

El trastorno neuromuscular, un reto diagnóstico

Autor: | Dra. Erika J. Muñoz Saavedra ¹

Recibido para publicación: 19 de enero 2018

Aceptado para publicación: 10 de febrero 2018

Resumen

Los trastornos neuromusculares (TNM) son una causa frecuente de morbilidad pediátrica. Muchos de estos trastornos, generan a largo plazo una discapacidad progresiva en el niño/a, por lo cual, el diagnóstico oportuno es elemental. Como es común con otras afecciones médicas, el punto de partida del proceso diagnóstico es una detallada historia clínica y un examen físico completo. Este abordaje, esencialmente clínico, permite establecer un diagnóstico sindromático inicial y posteriormente orientarnos hacia cuadros específicos que nos permitan dirigir la solicitud de los estudios complementarios. El laboratorio neuromuscular comprende una serie de exámenes que complementan la identificación de estos cuadros y nos permiten el planteamiento de un diagnóstico diferencial entre fenotipos muy similares. Los objetivos de la investigación diagnóstica son los de ofrecer un consejo genético, definir un pronóstico futuro y establecer un plan de tratamiento actualizado, orientado a mantener la funcionalidad, prevenir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de cada paciente.

Este artículo tiene como finalidad, brindar herramientas de abordaje diagnóstico pediátrico, del niño/a que se presenta a la consulta médica, con síntomas sugestivos de un trastorno neuromuscular.

Palabras clave: Trastorno neuromuscular, población pediátrica, etiologías

Abstract

Neuromuscular disorders (NMS) are a common cause of pediatric morbidity. Many of these disorders, in the long term, create a progressive disability in the child, so that timely diagnosis is essential. As is common with other medical conditions, the starting point of the diagnostic process is a complete and detailed medical history and physical examination. This approach, mainly clinical, makes it possible to establish an initial syndromic diagnosis and then to orient ourselves to specific charts and direct the request for complementary studies. The neuromuscular laboratory includes a series of tests that complement the identification of these charts and allow us to approach a differential diagnosis between common phenotypes. The objectives of the diagnostic investigation are to offer genetic counseling, to define a future prognosis and to establish an updated treatment plan, aimed at maintaining the functionality, preventing complications and improving the quality of life of each patient. This article aims to provide tools for a pediatric diagnostic approach of the child who presents to the medical consultation, with symptoms suggestive of a neuromuscular disorder.

Key words: Neuromuscular disorder, pediatric population, etiologies

Conflicto de Interés: No existe ningún conflicto de interés.

¹ Neurología Infantil.Centro CLAMP Neurodiagnóstico y Rehabilitación Infantil. David, Chiriquí.Correo electrónico: centroclamp@gmail.com

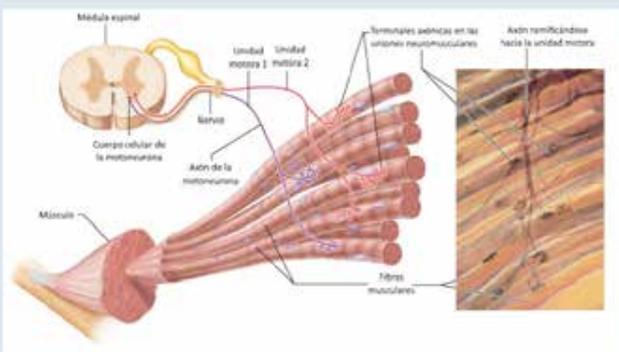
Introducción

Los trastornos neuromusculares afectan a individuos de todas las razas, con mayor incidencia en algunas poblaciones debido su alto grado de consanguinidad, en estos casos, vinculada a condiciones de carácter genético autosómico recesivo.

La estadística sobre la incidencia de estas enfermedades varía según las diferentes series. Las enfermedades más frecuentes, como por ejemplo, en la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), la incidencia estimada es de 1: 1:3500 recién nacidos vivos varones o de 1: 6000 nacidos vivos en la Atrofia Muscular Espinal (AME).¹

¿Qué son los Trastornos Neuromusculares?

