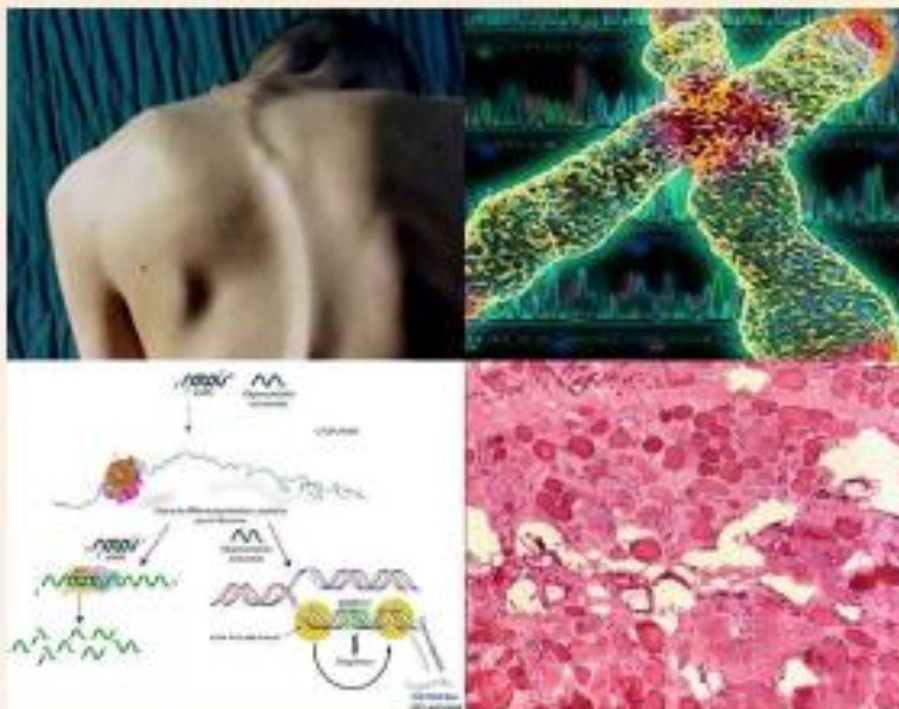


Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia (XI)



27 y 28 de Marzo de 2014
Salón de Actos. Planta 0 centro.
Hospital Universitario Ramón y Cajal

LACTANTE CON DEBILIDAD MUSCULAR AGUDA

Marcos Madruga Garrido
Sección Neurología Pediátrica
H. U. Virgen del Rocío
Sevilla

DEFINICIONES

- Lactante:
 - Menor: 1-12 meses
 - Mayor: 12-24 meses
- Debilidad muscular aguda
 - Debilidad focal o generalizada
 - Simétrica o asimétrica
 - Presentación en horas o hasta 5 días de curso progresivo.
- Hipotonía ≠ debilidad
- URGENCIA, sobre todo si afecta orofaringe/respiración iiii

