

Hiperckemias y distrofias musculares

Laura Costa Comellas⁽¹⁾, Miguel Ángel Fernández-García⁽²⁾, Mireia Álvarez Molinero^(1,3), David Gómez Andrés⁽¹⁾, Francina Munell⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neurología Pediátrica. Euro-NMD. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

⁽²⁾ Sección de Neuromuscular pediátrica. Departamento de Neurociencias. Evelina Children's Hospital. Londres.

⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Costa Comellas L, Fernández-García MA, Álvarez Molinero M, Gómez Andrés D, Munell F. Hiperckemias y distrofias musculares. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:227-241.



1. HIPERCKEMIA

La creatina kinasa (CK) es una enzima que se encuentra en forma de tres isoenzimas: CK-MM en músculo esquelético, CK-MB en miocardio y CK-BB en cerebro. Cuando determinamos la CK en sangre, las tres isoformas son tenidas en cuenta. Los valores normales de CK varían en función del tipo de test en el laboratorio y de factores dependientes del individuo: sexo (los varones tienen niveles más elevados), edad (elevación inmediata al nacer o en los primeros días de vida con estabilización posterior durante la infancia, disminución con la edad en los adultos), etnia (personas descendientes de africanos tienen niveles más altos que las de origen caucásico) y realización de ejercicio (el ejercicio intenso puede elevar transitoriamente los niveles de CK con un pico máximo a las 24 horas y normalización en 1-2 semanas).

La hiperCKemia se define por valores elevados de CK, generalmente por encima de **1,5 veces el valor superior de la normalidad para la población, etnia y sexo del individuo**. La hiperCKemia es un marcador bioquímico de una posible enfermedad neuromuscular; sin embargo, su ausencia no excluye la presencia de un trastorno

neuromuscular. Es importante considerar una determinación repetida de CK, especialmente en aquellos pacientes en los que se determine una elevación leve y se encuentren asintomáticos y no presenten otros signos clínicos, con el fin de confirmar la presencia de hiperCKemia antes de indicar pruebas diagnósticas más invasivas. **Se recomienda en estos casos una segunda determinación, al menos separada 1 mes con respecto a la primera, y en condiciones de reposo relativo en los 3-5 días anteriores a la extracción.**

Conviene recordar también que la presencia de un valor normal de CK no excluye la presencia de enfermedad neuromuscular, particularmente si en nuestro examen clínico existen signos indicativos, y no debería frenar la derivación para estudio u otras pruebas complementarias que se consideren necesarias para llegar a un diagnóstico.

1.1. HiperCKemia en Urgencias

Existen determinados motivos de consulta en la Urgencia Pediátrica que deben hacernos sospechar una afectación muscular y para los que deberemos considerar solicitar una CK:

- Aparición brusca o subaguda de dolor muscular y mialgias.
- Incapacidad funcional, debilidad o déficit motor no focal.
- Rechazo de la marcha en lactantes o niños pequeños.
- Mioglobinuria, aspecto oscuro de la orina (color “coca-cola”).

El hallazgo de hiperCKemia en Urgencias, en ausencia de la sintomatología anterior, puede constituir la primera pista del diagnóstico de una enfermedad neuromuscular subyacente. La mayor parte de las enfermedades neuromusculares no van a tener una presentación aguda. Sin embargo, algunas de estas enfermedades pueden cursar con episodios de rabdomiolisis aguda y puede ser necesaria la monitorización de los niveles de CK en caso de presentar algunos de los síntomas anteriores.

Una elevación de CK con síntomas en Pediatría debe hacernos pensar en:

a. Rabdomiolisis: es el resultado de un proceso de necrosis muscular que resulta en la liberación de CK y mioglobina al torrente sanguíneo. Los síntomas clínicos acompañantes suelen ser dolor muscular (con incapacidad funcional y debilidad en muchas ocasiones), inflamación o edema muscular y, muy característicamente, una orina oscura (color “coca-cola”). La CK en estos casos suele elevarse $>50\ 000$ IU/l, aunque valores >5000 IU/l o de $10\times$ por encima de su valor de referencia deberían ponernos al menos en alerta ante la presencia de síntomas compatibles. Supone inmediatamente un criterio de ingreso

(en planta o UCI) para monitorización (particularmente renal), medidas de prevención (asegurar hidratación abundante) y tratamiento. Las causas más frecuentes en niños son las miositis virales, los traumatismos y, de manera menos habitual, miopatías metabólicas, toxicidad medicamentosa y enfermedades inflamatorias. La persistencia de valores basales de CK elevados o la recurrencia de estos episodios debe hacernos sospechar que el evento sufrido ha sido en el contexto de una posible causa neuromuscular subyacente.

