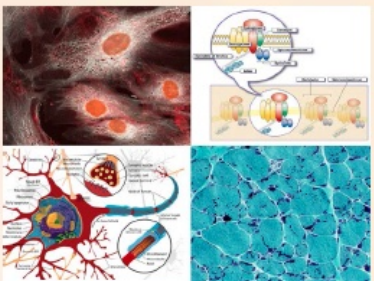




 **Hospital Universitario
Ramón y Cajal**
 Comunidad de Madrid 

**Enfermedades Musculares
en la
Infancia y Adolescencia (XII)**

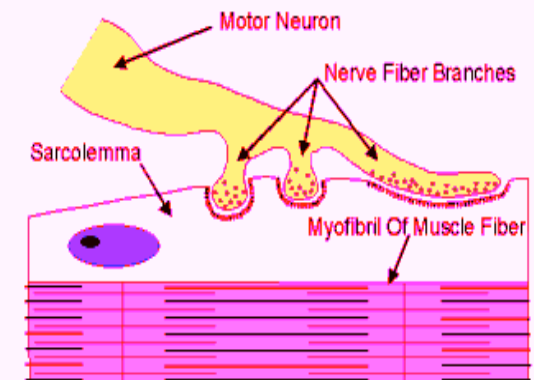
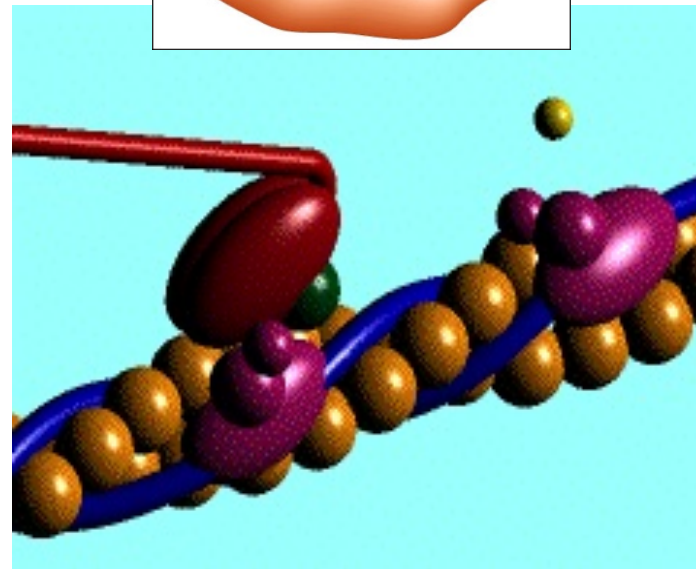
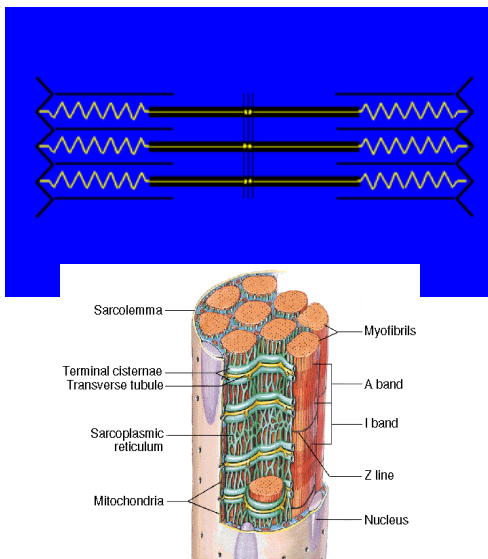
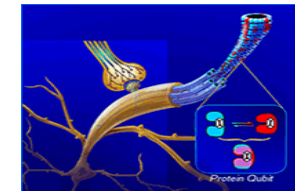
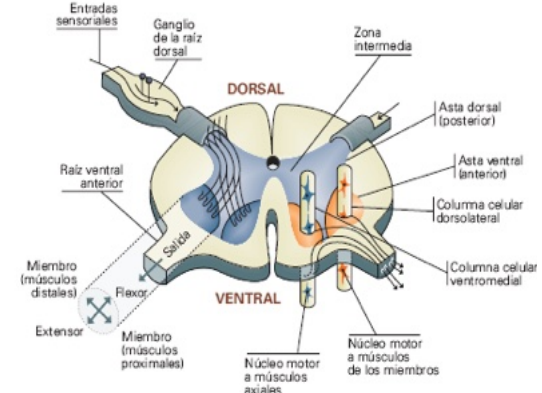
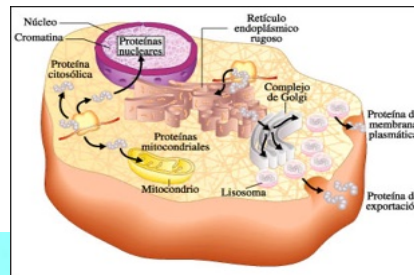
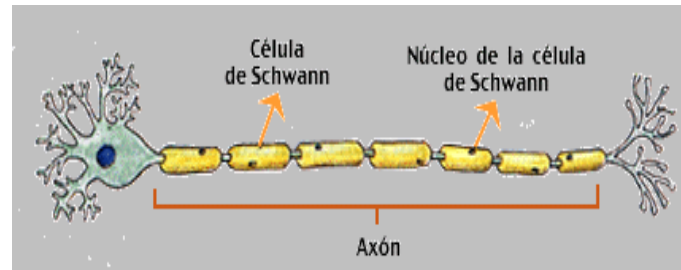
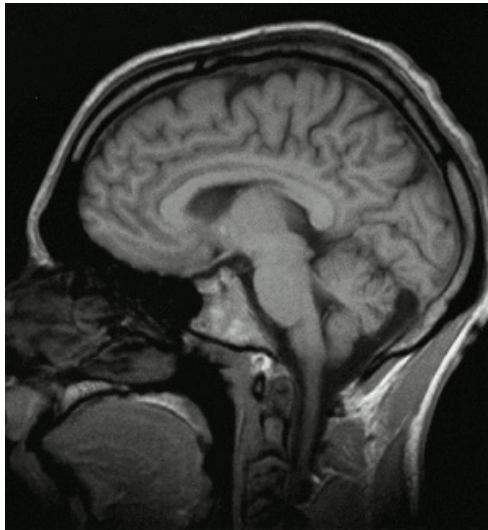


26 y 27 de Marzo de 2015
Salón de Actos. Planta 0 centro,
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Valoración clínica del lactante hipotónico

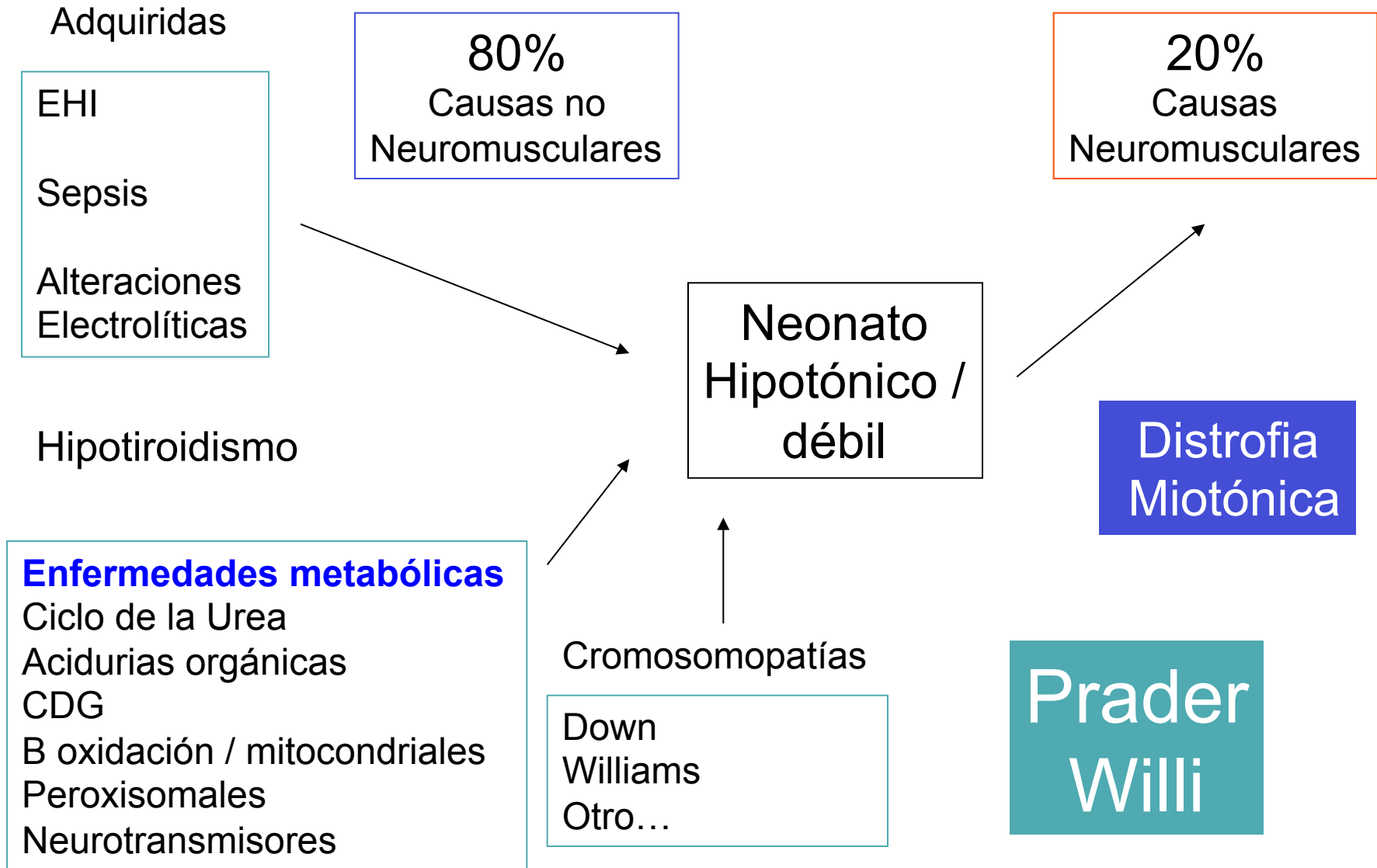
Andrés Nascimento – Unidad de patología Neuromuscular HSJD - UB

Patología Neuromuscular en el lactante: Dónde esta del origen del problema?



