

Síndromes miasténicos congénitos. Valoración clínica y electromiográfica

M.A. Martín Santidrián, J.M.^a Prats Viñas, C. Garaizar Axpe y C. Ruiz Espinosa

Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 10-16)

Antecedentes

Los síndromes miasténicos congénitos son los defectos de la transmisión neuromuscular más frecuentes en la infancia. Causan hipotonía, debilidad e insuficiencia respiratoria que puede conllevar graves consecuencias. Su filiación exacta requiere sofisticadas técnicas, que no se encuentran al alcance de la mayoría de los hospitales.

Objetivo

Aportar evidencias sobre el hecho de que la clínica y la estimulación repetitiva dan soporte y orientan el diagnóstico adecuado, en ausencia de técnicas invasivas.

Métodos

Selección de todos los pacientes con diagnóstico de síndrome miasténico congénito. La muestra está formada por cuatro niñas: dos defectos de resíntesis y movilización de la acetilcolina (miastenia familiar infantil), un defecto de la enzima acetilcolinesterasa y un déficit de receptor. Se describen en detalle las características clínicas y electromiográficas de cada grupo, así como las peculiaridades de los pacientes.

Conclusiones

El fenotipo clínico y la estimulación repetitiva permiten reconocer los síndromes miasténicos más frecuentes para evitar la realización de técnicas agresivas, anticiparse a las exacerbaciones respiratorias causa potencial de muerte, evitar la iatrogenia terapéutica y aportar consejo genético.

Palabras clave:

Síndrome miasténico congénito. Miastenia. Neuropediatría. Unión neuromuscular. Estimulación repetitiva.

CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROMES. CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL EVALUATION

Background

Congenital myasthenic syndromes are the more frequent group of disorders involving neuromuscular trans-

mission in childhood. They are characterized by hypotonia, weakness and periodic apneic spells, which can be life threatening. Further elucidation of the causes of these syndromes requires sophisticated technology, which is not available in all hospitals.

Objective

To provide evidence that clinical features and repetitive stimulation support and guide the correct diagnosis in the absence of invasive techniques.

Methods

All the patients diagnosed with congenital myasthenic syndrome were selected. The sample consisted of four children: two with a defect in acetylcholine resynthesis and mobilization (familial infantile myasthenia), one with absence of the endplate-specific form of acetylcholinesterase and one with acetylcholine receptor deficit. The clinical and electromyographic features of these syndromes are described in detail.

Conclusions

Clinical phenotypes and repetitive stimulation can be used to classify the most common myasthenic syndromes and to avoid more aggressive techniques, predict potentially life threatening respiratory exacerbations and avoid iatrogenic effects. They can also be used in genetic counseling.

Key words:

Congenital myasthenic syndrome. Myasthenia. Neuropediatrics. Neuromuscular junction. Repetitive nerve stimulation.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes miasténicos congénitos constituyen un conjunto de enfermedades que por distintos mecanismos comprometen el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular, lo cual se expresa clínicamente con debilidad y fatigabilidad.

Correspondencia: Dr. J.M.^a Prats Viñas.

Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Bilbao.
Correo electrónico: jprats@hcr.uosakidetza.net

Recibido en marzo de 2001.

Aceptado para su publicación en julio de 2001.

Como enfermedad, son infrecuentes en la infancia, y causan hipotonía o debilidad. A diferencia de la miastenia grave adquirida, no están originados por un proceso autoinmune, faltando por lo tanto, los anticuerpos específicos antirreceptor de la acetilcolina. Por la misma razón, no responden a tratamientos inmunosupresores. Son niños nacidos de madres no miasténicas, y esto permite diferenciarlos de la miastenia neonatal. Excepto el síndrome de los canales lentos, que rara vez comienza en la edad pediátrica, siguen un patrón de herencia autosómico recesivo con frecuentes antecedentes de consanguinidad. Los padres por lo tanto, no están afectados, y es posible encontrar el mismo proceso en sus primos, con un riesgo de repetición en los hermanos del 25%. La mayoría presentan síntomas al nacimiento o la desarrollan durante los primeros 2 años de vida. Ocasionalmente originan incapacidad grave, en otros casos conllevan un pronóstico favorable con síntomas no progresivos que tienden a mejorar con la edad.

