



Neurología: trastornos neuromusculares

ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS *pág. 253*ASPECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS *pág. 266*

Puntos clave

Las enfermedades neuromusculares en el recién nacido y en el lactante se manifiestan homogéneamente por hipotonía y debilidad, mientras que en la infancia y la adolescencia los síntomas son muy diversos.

Cuando un neonato o un lactante con hipotonía presenta una elevación significativa de la creatinina, probablemente tendrá una distrofia muscular congénita.

El diagnóstico de las miopatías congénitas se basa en el examen histopatológico de la biopsia muscular.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas combinadas con *Western blot* en tejido muscular, puede establecerse el diagnóstico definitivo prácticamente en todos los casos de distrofinopatía.

Las distrofias musculares de cinturas más frecuentes se pueden diagnosticar mediante técnicas inmunohistoquímicas y de *Western blot*, y puede realizarse el estudio molecular de la deficiencia de disferlina y de los distintos sarcoglicanos.

Si un paciente refiere debilidad muscular progresiva y simétrica, y en la exploración observamos ausencia de reflejos miotáticos, pensemos en una polineuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré).

Aspectos clínicos

GUSTAVO LORENZO

Neurología infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España. glorenzo.hrc@salud.madrid.org

Los trastornos neuromusculares engloban todos los procesos patológicos derivados de la afectación de los componentes de la unidad motora, que está formada por la motoneurona del asta anterior de la médula, el nervio periférico (el axón y la mielina), la unión neuromuscular y el músculo¹.

Los avances realizados en los últimos años en los campos de la bioquímica, la biología o la genética molecular han servido para conocer en mayor profundidad estas enfermedades y han permitido desarrollar nuevos métodos diagnósticos con los que poder ayudar a nuestros pacientes, con la mejora de los procedimientos terapéuticos o la adecuación al consejo genético². Al disponerse de nuevas técnicas diagnósticas, se han desarrollado nuevas estrategias para abordar el problema del niño con hipotonía o con síntomas de debilidad muscular^{3,4}. Tener a nuestra disposición esta diversidad de pruebas no debe llevarnos a utilizar de forma indiscriminada estos recursos diagnósticos, sino que se deben complementar los esquemas clásicos basados en la semiología clínica⁵. En este trabajo, hemos tratado de resumir el tratamiento diagnóstico de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la infancia y la adolescencia, a partir de los datos clínicos y los exámenes complementarios clásicos, y hemos destacado la aportación de los nuevos métodos disponibles.

Trastornos neuromusculares en el recién nacido y en el lactante

Las enfermedades neuromusculares en el período neonatal y en los primeros meses de vida se manifiestan homogéneamente por hi-

potonía y debilidad, independientemente de la causa subyacente⁶. Cuando valoramos a un recién nacido (RN) o a un lactante con disminución del tono muscular o con escasos movimientos espontáneos, el primer paso es determinar si la hipotonía puede tener un origen central (hipotonía no paralítica) o periférico (hipotonía paralítica)⁷. La hipotonía en las primeras etapas de la vida suele tener un origen central en más del 75% de los casos⁸⁻¹⁰. Mediante los datos de la historia clínica, la exploración, las determinaciones bioquímicas, las pruebas de neuroimagen y los estudios genéticos (cariotipo, moleculares) debemos descartar los procesos causantes de un síndrome hipotónico de origen central, como sepsis, alteraciones metabólicas, encefalopatía hipóxico-isquémica, síndrome de Down, trisomía 18 o síndrome de Prader Willi¹¹. Cuando estas causas pueden excluirse, el origen de la hipotonía probablemente es un trastorno neuromuscular primario (tabla 1).

La historia obstétrica y perinatal nos puede proporcionar información que apoye el diagnóstico de una enfermedad neuromuscular. Los niños afectados frecuentemente tienen antecedentes de polihidramnios (causado por disminución de la deglución durante el período fetal), aquinesia fetal (disminución de movimientos intraútero) y anomalías de presentación. Los RN con trastornos neuromusculares congénitos son menos capaces de tolerar el estrés asociado al trabajo del parto, y por ello son más susceptibles a experimentar depresión perinatal y trauma obstétrico. También se debe investigar la historia familiar, dado que la mayoría de estos procesos se heredan de forma recesiva o dominante¹².

El examen físico general puede proporcionar algunos signos que nos ayudarán a realizar el diagnóstico de un trastorno neuromuscular es-

Lectura rápida



Introducción

La mayoría de los trastornos neuromusculares que se manifiestan en la infancia y adolescencia son procesos de evolución crónica y con una base genética, por lo que los antecedentes familiares son un dato fundamental en la historia clínica.

Trastornos neuromusculares en el recién nacido y el lactante

Unos reflejos arcaicos disminuidos, una atrofia muscular, un llanto débil o una succión deficiente, una debilidad muscular acentuada y unos reflejos miotáticos disminuidos o ausentes indican el diagnóstico de un síndrome hipotónico de origen periférico.

Si sospechamos una distrofia miotónica congénita, se puede determinar la expansión del triplete CTG en el extremo 3' del cromosoma 19 (en las formas congénitas suele ser superior a 1.200 repeticiones) y confirmar el diagnóstico en el 100% de los casos.

El estudio de deleciones de los exones 7 y 8 del gen *SMN 1* puede confirmar el diagnóstico de atrofia muscular espinal tipo I en el 95-98% de los pacientes, posponiéndose la biopsia muscular únicamente para los casos en los que no se puede llegar al diagnóstico mediante el estudio molecular.