Patología Neuromuscular en el lactante

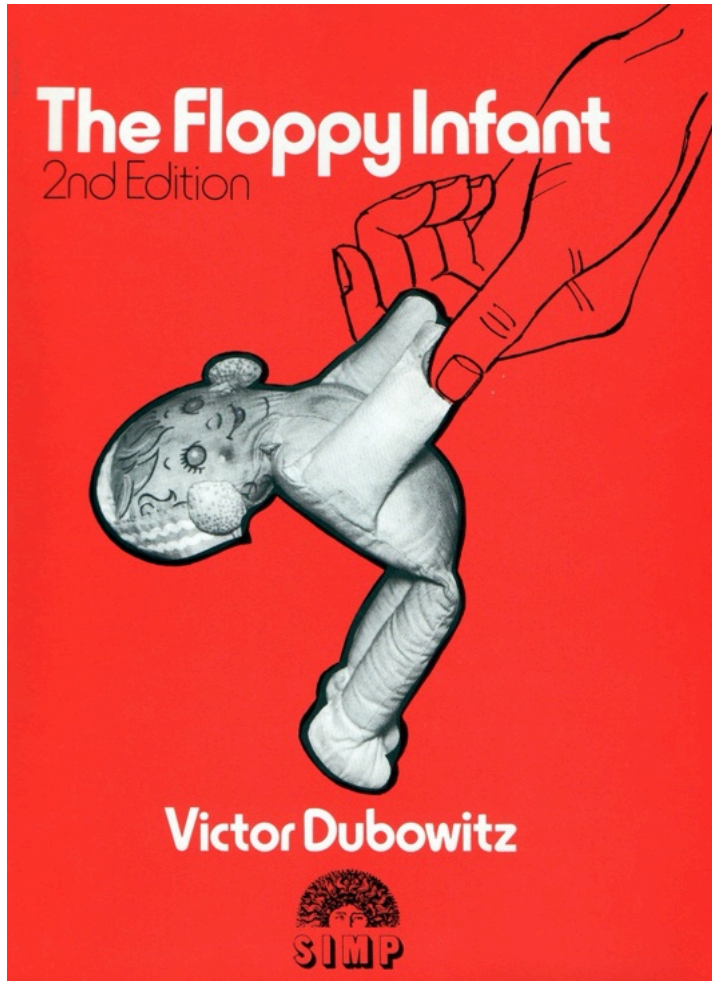
Causas de Hipotonía / debilidad



Paso 1

Que signos clínicos nos pueden orientar en el diagnóstico del neonato hipotónico?

Patología Neuromuscular en el lactante: Escuchar a los maestros



Portada de la monografía de la 2^a
edición en 1980 del **Profesor**
Victor Dubowitz.

La semiología clásica, basada en la
observación e inspección junto a la
anamnesis siguen siendo los pilares
del proceso diagnóstico de estos
pacientes

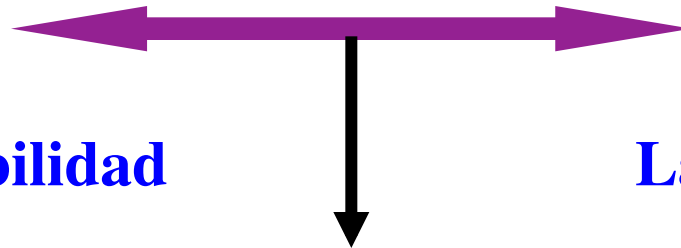
Patología Neuromuscular en el lactante.

Primera hipótesis

Hipotonía / debilidad

Central

Periférica



La hipotonía > debilidad

Movimientos

Antigravitatorios

Calidad/ cantidad

Reflejos presentes

O aumentados

Combinada

DMC

Alfa distro

La debilidad > hipotonía

Movimientos

Antigravitatorios

ausentes o ↓

arreflexia o hipo

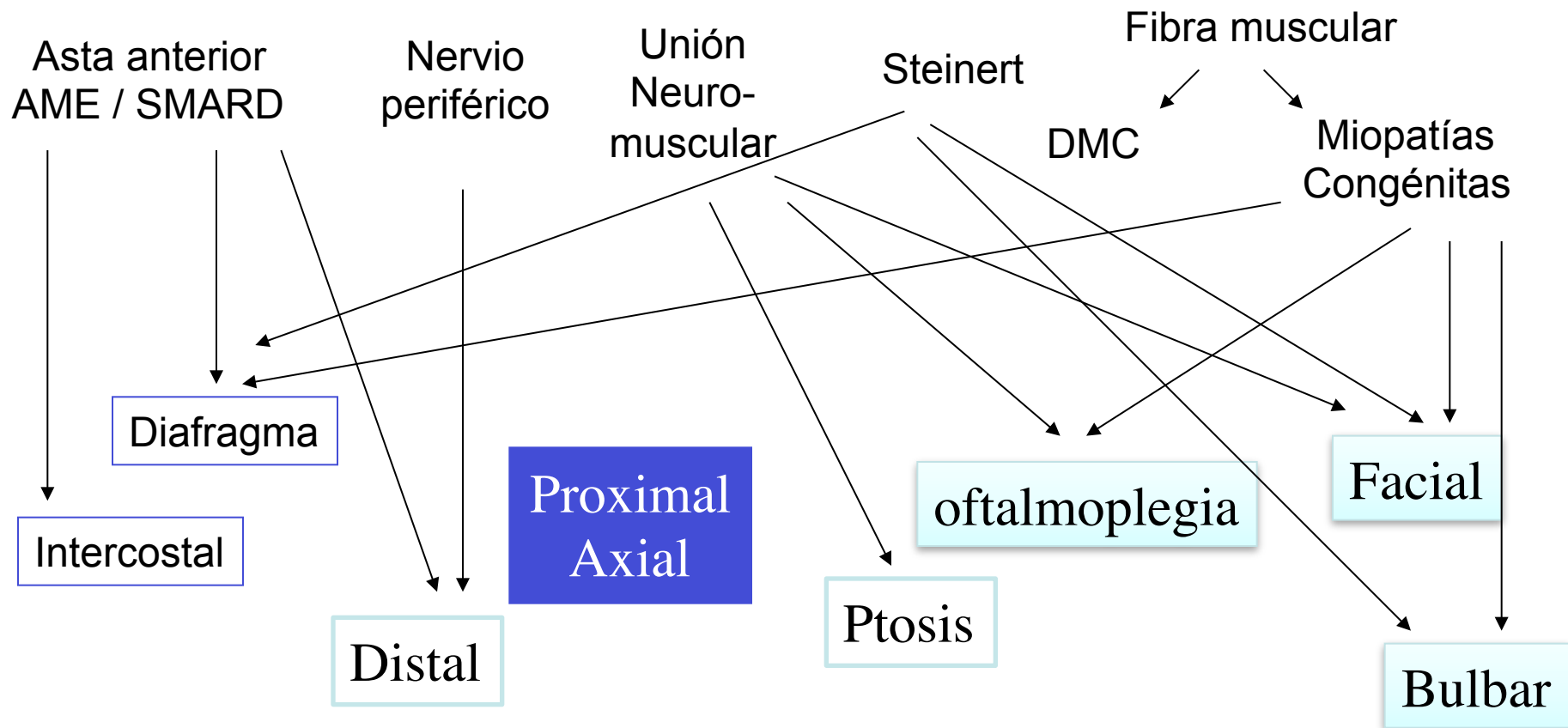
Distribución de la debilidad

Buscar un signo guía asociado

Patología Neuromuscular en el lactante.

Correlación clínico - anatómica

Distribución de la debilidad



Paso 2

Central - periférico - combinado y ahora que?

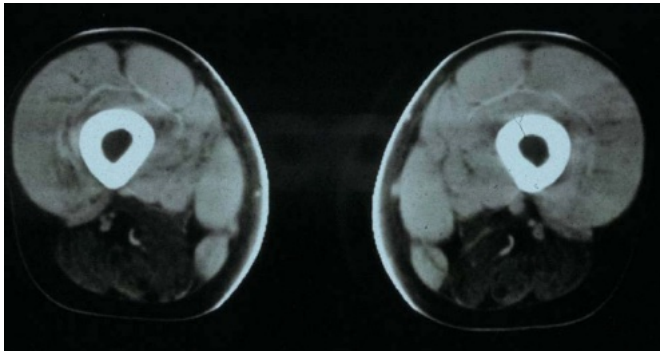
Estudio de CK y EMG / VC

Músculo ← Estudio de imagen → Cerebral

Patología Neuromuscular en el lactante

La electromiografía una herramienta fundamental

RM / ecografía

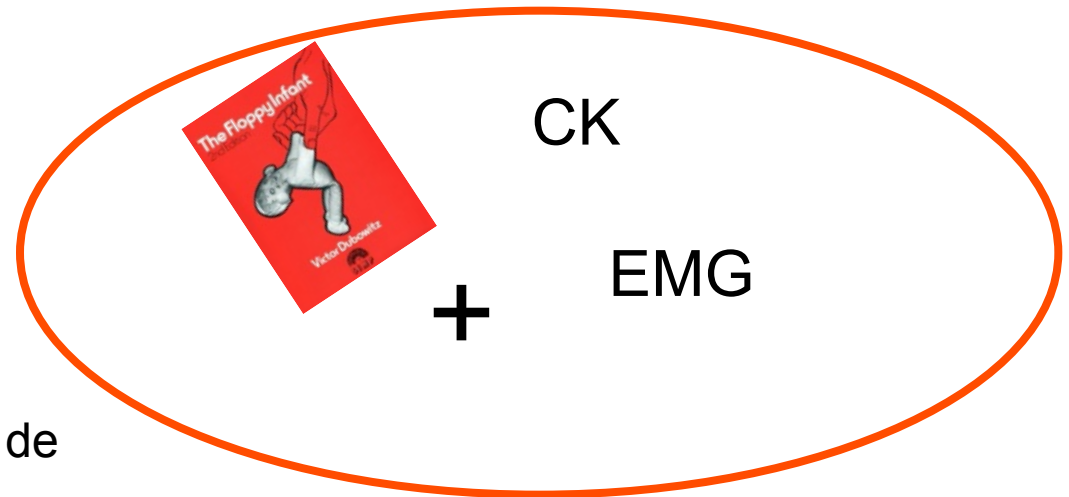


Se han descrito patrones en
Ciertas patologías como el déficit de
calpaina, Colágeno VI,
Selenoproteína