Cuando hablamos de los trastornos neuromusculares, nos referimos a todas aquellas afecciones que de alguna forma, comprometen a la unidad motora. Recordemos que la unidad motora se encuentra conformada por los siguientes elementos: la motoneurona del asta anterior medular, el nervio periférico, la unión neuromuscular y el músculo (Figura 1).



Fuente: <http://b-log-ia20.blogspot.com/2016/04/sistema-muscular-ii-el-musculo-como.html>

Lo cual se traduce en que cualquiera de los componentes de la unidad motora, al estar comprometido puede afectar funcionalmente dicha unidad, dando lugar a más de 150 enfermedades neuromusculares. Los recientes avances realizados en el campo de la bioquímica, la biología y la genética molecular han servido para ampliar nuestro conocimiento en relación a las enfermedades neuromusculares, y a su vez desarrollar nuevos métodos diagnósticos, procedimientos terapéuticos y brindar una oportuna asesoría genética. La accesibilidad a estas novedosas pruebas, complementa la semiología clínica, y nos permite iniciar un proceso diagnóstico para ofrecer intervenciones dirigidas.²

I. Cómo se clasifican los Trastornos Neuromusculares?

De acuerdo al concepto topográfico de afectación, los TNM pueden clasificarse en:

1. Enfermedades de la motoneurona y del nervio (neuropatía)
2. Miopatías o enfermedades primarias del músculo sin alteraciones estructurales en el nervio periférico.
3. Trastornos de la unión neuromuscular

En el contexto etiológico, estas afecciones pueden clasificarse en dos grandes grupos (tabla 1):

1. Hereditarias
2. Adquiridas:
 - a) Inmunológica
 - b) Infecciosa (viral, bacteriana o parasitaria)
 - c) Tóxico-medicamentosa
 - d) Endocrino-metabólica

En base a la biología molecular, se ha logrado la tipificación de nuevos subtipos dentro de un mismo conjunto de síntomas, como es el caso de las miopatías hereditarias (tabla 2).³

Tabla 1 Clasificación de los TNM más frecuentes

Componente de la Unidad Motora	Etiología	Trastorno más frecuente
Motoneurona	Hereditarias-Adquiridas	Atrofia muscular espinal Poliomielitis Traumatismos medulares Tumores Siringomielias degenerativas Esclerosis lateral amiotrófica.
Nervio Periférico	Hereditarias-Adquiridas	Charcot Marie Tooth, Enfermedades neurodegenerativas Leucodistrofias Ataxia-telangiectasia Inflamatorias (SGB, polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria) Lesión del nervio frénico, tóxica-metabólicas (diabetes).
Unión neuromuscular	Hereditarias-Adquiridas	Síndromes miasténicos congénitos, intoxicaciones (botulismo, organofosforados), medicamentosas (aminoglicósidos, polimixina, etc.), miastenia gravis.
Musculo	Hereditarias-Adquiridas	Distrofias musculares, miopatías congénitas, miopatías metabólicas (glucogenosis, miopatías mitocondriales), trastornos de los canales iónicos, inflamatorios, tóxicos, endocrinos. ⁴

Tabla 2. Clasificación de las principales miopatías hereditarias

1. Distrofias		
1.1 Distrofinopatías	-Duchenne -Becker	
1.2 Distrofia de cinturas	-Autosómica dominante	
	-Autosómica recesiva	-Sarcogliconopatías -Calpainopatías -Disferniliopatías
1.3 Distrofia fascioescapulohumeral		
1.4 Distrofia oculofaríngea		
1.5 Distrofias congénitas	*Sin afectación del SNC	
	*Con afectación del SNC	
1.6 Otras distrofias	*Emery-Drayfuss	
	*Distales	
2. Miotonías		
2.1 Distrofia Miotónica de Steinert		
2.2 Miopatía miotónica proximal		
2.3 Miotonías no distróficas	*Parálisis periódica -Hipercaliémica/paramiotonía congénita -Normocaliémica -Hipocaliémica -Miotonía Congénita *Dominante Thomsen *Recesiva Becker *Condrodisplasia miotónica	
3. Congénitas		
3.1 Central Core/Hipertermia Maligna		
3.2 Dismadurativas		
3.3 Nermalínica		
4. Metabólicas		
4.1 Glucogenosis:Pompe, Mc Ardlé		
4.2 Miopatías Lipídicas		
4.3 Miopatías Mitocondriales ⁴		

