

C. Ortiz González y D. Natera de Benito



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a las enfermedades neuromusculares.
- Conocer las enfermedades musculares más frecuentes.
- Comprender los mecanismos fisiopatológicos asociados a cada una de ellas.
- Plantear las pruebas diagnósticas más adecuadas para cada enfermedad.
- Conocer las principales opciones terapéuticas en fase de investigación.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares son consecuencia de alteraciones o lesiones en el sistema nervioso periférico (SNP). Los trastornos, por tanto, pueden ser motores y/o sensitivos. Se consideran trastornos neuromusculares las alteraciones de **motoneurona** (p. ej., atrofia muscular espinal), de los **nervios periféricos** (p. ej., síndrome de Guillain-Barré y neuropatías hereditarias), de la **unión neuromuscular** (p. ej., síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis) y de los **músculos** (p. ej., distrofias musculares o miopatías). Estos trastornos se desarrollarán con detalle en los siguientes capítulos.

Para localizar estos trastornos y diferenciarlos de las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y de otras enfermedades sistémicas o de enfermedades que no involucran al SNP, es necesaria una evaluación neurológica sistemática. Las enfermedades neuromusculares se manifiestan con frecuencia en forma de debilidad, pero también pueden presentar otras manifestaciones, incluyendo algunas relativamente específicas, como fasciculaciones, mioquimias, miotonía o **manifestaciones sensitivas**.

Aproximación diagnóstica

La aproximación diagnóstica a las enfermedades neuromusculares se basará en:

- **Anamnesis**, que debe incluir:
 - Antecedentes familiares.
 - Antecedentes obstétricos, perinatales y evolutivos.
- **Inspección**: se debe valorar el contacto y el seguimiento ocular. En el caso de los lactantes es importante valorar la actitud en decúbito supino y prono, así como la movilidad espontánea y la presencia de asimetrías.

- **Exploración**: maniobras como la suspensión ventral y dorsal y el *pull-to-sit* permitirán valorar el grado de hipotonía o paresia, así como su distribución (predominio axial o de extremidades). Si los reflejos osteotendinosos están abolidos, la sospecha de hipotonía periférica o paralítica aumentará sustancialmente.



Como norma general, ante un neonato o lactante hipotónico siempre deben excluirse 2 cuadros clínicos con prevalencias relativamente altas: la distrofia miotónica tipo I o de Steinert, y el síndrome de Prader-Willi. Para identificar la distrofia miotónica puede ser de gran ayuda la exploración física de la madre, para tratar de encontrar sintomatología, aunque pueda ser muy leve: debilidad en la musculatura facial o fenómeno miotónico (clínico y electromiográfico). El síndrome de Prader-Willi habitualmente asocia trastorno de la deglución durante el período neonatal.

Manifestaciones clínicas más frecuentes en las enfermedades neuromusculares

Hipotonía

Dado que la hipotonía, asociada a debilidad muscular o no, es el signo guía durante el período neonatal en la mayoría de las enfermedades neuromusculares de debut muy precoz, es necesario entender su etiología y ser capaz de diferenciar si es central o periférica. En este sentido, es muy recomendable tener claros algunos conceptos básicos:

- **Tono muscular**: se define como un «estado de contracción muscular permanente» que mantiene la musculatura en una contracción adecuada en las diferentes etapas del desarrollo.

- **Hipotonía central:** debida a lesiones en cualquiera de los componentes de la vía piramidal. En estos casos, la hipotonía predomina sobre la debilidad y no suele existir arreflexia osteotendinosa.
- **Hipotonía paralítica o periférica:** secundaria a la alteración en algún punto de los circuitos periféricos (sistema nervioso periférico, unión neuromuscular, músculo). En estos casos, la debilidad o parálisis predomina sobre la hipotonía y suele existir una arreflexia osteotendinosa.

Debilidad

La debilidad es el signo más frecuente en los pacientes con enfermedades neuromusculares, aunque se debe tener en cuenta que también se observa con frecuencia en las alteraciones del SNC. La debilidad supone la principal causa de discapacidad en los pacientes y su gravedad y distribución son variables. Es frecuente que la debilidad proximal se manifieste en las extremidades inferiores antes que en las superiores. Se detectarán dificultades para subir escalones, levantarse del suelo y caídas. Los niños con debilidad de cintura pélvica emplean con frecuencia la maniobra de Gowers para levantarse del suelo; es clásica su observación en niños con distrofia muscular de Duchenne. Cuando quieren levantarse del suelo desde decúbito supino, primero giran para apoyarse en el suelo sobre manos y rodillas, luego extienden las rodillas y, finalmente, extienden el tronco con la ayuda de las manos, que van «escalando» por sus piernas (Fig. 23-1). La debilidad proximal de la cintura escapular o pelviana a menudo se asocia con miopatías o alteraciones de la unión neuromuscular, aunque hay varias excepciones

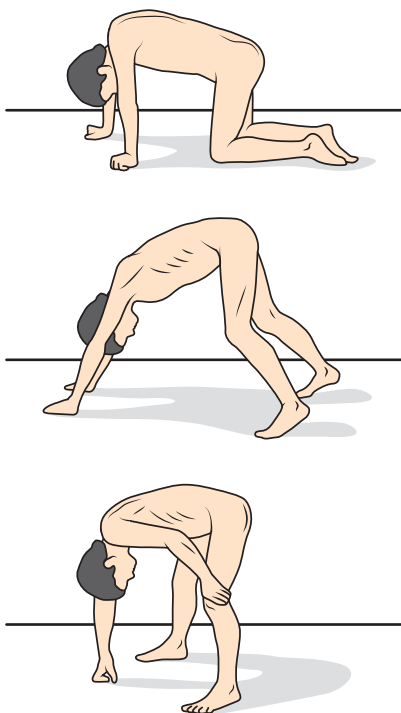


Figura 23-1. Maniobra de Gowers, empleada para levantarse del suelo en pacientes con debilidad de cintura pélvica.

(distrofia miotónica de Steinert, distrofia facioescapulohumeral, miopatías distales, etc.). En contraste, la debilidad distal es, a menudo, pero no siempre, secundaria a causas neurógenas, como las polineuropatías periféricas. La fuerza se mide de forma manual y suele clasificarse en función de la clasificación del *British Medical Research Council* (MRC) (Tabla 23-1) (v. también Cap. 1).

Retracciones articulares

Una retracción consiste en el acortamiento o endurecimiento de la piel, la fascia, la cápsula muscular o articular que impide el movimiento normal. Aparece progresivamente en pacientes con movilidad reducida, incluyendo aquellos con debilidad muscular, pero también aquellos que no mueven la articulación por otras razones, como el dolor crónico. El rango de movimiento articular y la retracción se pueden medir con un goniómetro. Las retracciones en las extremidades inferiores pueden afectar a la capacidad de deambulación, mientras que las retracciones en las extremidades superiores se suman a las dificultades para la realización de las actividades básicas de la vida diaria.

Fatigabilidad

La fatigabilidad que empeora al final del día o después del ejercicio es el signo característico de los trastornos de la unión neuromuscular. También es frecuente en las miopatías metabólicas, en las que pacientes sin debilidad o discretamente débiles en reposo se fatigan rápidamente con la actividad física. El «signo de la cortina» puede ayudar a objetivar la presencia de fatigabilidad. Consiste en el progresivo empeoramiento de la ptosis al sostener la supraversion de la mirada. La fatigabilidad secundaria a enfermedades neuromusculares puede ser muy difícil de distinguir de la «sensación de falta de energía», de la astenia o del cansancio propio de otras alteraciones sistémicas (anemia y trastornos endocrinos, entre otros), especialmente cuando no hay debilidad en reposo.

Atrofia muscular

En las miopatías, en líneas generales, la atrofia muscular se correlaciona bien con el grado de debilidad. En cambio, en los trastornos neurógenos, y en especial en la atrofia muscu-

Tabla 23-1. Escala de fuerza muscular modificada del Medical Research Council (MRC)

- **Grado 0:** ausencia de contracción muscular
- **Grado 1:** contracción muscular visible, pero sin movimiento
- **Grado 2:** movimiento activo, pero que no puede vencer la fuerza de gravedad
- **Grado 3:** la fuerza muscular está reducida y el movimiento articular solo puede realizarse contra la gravedad, sin la resistencia del examinador
- **Grado 4:** la fuerza muscular está reducida, pero la contracción muscular puede realizar un movimiento articular contra resistencia
- **Grado 5:** fuerza muscular normal contra resistencia completa

lar espinal, la atrofia muscular puede ser una manifestación temprana y tiende a ser proporcionalmente más grave que la debilidad.

Hipertrofia muscular

El aumento de la masa muscular con el ejercicio es fisiológico y la hipertrofia muscular excepcionalmente es un fenómeno patológico primario. Es llamativa la presencia de hipertrofia generalizada anormal en niños con miotonía congénita, que puede llegar a darles una apariencia de culturistas profesionales. Los trastornos miotónicos no cursan con debilidad y la hipertrofia de las fibras musculares es, probablemente, el resultado de un aumento de la actividad espontánea de la fibra muscular (miotonía). La seudohipertrofia focal puede verse en los músculos de la pantorrilla de pacientes con distrofia muscular de Duchenne y de Becker. Esta seudohipertrofia se asocia a debilidad como consecuencia de la sustitución de músculo por grasa y tejido conectivo.

Trastorno de la marcha

Hay determinados patrones de marcha que ayudan a definir la distribución de la debilidad que presentan los pacientes. Por lo general, la debilidad proximal da como resultado una «marcha dandinante», causada por la debilidad bilateral del abductor de la cadera. Se caracteriza por la inclinación pélvica hacia la pierna que se balancea, asociada con una hiperlordosis lumbar que trata de compensar la debilidad paraespinal lumbar. La «marcha con pie caído» o «en estepaje» es secundaria a la debilidad de los flexores del tobillo y se caracteriza por una excesiva flexión de cadera y rodilla con la finalidad de permitir al paciente la separación de su pie del suelo.