Tabla 1. Enfermedades neuromusculares en el neonato y el lactante

Afectación motoneurona asta anterior

Atrofia muscular infantil tipo I
Mielopatía traumática
Mielopatía hipóxico-isquémica
Artrogriposis neurogénica
Degeneración neuronal infantil

Neuropatías congénitas sensitivo-motoras

Neuropatía hipomielinizante
Neuropatía hipomielinizante congénita
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
- Enfermedad de Dejerine-Sottas
Neuropatía sensitivo-autonómica hereditaria

Alteración de la unión neuromuscular

Miastenia adquirida neonatal transitoria
Síndromes miasténicos congénitos
Toxicidad por magnesio
Toxicidad por aminoglucósidos
Botulismo infantil

Miopatías congénitas

Miopatía nemalínica
Enfermedad de núcleos centrales
Miopatía miotubular
Desproporción congénita del tipo de fibras
Miopatía multicor

Distrofias musculares

Distrofia muscular congénita (DMC)
- Con deficiencia de merosina
Total (DMC 1A)
Parcial
- Sin deficiencia de merosina
DMC 1C
DMC tipo Ulrich
Miopatía de Bethlem
DMC con espina rígida
DMC por déficit de integrina α -7
- DMC sindrómicas
Enfermedad de Fukuyama
Síndrome Walter-Warburg
Enfermedad músculo-ojo-cerebro
Distrofia facioescapulohumeral infantil precoz
Distrofia miotónica congénita
Distrofinopatías

Enfermedades metabólicas multisistémicas

Alteración del metabolismo del glucógeno
- Deficiencia de maltasa ácida
- Deficiencia neonatal severa de fosfofructocinasa
- Deficiencia neonatal severa de fosforilasa
- Deficiencia de enzima desramificante
Déficit sistémico primario de carnitina
Enfermedades proxisomales
- Adrenoleucodistrofia neonatal
- Síndrome cerebrohepatorenal (Zellweger)
Enfermedades mitocondriales
- Déficit de citocromo c-oxidasa
- Síndrome de Leigh
Alteraciones del metabolismo de la creatina



Figura 1. Niña de 17 meses, con retraso en su desarrollo motor y cognitivo, en la que en la exploración se aprecian signos de hipotonía mixta.

pecífico. Palidez cutánea, petequias, o evidencias traumáticas (mielopatía traumática). Anomalías del patrón y la frecuencia respiratoria, o alteración de los movimientos diafragmáticos (miopatías congénitas). Presencia de miocardiopatía (deficiencia sistémica primaria de carnitina, trastornos de la betaoxidación de ácidos grasos). Presencia de organomegalias (deficiencia de maltasa ácida). Presencia de contracturas o laxitud de caderas u otras articulaciones (síndrome de Ehlers Danlos)¹³.

A la hora de valorar el tono muscular en un RN, se ha de tener en cuenta la edad gestacional, ya que el pretérmino mostrará signos de "hipotonía" (posturas en extensión por falta de maduración del tono muscular) respecto al RN a término, en el que predominará el tono flexor. Habrá que valorar también el estado de vigilia, pues en esta etapa de la vida el tiempo de sueño fisiológico es muy prolongado y se acompaña de una disminución del tono muscular¹⁴.

Unos reflejos arcaicos disminuidos, una atrofia muscular, un llanto débil o una succión deficiente, una debilidad muscular acentuada y unos reflejos miotáticos disminuidos o ausentes apoyan el diagnóstico de un síndrome hipotónico de origen periférico. Además, se deben buscar signos que nos orienten hacia un trastorno específico. Así, el hallazgo de una diplegia facial en un niño con dificultad respiratoria puede indicar el diagnóstico de distrofia miotónica (DM) congénita. Una hipotonía marcada de predominio proximal, con movimientos distales preservados, con buen grado de conciencia o con fasciculaciones de la lengua, es característico de una atrofia muscular espinal (AME) tipo I, y la presencia de alteraciones sensitivas en un RN con hipotonía puede indicar una neuropatía sensitiva hereditaria (disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day)¹⁵.

Por otro lado, se debe valorar que algunos procesos habitualmente considerados causantes de hipotonía de origen periférico, como la DM con-