CASOS CLÍNICOS

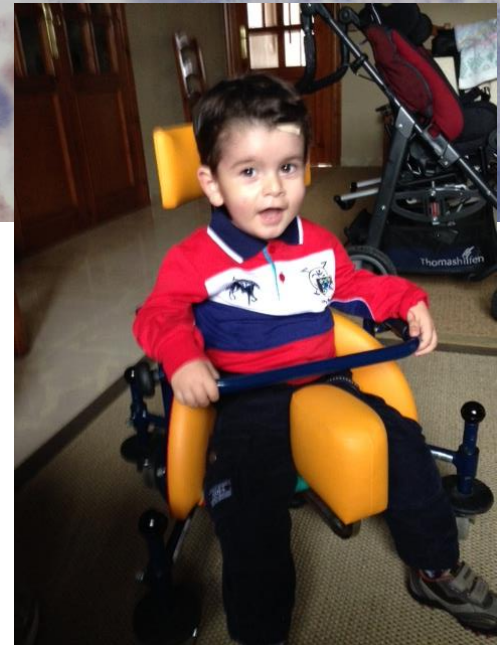
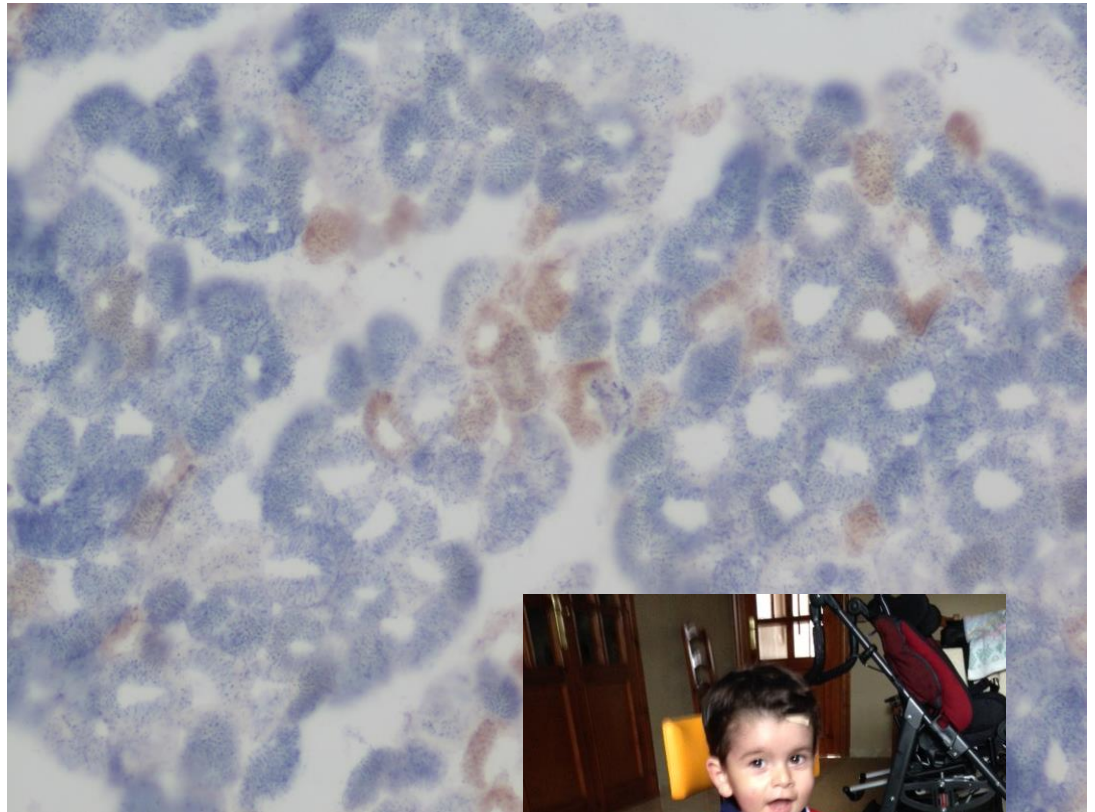
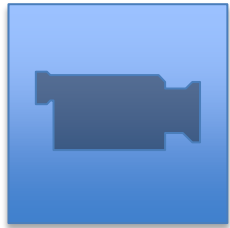
Caso 1

- Varón de 23 meses remitido por cuadro de fiebre , alteración del nivel de conciencia. RM cerebral normal
- Tras 2 semanas: dolor abdominal y debilidad ascendente + arreflexia. Retención urinaria.
- ENG compatible con Guillain-Barré. LCR: 70 cel (60%linf), proteínas ↑, glucosa normal
- Gammaglobulina



Caso 2

- Varón de 17 meses con Debilidad de inicio subagudo (días) progresivo con afectación de musculatura respiratoria. Elevación de CK hasta 800 UI/L. EMG miopático
- Biopsia muscular. 90% de COX negativas
- Déficit de complejos cadena respiratoria
- Depleción DNA mt. Mutaciones en heterocigosis del gen *TK2* (ADN n)



Caso 3

- Lactante de 21 meses
- Fiebre + gingivoestomatitis
- En las siguientes 24 h debilidad asimétrica con arreflexia. Progresión a somnolencia fluctuante. Mejora con corticoides. EEG enlentecimiento