Durante los últimos años se han caracterizado multitud de síndromes que se definen por criterios clínicos, electrofisiológicos y morfológicos (tabla 1). En muchos ya se conoce la alteración génica causal¹. Se llega habitualmente al diagnóstico sobre la base de una combinación de examen clínico y pruebas farmacológicas (prueba del edrofonio) y electrofisiológicas. Sin embargo, los efectos del edrofonio son a menudo difíciles de apreciar, sobre todo en recién nacidos y en aquellos tipos de miastenia que son poco sensibles a anticolinesterásicos. Una precisión diagnóstica exige la aplicación de sofisticadas técnicas, en ocasiones agresivas (preparación neuromuscular intercostal), no disponibles en la mayoría de los centros. Su realización no conlleva la aplicación de una alternativa terapéutica de-

finitiva, sólo ayudan a conocer mejor el mecanismo fisiopatológico que altera la neurotransmisión. Exploraciones sencillas, como la estimulación repetitiva, sí están al alcance de cualquier laboratorio de neurofisiología.

Se describen los casos de 4 pacientes, en los que los datos clínicos y electrofisiológicos convencionales permitieron identificar el síndrome de modo suficiente para instaurar un tratamiento adecuado, filiándolos como presinápticos, sinápticos o postsinápticos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Revisamos todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de miastenia en la base de datos del Hospital Infantil y de la Consulta de Neuropediatría del Hospital de Cruces donde todos los pacientes están codificados por diagnóstico desde el año 1995². Se excluyeron 2 niños con síntomas miasténicos en los primeros días de vida hijos de madres con miastenia grave autoinmune que corresponden a casos de miastenia neonatal transitoria. En otros 3 niños, aunque inicialmente se sospechó miastenia congénita, finalmente se descartó con las exploraciones apropiadas. Uno de ellos presentaba una miopatía, otro síndrome de Moebius y el tercero acalasia congénita. Dos casos más tienen miastenia grave de comienzo infantil. Cuatro pacientes con edades comprendidas entre los 14 meses y los 10 años, todas ellas mujeres, cumplían criterios de síndrome miasténico congénito (grupo III, según consenso del European Neuromuscular Center) establecido en 1995³. Todas habían presentado síntomas miasténicos en los primeros 2 años de vida. Ninguna de ellas era hija de madre miasténica. Todas mostraban evidencia electromiográfica de defecto en la transmisión neuromuscular. Si la estimulación repetitiva fue normal,

TABLA 1. Síndromes miasténicos congénitos

Síndrome	Herencia	Sintomatología	Electromiografía	Tratamiento
Presináptico Miastenia familiar infantil (defecto de resíntesis y empaquetamiento de acetilcolina)	Autosómica recesiva	Comienzo neonatal Ptosis, no oftalmoparesia Episodios graves de insuficiencia respiratoria, apnea y muerte súbita	Decremento con estimulación a 2-3 Hz en exacerbaciones	Anticolinesterásicos sólo en las exacerbaciones
Sináptico Deficiencia de acetilcolinesterasa	Autosómica recesiva	Comienzo neonatal Ptosis, debilidad difusa	Respuesta repetitiva a un estímulo único	Los anticolinesterásicos son inefectivos
Postsináptico Síndrome de los canales lentos	Autosómica dominante	Comienzo infantil o edad adulta. Lentamente progresivo con afectación grave escapular y de extensores de los dedos	Respuesta repetitiva a un único estímulo. Decremento a bajas frecuencias	Anticolinesterásicos y 3-4 diaminopiridina empeoran
Deficiencia del receptor de la acetilcolina	Autosómica recesiva	Comienzo neonatal o infantil. Oftalmoparesia	Decremento a bajas frecuencias (2-3 Hz)	Anticolinesterásicos y 3-4 diaminopiridina