II. Manifestaciones Clínicas

En forma general, los TNM habitualmente se manifiestan con los siguientes signos y síntomas: debilidad, hipotonía, atrofia o hipertrofia muscular, fatigabilidad, alteraciones de la sensibilidad o manifestaciones autonómicas.

Es de valor localizador establecer un patrón de distribución de la afectación. Así las alteraciones distales son usualmente propias de las polineuropatías (debilidad, amiotrofia y alteraciones sensitivas en “guante y calcetín”) y las proximales sin afectación sensitiva, son típicas de las miopatías.

1. Debilidad

El paciente puede presentar dificultad en la adquisición de la marcha, disminución de los movimientos espontáneos, torpeza en la marcha, imposibilidad de subir y/o bajar escaleras o caminar de puntillas y/o de talones.

Un signo característico es la dificultad para levantarse del piso en la maniobra de Gowers (figura 2).

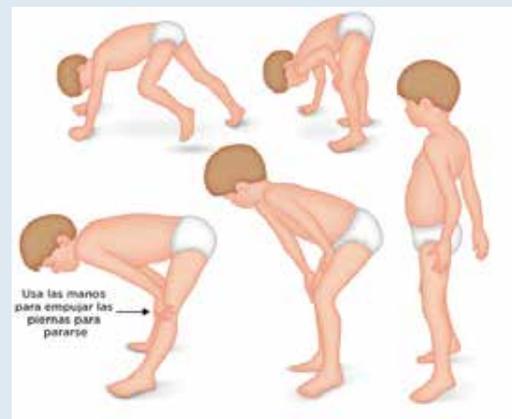


Fig. 2 Maniobra de Gowers

2. Hipotonía

No es específica de este tipo de trastornos y puede obedecer a trastornos del tejido conectivo o asociada a algunos síndromes genéticos.

3. Atrofia muscular o hipertrofia

La atrofia o pérdida de masa muscular es más frecuente que la hipertrofia. También puede presentarse un incremento de células grasas y colágeno más que un incremento real de las fibras musculares, conocido como pseudohipertrofia. La pseudohipertrofia puede ser local como en la Enfermedad de Duchenne (figura. 3) o generalizada como en las miotonías congénitas ⁵.

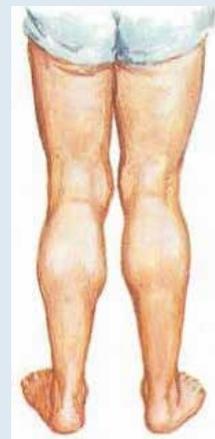


Fig. 3 Pseudohipertrofia gemelar.

4. Fatigabilidad

Pérdida de la fuerza progresivamente asociada a la actividad física. Es el síntoma más frecuente en la Miastenia Gravis.

5. Alteraciones de la sensibilidad

Se refiere a la disminución (hipostesia) o incremento (parestias si son espontáneas, disestesias o hiperestesias si son inducidas por el tacto).

6. Otras manifestaciones

Se pueden asociar otras alteraciones a nivel del sistema nervioso autónomo (retención urinaria, estreñimiento, diarrea, síncope ortostáticos, disregulación térmica), calambres musculares, mialgias, fasciculaciones, temblor, escoliosis y otras alteraciones ortopédicas.

