surcos en algunas zonas. Las alteraciones en los surcos de la corteza cerebral se corresponden anatómicamente con unas imágenes nodulares que confieren a la corteza un aspecto de *cobblestone complex* o empedrado, de aspecto histológico nodular córtico-subcorticalmente, que también se observan en los cortes del cerebelo¹⁵.

Se han descrito hasta la fecha 15 mutaciones distintas en el gen *POMGnT1* en pacientes con TM-O-C de distintos orígenes geográficos^{8,12,13}. Diez de ellas dan lugar a proteínas truncadas, mientras que las otras cinco producen sustituciones aminoacídicas. Se han estudiado a nivel funcional la mayoría de estos cambios, distribuidos por todo el gen, y todos ellos conducen a una pérdida total de función de la O-manosa-β-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa¹⁷. En este trabajo se han identificado dos nuevas mutaciones en el gen *POMGnT1* en un paciente español con TM-O-C, una de las cuales produce un cambio aminoácido (p.W425S) y la otra una alteración en el *splicing* normal del ARN, que daría lugar a una proteína truncada (p.V633X). Aunque no se han llevado a cabo estudios funcionales, existen varias evidencias que refuerzan la relación causal de estos cambios con la enfermedad. Por un lado, la proteína con la mutación p.V633X tendría 28 aminoácidos menos que la proteína normal, que forman parte del dominio catalítico, muy conservado¹⁸. Por otro lado, la mutación p.W425S implica la sustitución de un aminoácido aromático no polar (triptófano) a un residuo polar (serina) que también afecta al centro catalítico de la enzima. Además no se ha encontrado ningún otro cambio en el gen después de realizar un cribado exhaustivo de la región codificante y de todos los sitios de *splicing*, y ninguna de las dos mutaciones ha sido hallada en un número significativo de individuos sanos, indicando que difícilmente se trata de variantes polimórficas neutrales.

La descripción clínica y genética exhaustiva de este paciente constituye un paso más en la comprensión de un grupo de trastornos que combinan afectación muscular, ocular y neuronal y que comparten una base bioquímica común caracterizada por defectos en proteínas implicadas en la glicosilación.

DEDICATORIA

Los autores de este trabajo queremos dedicárselo a la doctora Pirkko Santavuori, fallecida recientemente, que describió este síndrome y fue amiga de algunos de nosotros desde hace varios años.

BIBLIOGRAFÍA

- Santavuori P, Leisti J, Kruus S. Muscle, eye and brain disease: a new syndrome. *Neuropediatría* 1977;8(Suppl.):553-8.
- Santavuori P, Somer H, Sainio K, Rapola J, Kruus S, Nikitin T, et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989;11:147-53.
- Velanne L, Pihko H, Katevuo K, Karttunen P, Somer H, Santavuori P. MRI of the brain in muscle-eye-brain (MEB) disease. *Neuroradiology* 1994;36:473-6.
- Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26:132-47.
- Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, et al. An ancient retrotransposon insertion causes

- Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998; 394:388-92.
6. Aravind L, Koonin EV. The fukutin protein family-predicted enzymes modifying cell-surface molecules. *Curr Biol* 1999;9: R836-7.
 7. Cormand B, Avela K, Pihko H, Santavuori P, Talim B, Topaloglu H, et al. Assignment of the muscle-eye-brain disease gene to 1p32-34 by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999;64:126-35.
 8. Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001;1:717-24.
 9. Beltrán-Valero de Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, Van Beusekom E, Van der Zwaag B, et al. Mutations in the O-mannosyl-transferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;71:1033-43.
 10. Martin-Rendon E, Blake DJ. Protein glycosylation in disease: new insights into the congenital muscular dystrophies. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:178-83.
 11. Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr* 2003;162:359-79.
 12. Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, Yamanouchi H, Ohnuma A, Hayashi YK, et al. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12:527-34.
 13. Vervoort VS, Holden KR, Ukadike KC, Collins JS, Saul RA, Srivastava AK. POMGnT1 gene alterations in a family with neurological abnormalities. *Ann Neurol* 2004;56:143-8.
 14. Pihko H, Lappi M, Raitta C, Sainio C, Valanne L, Somer H, et al. Ocular findings in muscle-eye-brain (MEB) disease: a follow-up study. *Brain Dev* 1995;17:57-61.
 15. Haltia M, Leivo I, Somer H, Pihko H, Paetau A, Kivelä T, et al. Muscle-eye-brain disease. A neuropathological study. *Ann Neurol* 1997;41:173-80.
 16. Voit T, Sewry CA, Meyer K, Hermann R, Straub V, Muntoni F, et al. Preserved merosin M-chain (or laminin- α_2) expression in skeletal muscle distinguishes Walker-Warburg-syndrome from Fukuyama muscular dystrophy and merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 1995;26:148-55.
 17. Manya H, Sakai K, Kobayashi K, Taniguchi K, Kawakita M, Toda T, Endo T. Loss-of-function of an N-acetylglucosaminyltransferase, POMGnT1, in muscle-eye-brain disease. *Biochem Biophys Res Com* 2003;306:93-7.
 18. Akasaka-Manya K, Manya H, Kobayashi K, Toda T, Endo T. Structure-function analysis of human protein O-linked mannose β 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1, POMGnT1. *Biochem Biophys Res Com* 2004;320:39-44.