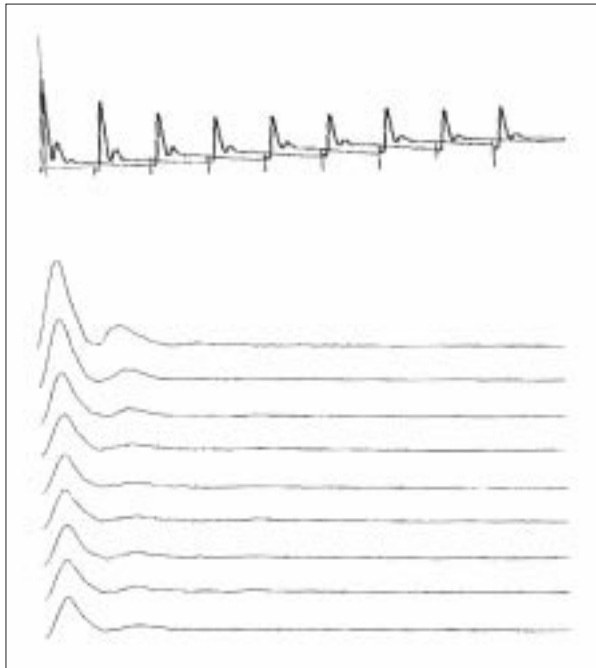


Figura 1. Potencial bifásico. En la estimulación repetitiva a 3 Hz la respuesta decremental es más evidente en el segundo componente.

se realizó fibra única. Las respuestas decrementales se consideraron significativas cuando existía una diferencia de amplitud entre 1 y 4 potencial mayor del 10%. En la exploración de fibra única se consideró positivo la existencia de *jitter* aumentado o presencia de bloqueos. Se encontraron los siguientes tipos de síndromes miasténicos congénitos: dos miastenias congénitas familiares infantiles, un déficit del enzima acetilcolinesterasa de placa motora, y un defecto postsináptico debido a déficit del receptor.

RESULTADOS

Caso 1

Se trataba de una niña que actualmente tiene 9 años, hija de padres sanos, no consanguíneos y sin antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular. Inició en el primer día de vida con polipnea transitoria. Con 8 meses presentaba una historia de vómitos exclusivamente con las tomas, en relación con accesos de tos que condicionaron un retraso ponderostatural. Sus adquisiciones motoras aparecían retrasadas, no siendo capaz de elevar la cabeza ni los brazos en decúbito prono, ni de mantener una sedestación estable. Se objetivó en la exploración llanto débil y ronco, facies poco expresiva con ligera ptosis palpebral y leve hipotonía cervicoaxial con reflejos hipoactivos. Manipulaba bien los objetos.

Con 10 meses, una primera exploración neurofisiológica mostraba un decremento del cuarto potencial por es-

timulación a bajas frecuencias de hasta el 40% en los músculos facial y cubital con una potenciación del 50% en la tetanización. Reevaluada a los 2 años, ya al estímulo único aparece un potencial bifásico con un segundo componente de menor amplitud y una respuesta decremental más acusada en el segundo potencial que llega a desaparecer en el tercer estímulo (fig. 1).

El test del edofronio fue equívoco, considerándose dudosamente positivo.

El tratamiento con piridostigmina, aunque inicialmente parecía mejorar los síntomas, no fue claramente útil por lo que con el tiempo se optó por suspenderlo.

Visitada por última vez con 10 años, presenta una debilidad generalizada moderada con escoliosis moderada. Su capacidad mental es excelente. Nunca ha tenido problemas respiratorios con infecciones; no obstante, una espirometría es demostrativa de la existencia de un síndrome restrictivo leve que no condiciona insuficiencia respiratoria. A esta edad se repitió la estimulación repetitiva y se encontró una respuesta simple decremental, con potenciales de unidad motora de amplitud normal, sin que haya podido reproducirse el hallazgo de un potencial bifásico.

Caso 2

Niña nacida a término, hija de padres no consanguíneos. Ingresó en la unidad neonatal al día de vida por distrés respiratorio. La mímica facial era escasa y se objetivó un síndrome de hipotonía-hipomotilidad fetal, contracturas múltiples en flexión, déficit de abducción de hombros y caderas, y cordón corto, por lo que se sospecha un síndrome de Pena-Shokeir II. Durante la infancia, varias neumonías condicionaron insuficiencia respiratoria a modo de verdaderas crisis miasténicas que precisaban apoyo ventilatorio (fig. 2), problema que fue superando con el crecimiento. Entre las exacerbaciones residuaba una debilidad muscular leve y generalizada con ligera ptosis palpebral sin afectación de los músculos extraoculares.