III. Cómo abordamos un Trastorno Neuromuscular?

Los trastornos neuromusculares se presentan clínicamente como una variedad de síntomas, muchas veces dependientes de la edad del niño. Para facilitar el abordaje de éstos, desarrollaremos los aspectos clínicos de los TNM, en el contexto del grupo etario, en el cual suelen presentarse.⁶

Recién Nacido y Lactante

Los trastornos neuromusculares del recién nacido (RN) y el lactante se manifiestan homogéneamente con hipotonía y debilidad, independientemente de la causa subyacente. 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 originarse por un daño a nivel central (hipotonía no paralítica) o periférico (hipotonía paralítica). La hipotonía en estas etapas de la vida suele tener un origen central en más del 75% de los casos.

La historia clínica, la exploración, las determinaciones bioquímicas, las neuroimágenes y los estudios genéticos (cariotipo convencional y de alta resolución, estudios moleculares por FISH, CGH, MPA, etc.) deben estar orientados a encontrar las posibles causantes de un Síndrome Hipotónico de origen central. Entre las etiologías donde el compromiso se localiza a nivel central se encuentran: la sepsis, las alteraciones metabólicas, la encefalopatía hipóxico-isquémica, el síndrome de Down, la trisomía 18 o síndrome de Edwards, el síndrome de Prader Willi, entre otros. Luego de descartadas las posibilidades más frecuentes, quizás debamos buscar el origen de la hipotonía asociado a un trastorno neuromuscular primario. Entre éstos TNM, destacan⁷

Tabla 3. Presentaciones clínicas de trastorno neuromusculares.

Afectación de la motoneurona del asta anterior medular Atrofia muscular infantil tipo 1 Mielopatía traumática Mielopatía Hipóxico-isquémica
Neuropatías Congénitas Sensitivo-motoras Neuropatía hipomielinizante Neuropatía hipomielinizante congénita -Enfermedad de Charcot Marie Tooth -Enfermedad de Dejerine Sottas
Alteración de la Unión Neuromuscular Miastenia adquirida neonatal transitoria Síndrome miasténicos congénitos Toxicidad por magnesio
Miopatías Congénitas Miopatía nemalínica Enfermedad de núcleos centrales Miopatía miotubular
Distrofias musculares Distrofia muscular congénita Distrofia facioescapulohumeral infantil precoz Distrofia miotónica congénita
Enfermedades metabólicas multisistémicas Glucogenosis Déficit sistémico primario de carnitina Enfermedades peroxisomales ⁶

La historia obstétrica y perinatal son esenciales, ofreciéndonos información para sospechar en una enfermedad neuromuscular.

¿Qué detalles de la historia clínica, obstétrica y perinatal de los niños/as afectados, son indicadores de una enfermedad neuromuscular?

1. Los antecedentes de polihidramnios (consecuencia de un trastorno en la deglución fetal)
2. Aquinesia fetal (disminución de movimientos intraútero)
3. Las distocias de presentación.
4. Los neonatos con trastornos neuromusculares congénitos tienen mayor riesgo de sufrir depresión perinatal y trauma obstétrico.

También se debe investigar la historia familiar, ya que la mayoría de estas condiciones son heredadas por transmisión genética recesiva o dominante. El examen físico general puede proporcionar algunos signos que nos ayudarán a realizar el diagnóstico de un trastorno neuromuscular :

1. Palidez cutánea, petequias, o evidencias traumáticas en el caso de una mielopatía traumática.
2. Anomalías en el patrón y la frecuencia respiratoria, o alteración de los movimientos diafragmáticos (miopatías congénitas).
3. Presencia de miocardiopatía (deficiencia sistémica primaria de carnitina, trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos).

4. Presencia de organomegalias (deficiencia de maltasa ácida).
5. Presencia de contracturas o laxitud de caderas u otras articulaciones (Síndrome de Ehlers Danlos) ⁸.