Pero poco útil en el
período neonatal

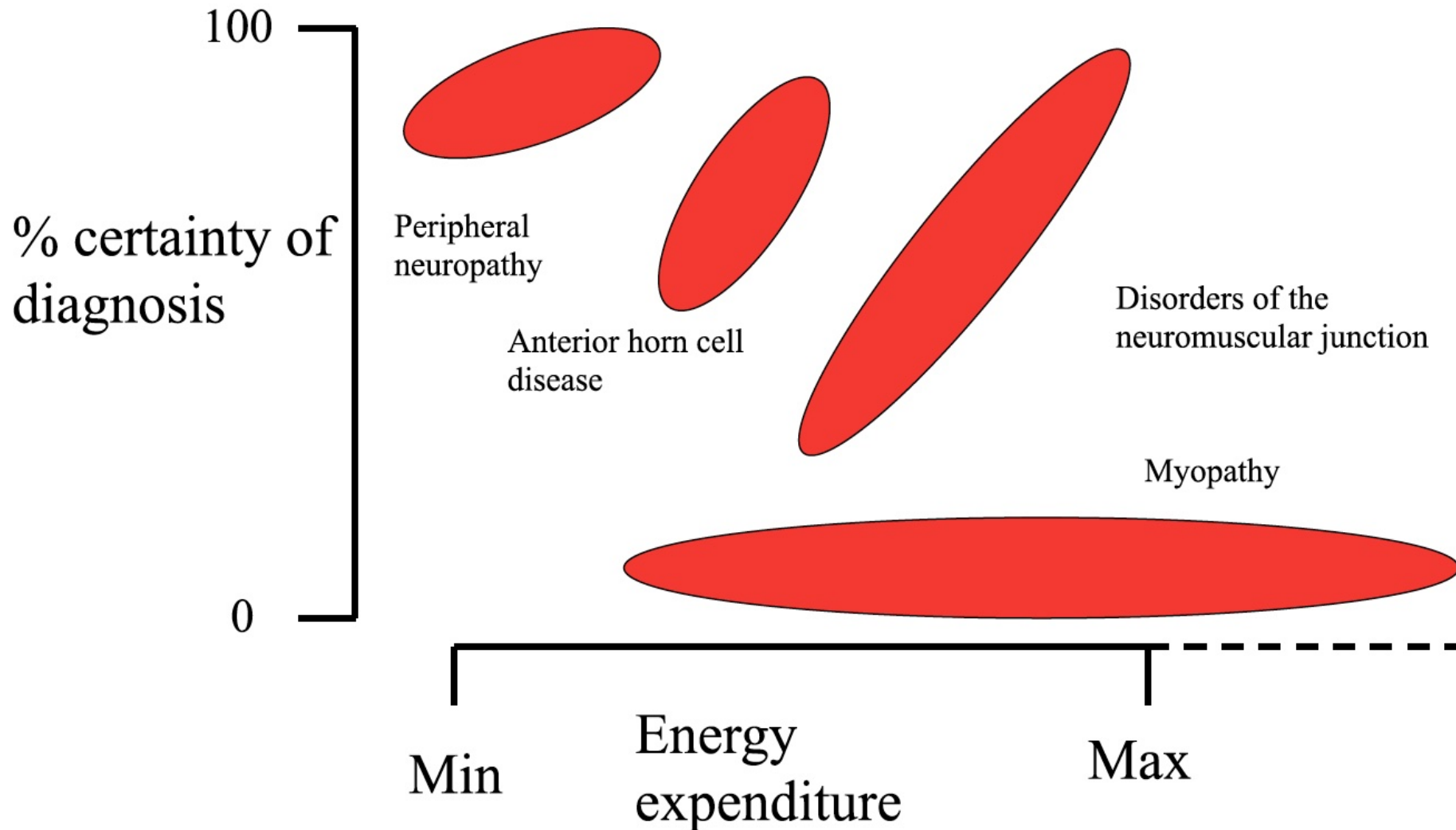
Dr. Jaume Colomer (Barcelona)
Dr. M . Pitt (Londres)



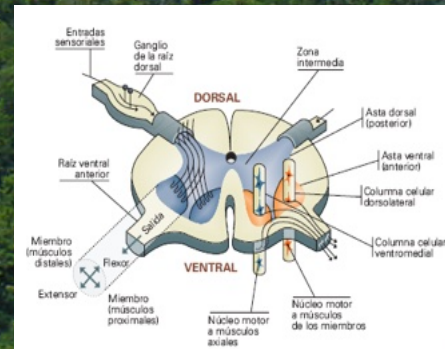
El estudio Electromiográfico y
neurográfico es una de las
herramientas más útiles en el
abordaje inicial de estos pacientes

Debemos intentar ubicar el defecto

Clínica + Ck+EMG / VC

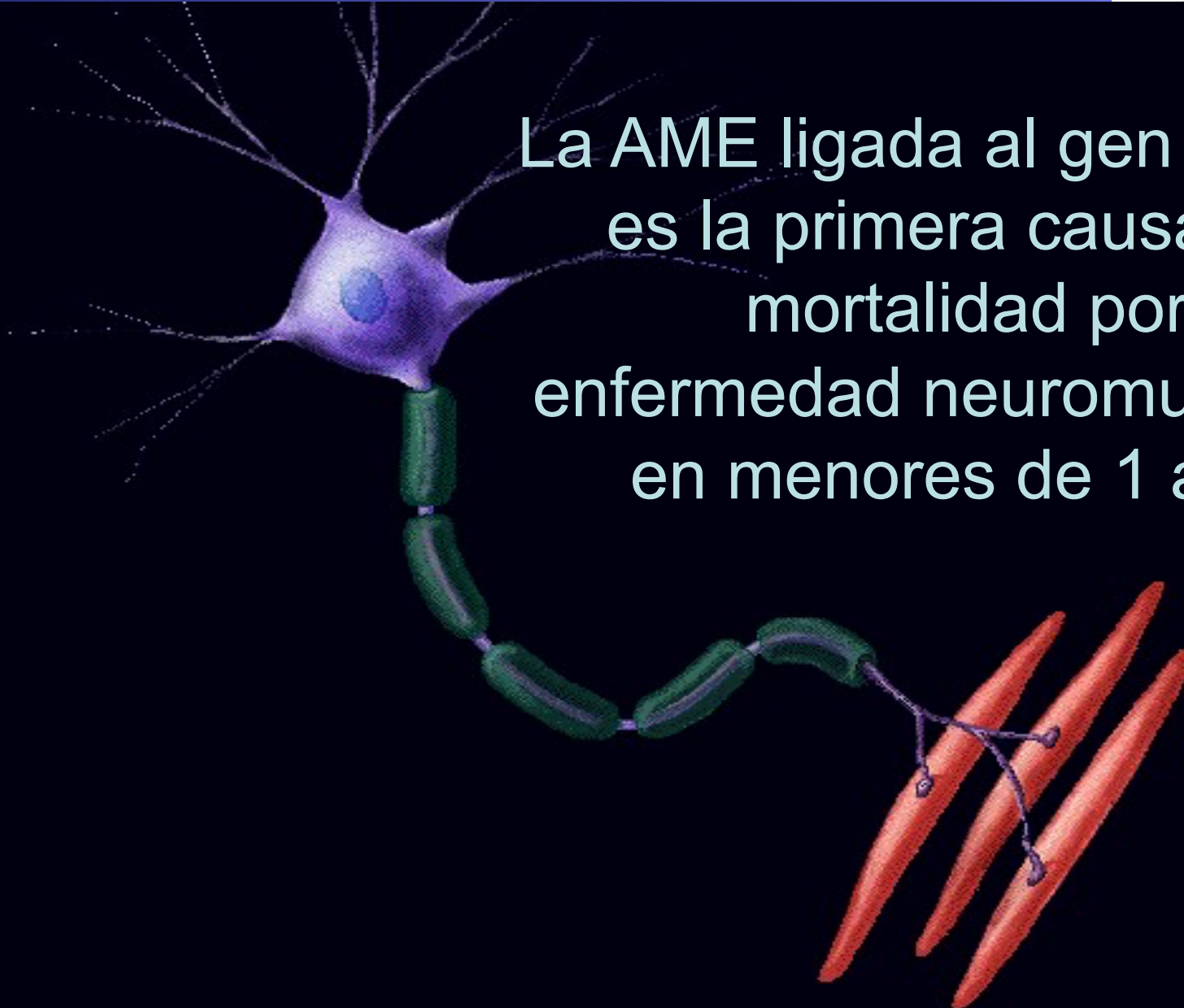


Enfermedad de la motoneurona del asta anterior



Patología Neuromuscular en el neonato: AME ligada al gen SMN1

La AME ligada al gen *SMN1*
es la primera causa de
mortalidad por
enfermedad neuromuscular
en menores de 1 año



Patología Neuromuscular en el lactante: AME ligada al gen SMN: Clasificación

0

Werding-Hoffmann

Kugelberg and Welander IV

AME tipo I severa

AME II intermedia

AME III leve

Inicio de
síntomas

0 – 6 m

7 – 18 m

> 18 m

Función
motora

No sedestación

Sedestación

Deambulación

Expectativa
a de vida

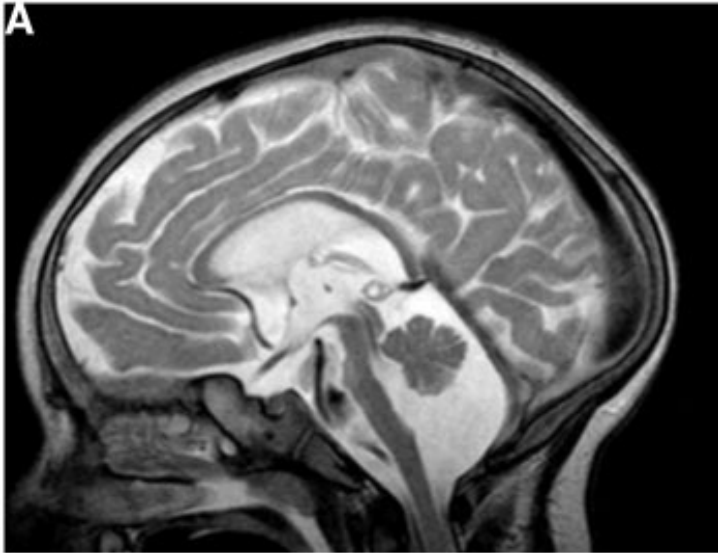
< 2 años

> 2 años

Adultos

Patología Neuromuscular en el lactante:

Asta anterior / motoneurona



Otras formas de AME (10%)

Neonatos

Hipoplasia pontocerebelosa

6 TIPO DIFERENTES

Tipo I (Afectación de asta anterior)

Gen:VRKI

Artrogriposis y fracturas óseas

Ligada al cromosoma X

The Natural Course of Infantile Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1 (SMARD1)

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS
2012;129:e148

SMARD1 Enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen immunoglobulin mu-binding protein 2 (IGHMBP2)

Patient #3



age 1.5 y



age 5.5 y (score: 40%)