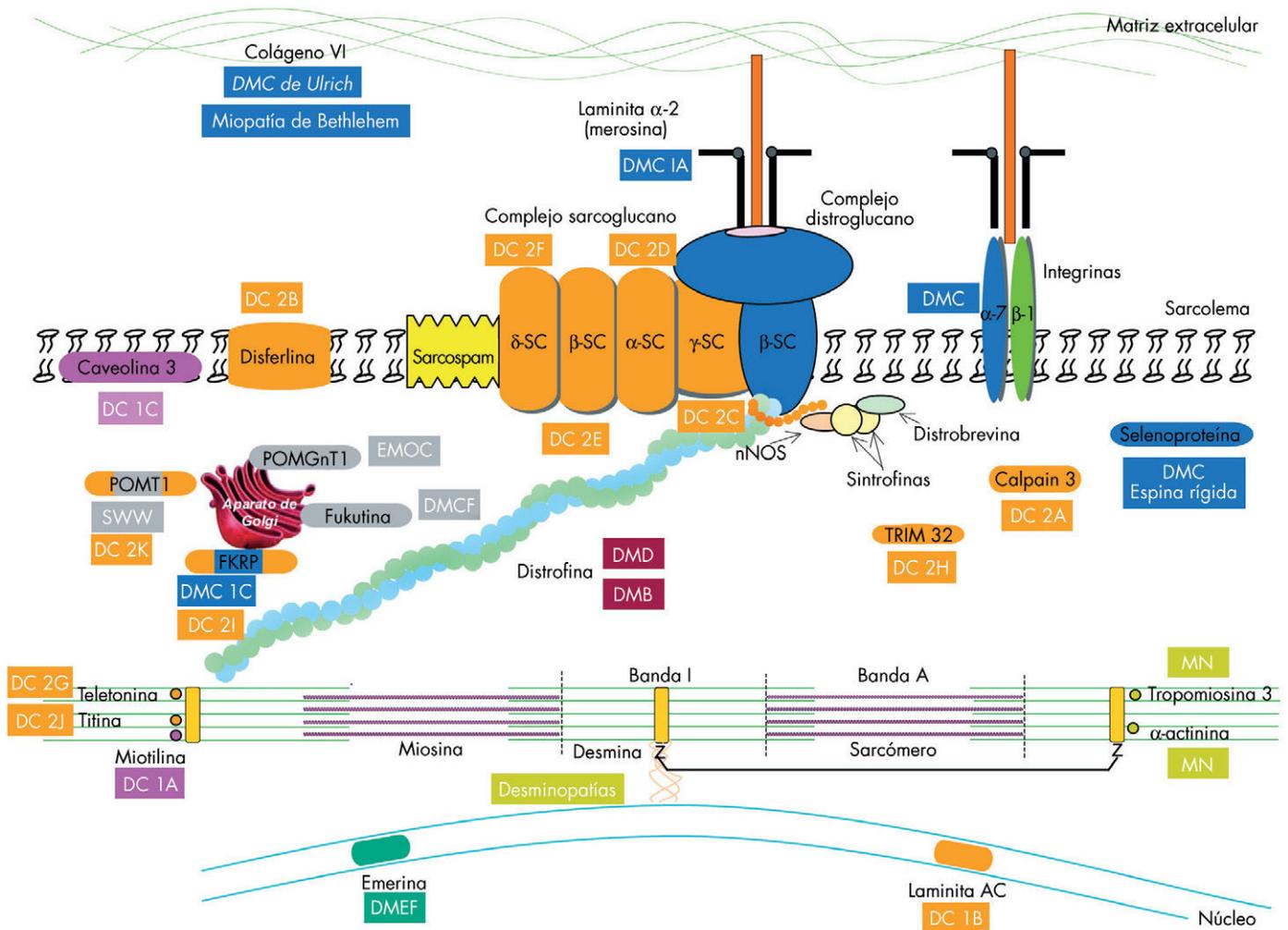


Figura 2. Esquema representativo de las proteínas de la fibra muscular causantes de las distrofias musculares congénitas, distrofias musculares de cinturas, distrofinopatías y miopatías congénitas. Al lado de cada proteína, en abreviatura, está reflejada la enfermedad que origina su deficiencia.

DC 1: distrofia muscular de cinturas de transmisión autosómica dominante (tipo 1A, 1B, 1C); DC 2: distrofia muscular de cinturas de transmisión autosómica recesiva (tipo 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K); DMB: distrofia muscular de Becker; DMC: distrofia muscular congénita (tipo 1A, 1C); DMCF: distrofia muscular congénita tipo Fukuyama; DMD: distrofia muscular de Duchenne; DMEF: distrofia muscular tipo Emery-Dreyfuss; DG: distroglicano; EMOC: enfermedad músculo-ojo-cerebro; FKRP: proteína relacionada con la fucutina; MN: miopatía nemalínica; POMGnT1: O-manosa β-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa; POMT 1: O-manosiltransferasa; SG: sarcoglucano; SWW: síndrome Walker-Warburg.

génita o algunas formas de distrofia muscular congénita (DMC) cursan también con signos de afectación del sistema nervioso central (SNC), y que algunos procesos metabólicos, como las glucogenosis, las enfermedades peroxisomales y las citopatías mitocondriales, van a presentar signos de afectación central y periférica¹⁶ (fig. 1).

Clásicamente, el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares en el RN y en el lactante se ha apoyado en la valoración de las enzimas musculares, el estudio neurofisiológico y el examen histopatológico de la biopsia muscular. Las enzimas musculares pueden ser normales o estar ligeramente aumentadas en la AME tipo I, en la DM y en las miopatías congénitas. Cuando en un neonato o en un lactante con

hipotonía encontramos unas cifras elevadas de creatincinasa (CK) (en cientos o miles de unidades), es muy probable que estemos ante un caso de DMC, que posteriormente podremos tipificar mediante técnicas inmunohistoquímicas en la biopsia muscular o con pruebas moleculares. En la figura 2 se representan algunas de las proteínas implicadas en la patogenia de las DMC. La alteración de la unión de la laminina α-2 (merosina) al complejo distroglicano ocasiona la forma de DMC clásica no sindrómica. La alteración de algunas proteínas del aparato de Golgi y el retículo endoplásmico originan diferentes formas de DMC sindrómica. El colágeno VI, la selenoproteína y la integrina α-1 también están implicados en la

Lectura rápida



Trastornos musculares en el niño y el adolescente

Como norma general, se puede aceptar que la disminución de fuerza en el ámbito proximal es característica de los procesos miopáticos, mientras que la disminución de fuerza en el ámbito distal indica un proceso neuropático.

La creatinincinasa (CK) estará especialmente elevada en las distrofias musculares, con cifras de 10 a 50 veces los valores normales, y sobre todo en los fenotipos más graves de las distrofinopatías y las sarcogluconopatías.