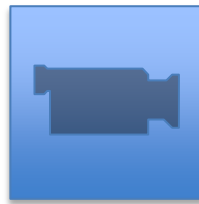


Caso 4

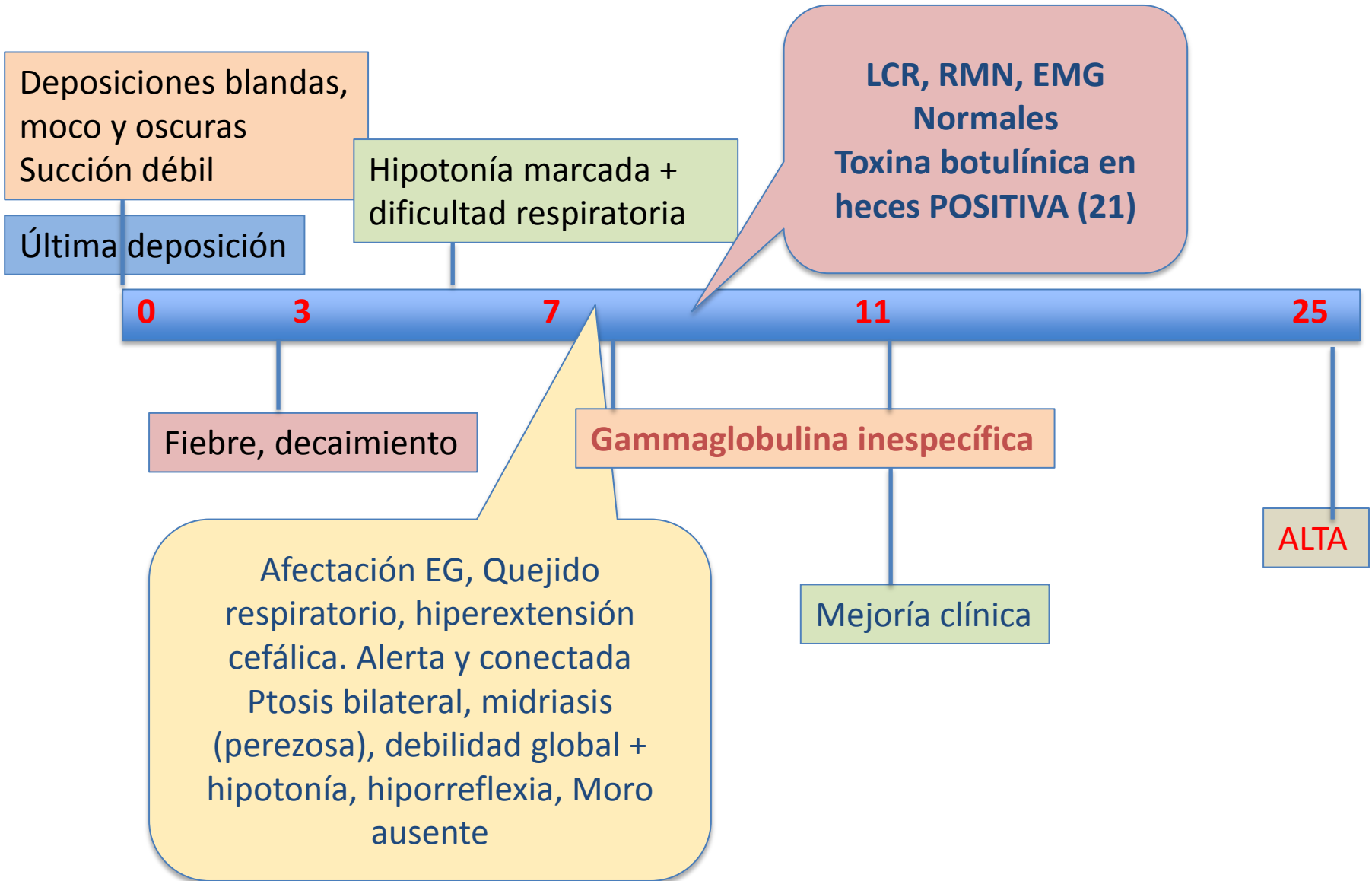
- Lactante de 10 meses con cuadro de 24-48h de dificultad para gatear, ponerse de pie y coger objetos. Asocia en las siguientes 24 dificultad para tragar
- Exantema súbito 5 semanas antes
- ENG compatible con Guillain Barré
- LCR: elevación de proteínas
- Gammaglobulina
- Recuperación completa.

Caso 5

- Niña de 23 meses con cuadro de fiebre en contexto catarral
- Cuadro de 48h, fluctuante de exotropia ojo izquierdo + debilidad global.



Caso 6



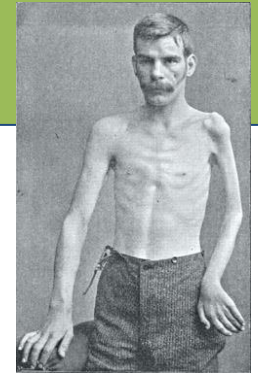
APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL LACTANTE CON DEBILIDAD MUSCULAR AGUDA

- Localización:
 - Proximal /distal
 - Generalizada/ focal
 - Pares craneales, musculatura respiratoria
- Reflejos osteotendinosos
- Fluctuaciones
- Síntomas asociados
 - Cognitivos
 - Convulsiones
 - Pupilares/m. extraocular
 - Sensitivos
 - Digestivos (estreñimiento)
 - Relación con ejercicio/estrés (fiebre)

Diagnóstico topográfico

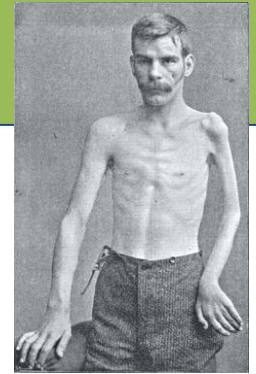
- Origen central
- Origen periférico
 - Asta anterior (**poliomielitis**, AME I)
 - Nervio periférico (Guillain-Barré, hipomielización congénita)
 - Unión neuromuscular (sd miasténicos, **botulismo**, **intoxicación organofosforados**)
 - Músculo (miositis, metabólicas, pseudometabólicas, miopatía de paciente crítico, inflamatorias, tóxicas-esteroides & otras)
- Origen mixto
 - Médula (inflamatorias, vasculares, tumorales, traumáticas meninges)