En la valoración del tono muscular del recién nacido, hay que tener en cuenta la edad gestacional, ya que el recién nacido pretérmino mostrará signos de "hipotonía" respecto al recién nacido de término. 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 muscular. La presencia de reflejos arcaicos disminuidos, atrofia muscular, llanto débil o una succión deficiente, debilidad muscular acentuada y unos reflejos miotáticos disminuidos o ausentes apoyan el diagnóstico de un síndrome hipotónico de origen periférico.

La búsqueda de signos que nos orienten hacia un trastorno específico, como por ejemplo, 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 linguales, es característico de una atrofia muscular espinal (AME) tipo I, y la presencia de alteraciones sensitivas en un recién nacido con hipotonía puede indicar una neuropatía sensitiva hereditaria (disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day) ⁹.

Por otro lado, se debe recordar que algunos procesos habitualmente considerados causantes de hipotonía de origen periférico, como la DM congénita 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 periférica.

El diagnóstico de las enfermedades neuromusculares en este grupo etario, se complementa con la valoración de las enzimas musculares, el estudio neurofisiológico y el examen histopatológico muscular ¹⁰.

La creatincinasa (CK) puede encontrarse dentro de los parámetros normales o estar ligeramente aumentada en condiciones como, la Atrofia Muscular Espinal tipo I, en la Distrofia Miotónica y en las Miopatías Congénitas. Cuando encontramos cifras elevadas de CK (en cientos o miles de unidades), es muy probable que estemos ante una Distrofia Muscular Congénita (DMC).

Dentro de este grupo, la alteración de la unión de la laminita α -2 (merosina) al complejo distroglucano ocasiona la forma de DMC clásica no sindrómica. Mientras que 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 patogenia de diferentes formas de DMC.

Por otro lado, las distrofinopatías pueden cursar con cifras elevadas de CK en el período neonatal pero generalmente los síntomas se desarrollan hasta los primeros años de vida.

Una sospecha de una Distrofia Miotónica Congénita en los primeros meses de vida nos obliga a buscar el fenómeno miotónico clínico (figura.4 B) y electromiográfico (figura.4 A), en los padres. Hay que recordar que en las formas congénitas de distrofia miotónica, la madre suele ser en más del 90% de los casos, la transmisora. Se puede determinar la expansión del triplete CTG en el extremo 3' del cromosoma 19 (locus 19q 13.3), que es superior a 1200 repeticiones.

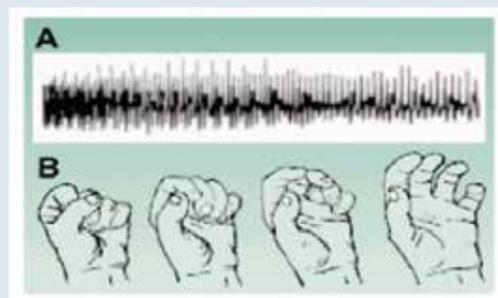


Fig. 4 Fenómeno miotónico clínico.

Si tenemos sospecha clínica de una AME tipo I (hipotonía de predominio proximal, fasciculaciones linguales, arreflexia de reflejos miotáticos), el estudio neurofisiológico pone en evidencia signos de denervación de las fibras musculares (patrón neurógeno). El estudio de deleciones de los exones 7 y 8 del gen SMN 1 (gen de la supervivencia de la motoneurona), nos confirmará el diagnóstico de AME tipo I en el 95% de los casos.

Si nuestra impresión diagnóstica es una miopatía congénita es indicativo solicitar un examen histopatológico de biopsia muscular.

El 20% de los hijos de madres con Miastenia Gravis, pueden desarrollar Miastenia Neonatal Transitoria en las primeras 48h de vida, caracterizada por diplegia facial y signos de debilidad pseudobulbar.

La mejoría clínica del paciente luego de la administración de anticolinesterásicos (neostigmina o edrofonio) es una prueba terapéutica y diagnóstica, así como la respuesta decreciente tras la estimulación repetitiva del nervio periférico. La hipermagnesemia, los valores tóxicos de aminoglucósidos o el botulismo (*Clostridium botulinum*) pueden producir un bloqueo presináptico de la unión neuromuscular, ocasionando hipotonía e hipomotilidad.