En las distrofinopatías, se puede estudiar molecularmente el gen afectado, y demostrar deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales en determinadas zonas calientes mutacionales. Los fenotipos más graves se asocian con deleciones de los dominios cisteína y C-terminal.

La presencia de mialgias, calambres musculares, intolerancia o fatigabilidad muscular desproporcionada con el ejercicio realizado y la emisión de orinas oscuras tras ejercicio físico, debe hacernos sospechar una miopatía metabólica.



patogenia de diferentes formas de DMC¹⁷⁻¹⁹. Las distrofinopatías pueden cursar con cifras elevadas de CK en el período neonatal, pero su diagnóstico será un hallazgo casual, ya que no darán síntomas hasta los primeros años de vida²⁰.

Si en un niño sospechamos una DM en los primeros meses de vida, no nos va a ser útil practicar al paciente un electromiograma (EMG), ya que el fenómeno miotónico no aparece hasta después de los 2 años, pero sí puede serlo investigar clínicamente el fenómeno miotónico en sus padres. En las formas congénitas de DM, en más del 90% de los casos la madre suele ser la transmisora de la enfermedad. Actualmente se puede determinar la expansión del triplete CTG en el extremo 3' del cromosoma 19 (*locus* 19q 13.3), que en las formas congénitas suele ser superior a 1.200 repeticiones, y confirmar el diagnóstico de DM congénita en el 100% de los casos²¹⁻²³.

Si sospechamos una AME tipo I, el estudio neurofisiológico puede ser muy útil, ya que en la mayoría de los casos puede demostrar signos de denervación de las fibras musculares (patrón neurógeno)²⁴. Hoy día, mediante el estudio de deleciones de los exones 7 y 8 del gen *SMN 1* (gen de la supervivencia de la motoneurona), se puede confirmar el diagnóstico de AME tipo I en el 95-98% de los pacientes, y así la biopsia muscular se pospone únicamente para los casos en los que no se puede llegar al diagnóstico mediante el estudio molecular²⁵.

Ante la sospecha de una miopatía congénita, la determinación de la CK y los hallazgos del EMG no nos aportaran resultados específicos. A pesar de haberse demostrado diferentes mutaciones en los genes que codifican la tropomiosina 3, nebulina, receptor de la rianodina y miotubularina, implicadas en la patogenia de estas miopatías²⁶, hoy por hoy el diagnóstico sigue basándose en el examen histopatológico de la biopsia muscular²⁷.

El 20% de los hijos de madres con miastenia grave puede desarrollar una miastenia neonatal transitoria en las primeras 48 h de vida, por paso de anticuerpos maternos al feto. En ocasiones, no se tiene evidencia de enfermedad materna o la miastenia está en fase de remisión. Clínicamente suelen tener diplegia facial y signos de debilidad seudobulbar, por lo que es poco probable que desarrollen ptosis y oftalmoplegia. La mejoría clínica del paciente tras la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (neostigmina o edrofonio) se considera un test diagnóstico positivo y puede confirmarse neurofisiológicamente con la observación de una respuesta decreciente tras estimulación repetitiva del nervio periférico²⁸. Una hiper magnesemia, unos valores tóxicos de aminoglucósidos o un botulismo por colonización intestinal por *Clos-*

tridium botulinum pueden producir un bloqueo presináptico de la unión neuromuscular²⁸.

Los síndromes miasténicos congénitos se producen por alteraciones genéticas de las estructuras presinápticas o postsinápticas de la unión neuromuscular. Clínicamente, suelen asociar ptosis y oftalmoplegia. Son procesos muy poco frecuentes y la caracterización diagnóstica bioquímica y molecular sólo se realiza en centros muy específicos²⁹.

Los trastornos del nervio periférico son muy poco frecuentes en el RN y en el lactante, no obstante, se debe valorar su diagnóstico cuando se estudia a un niño hipotónico con arreflexia. La neuropatía puede formar parte de un proceso multisistémico o puede ser una entidad aislada. En el período neonatal se reconocen 2 formas clínicas: a) el síndrome de Dejerine-Sottas, y b) la neuropatía hipomielinizante congénita, clínicamente más grave que la anterior, las cuales pueden seguir un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Mediante el electroneurograma (ENG) se puede demostrar en estos casos un descenso muy significativo de la velocidad de conducción del nervio periférico (< 6-10 m/s)³⁰. En estos pacientes se han descrito diferentes mutaciones de algunas proteínas de la mielina periférica (PMP22, P₀, EGR) que dan lugar a estos cuadros clínicos. Hay una gran heterogeneidad genética, de forma que una misma mutación puede producir diferentes cuadros clínicos y el mismo proceso puede originarse por diferentes mutaciones³¹.

En el niño con afectación multisistémica compleja, se puede orientar el diagnóstico mediante pruebas habitualmente disponibles en la mayoría de los laboratorios, dejando para un segundo paso las pruebas bioquímicas y moleculares más específicas². Se puede determinar lactato y piruvato en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) (citopatías mitocondriales), amonio, gasometría y ácido úrico (aminoacidopatías y acidemias orgánicas), colesterol y 7-dehidrocolesterol (síndrome de Smith-Lemli-Opitz), transferrina deficiente en hidratos de carbono (trastornos de la glucosilación de proteínas), ácidos grasos de cadena muy larga y ácido fitánico (trastornos de la β -oxidación y enfermedades peroxisomales) y buscar depósitos linfocitarios (enfermedades lisosomales).