Reflejos

Los reflejos osteotendinosos (ROT) son extremadamente útiles para el diagnóstico de los trastornos neurológicos, en general, y de los trastornos neuromusculares, en particular. Son de especial ayuda en el diagnóstico diferencial durante las fases iniciales de la enfermedad (v. también **Cap. 1**). En general, los ROT están conservados en las miopatías y su pérdida se asocia con el grado de debilidad. Es decir, solo están ausentes o disminuidos en músculos muy débiles y atroficos. Por ejemplo, en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne los ROT rotulianos se pierden antes que los ROT aquíleos. A diferencia de las miopatías, en los pacientes con polineuropatía periférica los ROT están abolidos desde fases relativamente precoces, incluso en músculos fuertes. Por último, la presencia de ROT vivos o hiperreflexia en extremidades atroficas y débiles es muy sugestiva de un trastorno combinado que implique a las motoneuronas superior e inferior.

Mialgia y calambres musculares

La mialgia es un síntoma común en pacientes con trastornos musculares. El dolor muscular en reposo es frecuente en el síndrome de Guillain-Barré, la poliomyelitis aguda, la polimio-

sitis y la miositis viral aguda. El dolor muscular con el ejercicio, ya sea con o sin calambres musculares, es característico de las miopatías metabólicas, como la enfermedad de McArdle y otras glucogenosis, pero también puede aparecer en las miopatías mitocondriales. Los calambres musculares consisten en contracciones dolorosas involuntarias que afectan a parte o a todo el músculo y pueden durar segundos o minutos. Suele palparse un bultoma en el lugar de la contracción que desaparece a medida que se alivian los calambres. Los calambres musculares son frecuentes también en personas sanas y pueden ser un signo más dentro de trastornos metabólicos como la hiponatremia, la deshidratación o la uremia. En cuanto a su presencia en enfermedades neuromusculares, los calambres son más comunes en las miopatías metabólicas, como en la enfermedad de McArdle, en la que suelen desencadenarse por el esfuerzo y pueden llegar a ser extremadamente dolorosos y durar horas.

Principales enfermedades musculares en la infancia

Distrofia muscular de Duchenne

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la distrofia muscular más frecuente en la infancia y afecta a 1:3.500 niños nacidos vivos. Desde un punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por la ausencia de distrofina, proteína subsarcolémica necesaria para el mantenimiento de la integridad de las fibras musculares. Es, por tanto, una distrofinopatía. Clínicamente, se caracteriza por una debilidad muscular progresiva que aparece en la infancia, por lo general a partir de los 2 años de edad. Su curso es relativamente estereotipado, con una historia natural definida por la pérdida de marcha de los pacientes antes de la adolescencia y el fallecimiento precoz secundario a complicaciones respiratorias o, menos frecuente, por problemas cardíacos. En la actualidad, no hay un tratamiento curativo, pero los corticoides y el manejo multidisciplinar cardiorrespiratorio y ortopédico han modificado de manera sustancial la historia natural de la DMD.

Genética y fisiopatología

El gen de la distrofina (*DMD*) se localiza en el cromosoma X y es uno de los genes más grandes, con 79 exones y 3Mb. Este tamaño aumenta la probabilidad de aparición de mutaciones espontáneas, lo que ocurre hasta en un tercio de los casos. La DMD es consecuencia de la ausencia o deficiencia grave de distrofina, lo que da lugar a un sarcolema incapaz de resistir el estrés mecánico, a la pérdida de la homeostasis del calcio intracitoplasmático y, finalmente, a la degeneración de la fibra muscular. La fibra se necrosa y los intentos de regeneración muscular son insuficientes, por lo que se produce una sustitución progresiva del tejido muscular normal por tejido fibroadiposo. Estos cambios de necrosis, regeneración e infiltración grasa son fácilmente detectables mediante biopsia muscular y constituyen el patrón muscular distrófico, que es común a otras distrofias musculares con defectos genéticos diferentes. En la **figura 23-2** se muestra un esquema con algunas de las principales proteínas implicadas en la fibra muscular.

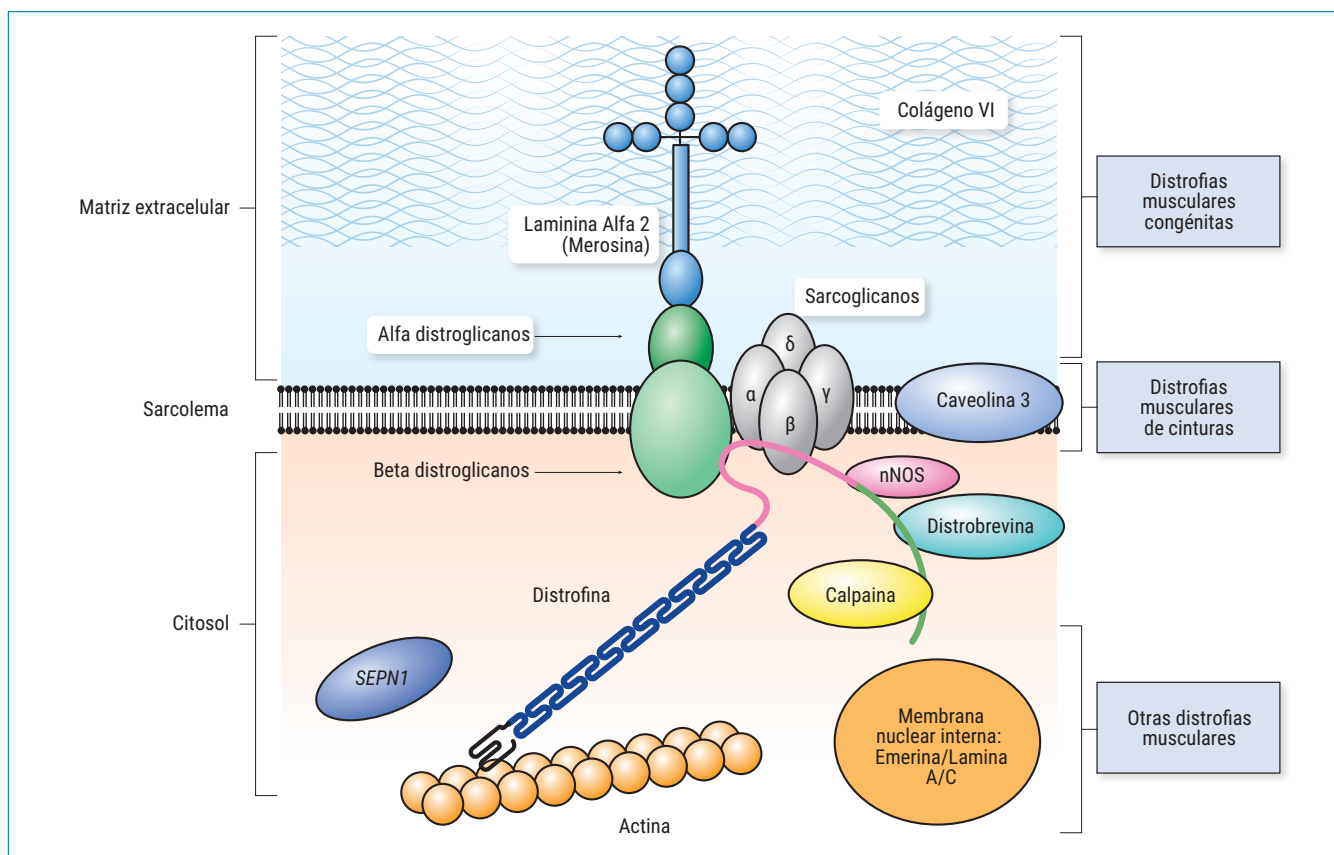


Figura 23-2. Esquema de las principales proteínas implicadas en la fibra muscular y que pueden estar alteradas en las distrofias musculares.

La distrofina se expresa fundamentalmente en el músculo esquelético y cardíaco, pero hay isoformas que se expresan selectivamente en otros órganos, como el cerebro, las células de Schwann o la retina. Esto justifica las manifestaciones no musculares asociadas a la DMD. Aproximadamente, el 65 % de los pacientes tiene una delección de uno o más exones en el gen *DMD*, el 10 %, una duplicación y el resto, mutaciones esporádicas. Independientemente del tipo de mutación, la alteración genética en los pacientes con DMD da lugar a una rotura del marco de lectura del ARNm que sintetiza la proteína, de manera que su síntesis se interrumpe y se degrada lo que ya se ha sintetizado. Si la mutación no rompiera el marco de lectura, se produciría proteína distrofina en menor cantidad o parcialmente funcional, lo que originaría una distrofinopatía con un fenotipo menos grave: la distrofia muscular de Becker (DMB). Hay casos en los que no se rompe el marco de lectura, pero se ve afectada una región funcionalmente importante y, entonces, el fenotipo también será el de DMD.

Cuadro clínico

Los niños que la padecen pueden presentar un discreto o muchas veces inadvertido retraso motor. A pesar de ello, la deambulación autónoma suele alcanzarse antes de los 18 meses. En ocasiones, aunque puede ser difícil de objetivar, puede existir un déficit cognitivo, presente en el 30-40 % de los pacientes. Un signo clínico fundamental y de gran valor diagnóstico, ya presente en los primeros estadios de la enfer-

medad, es la existencia de pseudohipertrofia muscular en las pantorrillas. La elevación de creatina-cinasa (CK) sérica es un marcador biológico útil.

Las etapas de la DMD pueden dividirse en 4 períodos:

- **Presintomático:** antes de los 3 años de edad. Es presintomático respecto a la debilidad muscular, pero ya se pueden identificar dificultades cognitivas y torpeza motriz.
- **Sintomático:** se extiende entre los 3 y los 6 años, aproximadamente. Este período se caracteriza por que el paciente presenta debilidad, con actitud hiperlordótica en la bipedestación, tendencia a la marcha de puntillas y dificultades para levantarse del suelo por lo que realiza la clásica maniobra de Gowers, como consecuencia de la debilidad de la musculatura extensora de cadera y rodilla. En este estadio la cintura escapular permanece mucho más conservada.
- **Período de progresión:** desde los 6 años hasta la pérdida de la deambulación. Aunque constituye un período variable, la mayoría de niños pierden la deambulación antes de los 16 años. La progresión de la debilidad, en particular de los cuádriceps y glúteos, conduce a una marcha dandinante, típicamente asociada a la debilidad de la cintura pelviana, pero no es específica de la DMD.
- **Período de «silla de ruedas»:** el paciente es totalmente dependiente de ella, aunque mantiene parte de la capacidad para la abducción de los brazos. En esta fase, el desarrollo de una escoliosis, coincidiendo con la pubertad, suele ser la norma.