El test del edofronio fue positivo en dos ocasiones durante las crisis, prediciendo una respuesta a la piridostigmina positiva, incluso con hipersensibilidad en la primera exacerbación.

El electromiograma (EMG) demuestra una respuesta decremental exclusivamente durante las exacerbaciones sin potenciación posttetanización, que se normalizó una vez superada la situación de insuficiencia respiratoria.

Ahora es una niña de 11 años, sana, con buen rendimiento escolar sin escoliosis y que únicamente presenta limitaciones con el ejercicio físico intenso que condiciona fatigabilidad.

A raíz de lo expuesto concluimos que la paciente presenta un defecto de la transmisión neuromuscular con defecto en la utilización y resíntesis de acetilcolina descrito por Lambert y Engel.

Curiosamente la niña presentaba múltiples manchas café con leche y lesiones hiperintensas en la resonancia magnética, orientadoras del diagnóstico de neurofibromatosis tipo I (NFI). Tanto el gen de la NFI como el del receptor de la acetilcolina se encuentran localizados en el cromosoma 17 aunque en distintos brazos, lo que hizo pensar en la posibilidad de una interesante asociación que no han sido capaces de demostrar puesto que probablemente sólo son sucesos casuales.

Caso 3

Niña vista por primera vez en consulta a la edad de 3 años. Es la primera hija de padres no consanguíneos y desde el nacimiento presentaba síntomas de debilidad palpebral y de musculatura extraocular que cursa con fatigabilidad. Su desarrollo psicomotor es normal, sin presentar debilidad en otros territorios. Existían antecedentes por parte materna de síntomas similares (una hermana del abuelo materno y un hermano del bisabuelo materno).

El test del edofronio fue claramente positivo, incluso provocador de un espasmo del párpado superior.

No pudo demostrarse a esa edad alteraciones en la estimulación repetitiva. A los 10 años y ya con plena colaboración de la paciente, un estudio de fibra única confirmó el problema al apreciarse alargamiento del *jitter* y frecuentes bloqueos.

A lo largo de la evolución no ha presentado empeoramiento, pudiendo considerarse el proceso como estático.

Caso 4

Recién nacido a término de 3,200 kg de peso, única hija de padres no consanguíneos. Ya al nacimiento presentaba fenotipo peculiar con asimetría facial, amimia, boca pequeña y desviación ulnar de los dedos de ambas manos reducibles, sin contracturas. El llanto era débil y monótono. En las primeras horas de vida ingresó en cuidados intensivos por cianosis y polipnea, que se resolvieron espontáneamente sin precisar apoyo ventilatorio. A la edad de 13 meses consultan por tortícolis intermitente, evidenciándose en la anamnesis detallada un retraso en la adquisición de hitos motores. La niña no había conseguido la sedestación estable hasta los 8 meses, no gateaba ni era capaz de mantenerse en pie sin ayuda. No comía sólido porque se atragantaba. Además de tortícolis, se observó asimetría facial con amimia, desviación cubital de los dedos más evidente en la extremidad superior izquierda, ptosis fatigable y debilidad de cintura inferior. Ante la sospecha de una afectación neuromuscular con participación de la placa motora se solicitaron los estudios pertinentes. Pocos días después, y en el contexto de un proceso febril, fue asistida en urgencias por paro respiratorio que requirió intubación orotraqueal y respiración asistida durante 72 h. La radiología de tórax mostraba una condensación retrocardíaca compatible con

IMAGEN RETIRADA

Figura 2. Crisis miasténica en la miastenia familiar infantil. Insuficiencia respiratoria, imposibilidad en la deglución y ptosis palpebral.

neumonía por aspiración. La creatinfosfocinasa fue normal. La determinación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina fue negativa.

Las velocidades de conducción motoras y sensitivas en ciático poplíteo externo, sural y la estimulación repetitiva del nervio cubital con registro en eminencia hipotenar fueron normales. La exploración del nervio espinal derecho con registro en trapecio evidenciaba un descenso significativo (50%) del cuarto potencial a 3 Hz, reproducible. Superada la sintomatología respiratoria, y ya en tratamiento con piridostigmina, se normalizó la transmisión neuromuscular y un segundo estudio fue negativo.