Trastornos neuromusculares en el niño y en el adolescente

En el niño en edad escolar o en el adolescente, los trastornos neuromusculares se manifiestan



Figura 3. Varón de 8 años con distrofia muscular tipo Duchene. Maniobra de Gowers positiva. Este signo indica debilidad muscular de la cintura pélvica.

de forma muy diversa. Puede haber un retraso en el desarrollo motor, una alteración o dificultad para la marcha, caídas frecuentes o torpeza de movimientos, dificultad para subir o bajar escaleras, intolerancia al ejercicio, dolores o calambres musculares, o incluso pérdida de la marcha de forma aguda o subaguda. En ocasiones resulta ser un hallazgo casual al realizar una determinación de CK en un paciente en fase presintomática, e incluso al paciente puede diagnosticársele erróneamente “enfermedad hepática” al detectarse una elevación de transaminasas (aspartato aminotransferasa, alaninoaminotransferasa) y no completarse el estudio con otras enzimas musculares específicas (CK y aldolasa).

Cuando valoramos a un niño o a un adolescente con signos de debilidad muscular, el primer aspecto que debemos determinar es si la sintomatología es aguda o subaguda, o por el contrario es crónica. Salvo las miopatías y las neuropatías inflamatorias (también pueden incluirse las tóxico-metabólicas, poco frecuentes en la edad pediátrica), la mayoría de los procesos con los que nos vamos a encontrar serán de evolución crónica, y con una base genética, por ello los antecedentes familiares van a ser un dato fundamental en la historia clínica. Podemos observar cuadros de transmisión dominante, como la distrofia muscular facioescapulohumeral (DFEH), las distrofias musculares de cinturas de transmisión autosómica dominante (DC 1), la DM de Steinert o formas dominantes de neuropatía hereditaria sensitivomotora (NHSM); procesos de transmisión recesiva como la AME tipo II (forma intermedia de AME, los pacientes son capaces de sentarse, pero no adquieren marcha independiente), la AME tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander, forma leve de la atrofia espinal, más heterogénea, en la que los pacientes son capaces de caminar), formas recesivas



Figura 4. Varón de 14 años con distrofia muscular tipo Becker. Se puede observar escápula “alada” (debilidad muscular de cintura escapular), atrofia de cuádriceps y de bíceps femoral y pseudohipertrofia de gemelos.

de distrofia muscular de cinturas (DC 2) o formas recesivas de NHSM y cuadros de transmisión ligada al cromosoma X, como las distrofinopatías (distrofia muscular de Duchenne [DMD], distrofia muscular de Becker [DMB]) o la distrofia muscular de Emery-Dreyfuss (DMED).

La pérdida de fuerza puede ser generalizada (miastenia grave, parálisis periódica), pero generalmente seguirá un patrón de distribución. Aunque hay excepciones, como norma general la disminución de fuerza en el ámbito proximal es característica de los procesos miopáticos (con excepción de la AME), mientras que la disminución de fuerza a nivel distal indica un proceso neuropático (exceptuando la DM). Asimismo, podemos observar distintos patrones de pérdida de fuerza que nos orientarán a un determinado diagnóstico clínico. La debilidad de cintura escapular y pelviana es característica de la DMD, de la DMB y de las DC 1 y DC 2 (figs. 3 y 4). La debilidad de cintura escapular con afectación facial es típica de la DFEH, y en la DMED nos encontraremos con afectación proximal de las extremidades superiores y distal de las extremidades inferiores. Las distrofias que cursan con afectación distal u oculo-faríngea tienen su inicio al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta³².

Para diferenciar si estamos ante un proceso miógeno o neurógeno, determinaremos las enzimas musculares. La elevación de la CK es característica de los procesos miopáticos. Pero hay que tener en cuenta que también puede estar aumentada de forma leve-moderada en atrofas espinales de larga evolución (AME tipo II y sobre todo en la AME tipo III) y en la

Lectura rápida



Si sospechamos una miopatía mitocondrial debemos realizar una determinación de lactato y piruvato en sangre, tanto en situación basal como después de realizar ejercicio físico. Si su concentración plasmática está elevada y el cociente L/P es mayor de 20, es muy probable que estemos ante una citopatía mitocondrial.

Una curva de lactato “plana” después de realizar ejercicio muscular en situación de isquemia, en un paciente con sospecha de miopatía metabólica, indica el diagnóstico de glucogenosis muscular.

Actualmente, se conocen más de 40 genes o locus genéticos causantes de las diferentes formas de neuropatías motoras y sensitivas, conocidas comúnmente como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

La miositis viral en la infancia es un proceso benigno autolimitado, que suele manifestarse por mialgias e impotencia funcional y cursa con una elevación significativa de la CK (20-30 veces los valores normales). Pero en ocasiones puede acompañarse de rabdomiólisis y mioglobulinuria.



Lectura rápida



Conclusión

El diagnóstico adecuado de las enfermedades neuromusculares de evolución crónica va a repercutir en el pronóstico y en el consejo genético de nuestros pacientes, pero establecer un diagnóstico certero en un niño con síntomas neuromusculares de aparición aguda o subaguda tendrá además repercusiones terapéuticas.



DM (aunque a la enfermedad de Steinert se la denomina "distrofia", se trata de un cuadro multisistémico que no comparte las características etiopatogénicas, ni clínicas del resto de distrofias musculares).

La CK va a estar especialmente elevada en las distrofias musculares, con cifras de 10 a 50 veces los valores normales, y las cifras más altas suelen correlacionarse con los fenotipos más graves de distrofinopatías (DMD y formas graves de DMB) y sarcoglicanopatías (DC 2C-F). No obstante, algunos fenotipos de distrofinopatía, como la miocardiopatía dilatada, el síndrome de intolerancia al ejercicio con mioglobulinuria, la miopatía del cuádriceps, la hiperCKemia con acantocitosis o las portadoras sintomáticas pueden también cursar con cifras elevadas de CK³³.