Diagnóstico



Ante la sospecha clínica se procederá a la búsqueda de deleciones o duplicaciones del gen mediante la técnica *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). En caso de no detectarse la presencia de deleciones o duplicaciones, se solicitará secuenciación del gen *DMD*, buscando la presencia de mutaciones puntuales.

Mujeres portadoras de variantes patogénicas en DMD

Las portadoras de distrofinopatía son asintomáticas en la mayoría de los casos, debido a la inactivación no aleatoria del cromosoma X.

Estrategias terapéuticas en DMD

Con relación a los avances terapéuticos (ensayos clínicos y nuevas terapias), desde un punto de vista didáctico se podrían dividir en 2 grandes grupos:

- Los que actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos comunes asociados a la distrofia muscular y que, en general, no dependen del tipo de mutación: inflamación, capacidad de regeneración muscular, estabilización de membrana muscular, expresión de proteínas compensatorias, como la utrofina, aumento del flujo sanguíneo, antioxidantes, etc. (**Fig. 23-3**). Dado que este tipo de ensayos clínicos y posibles terapias no dependen del tipo de mutación, todos los pacientes con DMD son potenciales candidatos a estas terapias (según su estadio clínico). Actualmente, no hay ningún fármaco aprobado, todos están en fase de investigación, a excepción de los corticoides.
- Un segundo grupo de terapias se puede denominar «terapias a la carta» o medicina personalizada. En este caso, el

tipo de mutación genética de cada paciente será lo que defina su posible indicación. Como ejemplos de estas terapias están: salto de exón, microdistrofinas, terapia de restauración del marco de lectura, etc. (**Fig. 23-4**).

A continuación, se exponen de forma breve las principales características de las terapias relacionadas con la modificación genética y/o modificación de la expresión de distrofina.

Terapia modificadora del marco de lectura. Atalureno

Atalureno es un compuesto destinado a restaurar el marco de lectura del ARN mensajero, modificando el codón de parada prematuro; de esta manera, permite que se continúe con la codificación de la distrofina. Actualmente, el atalureno está autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de manera condicional para el tratamiento de pacientes ambulantes con DMD debida a una mutación sin sentido a partir de los 2 años de edad. Por su mecanismo de acción, el atalureno está indicado en pacientes con DMD que tengan como defecto genético una mutación concreta sin sentido primaria (no secundaria a una microdeleción o microduplicación previa). Los múltiples ensayos clínicos de atalureno han demostrado que los pacientes que caminen entre 350 y 450 metros en el test de los 6 minutos (6-minute walk test) y que sean menores de 12 años, se benefician de una prolongación de la marcha (ralentización de pérdida de metros en el test de los 6 minutos) respecto al grupo control no tratado.

Microdistrofinas

La terapia de reemplazo de genes se considera una estrategia potencial para el tratamiento de la DMD, con el objetivo de restaurar la proteína ausente. La terapia génica para la

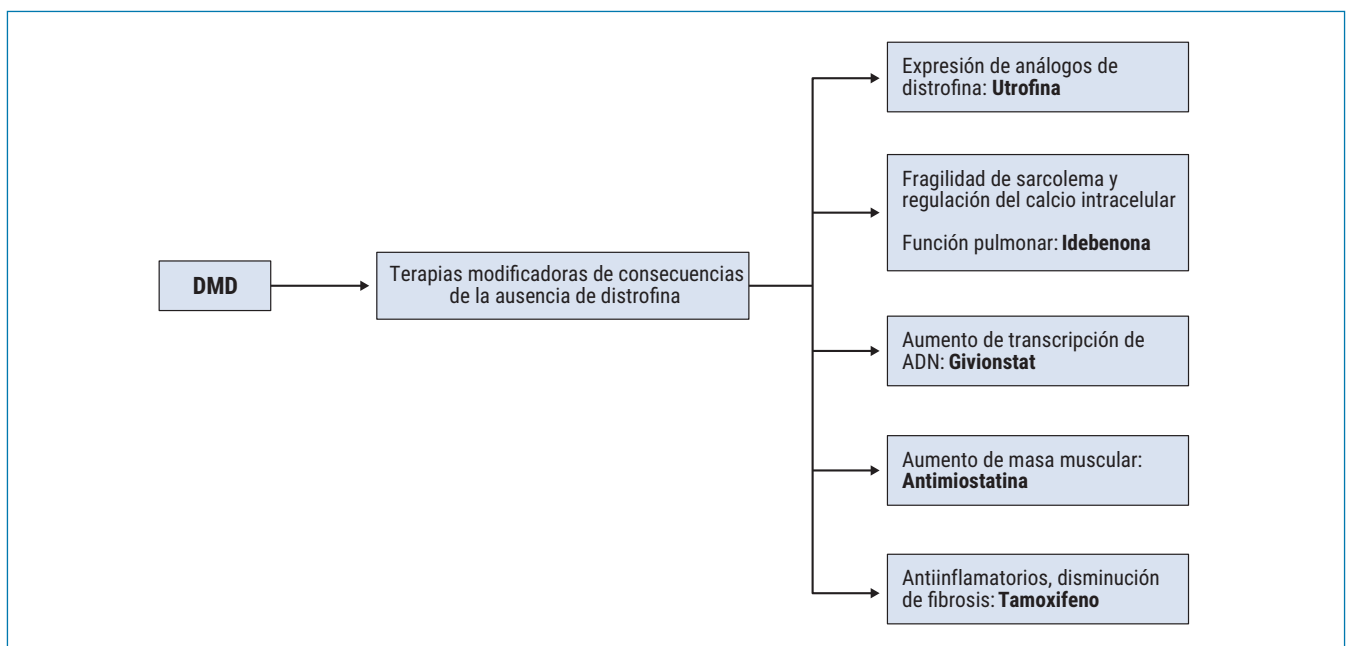


Figura 23-3. Terapias modificadoras de las consecuencias de la ausencia de distrofina en la distrofia muscular de Duchenne. ADN: ácido desoxirribonucleico; DMD: distrofia muscular de Duchenne.

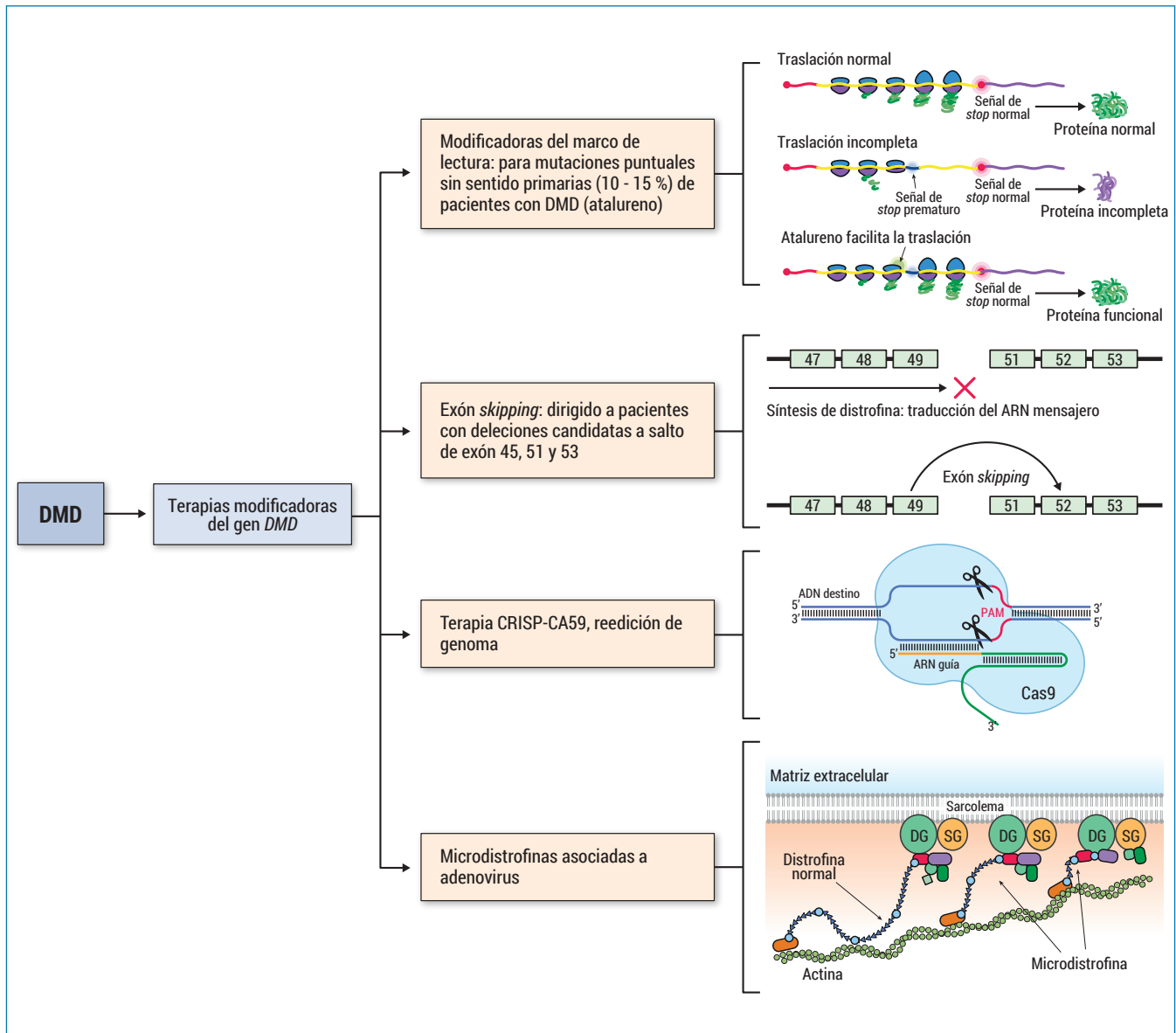


Figura 23-4. Terapias modificadoras del gen *DMD* en la distrofia muscular de Duchenne. DMD: distrofia muscular de Duchenne.