Patient #4



age 14 mo



age 5 y (score: 70%)

Patient #9



age 6 y (score: 70%)

Patient #2



age 8 y (score: 10%)

Período neonatal normal (antecedente de retraso de crecimiento intrauterino)

Inicio de síntomas: 6 sem y 9 meses de edad (casos fuera de este rango de edad)

Debilidad diafragmática

Debilidad distal > proximal

Disautonomía (retención urinaria, estreñimiento, sudoración, arritmias)

Neuropatía motora y sensitiva axonal, con signos de denervación distal

Conocen alguna entidad con hallazgos EMG similares a los encontrados en la atrofia muscular espinal y que tiene opción de tratamiento

Cuadro clínico de debilidad proximal

Signos guía

Afectación bulbar / afectación auditiva

The Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome revisited: natural history, genetics, treatment and future perspectives

Bosch et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:83

Brown-Vialetto- Van Laere (sordera + debilidad bulbar y facial + Respiratoria)
Fazio – Londe (similar pero sin sordera)

En 2010 se identifica la etiología de ambos síndromes, como un defecto en el transporte de riboflavina, hasta el momento se han identificado 3 genes:

SLC52A3 (hRFT2 intestinal) / SLC5A2 / SLC5A1

74 pacientes que debutan antes de los 18 años

- 0-3 años (20)
- 4-10 años (21)
- 10-18 años (28)

Se pueden presentar de forma aguda con un cuadro de dificultad respiratoria y debilidad, la EMG demuestra una afectación **axonal** motora / motora y sensitiva

No se asocia epilepsia o retraso mental

Algunos pacientes presentan perfil de acilcarnitinas en plasma alterado

Debe indicarse tratamiento con Riboflavina (10mg/Kg/ d)

Forma infantil o Clásica 1 mes ½

Hipotonía axial
Trastorno de la deglución (SNG)

Miocardipatía hipertrófica
(P-R corto)

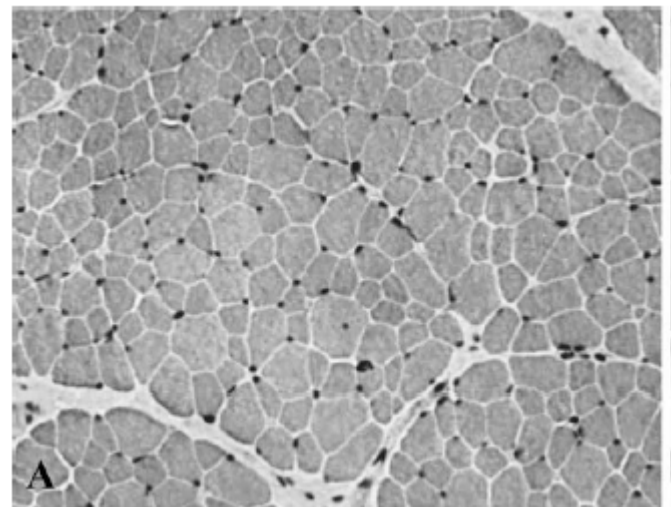
EMG: descargas de alta frecuencia
pseudo miotónicas (patrón miógeno)

Hepatomegalia CK (400 UI/L) y
Transaminasas elevadas

Case report

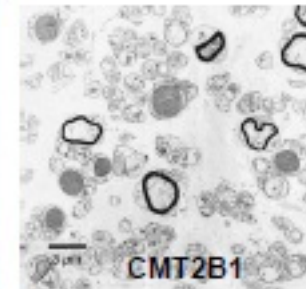
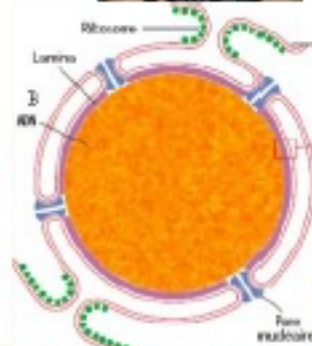
Two patients with 'Dropped head syndrome' due to mutations in *LMNA* or *SEPN1* genes

A. D'Amico^a, G. Haliloglu^b, P. Richard^c, B. Talim^d, S. Maugenre^c, A. Ferreiro^c, P. Guicheney^c, I. Menditto^c, S. Benedetti^c, E. Bertini^{a,*}, G. Bonne^c, H. Topaloglu^b



Un gen varios fenotipos

Laminopatías Asociadas al Gen *LMNA*



Patología Neuromuscular en el lactante: Colaboración entre grupos / nuevos fenotipos



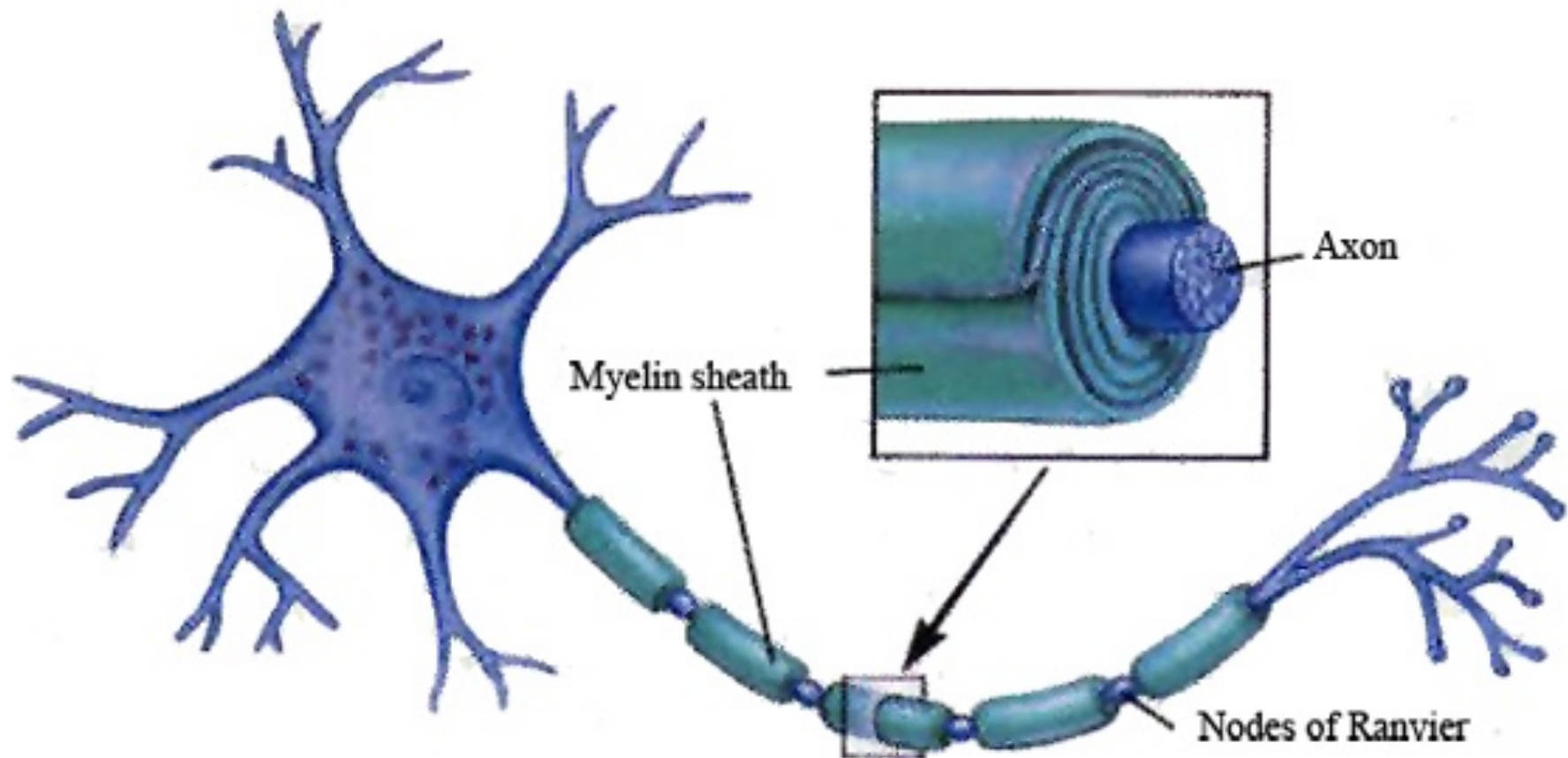
De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy.

Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, Jeannet PY, Colomer J, Clarke NF, Cuisset JM, Roper H, De Meirleir L, D'Amico A, Ben Yaou R, Nascimento A, Barois A, Demay L, Bertini E, Ferreira A, Sewry CA, Romero NB, Ryan M, Muntoni F, Guicheney P, Richard P, Bonne G, Estournet B.

Ann Neurol. 2008 Aug;64(2):177-86.

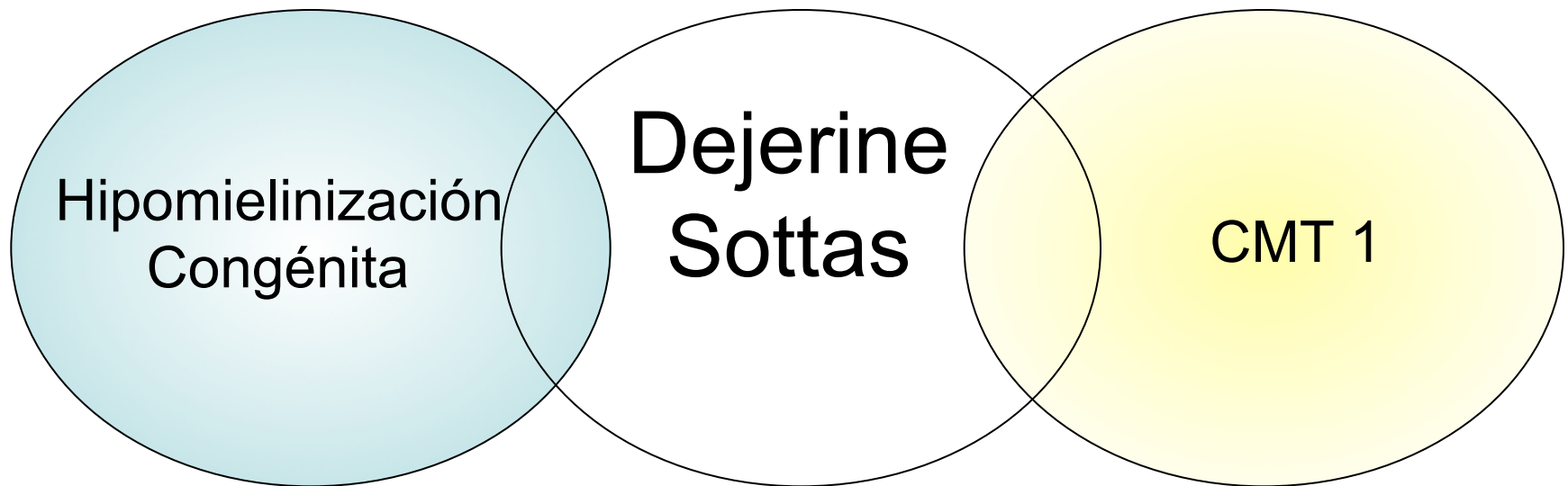
Charcot Merie Tooth (CMT)