ASTA ANTERIOR



- Poliomielitis
 - MUY INFRECUEnte. Países en vías de desarrollo
 - **Postvacunación**. Oral (virus vivos atenuados) $3/10^7$
 - Enfermedad menor (1-5 días postinfección): fiebre, mialgias, odinofagia, síntomas GI
 - Enfermedad mayor: 4-20 días (< 1 semana)
 - **Meningitis aséptica, fiebre**, cefalea, dolor y rigidez espinal
 - Debilidad: **focal**, > piernas, > proximal. **Arreflexia** (>24h), **atrofia** muscular (2-3ª semana)
 - Debilidad residual en 60-70%
 - Síntomas autonómicos
 - LCR: pleocitosis (linfocitos), elevación de proteínas
 - Neurofisiología: CMAP con baja amplitud, VCN normal, EMG con fibrilaciones focales

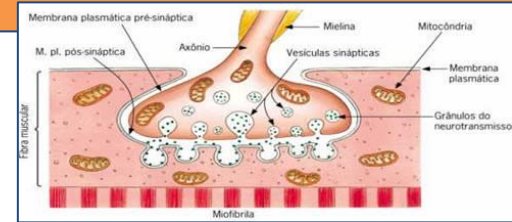
ASTA ANTERIOR



Formas de Poliomiелitis

- Asintomático 90-95 %
- Enfermedad menor 4-8 %
- Meningitis no paralítica aséptica 1-2 %
- **Poliomiелitis paralítica 1 %**
 - Polio espinal 79 %
 - Polio bulboespinal 19 %
 - Polio bulbar 2 %

UNIÓN NEUROMUSCULAR



- **BOTULISMO INFANTIL**

- Colonización intestinal de *Clostridium botulinum* + producción de **neurotoxinas** (A-G) que bloquean a nivel **presináptico** la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular.
 - Hipotonía leve y transitoria
 - Parálisis severa con compromiso respiratorio
- Incapacidad de la flora intestinal de **inhibir crecimiento** de las esporas ingeridas. (< 12 meses). Ausencia de flora microbiana competitiva.

CME REVIEW ARTICLE

Infant Botulism and Indications for Administration of Botulism Immune Globulin

Elysha Pifko, MD, Amanda Price, MD, and Sarah Sterner, MD, FAAP, FACEP

Pediatric Emergency Care 2014; 30 (2): 120-124

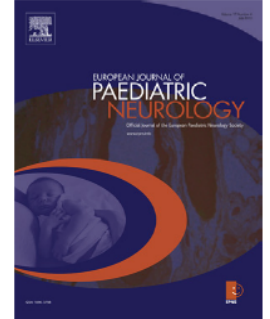
Clínica del botulismo infantil

- **Estreñimiento**
- Dificultades alimentación
- Debilidad **simétrica y descendente** + hipotonía
- **Hiporreflexia/arreflexia**
- Hipoxia/apnea
- Síntomas bulbares simétricos
 - **Ptosis**
 - Succión débil
 - **Pupilas fatigables**
 - Paresia facial
 - Reflejo nauseoso débil
 - Oftalmoplejia
- Máximos síntomas: 24h-7 días
- Ausencia de fiebre.