DMD implica introducir un gen de longitud funcionalmente truncado (ADNc) en un vector viral que produzca minidistrofinas que desarrollen una función similar a la distrofina total. El gran tamaño de la transcripción del gen *DMD* ha sido un obstáculo importante en el desarrollo de métodos para la terapia génica de la DMD. Sin embargo, numerosos estudios, tanto en modelos animales como en la clínica, han generado un conocimiento considerable con respecto a los dominios estructurales de la distrofina y han permitido el diseño racional de minidistrofinas y microdistrofinas tremendamente funcionales.

La microdistrofina es una versión abreviada de la distrofina, pero conserva sus componentes y funciones principales. En modelos preclínicos, la administración en modelos animales a través de adenovirus ha demostrado la reversión de la sintomatología clínica y los cambios distróficos en la fibra muscular, así como una reducción considerable de los niveles séricos de

CPK. Dados estos resultados positivos, recientemente se han iniciado ensayos clínicos multicéntricos.

Terapia de salto del exón en DMD

El principio básico para la terapia del salto del exón es unir un exón localizado antes de la delección y uno posterior. El objetivo es restaurar el marco de lectura y, por tanto, aumentar la expresión de distrofina. Con este fin se emplean los oligonucleótidos, que son ácidos nucleicos cortos (≈ 20 bases) sintéticos y están diseñados para hibridar con secuencias de pre-ARNm complementarias. Actualmente, hay varios ensayos clínicos en marcha: saltos del exón 51, 53, 45. Algunos de los principales inconvenientes de esta terapia son el poco tiempo de eficacia (por lo que es necesario su administración de forma regular) y la mala captación en órganos vitales como el corazón.

Salto de exón a través de la edición del genoma: terapia CRISPR/Cas9

Para superar las principales limitaciones de la terapia de salto del exón, la edición de genes asociada a repeticiones palindrómicas cortas (CRISPR/Cas9) es una terapia prometedora con la cual se logra eliminar de forma permanente la mutación/deleción del gen y se logra restaurar el marco de lectura de la proteína. Los vectores AAV (serotipo 8 o 9) se han utilizado para administrar los componentes de CRISPR/Cas9 *in vivo*, ya sea por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa para eliminar el exón mutado 23 del gen *DMD* del genoma de ratones mdx. Estos estudios mostraron distrofia restaurada tanto en los músculos esqueléticos como cardíacos, confirmados por inmunotinción y Western Blot. La tecnología CRISPR/Cas9 esencialmente produce los mismos resultados que la omisión de exón con oligonucleótidos antisentido, pero con la ventaja de inducir correcciones permanentes del gen *DMD* mutado sin requerir tratamiento repetitivo.

Distrofia muscular de Becker

En la DMB la afectación muscular es muy variable y viene determinada por la cantidad residual de distrofina. Hay formas casi tan graves como la DMD que se denominan «formas intermedias». Además, existen casos de presentación atípica en los que no hay prácticamente debilidad muscular y en los que los calambres, mialgias, rabdomiólisis, discapacidad intelectual, rasgos autistas y miocardiopatía son los signos principales.

Distrofia miotónica tipo I o de Steinert



La distrofia miotónica de Steinert es una enfermedad multisistémica con una incidencia de, aproximadamente, 1/8.000 nacidos vivos. Los signos clínicos guía son la debilidad muscular, el fenómeno miotónico y las cataratas.

El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia casi completa y expresividad variable. El gen *DMPK*, localizado en el cromosoma 17, está constituido por una repetición de triplete *CTG*. Estos tripletes son inestables durante la reduplicación del ADN, ya que se producen expansiones o contracciones durante la mitosis o meiosis. El tamaño de la expansión a través de las generaciones se relaciona con la gravedad clínica y explica el fenómeno de anticipación. El exceso de triplete *CTG* en el ADN implica una producción excesiva de ARNm, lo que interfiere con el *splicing* de otros pre-ARNm procedentes de otros genes. Esto explica la afectación multiorgánica de la enfermedad.

La presentación clínica es, pues, un *continuum* de gravedad relacionado con el número de tripletes. En el extremo más leve del espectro se encuentran los casos de presentación tardía en edad adulta con manifestaciones clínicas relativamente leves (cataratas o rasgos faciales típicos) y en el extremo más grave se localizan los casos de distrofia miotónica congénita. Esta forma neonatal o congénita se caracteriza por una hipotonía grave durante el período neonatal, asociada a diplejía facial, por lo

que, generalmente, requiere de ventilación mecánica y sonda nasogástrica. Los que superan este tormentoso período presentan un importante retraso motor y discapacidad intelectual.

Los niños con la forma infantil suelen debutar con déficit intelectual que condiciona un fracaso escolar agravado por los problemas en el habla y la audición o con arritmia cardíaca. La clínica neuromuscular puede ser sutil y difícil de reconocer. En ocasiones, la mayor sensibilidad a los anestésicos empeora la miotonía con apneas y dificultades en la extubación. La afectación del músculo liso provoca con frecuencia estreñimiento crónico y síntomas urinarios intermitentes.

El diagnóstico se debe sospechar por la clínica descrita, la afectación clínica de la madre (especialmente hay que buscar la debilidad de la musculatura facial al cerrar los ojos y la presencia de miotonía clínica y/o electromiográfica). Es de gran utilidad buscar la presencia de cataratas en todos los miembros de la familia. El diagnóstico de confirmación es genético y hay un número anormal de repeticiones en el triplete *CTG*. El tratamiento es multidisciplinar y abarca todos los aspectos con medidas de soporte con relación al grado de afectación clínica. La muerte en las formas graves suele ser secundaria a la complicación de la insuficiencia respiratoria o a la arritmia cardíaca. En las formas de presentación neonatal y debido a su gravedad y mal pronóstico, se pueden plantear simplemente medidas paliativas.

Otras distrofias musculares

Distrofia muscular congénita (DMC)

Se han descrito más de 15 genes asociados a las DMC. La mayoría codifican para proteínas del espacio extracelular, que incluyen componentes de la membrana basal (laminina alfa 2: *LAMA2*), proteínas de la matriz extracelular (colágeno VI), receptores celulares, como las integrinas y un grupo de enzimas implicadas en la o-glucosilación del alfa-distroglicano. La clasificación de las DMC se basa en el defecto genético. Pueden asociar alteraciones en el SNC: malformaciones cerebrales, discapacidad intelectual, etc. (v. **Fig. 23-2**).

Hay signos guía que pueden orientar el estudio genético:

- La presencia de retracciones articulares, hiperqueratosis folicular e hiperlaxitud articular distal orientan hacia un déficit de colágeno VI (hay dos fenotipos clásicos: miopatía de Bethlem y distrofia muscular congénita de Ullrich).
- Una alteración de la sustancia blanca en la resonancia magnética (RM) cerebral orientará hacia un déficit de laminina alfa 2, también llamada merosina.
- Trastornos de la migración neuronal, discapacidad intelectual y alteraciones oculares generalmente estarán asociados a los trastornos de la O-glucosilación del alfa-distroglicano. Este último grupo tiene como denominador común una reducción del alfa-distroglicano en la biopsia muscular.

Distrofia muscular por déficit de sarcoglicanos (SG)

El complejo sarcoglicano está formado por 4 proteínas diferentes: α , β , γ y δ . La deficiencia de estas proteínas se asocia a un fenotipo clínico de distrofia de cinturas (*limb girdle muscular dystrophy* en inglés). En todos los casos descritos el patrón

de herencia es autosómico recesivo. La mayoría de pacientes desarrollan una manifestación clínica ya en la primera década de la vida, presentando un fenotipo variable que va desde formas clínicas leves a otras más graves, con fenotipos y evolución semejante a la DMD.

Debido a la heterogeneidad clínica del síndrome de «distrofias de cinturas», la aproximación diagnóstica y el proceder para la identificación genética de la propia entidad está basada en las técnicas inmunohistoquímicas de la biopsia muscular, que emplean anticuerpos monoclonales. La detección de la proteína deficitaria orientará el estudio genético.

Distrofia facioescapulohumeral

Si bien en el adulto la distrofia facioescapulohumeral constituye una de las distrofias más prevalentes, en la infancia es de las menos frecuentes. Su patrón de herencia es dominante y la penetrancia, variable. El 30 % de los casos son esporádicos. El diagnóstico se alcanza al identificar una contracción de las repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. El cuadro clínico se caracteriza por la debilidad muscular, que se inicia en la musculatura facial (especial afectación de los músculos orbiculares de los párpados y de los labios, preservando la musculatura extrínseca ocular). El cuadro es lentamente progresivo y no es infrecuente observar un patrón de debilidad asimétrico. La afectación de la musculatura escapular condiciona una escapula alada y una dificultad para la abducción de los brazos, que se extiende finalmente a la musculatura peroneal.

Distrofia muscular de Emery Dreifuss

La tríada clínica típica de la distrofia de Emery Dreifuss consiste en:

- Retracciones articulares aquileas en los codos y el cuello; comienza durante la primera infancia y empeora para resultar en un movimiento articular muy limitado.
- Debilidad y atrofia muscular lentamente progresivas; al principio con una distribución humeroperoneal, pero posteriormente se hace más difusa.
- Anomalías cardíacas (defectos de conducción, alteraciones del ritmo y miocardiopatía dilatada) que, por lo general, se

manifiestan después de los 20 años de edad y que pueden conducir a una muerte súbita y accidentes isquémicos secundarios a una embolia. Se han identificado varios genes causantes que codifican proteínas ubicuas: *EMD*; *FHL1* y *LMNA*.

Miopatías congénitas

Las miopatías congénitas (MC) son un grupo de enfermedades clínicas y genéticamente heterogéneas que afectan de forma primaria a la fibra muscular, en especial al aparato contráctil y a los diferentes componentes que condicionan su normal funcionamiento. La mayoría se presentan en forma de debilidad muscular e hipotonía al nacer o durante el 1^{er} año de vida. El espectro clínico es amplio, con una gran variabilidad en la gravedad que va desde cuadros de debut neonatal con afectación grave, artrogriposis, dificultad respiratoria y disfagia, hasta cuadros de presentación en la infancia y en el adulto con síntomas leves. La distribución de la debilidad muscular suele ser generalizada o más pronunciada en los músculos axiales, proximales y faciales. El curso de la debilidad puede ser lentamente progresivo o relativamente estable, y los niveles de las enzimas musculares son, a menudo, normales o están ligeramente elevados. En general, no hay afectación cognitiva. La cardiomiopatía y el compromiso respiratorio pueden estar presentes en algunos casos y son datos útiles en la orientación diagnóstica. La mortalidad en los primeros años de vida es elevada en las formas graves. La prevalencia global de las MC no se ha determinado con precisión, aunque es probable que estén presentes en al menos 1/20.000 niños. Es importante destacar que es frecuente la superposición de fenotipos histopatológicos y clínicos, lo cual suele dificultar el diagnóstico y la correlación genotipo/fenotipo.