Neuropatías Motora Sensitiva Hereditaria (HMSN)



Patología Neuromuscular en el lactante: Síndrome de Dejerine Sottas (SDS)

Es un fenotipo **grave**, de inicio **precoz** con importante afectación de la **mielina**, causada por mutaciones en **diferentes genes, herencia AD y AR**



Arreflexia + debilidad generalizada > distal + neurografía desmielinizante

En algunos la ataxia es el elemento mas discapacitante

Patología Neuromuscular en el neonato: Síndrome de Dejerine Sottas (DSS)

Caso clínico (paciente masculino de 14 años de edad)

Primer hijo de padres sanos no consanguíneos
Embarazo sin complicaciones / cesárea programada

Hipotonía de predominio axial desde
el período neonatal

Sosten cefálico: 11 meses
Bipedestación con apoyo: 14 meses
Desarrollo cognitivo normal

Referido a los 3 años a nuestra Unidad

Debilidad, amiotrofia distal y arreflexia EEII

Pies equino varo / nunca ha caminado

Mantiene sedestación con apoyo /

No mantiene bipedestación / Ataxia

Escoliosis 35 grados

Desplazamiento en silla de ruedas

Patología Neuromuscular en el lactante: Síndrome de Dejerine Sottas (DSS)

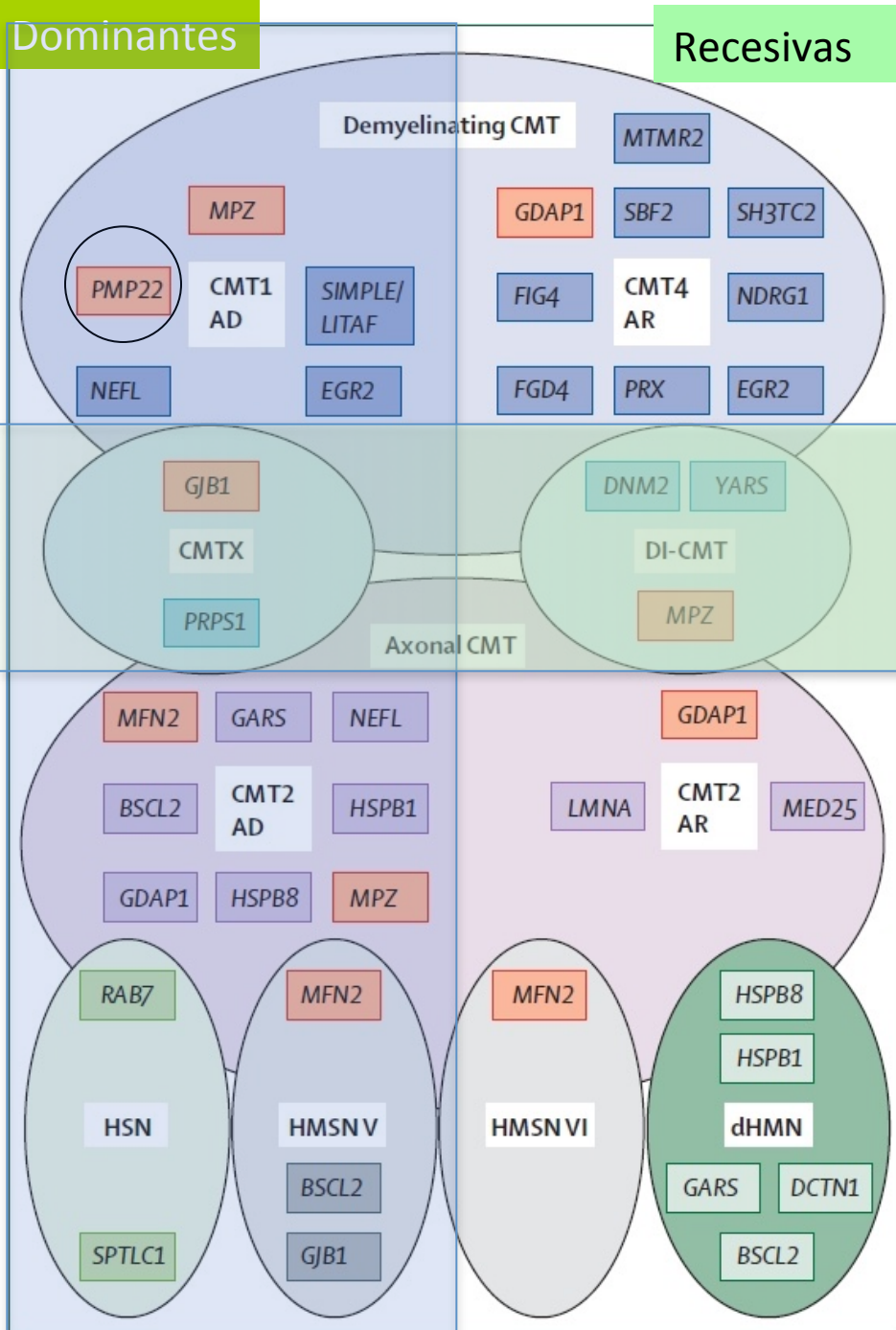
Caso clínico (paciente masculino de 14 años de edad)

EMG/ VC: No fue posible evocar potencial
Motor o sensitivo en ninguno de los nervios
Explorados (peroneo / mediano / cubital / sural)