ELSEVIER

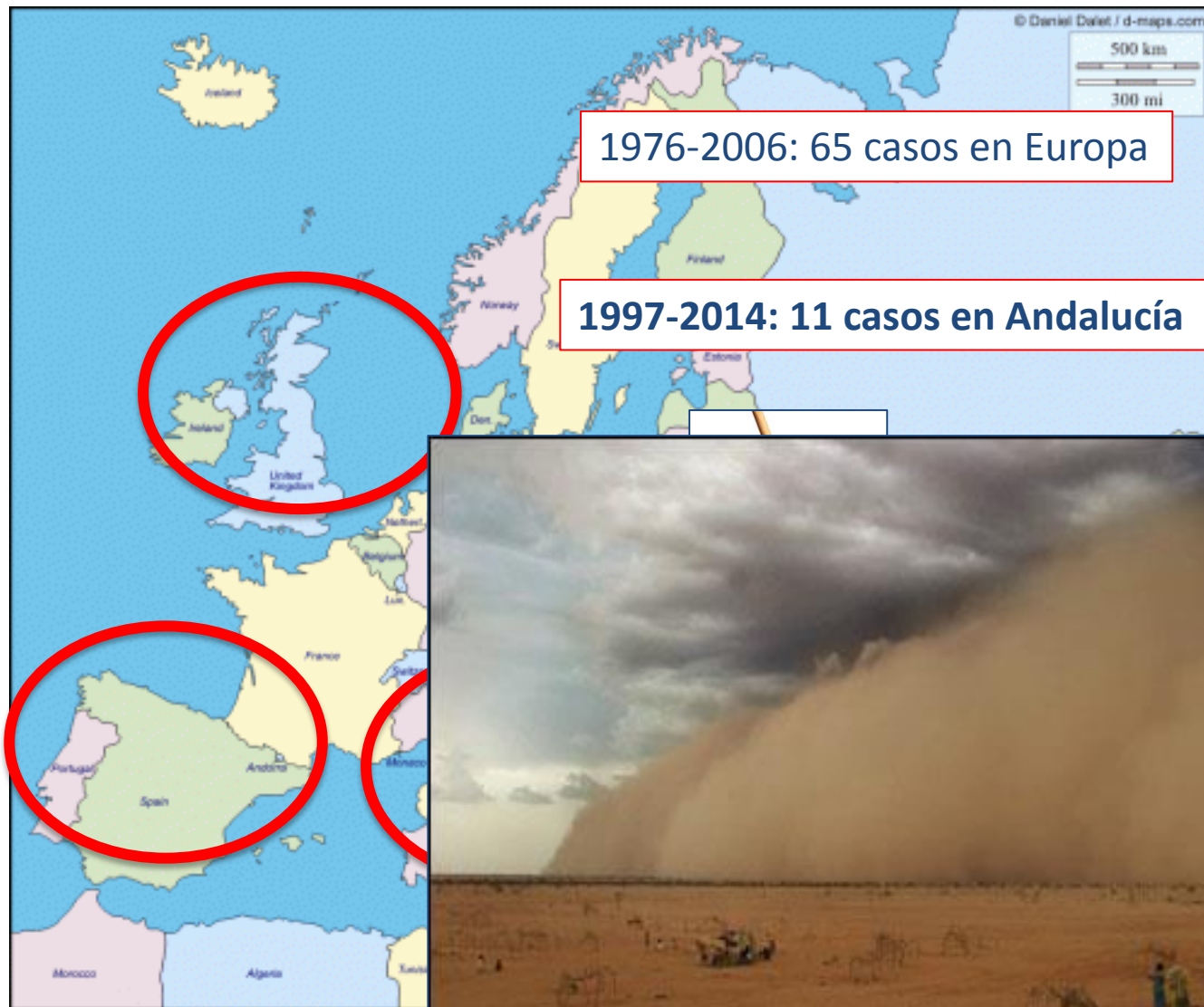
Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Original article

Infant botulism in Andalusia (Southern Spain)

Eduardo López-Laso^{a,b,*}, Inés Roncero-Sánchez-Cano^a,
Elena Arce-Portillo^c, Myriam Ley-Martos^d, Javier Aguirre-Rodríguez^e,
Adrián García-Ron^f, David Mora-Navarro^g, Mario Méndez-García^h,
Rafael Camino-León^a



Diagnóstico

- Análisis de **heces** (colección segura + envío rápido y refrigerado)
 - Análisis biológico de neutralización en ratón con
 - Antitoxina específica monovalente
 - Antitoxina antibotulínica polivalente
 - Análisis de muestras sospechosas (epidemiológicamente)
 - Cultivo de esporas
 - PCR para *C. botulinum*
- **Neurofisiología.** Facilitación post-tetánica (↑S y E)

Table 1 – Summary of patients characteristics.

Patient no.	Edad: 3 meses (1-8 meses)				5	6	7	8	9	10	11
Age in months/gender	1/m	2/m	1/f	2/m	1/f	8/f	8/m	1/f	5/m	7/m	2/f
Month/year at presentation	11/1997	03/2000	08/2007	09/2007	03/2008	03/2009	02/2010	05/2010	05/2010	08/2010	07/2011
Province/urban vs rural	Cádiz/ rural	Cádiz/ urban	Estreñimiento: síntomas más precoz					Córdoba/ urban	Córdoba/ urban	Córdoba/ urban	Seville/ rural
Honey exposure	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Constipation					+				+	+	+
Ptosis/opht	Ptosis palpebral > oftalmoparesia				+/+				+/–	+/+	+/+
Unreactive mydriasis	+	+							+	+	+
Nasogastric tube (poor feeding)/weak cry	+/+	+/+						/+	–/+	+/+	+/+
Flaccid paralysis/myotactic reflexes	+/+–	+/+–					+/–	+/+	+–/+	+/+–	+/+–
Somnolence (days)	+(1)	+(2)	+(18)	+(5)	+(5)	+(8)	+(60)	+(4)	–	+(11)	–
Intubation or ventilation (days)/non-invasive ventilation (days)	+(10)/–	+(11)						/–	–/–	+(4)/–	–
Electromyography	n	m	m, p								
Botulinum neurotoxin in stools/toxin type/CB in culture	+/B/+	+/B/–	+/B ^b /+	+/B ^b /ND	+/ND/ND	+/ND/ND	+/ND/ND	+/ND/ND	+/ND/ND	+/B ^b /+	+/ND/ND
Human botulinum antitoxin therapy (day of illness)	–	–	+(20)	+(9)	–	–	–	–	–	–	–
Improvement of hypotonia and feeding ^a (days)	25	20	29	20	12	60	Exitus ^c	12	10	14	15

Midriasis arreactiva

Dificultades deglución/llanto débil

Parálisis flácida /arreflexia

Ventilación mecánica (5-11): 10 días

Somnolencia: 0-60 días. 1 semana

Table 1 – Summary of patients characteristics.