Los síndromes miasténicos congénitos se producen por alteraciones genéticas de las estructuras presinápticas o postsinápticas de la unión neuromuscular. Clínicamente, suelen presentar ptosis y oftalmoplegia. Su diagnóstico se realiza por el análisis bioquímico y molecular, en centros especializados.

Los trastornos del nervio periférico son raros en el RN y en el lactante, sin embargo, se debe considerar su búsqueda siempre que se presente hipotonía acompañada con arreflexia. La neuropatía puede formar parte de un proceso multisistémico o como una entidad aislada. En el período neonatal se reconocen dos formas clínicas:

- a) Síndrome de Dejerine-Sottas
- b) Neuropatía hipomielinizante congénita.

Ambas entidades, pueden seguir un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Mediante el estudio de neuroconducción se puede demostrar, un descenso significativo de las velocidades de conducción de los nervios periféricos (< 6-10 m/s). En estos pacientes se han descrito diferentes mutaciones que afectan las proteínas de la mielina periférica (PMP22, P0, EGR). Existe una gran heterogeneidad genética, de forma que una misma mutación puede producir diferentes cuadros clínicos y el mismo proceso puede originarse por diferentes mutaciones.

En el niño con afectación multisistémica, 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 específicas. Se puede determinar el lactato y el piruvato en sangre y en líquido cefalorraquídeo, si estamos pensando en una citopatía mitocondrial, por ejemplo. La determinación del amonio sérico, una gasometría y niveles de ácido úrico son de ayuda por sospecha de las aminoacidopatías y acidemias orgánicas. Los niveles de colesterol y 7- dehidrocolesterol, en el caso de un probable Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Otros estudios específicos como la transferrina deficiente en hidratos de carbono en los trastornos de la glucosilación de proteínas, el dosaje de ácidos grasos de cadena muy larga y el ácido fitánico en los trastornos de la β -oxidación y en las enfermedades peroxisomales, o un frotis de sangre periférica con interés en la visualización de depósitos linfocitarios en las enfermedades lisosomales.

Escolar y el adolescente

Los trastornos neuromusculares del escolar y el adolescente, se manifiestan de forma muy diferente al RN y el lactante. Puede presentarse como un retraso en el desarrollo motor, como una alteración de la marcha, con caídas frecuentes o torpeza motora, dificultad para subir o bajar escaleras, intolerancia al ejercicio, dolores o calambres musculares, o incluso pérdida de la marcha de forma aguda o subaguda¹¹.

En ocasiones resulta ser un hallazgo casual al realizar una determinación de la CK en un paciente en fase presintomática, e incluso al paciente puede diagnosticarse erróneamente una "enfermedad hepática" por una elevación de las transaminasas 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, lo primero es valorar el tiempo de instauración, si es agudo, subagudo o crónico. A excepción de las miopatías y las neuropatías inflamatorias y tóxico-metabólicas, la mayoría de los procesos son de evolución crónica, y de causa 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), la AME tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander, forma leve de la atrofia espinal), formas recesivas 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)¹².

La pérdida de fuerza puede ser generalizada (miastenia gravis, parálisis periódica) o seguir un patrón de distribución. Por lo 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. La debilidad de cintura escapular con afectación facial es típica de la DFEH, y en la DMED¹³ nos encontraremos con afectación proximal de las extremidades superiores y distal de las extremidades inferiores. Las distrofias que cursan con afectación distal u oculofaríngea tienen su inicio al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta. La elevación de la CK es una pista sugestiva de un proceso miopático. Pero hay que tener en cuenta que también puede estar aumentada de forma leve a moderada en las atrofas espinales de larga evolución (AME tipo II y sobre todo en la AME tipo III), en la DM o la enfermedad de Pompe Juvenil. Es característico encontrar, la CK elevada de 10-50 veces los valores normales en las distrofias musculares (DMD, formas graves de DMB) y sarcogluconopatías (DC2C-F). También en algunos fenotipos de distrofinopatía, como la miocardiopatía dilatada, el síndrome de intolerancia al ejercicio con mioglobinuria, la miopatía de los cuádriceps, la hiperCKemia con acantocitosis o las portadoras asintomáticas pueden también cursar con cifras elevadas de CK.