El término «miopatía congénita» fue utilizado por primera vez en 1956 por Shy y Magee para describir un grupo de enfermedades neuromusculares de aparición congénita que comparten características histopatológicas y ultraestructurales en la biopsia muscular, sin mostrar cambios distróficos evidentes. Históricamente, las MC se han clasificado en 4 grupos según la característica predominante en la biopsia muscular (Figs. 23-5 y 23-6): miopatía nemalínica (MN), miopatía con *cores*, miopatía centronuclear (MCN) y miopatía por desproporción congénita de fibras.

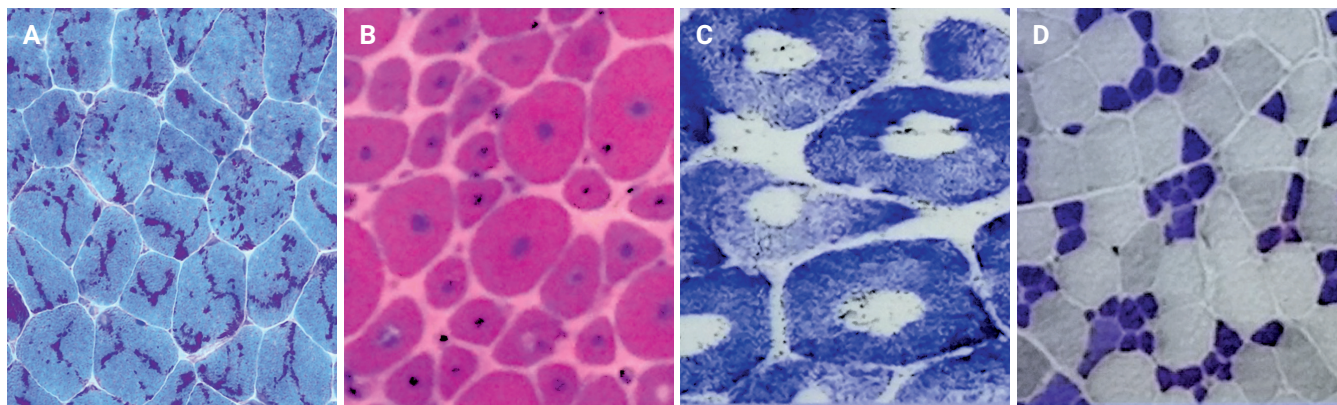


Figura 23-5. Imágenes representativas de los cuatro subtipos histopatológicos. A) Miopatía nemalínica. B) Miopatía centronuclear. C) Miopatía con cores centrales. D) Miopatía por desproporción congénita de fibras.

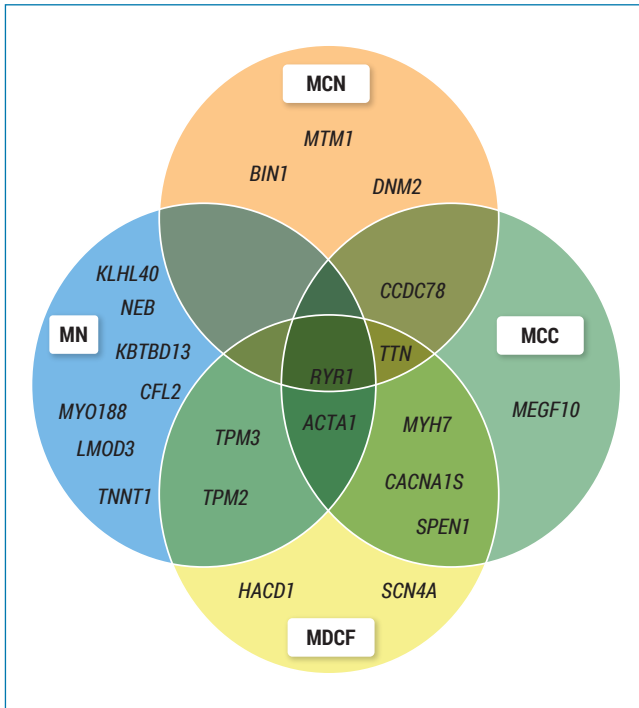


Figura 23-6. Relación entre las causas genéticas y los 4 subtipos histopatológicos de miopatías congénitas (adaptada de Gonorazky et al). MCC: miopatía con central-cores; MCN: miopatía centronuclear; MDCF: miopatía por desproporción congénita del tipo de fibras; MN: miopatía nemalínica.

En los últimos años se ha identificado una gran variedad de genes que causan diferentes formas de MC. A pesar de estos avances, a día de hoy no es posible identificar la mutación o el gen responsable en el 40-50 % de los pacientes. No obstante, se han descrito todas las formas de herencia en el conjunto de las MC. Cabe resaltar que diferentes mutaciones en el mismo gen pueden causar enfermedades musculares muy distintas y mutaciones en diferentes genes pueden causar fenotipos muy similares (Fig. 23-6). El avance en el conocimiento de las bases genéticas de las MC está condicionando un cambio en la clasificación nosológica clásica, basada en fenotipos clínicos o características histopatológicas. Con un número creciente de genes asociados, las clasificaciones de patologías y fenotipos son cada vez más complejas, ya que deben tener en cuenta el «genotipo», el «fenotipo» y el «histotipo», así como el «fisiotipo». Además, debido a la mejor comprensión de la interrelación de estos pilares, el establecimiento del diagnóstico genético correcto tiene un impacto aún más importante en la atención clínica proactiva y las posibles consideraciones terapéuticas.

Miopatías nemalínicas

Se caracterizan por la presencia de cuerpos o bastones nemalínicos en la biopsia muscular (v. Fig. 23-5). Se visualizan mediante la tinción de tricrómico de Gomori o microscopía electrónica.

Dan lugar a un espectro clínico amplio, con presentaciones clínicas desde el período neonatal hasta la edad adulta. Como característica clínica común se encuentra la debilidad facial y bulbar, que puede afectar a la deglución y al habla. No suele

haber afectación de la musculatura extraocular. Pueden clasificarse en función del inicio y la gravedad de los síntomas, además del compromiso respiratorio:

- **Forma congénita grave:** se presenta desde el período neonatal, con una grave hipotonía y debilidad. Los movimientos espontáneos son mínimos, existe dificultad para la deglución y la succión, así como una marcada diplegia facial, rasgo muy característico. En algunos casos, se hace evidente el inicio de los síntomas desde el período prenatal, al presentar polihidramnios, artrogriposis y, en ocasiones, muerte intraútero. La mayoría de estos niños presenta insuficiencia respiratoria desde el nacimiento con una vida media corta.
- **Forma congénita «clásica»:** el grado de debilidad es menor, con presencia de movimientos antigravitatorios y, habitualmente, sin compromiso respiratorio. La debilidad proximal y, en algunos casos, distal es leve y no progresiva. Suelen ser capaces de alcanzar la deambulación autónoma y una vida activa y autónoma.
- **Forma del adulto:** de inicio entre los 30 y los 50 años, la clínica es de debilidad proximal y, en algunos casos, distal de grado leve. Es estable o lentamente progresiva.

Miopatías centronucleares

Este grupo ha sido definido clásicamente por la presencia de núcleos centrales en más del 25 % de las fibras musculares (v. Fig. 23-1). Originalmente, esta entidad fue denominada miopatía miotubular debido a la similitud con los miotúbulos fetales que se observan en el músculo en desarrollo de fetos sanos. Actualmente, el término miopatía miotubular queda reservado para los casos producidos por mutaciones en el gen *MTM1*. Otros genes, como *DNM2* y *BIN1*, pueden dar lugar a esta forma de miopatía. Clínicamente, es heterogénea, con formas de presentaciones desde el período neonatal hasta la edad adulta. La presencia de oftalmoparesia es relativamente común y puede ser útil para el enfoque diagnóstico.

Miopatías con cores

Bajo la denominación de miopatía con *cores* queda englobado un grupo clínicamente heterogéneo de miopatías que tienen en común la presencia de unas estructuras denominadas *cores* en la biopsia muscular. Los *cores* se definen como áreas circunscritas en las que hay una marcada reducción o una ausencia de la tinción para enzimas oxidativas (v. Fig. 23-5). Según la morfología del defecto, se dividen en miopatías con *central-core* (MCC) (presencia de *cores* únicos localizados en el centro de la fibra muscular) y miopatías con *multiminicore* (presencia difusa de numerosos *cores* de pequeño tamaño). Las miopatías con *cores* son el subtipo más frecuente y la mayoría son causadas por mutaciones en los genes *RYR1* y *SEPNI*. Las mutaciones en *SEPNI* dan lugar a un fenotipo reconocible, típicamente caracterizado por una miopatía con *multiminicores*, debilidad cervicoaxial y posterior aparición de espina rígida con escoliosis. Los pacientes, a menudo, mantienen la capacidad de deambular hasta la edad adulta. Es frecuente la asociación de insuficiencia respiratoria precoz y progresiva con necesidad de ventilación asistida.

Las mutaciones en *RYR1* pueden dar lugar a una MCC o MC con *multiminicores*. Los pacientes con *central-cores* por mutación en *RYR1* suelen presentar una debilidad relativamente leve y no progresiva de predominio en las extremidades. En cualquier caso, hay una minoría de pacientes con MC por mutaciones dominantes en *RYR1* y *central-core* que presentan una debilidad grave desde el nacimiento, asociando una discapacidad grave. Los pacientes con MC por *RYR1* y *multiminicores* suelen estar asociados a un patrón de herencia autosómico recesivo y una debilidad predominantemente axial, con escoliosis, displasia de caderas, deformidades de la caja torácica y retracciones articulares. La presencia de oftalmoparesia es frecuente en las miopatías por *RYR1* recesivo, y no en las miopatías por *RYR1* dominante. Las mutaciones en *RYR1* pueden dar lugar a cualquiera de los 4 subtipos histológicos de MC. Algunos pacientes pueden asociar susceptibilidad a hipertermia maligna (desencadenada por el empleo de algunos anestésicos volátiles y relajantes musculares). Otros genes también pueden dar lugar a una MCC: *MYH7* (típicamente asociado a la miopatía distal de Laing), *ACTA1*, *KBTBD13*, *CCDC78* y *TTN*.