Una reducción progresiva de la medicación no produjo empeoramiento clínico, por lo que se pudo retirar. Los padres estaban instruidos para comenzar con anticolinesterásicos al menor proceso febril y acudir a un centro hospitalario si no observan mejoría.

DISCUSIÓN

Los síndromes miasténicos congénitos son procesos heterogéneos derivados de defectos presinápticos, sinápticos o postsinápticos en la placa motora cuyo mecanismo final común es el compromiso del margen de seguridad.

dad de la transmisión neuromuscular, expresándose clínicamente como debilidad y fatiga con el ejercicio.

A diferencia de la miastenia neonatal, la madre no está afectada de miastenia grave. No se puede demostrar un mecanismo inmunológico y no responden a terapias inmunosupresoras.

Aunque son infrecuentes, no lo son tanto como la miastenia grave clásica en la infancia. La habilidad para diagnosticarlos rápida y exactamente conlleva implicaciones terapéuticas mayores. Se conoce hace décadas que son causa potencialmente tratable de insuficiencia respiratoria en los niños⁴.

La sintomatología es variable. Los defectos presinápticos tienden a cursar de modo homogéneo, remediando el patrón de la miastenia familiar infantil, mientras que los postsinápticos exhiben una variabilidad fenotípica considerable, con síntomas en general leves⁵.

Los resultados de la estimulación repetitiva son idénticos a los de la miastenia autoinmune excepto en la deficiencia de la enzima acetilcolinesterasa y en el síndrome de los canales lentos en los que ya al estímulo único se obtiene un potencial bifásico. Este hallazgo, cualquiera que haya sido el motivo de remisión de un niño a neurofisiología, debe hacer sospechar un defecto de placa y obliga a completar la exploración con una estimulación repetitiva. Los hallazgos deben ser congruentes y reproducibles, descartándose alteraciones que muchas veces son reflejo de problemas en la técnica utilizada⁶. Un estudio de fibra única, en ocasiones detecta el fallo de la transmisión allí donde la estimulación repetitiva ha resultado negativa⁷.

Se describen decrementos en recién nacidos normales tanto más evidentes cuanto mayor es la prematuridad⁸.

Una exploración neurofisiológica llevada a cabo por manos expertas aporta datos de inestimable valor en el diagnóstico y manejo de estos niños⁹.

Dentro de este grupo heterogéneo de síndromes pueden distinguirse los que se exponen a continuación.

Miastenia familiar infantil

Las características clínicas fueron reconocidas hace más de 4 décadas^{10,11}, no siendo diferenciada de la miastenia grave hasta 1979¹².

Se debe a una resíntesis y empaquetamiento defectuoso de la acetilcolina en el axón terminal. Los estudios ultraestructurales muestran vesículas excesivamente pequeñas que pueden tener un metabolismo deficiente. El número de moléculas de acetilcolina que contiene una vesícula se reduce de manera progresiva con la liberación del neurotransmisor, comprometiendo el margen de seguridad de la placa motora. Son los peor caracterizados desde el punto de vista genético hasta el momento. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen de la acetilcolintransferasa que impidiendo su normal funcionamiento originarían una resíntesis defectuosa de acetilcolina¹³.

Con transmisión autosómica recesiva, se inicia ya en la época neonatal, en la que pueden apreciarse signos de hipomotilidad fetal, a veces sutiles. Son niños hipotónicos, con problemas respiratorios y de alimentación por debilidad de la musculatura bulbar. Es frecuente la amimia facial y la boca en carpa, simulando una distrofia miotónica, con la que debe establecerse el diagnóstico diferencial. La motilidad ocular es normal. Los episodios de caída de la cabeza por debilidad de los extensores del cuello pueden confundirse con crisis atónicas. Las infecciones, vómitos, fiebre, o fases de excitación excesiva desencadenan situaciones de insuficiencia respiratoria (verdaderas crisis miasténicas) que comprometen la vida del pequeño. Es el único de estos síndromes en el que puede hallarse el antecedente familiar de muerte súbita del lactante¹⁴. Los síntomas mejoran con la edad, no habiendo riesgo significativo de compromiso respiratorio por encima de los 2 años. Después de los 10 años algunos pacientes únicamente presentan fatigabilidad fácil con el ejercicio. En otros persiste una debilidad generalizada de leve a moderada, incluso en reposo, similar a la miastenia grave autoinmune. No hay atrofia muscular y los reflejos osteotendinosos suelen estar presentes. Se ha descrito algún caso que ha desarrollado miastenia grave autoinmune típica en la edad adulta¹⁵. El test del edofronio suele ser positivo durante las crisis.