b. Miositis viral: la causa más frecuente de hiperCKemia en las Urgencias pediátricas. Se trata de un cuadro de instauración aguda/subaguda de dolor muscular y mialgias generalizadas que conduce a incapacidad funcional y rechazo de la marcha. Se produce en contexto de fiebre, malestar general, en ocasiones cefalea y un antecedente de infección reciente (ya sea respiratoria, gastrointestinal o de otro tipo). Su pico de incidencia son los 3-7 años. Se asocia muy frecuentemente al virus influenza, aunque también se ha descrito en parainfluenza, adenovirus, enterovirus, citomegalovirus, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, VIH, hepatitis y *Campylobacter*. Su evolución es favorable y el cuadro es de curso autolimitado, mejorando con tratamiento antiinflamatorio y asegurando una buena hidratación y mantenimiento de diuresis, como prevención de rabdomiolisis.

1.2. HiperCKemia crónica

La importancia de la hiperCKemia reside en que puede constituir la manifestación principal de una distrofia muscular o de otras enfermeda-

des en fases iniciales. Sin embargo, el diagnóstico diferencial es amplio:

- **Enfermedades que afectan al músculo** (distrofias musculares, algunas miopatías congénitas, algunas miopatías metabólicas, miopatías inflamatorias —dermatomiositis juvenil— o miopatías tóxicas) o portadores asintomáticos (mujeres portadoras de distrofinopatía).
- **Otras enfermedades neuromusculares** (aunque presentan valores menos elevados: enfermedades de motoneurona, neuropatías crónicas, enfermedades de la unión neuromuscular o miastenias).
- **Ejercicio intenso o traumatismo muscular:** inyección intramuscular, estatus epiléptico o distónico, electromiografía, cirugía, etc.
- **Embarazo o periodo perinatal inmediato.**
- **Enfermedades sistémicas** que pueden cursar con elevación de CK: alteraciones endocrinas (hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo), trastornos del tejido conectivo, afectación cardiopulmonar (infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar), fallo renal agudo, celiaquía, neoplasias, etc.
- **Medicaciones** (estatinas, antirretrovirales, fibratos, betabloqueantes, clozapina y otros neurolépticos, bloqueantes de los receptores de angiotensina, hidroxiclороquina, isotretinoína, infliximab) y **tóxicos** (alcohol, heroína, cocaína).
- **HiperCKemia idiopática:** paciente asintomático, sin antecedentes familiares que se puedan correlacionar con enfermedad