El siguiente paso en el estudio del paciente con debilidad muscular será realizar un estudio neurofisiológico. El EMG no nos dará el diagnóstico etiológico, pero sí nos ayudará a saber si estamos ante un proceso muscular (patrón miógeno) o ante una atrofia espinal (patrón neurógeno), puede demostrar la presencia de miotonía (DM, miotonía congénita de Thomsen o de Becker) o un fenómeno de agotamiento tras estimulación repetitiva (síndrome miasténico). El EMG valorará la integridad del nervio periférico y nos confirmará la posibilidad de un proceso neuropático, ya sea por alteración de la mielinización y/o por daño axonal.

Si con estos datos llegamos a la conclusión que de estar ante un proceso miopático, según el tipo de herencia, el inicio de los síntomas, la distribución de la debilidad muscular, su asociación o no con cardiopatía y/o la afectación del SNC, las diferentes formas de distrofia muscular se pueden diferenciar clínicamente.

Las distrofinopatías van a ser la forma más frecuente. Molecularmente se puede estudiar el gen afectado, ubicado en el *locus* Xp.21, y demostrar deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales en determinadas zonas calientes mutacionales (sitios más frecuentemente afectados del gen). Los fenotipos más graves se asocian con deleciones de los dominios cisteína y C-terminal³⁴. A partir de estos resultados, se han desarrollado protocolos que justifican realizar un estudio molecular de distrofina antes de practicar la biopsia muscular^{3,4}. Pero hay que considerar que sólo se va a encontrar una alteración genética diagnóstica en el 60-70% de los pacientes afectados de una distrofinopatía. Con el examen histopatológico convencional sólo se puede observar el patrón distrófico de necrosis-regeneración común a todas las distrofias musculares³⁵. Pero mediante técnicas inmunohistoquímicas combinadas con *Western blot* puede establecerse el diagnóstico definitivo

prácticamente en todos los casos de distrofinopatía^{33,36}.

También se dispone de técnicas inmunohistoquímicas y *Western blot* para el diagnóstico de las DC más frecuentes (salvo para la DC 2A por deficiencia de calpaína, que puede estudiarse genéticamente) y puede realizarse el estudio molecular de la deficiencia de disferlina y de los distintos sarcoglicanos^{33,36}.

En la figura 2 se representan las diferentes proteínas y glucoproteínas subsarcolemales de la membrana y el citosol de la fibra muscular que sirven de soporte estructural y de señalización. La ruptura del sarcolema por alteración de estas proteínas causará un daño irreparable de la fibra muscular y originará las diferentes formas de distrofia muscular¹⁵.

La presencia de debilidad muscular acompañada de intolerancia y fatigabilidad muscular desproporcionada con el ejercicio, y si se asocia afectación ocular (ptosis u oftalmoplegia) debe hacernos sospechar una miopatía mitocondrial. En estos casos, las enzimas musculares y el examen neurofisiológico son de poca utilidad, y hay que orientar el diagnóstico con la realización de una determinación de lactato y piruvato en sangre, tanto en situación basal como después de realizar pruebas dinámicas (ejercicio físico o sobrecarga de glucosa). Si su concentración plasmática está elevada y el cociente L/P es mayor de 20, es muy probable que estemos ante una citopatía mitocondrial³⁷. La biopsia muscular puede mostrar alteraciones oxidativas, fibras "rojo-rasgadas" o alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias que apoyen el diagnóstico, pero para tipificar definitivamente estos procesos será necesario practicar estudios moleculares apropiados en músculo y/o en sangre periférica, tanto del ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial como del ADN nuclear³⁶.

Si sospechamos una miopatía metabólica en un paciente que presenta mialgias, calambres musculares, fatigabilidad muscular excesiva o emisión de orinas oscuras tras ejercicio físico, una prueba que puede permitirnos orientar el diagnóstico es la determinación de una curva de lactato y amonio tras la realización de ejercicio en situación de isquemia muscular. Si la curva de lactato es "plana", es decir, la concentración plasmática basal de lactato no aumenta después de realizar ejercicio muscular en situación de isquemia, es casi seguro que estamos ante una glucogenosis muscular. Posteriormente, podrá realizarse el diagnóstico definitivo mediante el estudio inmunohistoquímico, bioquímico o molecular. Si, por el contrario, lo que no se modifica es la curva de amonio, habrá que sospechar una deficiencia de mioadenilato deaminasa³⁸.

Actualmente se conocen más de 40 genes causantes de las diferentes formas de neuropatía



Figura 5. Niña de 12 años con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 1. Se puede apreciar atrofia peronea y pies cavos.

motora y sensitiva, conocida como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). A partir de los hallazgos neurofisiológicos y neuropatológicos, se dividen en formas desmielinizantes, de transmisión dominante (CMT 1) (fig. 5) y formas más graves de transmisión recesiva (CMT4), formas axonales (CMT 2) dominantes y recesivas, así como formas sensitivas y autosómicas (NHSA) de transmisión dominante o recesiva³⁹. Con los hallazgos del EMG y el tipo de herencia, se han desarrollado protocolos para investigar molecularmente este tipo de neuropatías⁴⁰.

El diagnóstico adecuado de las enfermedades neuromusculares de evolución crónica va a repercutir en el pronóstico y en el consejo genético de nuestros pacientes, pero establecer un diagnóstico certero en un niño con síntomas neuromusculares de aparición aguda o subaguda tendrá además repercusiones terapéuticas, pues son procesos que pueden beneficiarse de un tratamiento específico eficaz.