Miopatías por desproporción congénita de fibras

Las miopatías por desproporción congénita de fibras (MDCF) constituyen un diagnóstico histopatológico con una amplia heterogeneidad clínica y genética. Las manifestaciones clínicas están más relacionadas con el gen alterado que con los hallazgos histopatológicos. Los genes que se relacionan más con este grupo de miopatías son *TPM3*, *TPM2*, *RYR1* y *ACTA1*. Para hacer el diagnóstico de MC por desproporción del tamaño de las fibras debe existir una clínica de miopatía y en la biopsia deben observarse fibras de tipo 1 al menos el 35-40 % más pequeñas que las de tipo 2 (v. **Fig. 23-5**). Los pacientes con este tipo de miopatía presentan hipotonía neonatal y una debilidad generalizada que puede ser desde leve hasta muy grave, con debut entre el período neonatal y los primeros años de vida. Hay un retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo motor, un control cefálico pobre y una debilidad muscular que afecta particularmente a las cinturas y a la cara, con una reconocible facies miopática y paladar ojival. Existe disfagia asociada en, aproximadamente, el 30 % de los pacientes, que puede persistir más allá de los primeros meses de vida y requerir una gastrostomía.

Tratamiento de las miopatías congénitas

La mayoría de las MC, con excepción de algunos tipos de comienzo muy precoz y clínica muy grave, tienen un curso clínico y un pronóstico relativamente benignos. Actualmente, no hay un tratamiento curativo para ninguna de las formas de MC. Por ello, es necesario establecer un plan específico de seguimiento para cada paciente que garantice la mejor calidad de vida posible y que incluya cuidados de rehabilitación, manejo cardíaco, respiratorio y deglutorio. Es recomendable alcanzar un diagnóstico genético, puesto que la causa genética de la enfermedad tiene implicaciones en el pronóstico y la prevención. Por ejemplo, un seguimiento respiratorio estrecho es especialmente recomendable en pacientes

con mutaciones en los genes *NEB*, *ACTA1* y *SEPN1*, mientras que el seguimiento cardíaco es especialmente importante en pacientes con mutaciones en *MYH7* y *TPM2*. Una capacidad vital forzada en la espirometría menor del 60 % sobre el valor esperado para la edad es un valor de utilidad clínica para sospechar la presencia de una hiperventilación nocturna. La miocardiopatía se asocia excepcionalmente a la MC, pero debe seguirse estrechamente cuando hay mutaciones en determinados genes, como *TTN* y *MYH7*. En cualquiera de los subtipos se recomienda llevar a cabo controles cardiológicos periódicos, que incluirán tanto ecocardiograma como electrocardiograma (ECG).

Desde el punto de vista ortopédico, debe ofrecerse un manejo individualizado que incluirá tratamientos conservadores o quirúrgicos de las retracciones articulares y de la escoliosis. La fisioterapia para mantener una adecuada función articular es útil, así como el ejercicio aeróbico regular. Existe un riesgo aumentado en estos pacientes de osteoporosis y fracturas, por lo que se recomienda un control de la densidad ósea y la valoración de la indicación de suplementos de calcio y vitamina D.

Hay casos documentados de pacientes en los que se ha producido una franca mejoría clínica tras recibir un tratamiento con β_2 -agonistas orales (salbutamol); destaca sobre todo un aumento de la resistencia física. Estos casos constituyen una minoría dentro del global de pacientes, pero justifican que se valore la indicación de una prueba terapéutica con salbutamol en todos los pacientes. Esto es especialmente cierto en el grupo de MN, dado que es en el que se han identificado más pacientes con una respuesta positiva al salbutamol.

Los rápidos avances de los últimos años han permitido que estén en desarrollo nuevas opciones terapéuticas, incluyendo la terapia génica. En espera de que la llegada de estos tratamientos pueda modificar la historia natural de la enfermedad, tiene una enorme importancia ofrecer a los pacientes un seguimiento multidisciplinar óptimo.

Miopatías metabólicas

Las miopatías metabólicas son enfermedades que afectan exclusiva o predominantemente al músculo esquelético debidas a un déficit enzimático conocido, genéticamente determinado y causante de la enfermedad.

Se clasifican en 3 grandes grupos:

- Miopatías por alteraciones en el metabolismo del glucógeno (glucogenosis).
- Miopatías por alteraciones en el metabolismo lipídico.
- Miopatías debidas a deficiencias de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial.

Se profundiza exclusivamente en las 2 más frecuentes: glucogenosis tipo II y glucogenosis tipo V (v. también **Cap. 30**).

Las glucogenosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico como genético, producidas por la alteración del metabolismo del glucógeno. La fisiopatología radica principalmente en tres mecanismos:

- Defectos de síntesis de glucógeno.

- Defectos en la degradación del glucógeno por la vía glucolítica anaeróbica para la obtención de ácido láctico y posterior entrada en el ciclo de Krebs.
- Acumulación de glucógeno intralisosomal secundario a defectos enzimáticos lisosomales.

Enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II

La enfermedad de Pompe se debe a un defecto de la hidrolasa lisosomal (α -1-6 glucosidasa) que produce un aumento de glucógeno intralisosomal en todas las células, pero que es particularmente importante en el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Se hereda con un carácter recesivo.



A diferencia de otras glucogenosis, el déficit de maltasa ácida no interviene directamente en el metabolismo energético del músculo y la patología deriva de la acumulación de glucógeno dentro de la fibra, con su consiguiente destrucción.

Como consecuencia, se produce una debilidad muscular generalizada permanente y progresiva. Hay 3 formas clínicas: infantil, juvenil y del adulto. La **forma infantil** constituye la forma más grave. El paciente presenta una grave hipotonía, debilidad muscular manifiesta por hipomimia facial, hipomotilidad de las extremidades, mal control cefálico y del tronco. Puede existir macroglosia y cardiopatía hipertrófica y puede identificarse una cardiomegalia en la radiografía de tórax. Manifiestan, además, otros síntomas: dificultades de la deglución, fallo del medro y, en ocasiones, afectación del asta anterior. La **forma infantojuvenil** se presenta más tarde y son menos importantes las disfunciones cardiológica y hepática.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico descrito, la elevación de las enzimas hepáticas y de la creatina cinasa sérica. Muy sugestiva de miopatía vacuolar es la presencia de descargas miotónicas y pseudomiótónicas en el examen electromiográfico, junto con trazados de características miógenas. La biopsia muscular, cuya realización no es imprescindible hoy en día, permitirá la observación de una miopatía vacuolar con cúmulo de glucógeno que es digerido por el PAS. La confirmación enzimática pasa por la reducción o ausencia de la enzima alfa-glucosidasa en diversos tejidos, cuya actividad residual es inversamente proporcional a la gravedad de la sintomatología del paciente. El estudio genético permitirá la detección de la mutación.

En cuanto a tratamiento, además de las medidas de soporte respiratorias y digestivas, existe la terapia enzimática sustitutiva con la forma recombinante de la alfa-glucosidasa humana. La administración intravenosa cada 2 semanas ha demostrado un efecto beneficioso en todas las formas clínicas. La enzima aumenta la actividad de la alfa-glucosidasa lisosomal y permite la disminución del glucógeno lisosomal por hidrólisis.

Glucogenosis tipo V, déficit de miofosforilasa o enfermedad de McArdle

Esta glucogenosis, a diferencia de otras, afecta exclusivamente al músculo esquelético. Es la glucogenosis muscular más frecuente y se hereda de forma autosómica recesiva. Los síntomas aparecen en la adolescencia o juventud, y es raro su debut en

la infancia. Se han descrito casos excepcionales de una forma infantil con muerte precoz.



Es característica la intolerancia al ejercicio, con mialgias, calambres musculares y rigidez muscular.

Alrededor del 50 % de los casos presenta crisis de mioglobiuria tras el ejercicio intenso, que potencialmente puede dar lugar a un fallo renal agudo. Es típico el fenómeno del *second wind*, que consiste en la recuperación parcial tras el reposo después de un episodio de intolerancia.

Más del 90 % de los casos presentan una creatina cinasa moderadamente elevada en períodos intercríticos y muy elevada tras las crisis (incluso 100 veces o más respecto al valor normal). El test del ácido láctico con ejercicio e isquemia muestra una curva característicamente plana del lactato, asociada a un discreto aumento del amonio. La electromiografía muestra un patrón miopático o normal en períodos intercríticos. Desde el punto de vista genético, hay un elevado grado de heterogeneidad genética, con múltiples variantes patogénicas descritas en el gen *PYGM*.

Síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis

Los síndromes miasténicos congénitos constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por presentar una alteración en la transmisión neuromuscular que puede localizarse a nivel presináptico, sináptico o postsináptico (**Fig. 23-7**). Los síntomas típicos son la fatigabilidad y la debilidad muscular relacionada con la actividad física. El diagnóstico se fundamenta en la historia clínica y la existencia de un decremento patológico (mayor del 10 %) tras la estimulación repetitiva a altas frecuencias. La confirmación diagnóstica será genética. El tratamiento farmacológico óptimo depende del defecto molecular identificado.



Los síndromes miasténicos de causa inmunológica son poco frecuentes durante la infancia, pero la incidencia aumenta durante la adolescencia.

Los anticuerpos detectados con más frecuencia son los anti-receptor de acetilcolina y los anti-MusK. El tratamiento es con inmunosupresores y anticolinesterásicos.

Síndromes miasténicos presinápticos

El dominio presináptico está constituido por las terminales nerviosas. En ellas se almacena la acetilcolina, sintetizada a partir de la unión de colina y acetilCoA, reacción catalizada por la enzima acetilcolintransferasa. Los defectos en esta enzima, codificada por el gen *CHAT*, dan lugar a un síndrome miasténico congénito caracterizado por los episodios de apnea. El tratamiento indicado son los anticolinesterásicos.