Luego de realizada la historia clínica, el examen físico y la cuantificación de la CK, todo paciente con debilidad muscular requiere de un estudio neurofisiológico: Velocidades de conducción nerviosa (VCN) y electromiografía (EMG).

El estudio neurofisiológico nos orienta, a ubicar el nivel de afección, si estamos ante un proceso muscular (patrón miopático) o ante una atrofia espinal (patrón neuropático). A través de este estudio demostramos la presencia de miotonía (DM, miotonía congénita de Thomsen o de Becker) o la presencia de un fenómeno de agotamiento tras la estimulación repetitiva, característico de un síndrome miasténico. El EMG valorará la integridad del nervio periférico y las velocidades de conducción nerviosa, nos confirmarán la posibilidad de un proceso neuropático, ya sea por alteración de la mielinización y/o por daño axonal.

Si los datos sugieren un compromiso muscular, por su prevalencia se debe buscar una distrofinopatía. Antes de realizar una biopsia muscular, molecularmente se puede estudiar el gen afectado, ubicado en el locus Xp.21, y demostrar deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales. Los fenotipos más graves se asocian con deleciones de los dominios cisteína y C terminal 34.

Hay que recordar que sólo se encontrará una alteración genética diagnóstica en el 60-70% de los pacientes afectados de una distrofinopatía. La biopsia muscular con un examen histopatológico convencional sólo nos aportará información de un patrón distrófico de necrosis-regeneración común a todas las distrofias musculares. Técnicas más especializadas de inmunohistoquímica combinadas con Western blot pueden establecer el diagnóstico definitivo en los casos de distrofinopatías, distrofia muscular de cinturas (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 sarcogluconos. La presencia de debilidad muscular asociada a intolerancia, fatigabilidad muscular post-ejercicio, y afectación ocular (ptosís 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 solicitar la 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 miopatía mitocondrial. La biopsia muscular puede mostrar alteraciones oxidativas, fibras "rojo-rasgadas" o alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias. Para corroborar definitivamente este diagnóstico será necesario practicar estudios moleculares apropiados en músculo y/o en sangre periférica, tanto del ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial como del ADN nuclear 14. En un niño/a que presenta mialgias, calambres musculares, fatigabilidad muscular excesiva o emisión de orina oscura post-ejercicio, debemos sospechar una miopatía metabólica y solicitar una curva de lactato y amonio post-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 deaminasa.

Actualmente se conocen más de 40 genes causantes de las diferentes formas de neuropatía 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) y formas más graves de transmisión recesiva (CMT4), formas axonales (CMT 2) dominantes y recesivas, así como formas sensitivas y autosómicas (NHTA) de transmisión dominante o recesiva.

Con los hallazgos del EMG y el tipo de herencia, se han desarrollado protocolos para investigar molecularmente este tipo de neuropatías.

El diagnóstico acertado de las enfermedades neuromusculares de evolución crónica repercute en el pronóstico y la consejería genética oportuna del paciente, pero establecer un diagnóstico certero en un niño con síntomas neuromusculares de aparición aguda o subaguda tendrá además repercusiones terapéuticas, pues son procesos que se benefician de tratamientos específicos.

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 auto limitado, 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 mioglobinuria. 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) ¹⁵.

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 o Síndrome de Guillain-Barré (SGB) ¹⁶. En estos casos, es importante la sospecha clínica, porque en ocasiones los síntomas iniciales son inespecíficos y se pueden confundir con síntomas ocasionados por procesos intercurrentes. Por otro lado, la elevación de la albúmina en el LCR y los hallazgos típicos neurofisiológicos demoran en aparecer hasta 7 o 10 días después del inicio del cuadro clínico.