La estimulación repetitiva a bajas frecuencias (2-3 Hz) es demostrativa de una respuesta decremental en los músculos débiles sólo durante las crisis, pudiendo ser típicamente normal fuera de los episodios de insuficiencia respiratoria, lo que dificulta a menudo la caracterización correcta del problema.

El tratamiento de soporte ventilatorio y los anticolinesterásicos administrados puntualmente permiten superar las crisis miasténicas. Hay que valorar la necesidad de medicación en los períodos intercríticos, puesto que no siempre se precisa. Los padres deben ser instruidos para anticiparse a las exacerbaciones, en particular las enfermedades febriles, y estar preparados para inyectar neostigmina intramuscular o incluso ser capaces de manejar sistemas portátiles de ventilación. Los pacientes que han presentado previamente insuficiencia respiratoria deben ser hospitalizados al menor episodio febril.

Dos de nuestras niñas pertenecían a este grupo, el segundo y el último caso. Ambas presentan datos de hipomotilidad intraútero, incluso con contracturas¹⁶⁻¹⁸. Las crisis miasténicas con compromiso respiratorio son lo más llamativo, puesto que son tratables y tienden a mejorar con la edad. El comienzo de la apnea puede ser rápido y originar una lesión hipóxica cerebral con funestas consecuencias o la muerte del lactante¹⁴. Pocos minutos de demora en el caso 4 en su llegada a urgencias hubiesen sido fatales. La normalidad de la estimulación repetitiva fuera de las crisis y la falta de respuesta a anticolinesterásicos lleva a cometer el error de descartar un

problema de la transmisión neuromuscular, aunque previamente se haya pensado en ello.

Deficiencia de acetilcolinesterasa en la placa terminal¹⁹

Presentan debilidad generalizada con afectación de músculos faciales, cervicales, axiales y de las extremidades. Con inicio neonatal, son niños con dificultad respiratoria, llanto débil y ronco y succión pobre. Existe un retraso del desarrollo motor. La intensa participación de la musculatura axial, origina escoliosis grave. Algunos pacientes presentan respuestas pupilares anormalmente lentas. La debilidad se estabiliza hasta que el paciente alcanza los 10 años, a partir de los cuales aumenta de manera progresiva, o el aumento de masa y peso la hacen más evidentes. Se hereda de modo autosómico recesivo.

El test del edofronio es negativo, lo cual predice una nula respuesta a anticolinesterásicos, ya que no tienen sustrato sobre el que actuar.

Característicamente aparece un potencial bifásico en respuesta a un único estímulo, con un segundo componente de menor amplitud. Con estímulo repetitivo a frecuencias de 2 Hz la respuesta es decremental. El segundo componente cae más rápido, llegando a desaparecer.

Este era el problema de la primera paciente. La sintomatología y la electromiografía iniciales hacían pensar en una forma con defecto en la resíntesis y movilización de la acetilcolina, puesto que presentaba respuesta decremental con facilitación moderada, ocasionalmente descrita en este síndrome²⁰. No obstante, no se ha podido constatar a lo largo de 10 años de evolución compromiso respiratorio con infecciones. La segunda evaluación neurofisiológica delimitó de modo concluyente el problema, con un potencial bifásico que sólo aparece cuando falla la enzima o existe un defecto del canal lento. El comienzo neonatal, la debilidad generalizada y no parcelar, así como la ausencia de atrofia muscular hacen poco probable la segunda opción. Cuando hay antecedentes familiares, el patrón de herencia es vertical en el síndrome de los canales lentos, aportando un dato más al diagnóstico diferencial. Otras entidades que lo remedan son el síndrome de Moebius, las neuropatías periféricas, la parálisis radial, las enfermedades de neurona motora, la distrofia de cinturas y la distrofia miotónica.