Patient no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Age in months/gender	1/m	2/m	1/f	2/m	1/f	8/f	8/m	1/f	5/m	7/m	2/f
Month/year								05/2010	05/2010	08/2010	07/2011
Province/urban								Córdoba/urban	Córdoba/urban	Córdoba/urban	Seville/rural
Honey exposure	• 5							–	–	–	–
Constipation	• 2							+	+	+	+
Ptosis/ophtalmic	• 4							–/–	+/–	+/+	+/+
Unreactive to								+	+	+	+
Nasogastric tube (poor feeding)/weak cry	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	–/+	–/+	+/+	+/+
Flaccid paralysis/myotonic reflexes								+/+	+–/+	+/+–	+/+–
Somnolence (days)								+(4)	–	+(11)	–
Intubation or ventilation (days)/non-invasive ventilation (days)								–/–	–/–	+(4)/–	–
Electromyography	n	m	m.p	p	p	p	m	n	n	n	n
Botulinum neurotoxin in stools/toxin type/CB in	+										+/ND/ND
Human therapy (day of illness)										–	–
Improvement of hypotonia and feeding ^a (days)	25	20	29	20	12	60	Exitus ^c	12	10	14	15

ELECTROMIOGRAFÍA:

- 5 NORMAL
- 2 PATRÓN MIOPÁTICO INESPECÍFICO
- 4 DEFECTO PRESINÁPTICO EN ER.

NEUROTOXINA

- EN TODOS LOS PACIENTES
- TIPO B: 5
- TIPO A: 0

TRATAMIENTO CON ANTITOXINA BOTULÍNICA HUMANA: 2/11

MEJORÍA DE HIPOTONÍA Y ALIMENTACIÓN: 12-60 días (media de 21 días)

Tratamiento

- Inmunoglobulina botulínica humana (de donantes inmunizados).
 - Desde 2003: **BabyBIG** (Toxina A y B). En España desde 2007.
 - Ensayo clínico (1992-1997). Admón en los primeros tres días del ingreso y:
 - Acortó estancia media de 5,7 a 2.6 semanas
 - Acortó estancia en UCI en 3.2 semanas
 - Acortó duración de V. Mecánica en 2.6 semanas
 - Acortó alimentación iv o SNG en 6.4 semanas

Tratamiento

- Dosis única a 50 mg/kg en 1-2 horas
- Departamento de California de Salud Pública.
- Gestión a través del Ministerio de Sanidad como medicamento huérfano.
- Laboratorio como intermediario
- Cuestionario clínico y de gestión