Ante un cuadro de debilidad muscular de aparición aguda o subaguda, igual que en las formas crónicas, el primer paso será determinar si estamos ante un proceso miopático (elevación de CK) o neuropático.

La miositis viral en la infancia es un proceso benigno autolimitado, suele manifestarse por mialgias e impotencia funcional, y cursa con una elevación significativa de la CK (20-30 veces los valores normales). Pero en ocasiones puede acompañarse de rhabdomiólisis y mioglobinuria⁴¹.

Si el cuadro de mialgias e impotencia funcional se acompaña de otros síntomas sistémicos, como fiebre, astenia o malestar general, o se asocian síntomas cutáneos, hay que pensar en una miositis autoinmunitaria (dermatomiositis o polimiositis)⁴².

Si un paciente refiere debilidad muscular progresiva y simétrica, y en la exploración observamos ausencia de reflejos miotáticos, hay que

sospechar una polineuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré). En estos casos, es muy importante la sospecha clínica, porque en ocasiones los síntomas iniciales son inespecíficos, se pueden confundir con síntomas ocasionados por procesos intercurrentes, y la elevación de la albúmina en el LCR y los hallazgos típicos neurofisiológicos pueden demorarse en aparecer 7 o 10 días desde el inicio del cuadro^{43,44}.

Para finalizar, quisiéramos resaltar que, en los pacientes con trastornos neuromusculares, además de investigar y tratar las repercusiones musculoesqueléticas, debemos estudiar y tratar la afectación de otros sistemas (cardiovascular o SNC), que pueden condicionar la calidad de vida y el pronóstico de nuestros pacientes^{45,46}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Dubowitz V. Diagnosis and classification of the neuromuscular disorders. En: Dubowitz V, ed. Muscle Disorders en Childhood. 2nd ed. London: Saunders; 1995. p. 1-33.
- Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev. 2003;25:457-76.
- Darras BT, Jones Jr HR. Diagnosis of pediatric neuromuscular disorders in the era of DNA analysis. Pediatr Neurol. 2000;23:289-300.
- Von der Hagen M, Schallner J, Kaindl AM, Koehler K, Mitzscherling P, Abicht A, et al. Facing the genetic heterogeneity in neuromuscular disorder: Linkage analysis as an economic diagnosis approach towards the molecular diagnosis. Neuromuscul Disord. 2006;16:4-13.
- Editorial. The floppy weak infant revisited. Brain Dev. 2003;25:155-8.
- Fenichel GM. The hypotonic infant. En: Clinical Pediatric Neurology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 153-75.
- Dubowitz V. The floppy infant syndrome. En: Dubowitz V, ed. Muscle Disorders en Childhood. 2nd ed. London: Saunders; 1995. p. 457-72.
- Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. Pediatr Neurol. 2001;25:32-7.
- Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hipotonia: is there an algorithm? J Child Neurol. 2004;19:432-42.
- Birdi K, Prasad AN, Prasad C, Chodirker B, Chudley AE. The floppy infant: retrospective analysis of clinical experience (1990-2000) in a tertiary care facility. J Child Neurol. 2005;20:803-8.
- Casas-Fernandez C. Hipotonías. An Pediatr Contin. 2005;3:65-72.
- Sarnat HB. Trastornos neuromusculares. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría. 17.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2053-80.
- Volpe JJ. Neurological examination: normal and abnormal features. En: Neurology of the newborn. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 95-124.
- Papazian O, Alfonso I. Evaluation of the hypotonic newborn. Int Pediatr. 1996;11:161-72.
- Bodamer O, Miller G. Approach to the infant with hypotonia and weakness. UpToDate 2006. Licensed to Hospital Universitario. Disponible en: http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=ped_neur/10777&type=P&selectedTitle=88-119
- Torricelli RE. Hipotonía neonatal. Rev Neurol. 2000;31:252-62.
- Guglieri M, Magri F, Comi GP. Molecular etiopathogenesis of limb girdle muscular and congenital muscular dystrophies: Boundaries and contiguities. Clin Chim Acta. 2005;361:54-79.

Bibliografía recomendada

Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev. 2003;25:457-76.

Excelente revisión del síndrome hipotónico en el neonato y el lactante, en el que se abordan las diferentes entidades diagnósticas. Se indican 3 algoritmos de actuación, para cuadros de origen central, de origen periférico y procesos mixtos con afectación multisistémica.

Von der Hagen M, Schallner J, Kaindl AM, Koehler K, Mitzscherling P, Abicht A, et al. Facing the genetic heterogeneity in neuromuscular disorder: Linkage analysis as an economic diagnosis approach towards the molecular diagnosis. Neuromuscul Disord. 2006;16:4-13.

Revisión actualizada de los últimos hallazgos genéticos en las enfermedades neuromusculares. Se indica un diagnóstico de investigación molecular en pacientes con elevación de la creatininas y otro en pacientes con síndrome místico congénito.



Bibliografía recomendada

Guglieri M, Magri F, Comi GP. Molecular etiopathogenesis of limb girdle muscular and congenital muscular dystrophies: Boundaries and contiguities. Clin Chim Acta. 2005;361:54-79.

Se trata de una muy buena revisión y actualización de las bases etiopatogénicas de las distrofias musculares por alteración de la distrofina, de las diferentes proteínas relacionadas con las distrofias y de las distrofias musculares congénitas. Se analiza la localización y la función de todas las proteínas implicadas.