Defectos postsinápticos

Son multitud, comprometiendo el margen de seguridad de la placa, bien por disminución en el número de receptores o porque aún en cantidad normal su cinética está alterada. No es objetivo de esta presentación una descripción exhaustiva de todas las mutaciones ya caracterizadas, ya que nuestro propósito es eminentemente clínico. Haremos referencia exclusivamente a los que por frecuencia de aparición tienen interés en la práctica diaria: el síndrome de los canales lentos y el déficit de re-

ceptor. Una excelente revisión ha sido realizada recientemente por Engel et al²¹.

Síndrome de los canales lentos

Este síndrome fue descrito por Engel et al²² en 1982. No tiene expresión durante la infancia.

Deficiencia del receptor de acetilcolina

Descrito por Engel en 1990²³, las biopsias musculares son demostrativas de la disminución del número de Receptores, en relación con mutaciones concentradas en la subunidad épsilon.

El análisis fenotípico de estos pacientes ha demostrado un patrón uniforme con comienzo de los síntomas en la infancia temprana, usualmente en el primer mes de vida. La debilidad es leve y difusa, con afectación palpebral, de los músculos extraoculares, faciales, bulbares y de las extremidades. El examen del lactante muestra una ptosis fluctuante, amimia facial, llanto ronco y dificultades en la alimentación por atragantamiento. La oftalmoparesia es constante, oscilando desde formas muy leves hasta la oftalmoplejía franca. No suele haber accidentes respiratorios ni antecedentes de éstos en la familia, lo que permite su diferenciación con la miastenia familiar infantil con la que el resto de la semiología prácticamente se superpone. Sigue un curso benigno, con poca o nula progresión. La mayoría consiguen la deambulación. El ejercicio induce debilidad generalizada en los músculos de las extremidades de predominio proximal. La respuesta a los anticolinesterásicos es positiva a diferencia del síndrome de los canales lentos. No obstante, puede ser parcial o requerir altas dosis de piridostigmina para mejorar. En estos casos merece la pena probar con 3-4 diaminopiridina que también puede ayudar.

Muestran respuesta decremental en la estimulación a bajas frecuencias (2-3 Hz).

Probablemente el caso número 3 presenta un problema de este tipo. Aunque no puede descartarse un patrón de herencia autosómico dominante con baja penetrancia, la alta tasa de consanguinidad de la zona de procedencia no hace incompatible la herencia autosómica recesiva. La sintomatología de curso benigno, sin apneas intercurrentes y fundamentalmente, la oftalmoparesia, se describen como características en estos pacientes. La respuesta a anticolinesterásicos, y la falta de un potencial bifásico hace poco probable un defecto de tipo canal lento.

Recientemente se ha descrito una mutación que afecta al dominio 4 transmembrana (M4) de la subunidad épsilon del receptor ($\epsilon 1267\text{delG}$)²⁴. Parece ser causa frecuente de síndrome miasténico congénito en pacientes de etnia gitana, postulando sus autores que su detección hace innecesarias otras exploraciones agresivas, como la biopsia muscular de intercostales. Previamente ya se habían hallado acumulación de síndromes miasténicos congénitos en familias judías de origen iraní e iraquí con posible

defecto en el receptor y la curiosidad de que asocian malformaciones faciales²⁵.

Hay otros síndromes miasténicos congénitos, peor caracterizados, con menos pacientes descritos en la bibliografía y para cuyo diagnóstico, sí que son imprescindibles los estudios electrofisiológicos *in vitro*, los morfológicos y los genéticos.

CONCLUSIONES

Los síndromes miasténicos congénitos constituyen una enfermedad infrecuente de la infancia. Cursan con hipotonía, debilidad y fatigabilidad. La precisión diagnóstica requiere técnicas sofisticadas y agresivas, no disponibles en la mayoría de los hospitales. La estimulación repetitiva y el fenotipo clínico dan soporte y orientan el diagnóstico correcto, aunque no sean totalmente concluyentes. Su reconocimiento es importante por:

1. Ser causa potencialmente tratable de insuficiencia respiratoria en la infancia, de especial interés en la miastenia familiar infantil. La electromiografía normal fuera de las exacerbaciones no excluye el diagnóstico.
2. Evita la iatrogenia derivada de tratamientos crónicos anticolinesterásicos. En unos pacientes no son efectivos; otros sólo los requieren en las agudizaciones.
3. La vigilancia periódica permite la detección y tratamiento temprano de problemas añadidos como la escoliosis.
4. El consejo genético apropiado puede evitar la aparición de la enfermedad en descendientes sucesivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beeson D, Palace J, Vincent A. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 402-407.
2. Garaizar C, Sousa T, Lambarri I, Martin MA, Prats JM. Los datos clínicos de la demanda asistencial en la consulta neurológica. *Rev Neurol* 1997; 25 (138): 187-193.
3. Middleton LT. Congenital myasthenic syndromes: 34th ENMC International Workshop, June 10-11, 1995. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 133-136.
4. Fenichel G. Clinical syndromes of myasthenia in infancy and childhood. *Arch Neurol* 1978; 35: 97-103.
5. Primary muscle disease. En: Aicardi J, Martin B, Gillberg C, eds. *Diseases of the Nervous System*, 2^a ed. Mac Keith Press, 1998; 750-790.
6. Vial C, Charles N, Chauplannaz G, Bady B. Myasthenia gravis in childhood and infancy. Usefulness of Electrophysiologic Studies. *Arch Neurol* 1991; 48: 847-849.
7. Keeseey JC. AAEE Minimonograph # 33: Electrodiagnosis approach to defects of neuromuscular transmission. *Muscle and Nerve* 1989; 12: 613-626.
8. Royden Jones H Jr. Pediatric Electromyography. En: Brown WF, Bolton CF, eds. *Clinical Electromyography*, 2^a ed. London: Butterworth-Heinemann Reed Publishing, 1993; 693-758.
9. Cornblath DR. Disorders of neuromuscular transmission in infants and children. *Muscle and Nerve* 1986; 9: 606-611.
10. Greer M, Schotland M. Myasthenia gravis in the newborn. *Pediatrics* 1960; 26: 101-108.
11. Robertson WC, Chun RWM, Kornguth SE. Familial infantile myasthenia. *Arch Neurol* 1980; 37: 117-119.
12. Hart Z, Sahashi K, Lambert EH, Engel AG, Lindstrom J. A congenital, familial, myasthenic syndrome caused by a presynaptic defect of transmitter resynthesis of mobilization. *Neurology* 1979; 29: 559.
13. Ohno K, Tsujino A, Brengman JM, Harper CM, Bajzer Z, Beiring R. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 2017-2022.
14. Matthes JWA, Kenna AP, Fawcett PRW. Familial infantile myasthenia: A diagnostic problem. *Develop Med Chil Neurol* 1991; 33: 912-929.
15. Gieron MA, Korthals JK. Familial infantile myasthenia gravis: Report of three cases with follow-up until adult life. *Arch Neurol* 1985; 42: 143-144.
16. Hageman G, Smit LME, Hoogland RA, Jennekens FGI, Willemsse J. Muscle weakness and congenital contractures in a case of congenital myasthenia. *J Pediatr Orthop* 1986; 6: 227-231.
17. Teyssier G, Damon G, Bertheas MF, Freycon F, Lauras B. Myasthenie congenitale et arthrogrypose. *Pediatric* 1982; 37: 295-298.
18. Smit LME, Jennekens FGI, Veldeman H, Barth PG. Paucity of secondary synaptic clefts in a case of congenital myasthenia with multiple contractures: Ultrastructural morphology of a developmental disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1091-1097.
19. Engel AG, Lambert EH, Gomez MR. A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals and reduced acetylcholine release. *Ann Neurol* 1977; 1: 315-330.
20. Albers JW, Faulkner JA, Dorovini-Zis K, Barald KF, Must RE, Ball RD et al. Abnormal neuromuscular transmission in an infantile myasthenic syndrome. *Annals Neurol* 1984; 16: 28-34.
21. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes. Recent advances. *Arch Neurol* 1999; 56: 163-167.
22. Engel AG, Lambert EH, Mulder DM, Torres CF, Sahashi K, Bertorini TE et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol* 1982; 11: 553-556.
23. Engel AG. Congenital disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990; 10: 12-26.
24. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, Herczegfalvi A, Horváth R, Mortier W et al. A common mutation (ε1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999; 53: 1564-1574.
25. Goldhammer Y, Blatt I, Sadeh M, Goodman RM. Congenital myasthenia associated with facial malformations in Iraqi and Iranian Jews. *Brain* 1990; 113: 1291-1306.