UNIÓN NEUROMUSCULAR

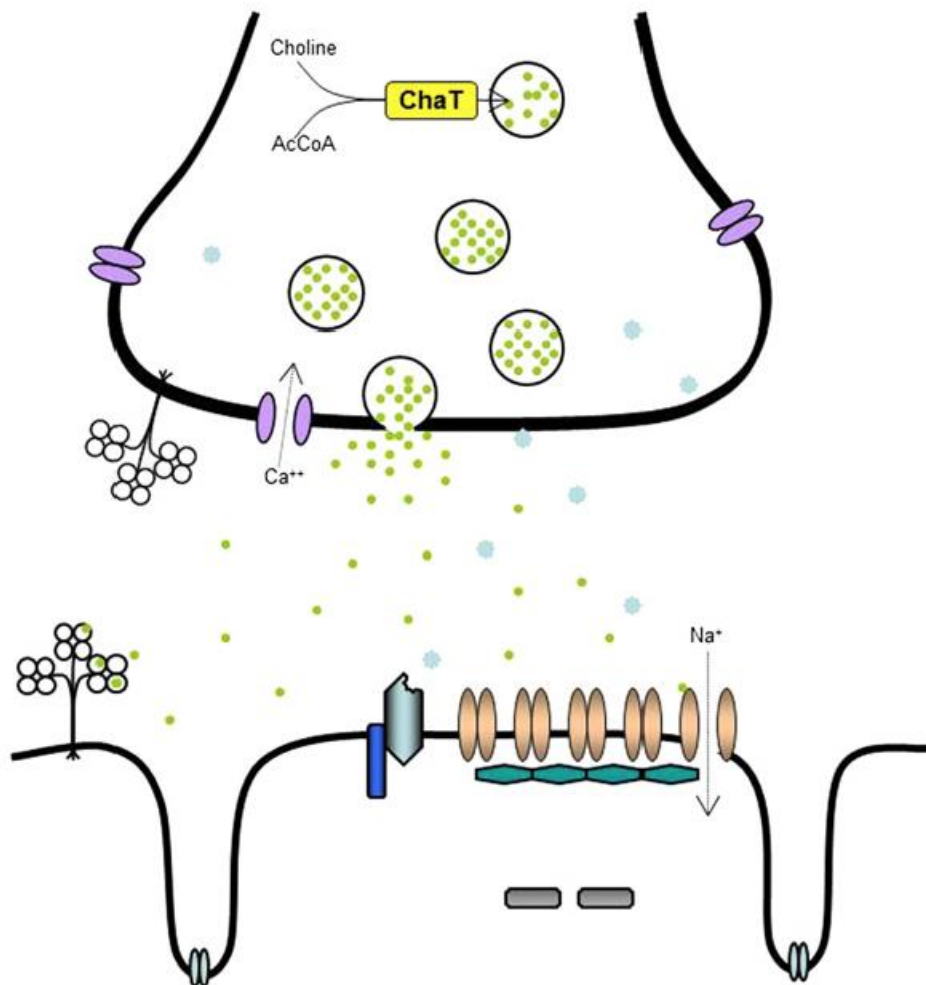
- **SÍNDROMES MIASTÉNICOS**

- Miastenia Gravis Neonatal
- Miastenia Gravis juvenil
- Síndromes miasténicos congénitos
 - Presinápticos
 - Sinápticos
 - Postsinápticos

Anticuerpos anti R Ach

CHAT, COLQ, LAMB2, CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE, CHRNG, RAPSN, DOK7, MUSK, AGRN, SCN4A, GFPT1, or PLEC1 genes

**Debilidad con
fluctuaciones**



Presynaptic



voltage-gated calcium channel



acetylcholine transferase



acetylcholine (ACh)

Synaptic



acetylcholinesterase (AChE)

Postsynaptic



agrin



acetylcholine receptor (AChR)



Musk



Dok-7



rapsyn



voltage-gated sodium channel



plectin

Síndrome miasténico congénito con crisis de apnea

- Gen *CHAT*
- Episodios súbitos de **dificultad respiratoria y debilidad bulbar** con apneas
- Duración días-semanas
- Pueden estar desencadenados por **fiebre, infecciones o estrés**
- Al nacimiento o en la infancia
- Estado intercrisis normal o leve ptosis
- Tratamiento con **piridostigmina**
- Monitor de apnea y entrenamiento de PCR

Síndrome miasténico por defectos en el canal de sodio

- Gen *SCN4A*
- Episodios recurrentes de dificultad respiratoria y bulbar con apneas
- Debilidad que fluctúa con ejercicios, ptosis
- Desde el nacimiento
- Tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa + acetazolamida.

UNIÓN NEUROMUSCULAR

- **INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS**
 - Producen inhibición irreversible de la enzima acetilcolinesterasa. Carbamatos: reversible
 - Crisis colinérgica: efectos nicotínicos, muscarínicos y efectos centrales
 - Síntomas gripales (cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal) + hipersecreción (**diarrea** , broncorrea, sudoración, sialorrea)
 - **Miosis**
 - Taquicardia → **bradicardia**
 - **Debilidad muscular** y respiratoria
 - SNC (intox grave): crisis epilépticas, estupor, letargia y coma

UNIÓN NEUROMUSCULAR

- **INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS**
 - Laboratorio
 - Descenso de niveles de Colinesterasa en eritrocitos o plasma (menos específico)
 - Tratamiento
 - Carbón activado (primera hora tras intoxicación)
 - ATROPINA.

MÚSCULO

- **MIOSITIS**

- 24-48 H tras la fiebre, tos, coriza
- Duración 3-10 días
- Dolor muscular + debilidad
- Rabdomiolisis e insuficiencia renal
- Elevación de CK (x 20-30)

MÚSCULO



DERMATOMIOSITIS/POLIMIOSITIS

- Debilidad muscular proximal y simétrica
- Dolor muscular a la palpación
- Elevación de CK
- Fiebre, pérdida de peso
- Síntomas cutáneos