Síndromes miasténicos postsinápticos

En los síndromes miasténicos postsinápticos, las alteraciones más frecuentes son las del **receptor de acetilcolina**. Según el tipo de mutación, hay:

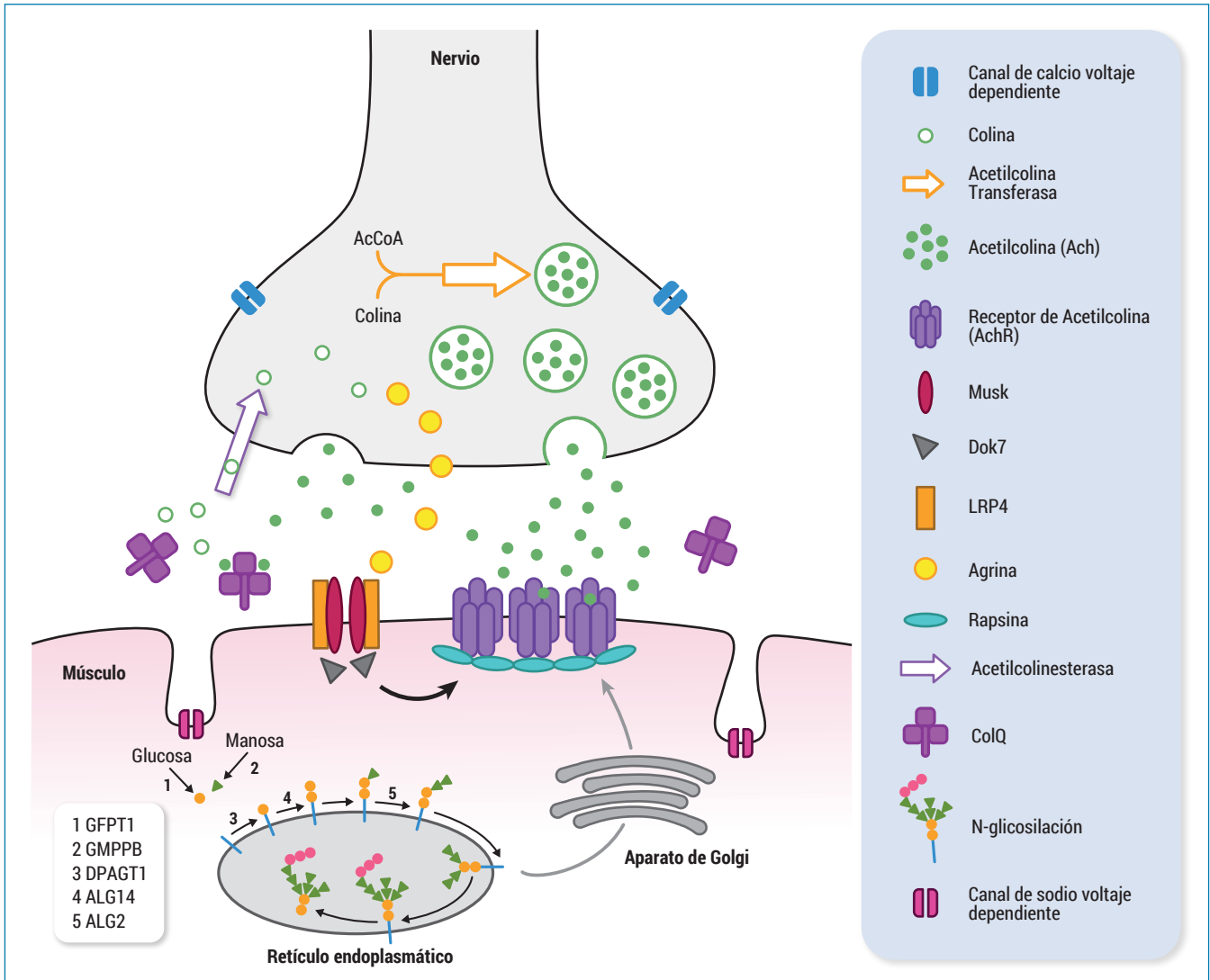


Figura 23-7. Representación esquemática de la unión neuromuscular y de las proteínas relacionadas con síndromes miasténicos congénitos.

- SMC postsinápticos por déficit de receptor (con función normal).
- Síndrome de canal lento, en el que hay un incremento de la función y el canal permanece abierto más tiempo de lo normal.
- Síndrome de canal rápido, en el que el canal permanece más tiempo cerrado de lo habitual.

Las mutaciones en la subunidad gamma, que se expresa únicamente durante el período neonatal, son responsables del síndrome de Escobar, que cursa con síndrome de *pterygium* múltiple y síndrome artrogripiótico congénito de predominio distal. Las más frecuentes son las mutaciones en la subunidad épsilon, que se caracteriza por fatigabilidad, ptosis y oftalmoplejía. La mayoría de los pacientes responden a los anticolinesterásicos y a la 3-4 diaminopiridina. Los pacientes con síndrome de canal lento responden bien a fluoxetina y quinidina. En estos pacientes los anticolinesterásicos deben ser evitados, ya que empeoran el cuadro clínico y provocan una miopatía de placa. Los

pacientes con síndrome de canal rápido responden bien a los anticolinesterásicos. Las mutaciones en *RAPSN* codifican la proteína postsináptica rapsina (cuya función es la de enclausurar los receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica). Típicamente, estos pacientes presentan síntomas en el período neonatal: hipotonía, apneas, dificultad respiratoria, disfunción bulbar y/o síndrome artrogripiótico. Los cuadros intercurrentes que dan lugar a apneas e insuficiencia respiratoria son signos guía de gran valor. Estos pacientes también responden a los anticolinesterásicos y a la administración de 3-4 DAP.

Síndromes miasténicos sinápticos

Los déficits de acetilcolinesterasa, causados por mutaciones en *COLQ*, dan lugar a un fenotipo caracterizado por hipotonía, debilidad, fatigabilidad, ptosis, oftalmoplejía y disfunción bulbar. El tratamiento con anticolinesterásicos debe ser evitado, ya que empeoran el cuadro clínico; se recomienda el empleo de efedrina o salbutamol.

Síndromes miotónicos

La miotonía congénita se caracteriza por una relajación muscular lenta asociada con una hiperexcitabilidad de las fibras musculares. La aparición de la clínica suele ser precoz. Es típico el fenómeno de calentamiento, caracterizado por mejorar con el ejercicio. El patrón de herencia puede ser autosómico dominante (miotonia de Thomsen) o autosómico recesivo (miotonia de Becker). Ambas formas de la enfermedad están causadas por mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica el canal de cloro (*CLCN1*), implicado en la repolarización de las células musculares. El diagnóstico clínico se confirma fácilmente mediante el examen electromiográfico (EMG), que muestra descargas miotónicas asociadas con la hiperexcitabilidad de la membrana de la fibra muscular. Las pruebas de esfuerzo y en frío permiten una caracterización precisa de la miotonía y orientan el diagnóstico molecular. La identificación de mutaciones en *CLCN1* permite el diagnóstico definitivo. El tratamiento se basa en agentes bloqueadores del canal de sodio, como la mexiletina, la carbamazepina y la difenilhidantoína.

Parálisis periódica

Las parálisis periódicas se caracterizan por episodios bruscos de debilidad muscular focal o generalizada, con intensidad y frecuencia variable.



El cuadro clásico suele iniciarse en la primera década de la vida en ambos tipos de parálisis, con un rango variable entre 1 y 30 años. Por lo general, suele respetar la musculatura bulbar y respiratoria, y no hay afectación de la conciencia durante los episodios.

La duración de estos es variable y, en general, en la parálisis periódica hiperpotasémica (PPHiperK) los episodios son más cortos (entre 10 y 60 minutos), mientras que en la parálisis periódica hipopotasémica (PPHipoK) pueden durar horas o días hasta su recuperación completa. Hay una gran variabilidad individual e interfamiliar en cuanto a frecuencia, con episodios que pueden ser diarios o presentar unos pocos a lo largo de toda la vida. Los casos graves debutan en edades tempranas, pero la mayor intensidad de síntomas se produce entre los 15 y los 25 años, con tendencia a disminuir posteriormente; incluso, pueden llegar a desaparecer en algunos casos. La PPHiperK se asocia con miotonía, pero no con debilidad durante los períodos intercríticos, a diferencia de la PPHipoK, en la que no se observa miotonía y los individuos tienden a desarrollar debilidad progresiva y permanente de distribución proximal.

Ciertos factores favorecen la aparición de crisis. Los siguientes han sido descritos para ambas formas de parálisis periódicas: ejercicio extremo, frío, vida sedentaria, ayuno y en algunos casos procesos infecciosos banales. En el grupo de las PPHiperK es muy característico que los episodios ocurran por la mañana al despertar y está claro que el aporte de potasio es el desencadenante más específico de este trastorno. En el grupo de las PPHipoK se ha descrito que la ingesta de comidas ricas en hidratos de carbono y sal, el estrés emocional y el consumo de alcohol son los factores referidos con más frecuencia.

Las parálisis periódicas primarias tienen un patrón de herencia autosómico dominante. La PPHiperK tipo II es causada por mutaciones concretas en el gen *SCN4A*, que codifica el canal Nav1.4. Es importante destacar que las mutaciones en este gen también se han asociado a la hipertermia maligna. En relación con las PPHipoK, se conocen dos genes causales, el *CACNA1S*, que codifica para el canal de calcio y se identifica en, aproximadamente, el 55-70 % de los casos, y el *SCN4A* en el 8-10 % de los pacientes. Mutaciones en el gen *CACNA1S* se asocian a una mayor susceptibilidad de hipertermia maligna.