Biopsia de nervio sural (óptico / ME)
Imágenes de Bulbo de cebolla

Estudio genético, secuenciación del gen *PMP22*
En heterozogosis 53 T>G

Los padres no son portadores
Mutación de novo

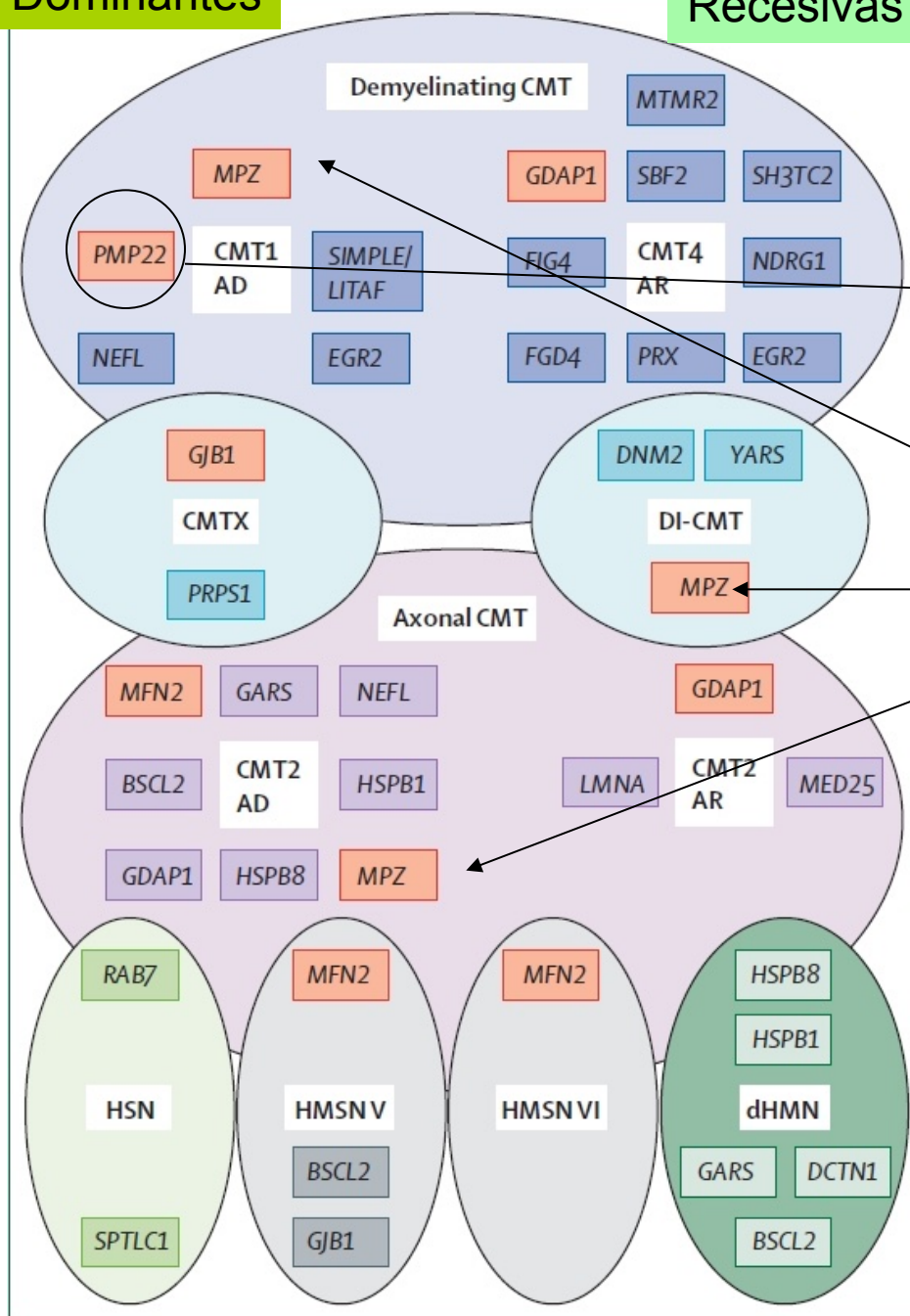


Más de 40 genes se han asociada a CMT
Solo identificamos el 50% de los casos

Dominantes

Recesivas

Más de 40 genes se han asociada a CMT
Solo identificamos el 50% de los casos



PMP 22

MPZ

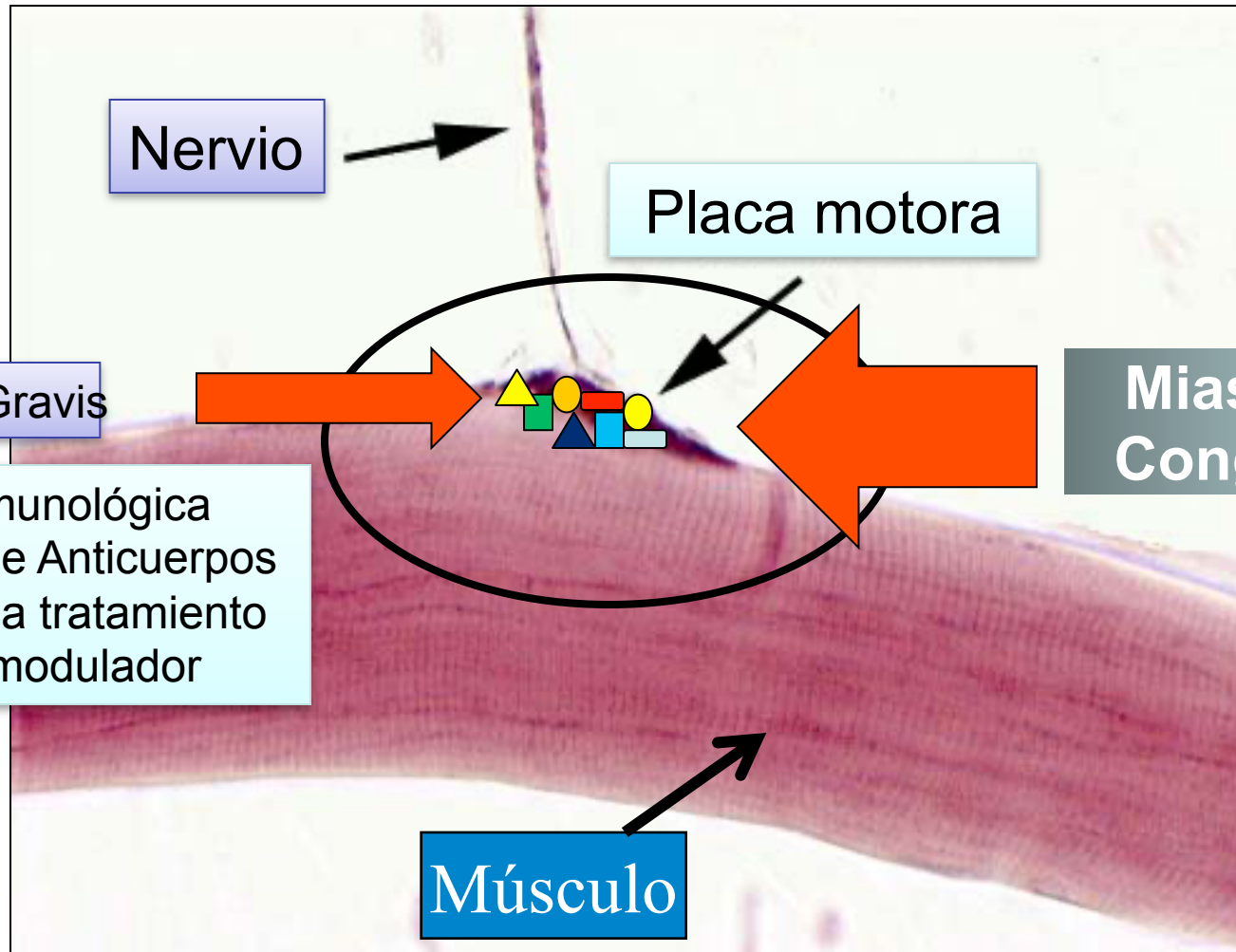
PRX

EGR 2

SDS
CH

Patología Neuromuscular en el lactante:

Unión neuromuscular: Sd Miasténicos



Miastenia Gravis

Base inmunológica
Presencia de Anticuerpos
Respuesta a tratamiento
inmunomodulador

**Miastenias
Congénitas**

Pre
Sináptica

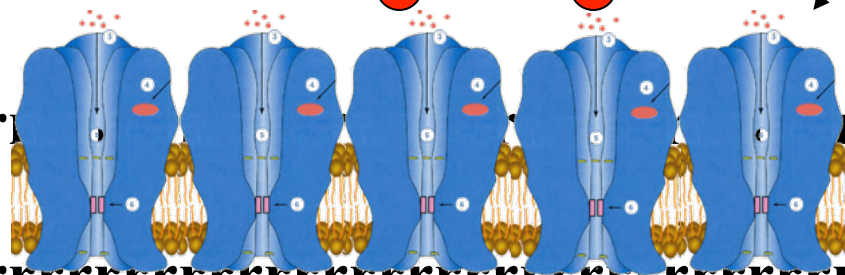
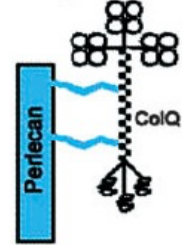
Nervio

CHAT

ACh

Sináptica

ACh



Rapsyn

Rapsyn

Rapsyn

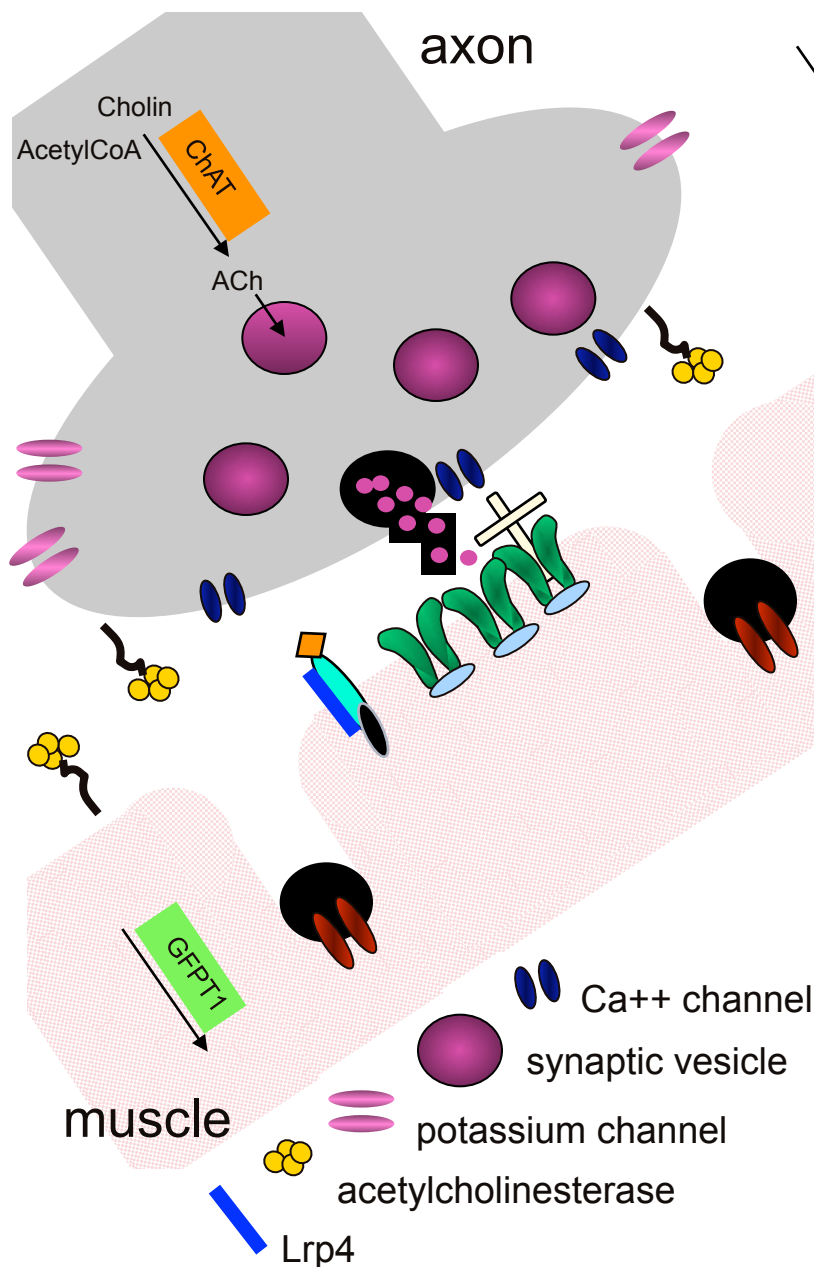
Post
Sináptica

Músculo / placa motora

Miastenias
Congénitas



DOK 7



presynaptic

ChAT

ChAT deficiency

10q11

synaptic

ColQ

endplate-AChE deficiency

3p25

laminin

laminin beta 2

3p21

agrin

agrin

1pter

postsynaptic

AChR

Kinetic changes of AChR/
endplate-AChR deficiency

2q24

17p11

2q33

17p13

rapsyn

rapsyn (impaired cluster of AChR)

11p11

MuSK

muscle-specific kinase

9q31

Dok-7

downstream of kinase 7

4p16

Nav

Sodium channel, voltage-gated

17q23

GFPT1

glutamine:fructose-6-phosphate amido transferase

2p13

Múltiples episodios de crisis respiratorias / apneas

Mestinon®

23/10/02

10/02

2/03

3/03

12/03

4/04

8/04

Parto

1 ½ m

3m

4 m

13 m

17m

22m

neonatal

Cesárea
(podálica)
Apgar 6/8/9

Atragantamiento
Hipotonía
Dif. deglutoria

Proceso
Catarral
PARADA
CR / UCI
3 paradas
Intubación
12 días

Apnea
Parada CR
INTUBACIÓN
10 DIAS

Se instruye
a la familia
Sonda NG

febril
Cianosis
Apnea
UCI

3 ingresos
I. Respiratoria
con aspiración

Reanimación
Ventilación 3 d
Hipotonía / T Deglución

Boca entre abierta
Mantiene sedestación
Inicia bipedestación
Voz nasal
fatigabilidad