PARÁLISIS PERIÓDICA

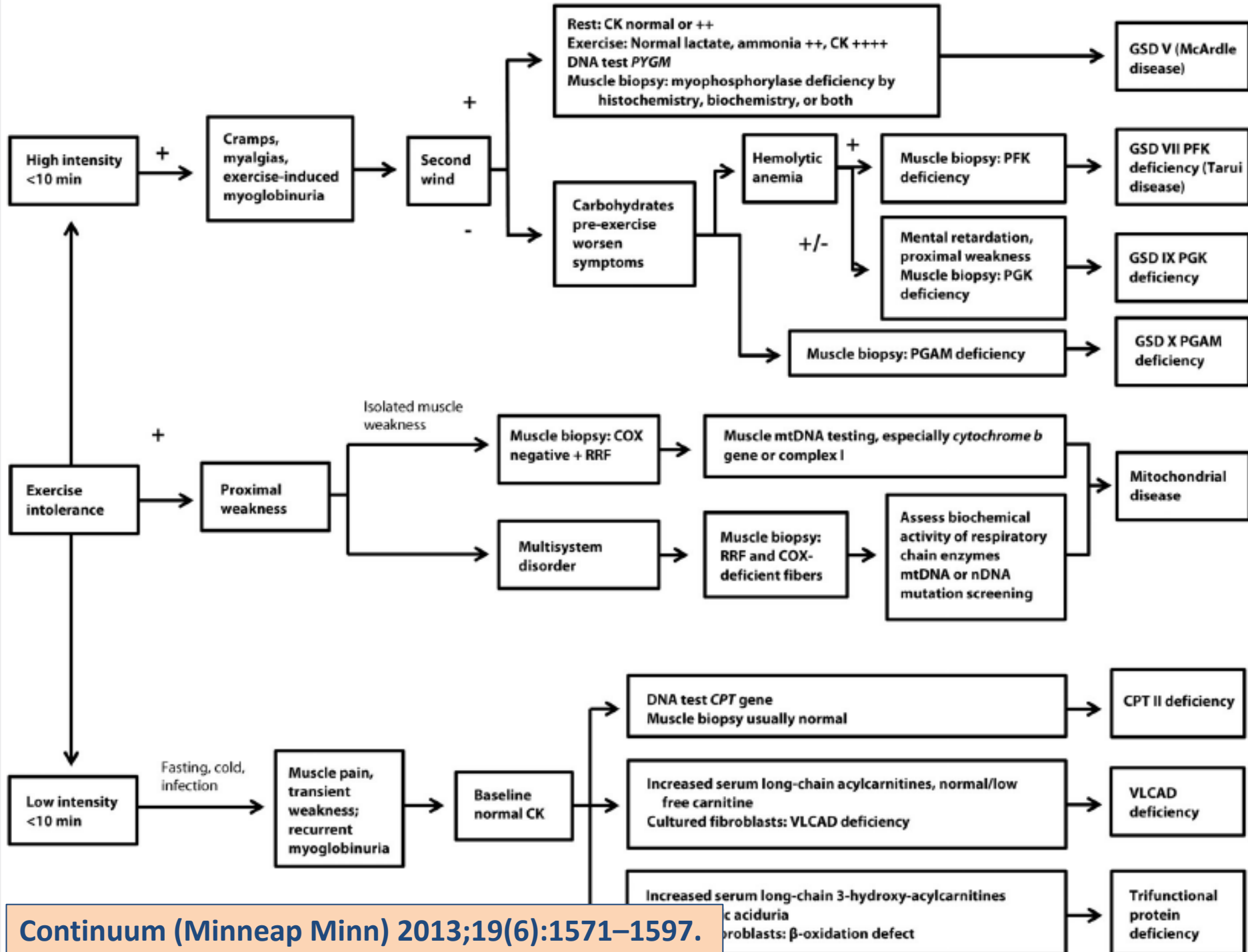
AD

- **HIPOPOTASÉMICA (CACNA1S, SCN4A, KCNE3...)**
 - Frecuencia variable, semanal o mensual
 - Duración minutos-días
 - Debilidad + arreflexia + dolor
 - Tras ejercicio físico intenso, ingesta de H de C, frío
 - Tratamiento con potasio oral
- **HIPERPOTASÉMICA (SCN4A, KCNE3)**
 - Debilidad focal o generalizada
 - Miotonía (párpados, lengua, manos)
 - Más cortos (30-90 min) y más frecuentes
 - Frío, ayuno, ejercicio físico o ingesta de potasio
 - Glucosa oral, gluconato cálcico, acetazolamida

MÚSCULO

MIOPATÍAS METABÓLICAS

- Intolerancia al ejercicio
- Debilidad
- ...otros síntomas sistémicos
 - Glucogenosis
 - Déficit de carnitina
 - Déficit de CPTII
 - Déficit acil-CoA Deshidrogenasa de cadenas
 - Mitocondriales (FRR, COX, depleción DNA mt, déficit de complejos de cadena respiratoria)



Mensajes para llevar...

- Anamnesis y exploración son imprescindibles
- Pensar bien al principio para tratar bien al final
- Lo raro ... ¡EXISTE! y puede tener TRATAMIENTO
- Botulismo no siempre relación con MIEL.
- APNEAS... a veces origen neuromuscular

MUCHAS GRACIAS