El estudio de los electrolitos durante las crisis es útil para clasificar los episodios en **normopotasemia**, **hipopotasemia** o **hiperpotasemia**. Por otra parte, los valores de potasio y otros iones durante el período intercrítico permiten identificar otras causas de hiperpotasemia/hipopotasemia. El aumento del índice potasio/creatinina (>2,5) es útil para detectar pérdidas de potasio por vía renal. Es obligatorio realizar un perfil tiroideo cuando los episodios se acompañan de hipopotasemia, para descartar la parálisis periódica tirotóxica. El estudio cardiológico intercrisis debería ser normal. Es frecuente observar los cambios característicos de la onda T con relación a las alteraciones del potasio durante los episodios. Los valores de enzimas musculares pueden estar discretamente elevados durante los episodios, pero, por lo general, son normales. El estudio neurográfico motor y sensitivo es normal. La electromiografía puede objetivar descargas miotónicas que sugieren el diagnóstico de PPHiperK, mientras que los pacientes con PPHipoK pueden mostrar un patrón miógeno sin miotonía. Los patrones IV y V descritos por Fornier en el test de ejercicio han sido asociados a la PPHiperK y la PPHipoK respectivamente, y pueden servir de guía en la diferenciación entre otras canalopatías musculares. El estudio de la biopsia muscular puede mostrar una miopatía vacuolar. Es importante dejar claro que no es necesaria la biopsia muscular en el proceso diagnóstico de estos pacientes.

El manejo terapéutico de estos pacientes se basa en prevenir los factores desencadenantes. Es importante conocer el tipo de parálisis que padece el paciente, dadas las implicaciones terapéuticas. En las PPHiperK se recomienda el uso de salbutamol inhalado/vía oral durante el episodio agudo; otros autores sugieren la administración de glucosa vía oral con o sin insulina. En las PPHipoK la mayoría de los episodios leves no requieren un tratamiento específico. En aquellos en los que la debilidad es generalizada se recomienda administrar de 2 a 10 gramos de cloruro de potasio (40-120 mmol) vía oral diluido en una solución no azucarada. El bicarbonato está contraindicado, ya que disminuye los niveles de potasio. La administración intravenosa de potasio (20 mmol/hora) solo debe utilizarse para pacientes con episodios muy graves e ingresados en la unidad de cuidados intensivos. En los casos en que se administre potasio durante el episodio, se debe vigilar la hiperpotasemia de rebote posterior a la recuperación de la parálisis. Curiosamente, el tratamiento profiláctico es similar para ambos trastornos. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica han demostrado su eficacia para reducir la frecuencia y la duración de las crisis. El tratamiento con diclorfenamida es el único que ha demostrado su efecto positivo en ensayos clínicos aleatorizados. Algunos pacientes con PPHipoK expe-

rimentan exacerbación de los síntomas tras la administración de acetazolamida.

La tendencia natural es la disminución progresiva de los episodios a partir de los 30 años. Los casos de PPHipoK graves pueden asociar debilidad muscular progresiva y mayor discapacidad. Si se precisa el uso de tratamiento preventivo durante la gestación, se puede utilizar albuterol, ya que no tiene efectos teratogénicos. Con relación a la anestesia, los

opioides y algunos agentes despolarizantes (anticolinesterasas y succinilcolina) pueden agravar la miotonía en los pacientes con PPHipoK. El aporte de glucosa y solución salina debe estar controlado, ya que en las PPHipoK pueden desencadenar episodios de debilidad. Se recomienda un control estricto del potasio, temperatura y precaución con los bloqueantes neuromusculares. Finalmente, se debe recordar en el grupo de PPHipoK la susceptibilidad de hipertermia maligna.

★ CONCLUSIONES

- Ante un neonato o lactante hipotónico, la exploración física será fundamental para discriminar si el origen se localiza en el sistema nervioso central o periférico.
- Ante un neonato o lactante hipotónico, siempre deben tenerse en cuenta dos de los cuadros clínicos más prevalentes: la distrofia miotónica tipo I o de Steinert, y el síndrome de Prader-Willi.
- La distrofia muscular de Duchenne es la distrofia muscular más frecuente en la infancia. Clínicamente, se caracteriza por una debilidad muscular progresiva que aparece, generalmente, a partir de los 2 años de edad y que da lugar a la pérdida de la marcha en torno a los 12-15 años de edad.
- No existe un tratamiento curativo para la DMD, pero el tratamiento con corticoides y el manejo multidisciplinar cardiorrespiratorio y ortopédico han modificado sustancialmente la historia natural de la enfermedad.
- Hay varias estrategias terapéuticas para la DMD en fases avanzadas de investigación. Son terapias relacionadas con la modificación genética que buscan aumentar la expresión de distrofina en el músculo.
- Recoger minuciosamente los datos de la historia familiar suele ser fundamental para llegar al diagnóstico de distrofia miotónica tipo I o de Steinert.
- Las 2 distrofias musculares congénitas más frecuentes son la DMC por mutaciones en *LAMA2*, que da lugar a un déficit de merosina en el músculo, y la DMC por déficit de colágeno VI.
- Las miopatías congénitas son un grupo de enfermedades que afectan de forma primaria a la fibra muscular y que se presentan al nacer o durante el primer año de vida en la mayoría de los casos. Lo más habitual es que clínicamente se mantengan estables o que la progresión clínica sea lenta. Los niveles de enzimas musculares (CK) son, a menudo, normales o están ligeramente elevados.
- La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe es una enfermedad tratable y, por tanto, el clínico debe tener un alto grado de sospecha.
- Los síndromes miasténicos congénitos pueden confundirse clínicamente con las miopatías congénitas, pero, a diferencia de estas, en la mayoría de los casos presentan buenas respuestas a tratamientos farmacológicos disponibles.
- Las parálisis periódicas suelen debutar clínicamente durante la primera década de la vida, aunque el rango es variable (1-30 años).

BIBLIOGRAFÍA

- Bestue-Cardiel M, Natera-de Benito D. Estado actual de los síndromes miasténicos congénitos. *Rev Neurol*. 2017;65(4):161-76.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251-67.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):347-61.
- Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(4):289-311.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77-93.
- Cai A, Kong X. Development of CRISPR-Mediated Systems in the Study of Duchenne Muscular Dystrophy. *Hum Gene Ther Methods*. 2019;30(3):71-80.
- Carrera-García L, Natera-de Benito D, Dieterich K, de la Banda MGG, Feltes A, Inarejos E et al. CHRNG-related nonlethal multiple pterygium syndrome: Muscle imaging pattern and clinical, histopathological, and molecular genetic findings. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):915-26.
- Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1767-84.
- Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb SA, Maggi L, Gowda V et al. Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology*. 2015;84(1):28-35.
- Delalande O, Molza AE, Dos Santos Morais R, Chéron A, Pollet É, Raguenes-Nicol C et al. Dystrophin's central domain forms a complex filament that becomes disorganized by in-frame deletions. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6637-46.
- Filaretto A, Maguire-Nguyen K, Gan Q, Aldanondo G, Machado L, Chamberlain JS, Rando TA. Monitoring disease activity noninvasively in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(30):7741-6.
- Gonorazky HD, Bönnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:549-64.
- Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabeza García P et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Neurologia*. 2019;S0213-4853(19)30019-2.
- Halbert CL, Allen JM, Chamberlain JS. AAV6 Vector Production and Purification for Muscle Gene Therapy. *Methods Mol Biol*. 2018;1687:257-66.
- Heatwole CR, Statland JM, Logigian EL. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle Nerve*. 2013;47(5):632-48.
- Ho PP, Lahey LJ, Mourkioti F, Kraft PE, Filaretto A, Brandt M et al. Engineered DNA plasmid reduces immunity to dystrophin while improving muscle force in a model of gene therapy of Duchenne dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(39):E9182-E9191.
- Jerath NU, Shy ME. Hereditary motor and sensory neuropathies: Understanding molecular pathogenesis could lead to future treatment strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(4):667-78.
- Johnsen T. Familial periodic paralysis with hypokalaemia. Experimental and clinical investigations. *Dan Med Bull*. 1981;28(1):1-27.

- Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics*. 2007;4(2):216-24.
- Khan N, Eliopoulos H, Han L, Kinane TB, Lowes LP, Mendell JR et al. Eteplirsen Treatment Attenuates Respiratory Decline in Ambulatory and Non-Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(2):213-25.
- Korinthenberg R. A new era in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61:292-7.
- Landfeldt E, Sejersen T, Tulinius M. A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Acta Paediatr*. 2019;108(2):224-30.
- Le Guiner C, Servais L, Montus M, Larcher T, Frayssé B, Moullec S et al. Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2017;8:16105.
- Li D, Mastaglia FL, Fletcher S, Wilton SD. Precision Medicine through Antisense Oligonucleotide-Mediated Exon Skipping. *Trends Pharmacol Sci*. 2018;39(11):982-94.
- Lim KRQ, Yoon C, Yokota T. Applications of CRISPR/Cas9 for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pers Med*. 2018;8(4):38.
- Matthews E, Fialho D, Tan SV, Venance SL, Cannon SC, Sternberg D et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*. 2010;133(Pt 1):9-22.
- McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1489-98.
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2018; 391(10119):451-61.
- Natera-de Benito D, Töpf A, Vilchez JJ, González-Quereda L, Domínguez-Carral J, Díaz-Manera J et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(12):1087-98.
- Noritz G, Naprawa J, Apkon SD, Kinnett K, Racca F, Vroom E et al. Primary Care and Emergency Department Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142(Suppl 2):S90-S98.
- Pechmann A, Kirschner J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics*. 2017;48(4):273-81.
- Raja Rayan DL, Hanna MG. Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(5):466-76.
- Sansone V, Meola G, Links TP, Panzeri M, Rose MR. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005045.
- Schorling DC, Kirschner J, Bönnemann CG. Congenital Muscular Dystrophies and Myopathies: An Overview and Update. *Neuropediatrics*. 2017;48(4):247-61.
- Tyler FH, Stephens FE, Gunn FD, Perkoff GT. Studies in disorders of muscle. VII. Clinical manifestations and inheritance of a type of periodic paralysis without hypopotassemia. *J Clin Invest*. 1951;30(5):492-502.
- Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):696-703.
- Verhaart IEC, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):373-86.
- Vita G, Vita GL, Musumeci O, Rodolico C, Messina S. Genetic neuromuscular disorders: living the era of a therapeutic revolution. Part 2: diseases of motor neuron and skeletal muscle. *Neurol Sci*. 2019;40(4):671-81.
- Watanabe N, Nagata T, Satou Y, Masuda S, Saito T, Kitagawa H et al. NS-065/NCNP-01: An Antisense Oligonucleotide for Potential Treatment of Exon 53 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;13:442-9.