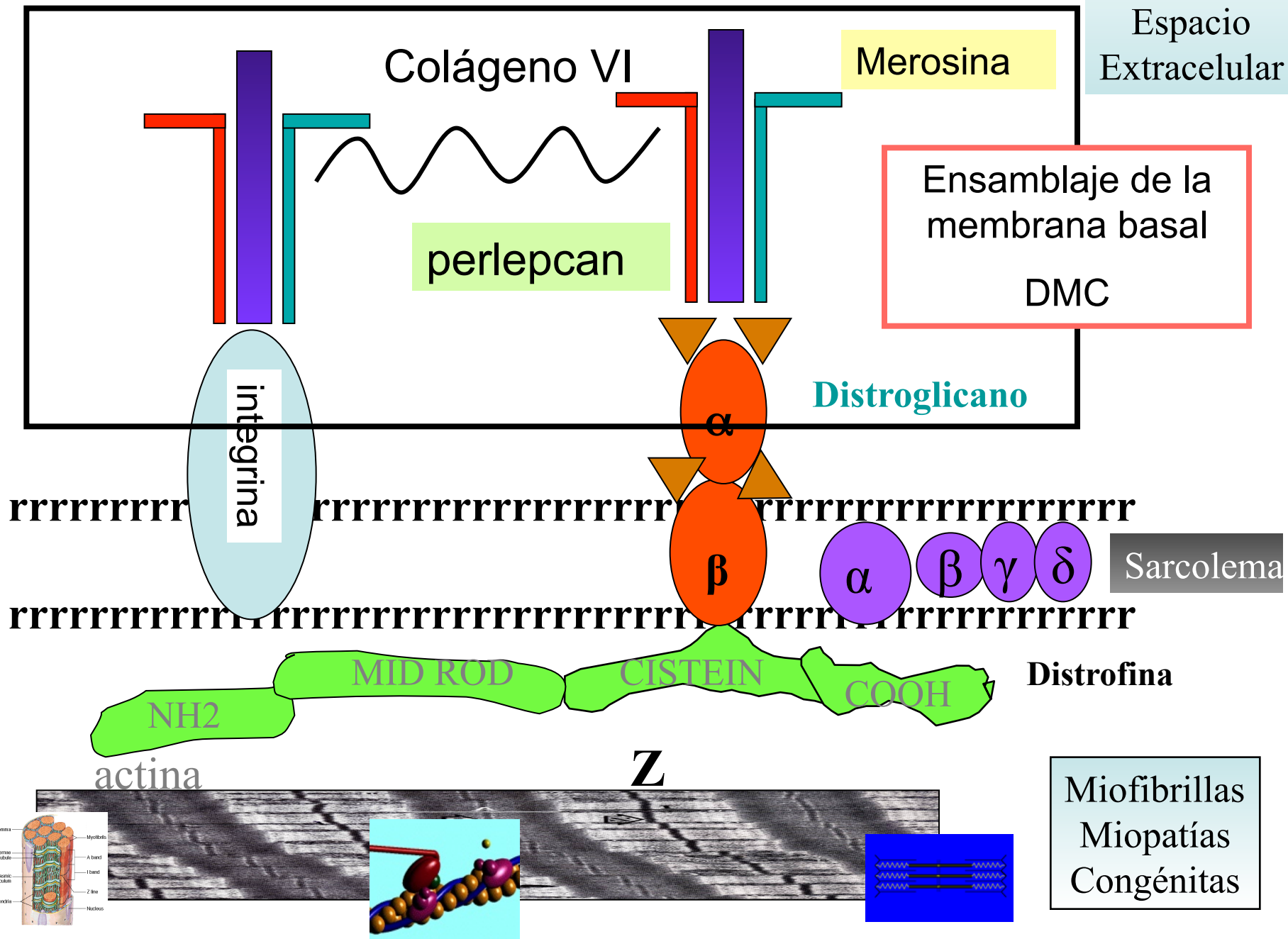
Micrognatia
Mala ocl. boca
Artrogriposis
Orejas bajas

CLINICA
Hipotonía
Mal c. cefálico
Libro abierto

Paciente controlada por la Dra. Pineda

Patología Neuromuscular en el lactante: Fibra Muscular y Membrana basal





Patología Neuromuscular en el lactante: Déficit de Merosina

Referida a los 15 días de vida para estudio por:
Hipotonía + retracciones + CK 13.000UI/L

No trastorno de deglución y respiración



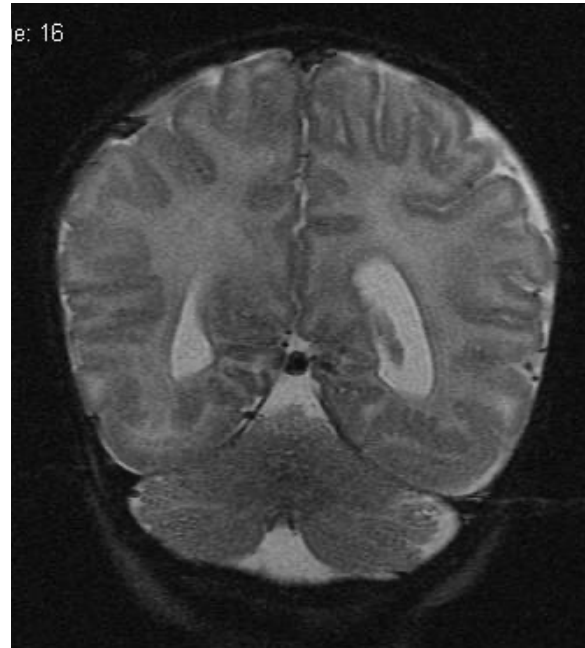
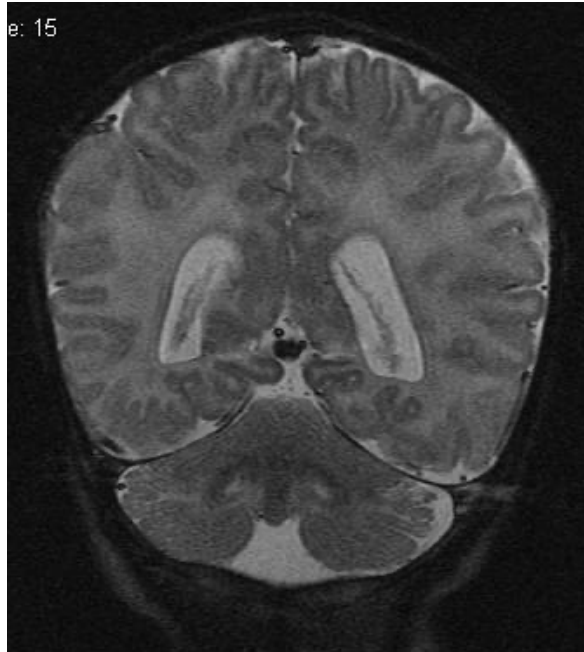
Parto normal
Peso:3.300gr
APGAR:9/10

JR: 3 meses **FN:15-2-2010**

Patología Neuromuscular en el lactante: Déficit de Merosina

RM realizada a los 15 días de vida

Paso 2



Displasia cortical córtico – subcortical
parieto occipital Hiperintensidad en
sustancia blanca difusa y simétrica

EMG: Miógeno / VC
lentas. Neuropatía
desmielinizante

Persistencia de CK
Elevadas (2000 UI/L)

Paso 3

Biopsia muscular
confirma ausencia
De Merosina



Estudio genético
Confirma la mutación

Patología Neuromuscular en el lactante: Déficit de Merosina

Fenotipos clínicos

Déficit TOTAL

Fenotipo severo y
homogéneo
Presentación neonatal

↑ CK

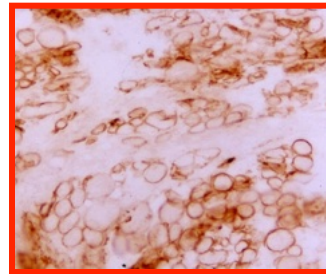
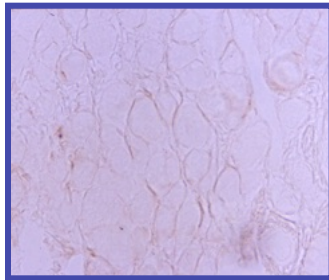
Déficit PARCIAL

Menos severo
con Heterogeneidad de fenotipos
Presentación variable en la infancia

Bx



sedestación



Marcha autónoma

Distrofia muscular por déficit de Merosina (Laminin-2) MDC1A

Clínica y fisiopatología

Músculo esquelético (MB)

SNC

MB vasos cerebrales (Capilares)
Barrera H-E / albúmina en LCR
En la estructura de GLIA



Alt. Sustancia blanca
Trast. Migración neuronal

Nervio periférico

En el endoneuro bordeando
las células de **Schwann** y las
capas de mielina



Neuropatía desmielinizante

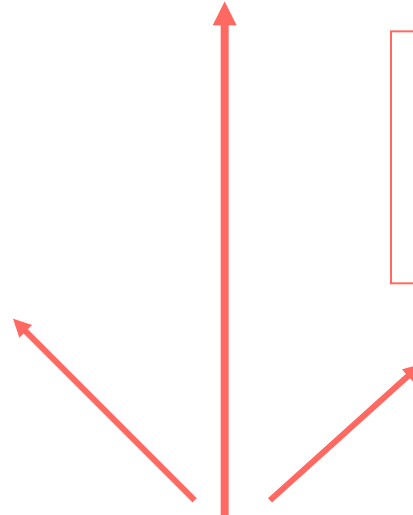
Localización de la Merosina



Piel



Músculo cardíaco



Recordar que el déficit parcial de Merosina puede ser secundario

Trastornos de la O glicosilación

WWS

Enfermedad
músculo –ojo-cerebro

Fukuyama

CMD

LGMD

Distroglicanopatías- varios genes

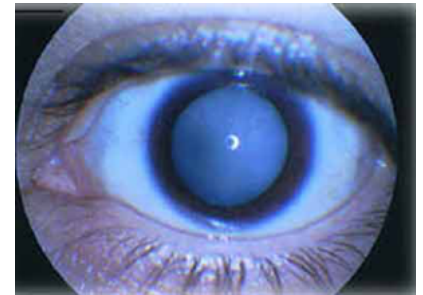
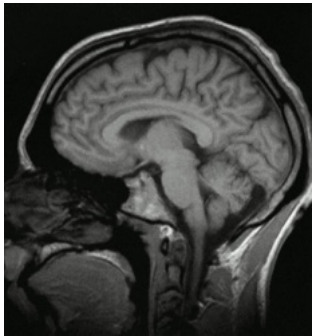
Fukutina

Fukutin Related Protein (FKRP)

POMT1/POMT2: Protein-O-manosiltransferasa

POMGnT1: N-acetilglucosamina transferasa

LARGE



Déficit de Colágeno VI

Fenotipo Ullrich
(recesiva)

Fenotipo Betlem
(dominante)



Hiperlaxitud distal
No afectación SNC



3 genes

Col 1

Col 2

Col 3

Patología Neuromuscular en el lactante

DMC por déficit de Colágeno VI



Patología Neuromuscular en el neonato

DMC por déficit de Colágeno VI

Hipotonía
Neonatal y
Torticulis
5 días en
neonatos

No alt de
deglución

IQ distractores
Torácicos a los
3 años y 1/2

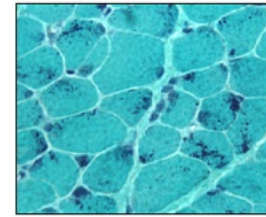
Inicia marcha
a los 4 años



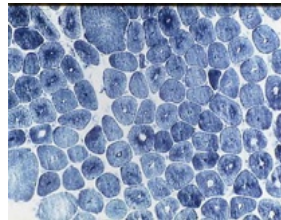
Miopatías congénitas: Claves clínicas

- Inicio al nacimiento o en los primeros años de la vida
- Hipotonía
- Debilidad proximal y axial
- Arreflexia o hiporreflexia
- Fascie hipomímica y paladar ojival
- Inteligencia normal
- Ck normales o casi normales
- EMG miógeno o normal
- El curso clínico es no progresivo o lentamente progresivo

nemalinica



RYR1
Central core



Caso 1

Forma severa
(Daniel , FN: 26/9/07)

Paciente masculino de 1 mes 9 días que ingresa procedente de otro centro por presentar hipotonía congénita

Embarazo: disminución de los movimientos fetales / polihidramnios

Parto eutócico a término Peso:3600gr

Al nacer distrés respiratorio, llanto débil , HIPOTONIA y artrogriposis manos y rodillas.