Como hemos visto, existen una amplia gama de diagnósticos a tener presente en el abordaje del niño/a clínica neuromuscular. Investigar y tratar las repercusiones musculoesqueléticas, no es el único propósito. Se deben estudiar y tratar las afectaciones de otros sistemas (cardiovascular, respiratorio o del SNC). Si bien no es el objetivo de este artículo, es importante mencionar que para preservar la calidad de vida de estos niños/as, hay que

enfocarse en la prevención de las complicaciones asociadas a su condición: intercurrentes respiratorias, desnutrición, deformidades esqueléticas torácicas y de columna, etc.

Conclusión

El discernimiento de los síntomas y signos más frecuentemente encontrados en la población pediátrica con TNM, es el punto inicial para llegar un diagnóstico precoz que nos permita iniciar el tratamiento más conveniente de este grupo de condiciones.

La complejidad progresiva de los TNM, representa un reto para el pediatra más experimentado. Sin embargo superar este desafío es fundamental para optimizar una oportuna derivación del paciente con TNM, a centros hospitalarios de diagnóstico y tratamiento que cuenten con equipos multidisciplinarios para la realización de exámenes de laboratorio, neuroimágenes, biopsias musculares, estudios electrofisiológicos y genéticos. Nuestra meta es planificar un tratamiento oportuno, dirigido a prevenir las eventuales complicaciones y asegurar un consejo genético a las familias de estos niños/as.

Referencias

1. Avaria MA, Kleinstuber K, Castiglioni C. Enfermedades Neuromusculares en el recién nacido en Menéndez P, Hernández M., Pinto F. Neurología Perinatal, Editorial Medigraphia 2002, Capítulo 21, p. 274-305.
2. Goebel HH. Advances in Understanding Hereditary Neuromuscular Diseases. Saunders 2002;9(2):79-170.
3. Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares. Sociedad Española de Neurología. Algoritmos diagnósticos en las miopatías hereditarias. Disponible en: http://www.sen.es/pdf/neuromuscular/miopatias_hereditarias.pdf.
4. Martínez Carrasco C, Villa Asensi JR, Luna Paredes MC et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. An Pediatr (Barc). 2014; 81(4):258.e1-258.e17.
5. Escudero Bergua, M y colaboradores. Enfermedades Neuromusculares. Aspectos Generales. Manual de Neurología Infantil. 1ª Edición Madrid, España. Publimed; 2008. p. 696-703.
6. Lorenzo G. Neurología: Trastornos Neuromusculares. An Pediatr Contin. 2007; 5(5):245-52.
7. Sarnat HB. Trastornos neuromusculares. Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2053-80.

8. Volpe JJ. Neurological examination: normal and abnormal features. In: Neurology of the newborn. 3rd ed. Saunders / Elsevier. Philadelphia 2008. P.121.
9. Papazian O, Alfonso I. Evaluation of the hypotonic newborn. *Int Pediatr*. 1996;11:161-72.
10. Dubowitz V. Diagnosis and classification of the neuromuscular disorders. In: Dubowitz V, ed. *Muscle Disorders in Childhood*. 2nd ed. WB Saunders. London 1995. p. 1-33.
11. Castiglioni C, Bevilacqua J, KLG A C. Enfermedades neuromusculares en el adolescente. síntomas y signos clínicos orientadores al diagnóstico. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015; 26(1):66-73.
12. American Academy of Pediatrics. Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2005; 116(6):1569-73.
13. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359(9307):687-95.
14. 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=pedirheu/5952&type=P&selectedTitle=96~119>
15. Greenberg SA, Walsh RJ. Molecular diagnosis of inheritable neuromuscular disorders. Part II: Application of genetic testing in neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 2005; 31(4):431-51.
16. Ryan MM. Guillain Barré syndrome in childhood. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(5-6):237-41.