Reilly MR, Hanna MG. Genetic neuromuscular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:12-21.

Es una revisión y actualización completas de los hallazgos genéticos en las enfermedades neuromusculares, pero sobre todo de las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, y se indica un algoritmo de diagnóstico molecular.

Ranum LPW, Day JW. Myotonic Dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. Am J Hum Genet. 2004;74:793-804.

Se revisan los mecanismos patogénicos de la distrofia miotónica y se indica un nuevo mecanismo para explicar como las 2 formas de distrofia miotónica (DM), la DM tipo 1 y la DM tipo 2 (PRODM), localizadas en diferentes cromosomas, podrían tener una patogenia común al alterarse la expresión del ácido ribonucleico.

18. ● Mendell JR, Boué DR, Martin PT. The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9:427-43.
19. Schessl J, Zou Y, Bonnemann CG. Congenital muscular dystrophies and the extracellular matrix. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:80-9.
20. Torricelli RE. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol.* 2004;39:860-71.
21. Bodensteiner JB, Byler DL, Jaynes ME. The utility of the determination of CTG trinucleotide repeat length in hypotonic infants. *Semin Pediatr Neurol.* 1999;6:243-5.
22. Redman JB, Fenwick RG, Fu YH, Pizzuti A, Caskey CT. Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *J Am Med Assoc.* 1993;269:1960-5.
23. Tsilfidis C, MacKenzie AE, Mettler G, Barcelo J, Korneluk RG. Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nat Genet.* 1991;1:192-5.
24. Bodamer O, Miller G. Neonatal anterior horn cell disorders. UpToDate online 14.3, 2007. Licensed to Hospital Universitario. Disponible en: http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=ped_neur/10357&type=P&selectedTitle=92-119
25. Vitali T, Sois V, Tiziano F, Zapata S, Giuli A, Paravatou-Petsotas A, et al. Detection of the survival motor neuron (SMN) genes by FISH: further evidence for a role for SMN2 in the modulation of disease severity in SMA patients. *Hum Mol Genet.* 1999;8:2525-32.
26. ●● Goebel HH. Congenital myopathies at their molecular dawn. *Muscle Nerve.* 2003;27:527-48.
27. Bodamer O, Miller G. Congenital myopathies. UpToDate online 14.3, 2007. Licensed to Hospital Universitario. Disponible en: http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=ped_neur/11411&type=P&selectedTitle=91-119
28. Bodamer O, Miller G. Neuromuscular junction disorders in newborns and infants. UpToDate online 14.3, 2007. Licensed to Hospital Universitario. Disponible en: http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=ped_neur/12166&type=P&selectedTitle=93-119
29. Engel AE. 73(rd) ENMC International Workshop: congenital myasthenic syndromes. 22-23 October, 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disord.* 2001;11:315-21.
30. Benstead TJ, Grant IA. Progress in clinical neurosciences: Charcot-Marie-Tooth disease and related inherited peripheral neuropathies. *Can J Neurol Sci.* 2001;28:199-214.
31. Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mutat.* 1999;13:11-28.
32. ● Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet.* 2002;359:687-95
33. Miller ML. Muscle enzymes in the evaluation of neuromuscular diseases. UpToDate online 14.3, 2007. Licensed to Hospital Universitario. Disponible en: <http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=muscle/5438&type=A&selectedTitle=5-119>
34. Engel AG, Yamamoto M, Fischbeck KH. Dystrophinopathies. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology.* New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1133-87.
35. Dubowitz V. Histological and histochemical stains and reactions. En: Dubowitz V, ed. *Muscle biopsy: a practical approach.* 2nd ed. London: Bailliere Tindall; 1985. p. 19-40
36. ●● Greenberg SA, Walsh RJ. Molecular diagnosis of inheritable neuromuscular disorders. Part II: Application of genetic testing in neuromuscular disease. *Muscle Nerve.* 2005;31:431-51.
37. Lorenzo Sanz G, Aparicio Méix JM, Huertas R, Campos Y, García Villanueva M, San Román C, et al. Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales con defecto de la cadena respiratoria en la infancia. A propósito de una casuística española. *Rev Esp Pediatr.* 1990;46:368-78.
38. Ramos Fernández JM, Lorenzo Sanz G, Martínez-Pardo Casanova M, Aparicio Méix JM. Test de isquemia-ejercicio en la práctica neuropediátrica. *An Esp Pediatr.* 1993;38:569-70.
39. Ryan MM, Ouvrier R. Hereditary peripheral neuropathies of childhood. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:105-10.
40. ● Reilly MR, Hanna MG. Genetic neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:12-21.
41. Miller ML. Viral myositis. Neonatal anterior horn cell disorders. UpToDate online 14.3, 2007. Licensed to Hospital Universitario. Disponible en: <http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=muscle/6839&type=A&selectedTitle=42-119>
42. Miller ML. Clinical manifestations and diagnosis of juvenile dermatomyositis and polymyositis. UpToDate online 14.3, 2007. Licensed to Hospital Universitario. Disponible en: <http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=pedirhe/5952&type=P&selectedTitle=96-119>
43. Pascual Pascual SI. Aspectos actuales de las neuropatías inflamatorias agudas y crónicas. Síndrome de Guillain-Barré y polineuritis crónica inflamatoria desmielinizante. *Rev Neurol.* 2002;35:269-76.
44. Ryan MM. Guillain Barré syndrome in childhood. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:237-41.
45. ● American Academy of Pediatrics. Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individual affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2005;116:1569-73.
46. ● D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2006;34:16-33.