Mantiene el distrés respiratorio pero no precisa intubación, trastorno de deglución SNG, escasos mov. distales, **hipomimia facial**, arreflexia,

Sospecha de miastenia congénita

- Respuesta inicial dudosa al Mestinon
- EMG: patrón miógeno
- decremento de 13% , doble potencial que desaparece a estímulo supramáximo

Múltiples estudios complementarios normales
Distrófia miotónica y PW negativo
Sin cambios en la debilidad y función respiratoria

Caso 1

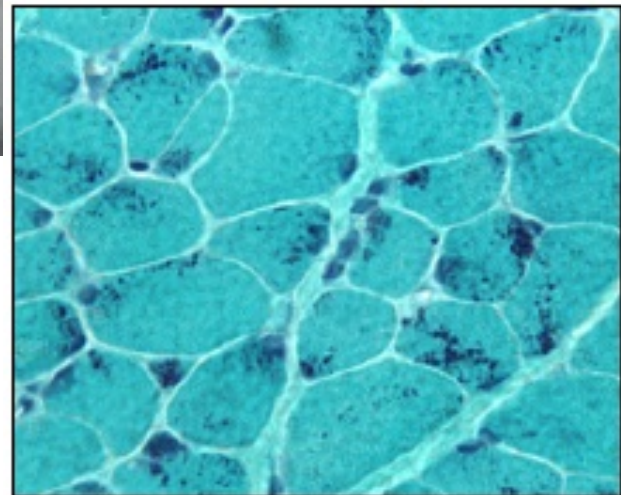
Daniel (2 meses)

Difícil manejo
de secreciones

Escasa movilidad
espontánea



Artrogriposis



Empeoramiento del distrés respiratorio
y fallece a los 2 meses 1/2

Patología Neuromuscular en el lactante:

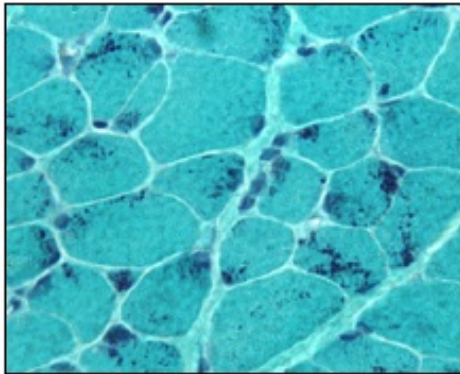
Miopatías congénitas

Miopatías congénitas

Miopatías con acumulo
de proteínas



Miopatía nemalínica



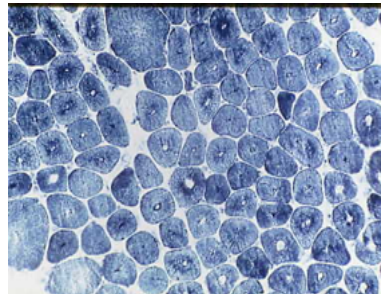
ACTA1

Tropomiosin
Troponin
Nebulin
Cofilin

Miopatías
con cores



Central core
Multiminicore
Core-rod



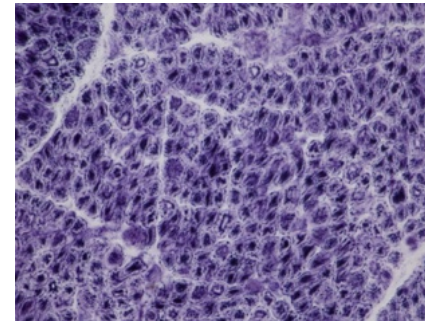
RYR1

Selenoproteína

Núcleo central



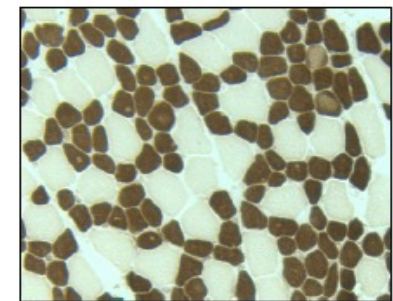
Myotubular
Centonuclear



**Miotubularin
Dinamin2**

RYR1
Amphiphysin

Desproporción
congénita de fibras



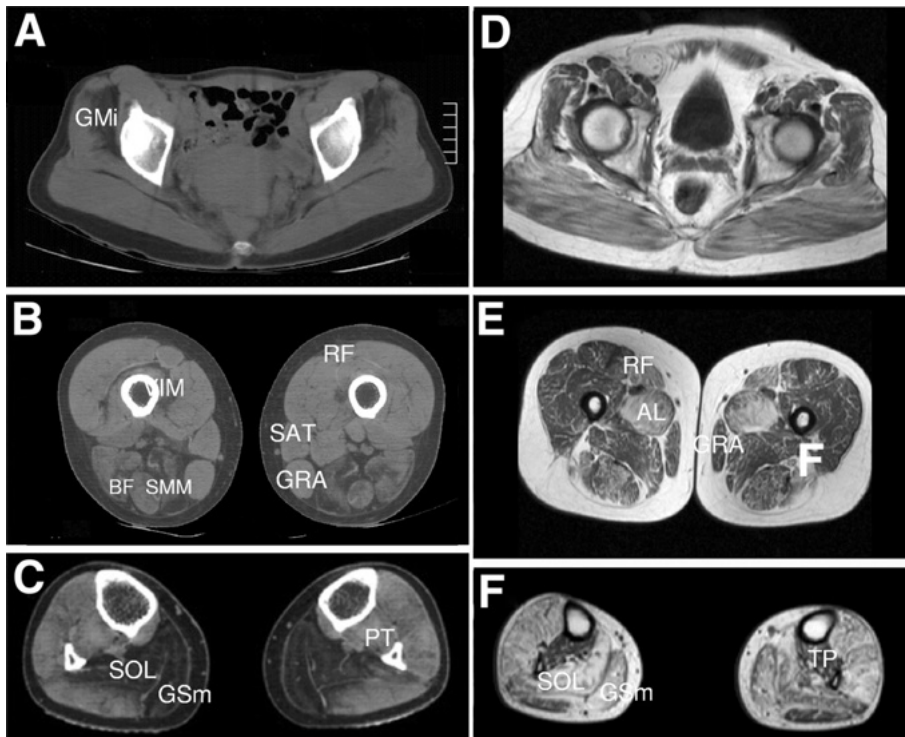
**ACTA1
RYR1**

Selenoprotein

Muscle Imaging in Congenital Myopathies

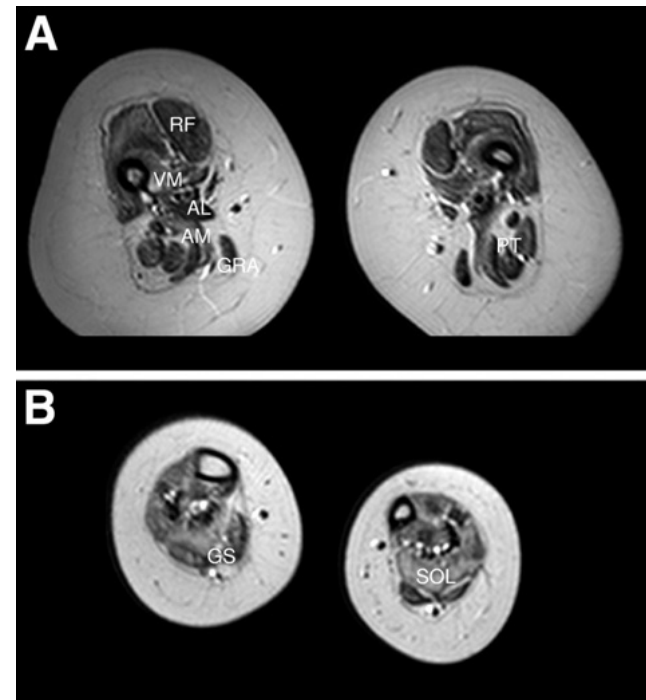
Susana Quijano-Roy, MD, PhD,^{*,†} Robert Y. Carlier, MD, PhD,^{‡,§} and Dirk Fischer, MD^{||,**}
Semin Pediatr Neurol 18:221-229 2011

Dinamin 2



Mayor afectación distal

MTM1



Recto / abductor / gracilis preservados

Colaboración entre profesionales: necesidad de equipos de trabajo

Gracias a los pacientes y sus familias

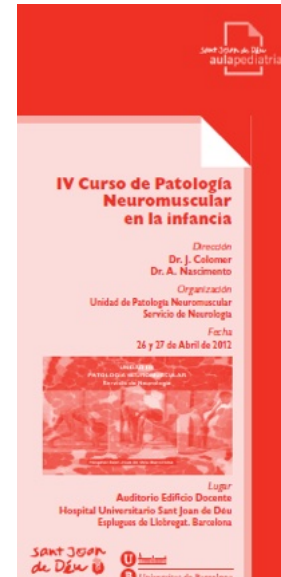
A los colegas que nos refieren pacientes
por su confianza

Dr. Hanns Lochmüller, Dra. Juliane S. Müller
Dra. Marina Dusl: Friedrich-Baur-Institute,
Department of Neurology, Ludwig-Maximilians-
University; Munich; Germany

Institute of Human Genetics, University of Newcastle upon Tyne,

Dra. Pia Gallano, Dr. Ediardo Tizzano
Servicio de genética . Hospital Sant Pau

Dr. F. Baas Academisch Medisch Centrum,
Neurozintuigenlaboratorium, Amsterdam, Holanda



Dr. Jaume Colomer
Dr. Carlos Ortiz



UTIN