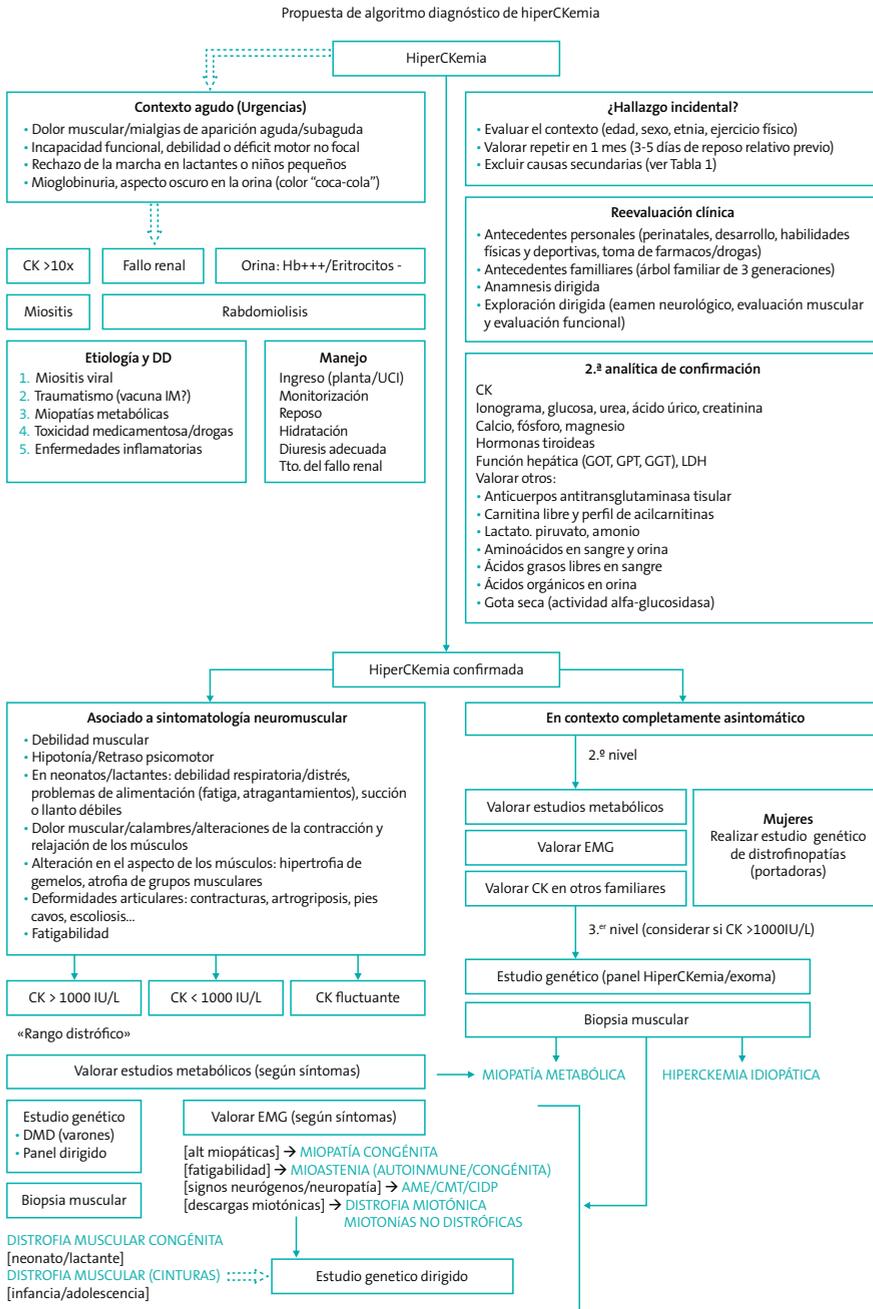
neuromuscular y cuyas pruebas complementarias (incluyendo el examen neurológico, EMG y/o biopsia) no han mostrado anomalías significativas.

En la **Figura 1** se incluye una propuesta de algoritmo para la evaluación de la hiperCKemia. El punto clave es la evaluación clínica dirigida a evaluar si el paciente está realmente asintomático (aparte de una exploración neurológica completa, es particularmente importante descartar clínica perinatal de enfermedades neuromusculares, retraso motor, marcha de puntillas, caídas, etc., y evaluar las capacidades motoras actuales y la participación deportiva), aclarar la cronología de los síntomas, si existen causas secundarias (especialmente importante es la toma de fármacos, drogas o suplementos dietéticos o productos de herboristería) o precipitantes y si existen antecedentes familiares (diagnosticados o no).

Como normal general, una CK >1000 UI/l debe animarnos a perseguir un diagnóstico. Valores inferiores deben tomarse probablemente con mayor precaución y valorar el riesgo-beneficio de seguir escalando en pruebas diagnósticas. Ante un individuo con elevación de CK crónica o antecedente de episodio de rhabdmiolisis, cuya etiología todavía no ha sido aclarada, es conveniente que:

- **Cirugías:** ante procedimientos anestésicos, debe constar en su historial médico el posible riesgo de hipertermia maligna, lo cual será tenido en cuenta por Anestesia para el manejo intraoperatorio del paciente.
- **Medicamentos:** ciertas medicaciones que podrían provocar o aumentar el daño muscular y por ello es importante consultar con

Figura 1. Abordaje diagnóstico en hiperCKemia



AME: atrofia muscular espinal; **CMT:** Charcot-Marie-Tooth; **CIDP:** siglas del término en inglés "polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica".

su pediatra de cabecera antes de empezar cualquier nueva medicación.

- **Ejercicio:** debemos informar al paciente y a su familia acerca del riesgo individualizado ante actividades físicas extenuantes (que hay que evitar en caso de fiebre, deshidratación, ayuno o condiciones de estrés metabólico) y la necesidad de mantenerse bien hidratado durante las mismas.
- **Educación médica:** debemos educar al paciente y a su familia sobre la identificación de signos tempranos de fallo renal (orina oscura en el contexto de dolor muscular incapacitante) con el fin de garantizar una atención médica precoz.

2. CLASIFICACIÓN DE DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la degeneración progresiva del músculo esquelético caracterizada por la muerte celular (apoptosis y necrosis de fibras musculares) y una regeneración insuficiente que llevan a la sustitución de fibras musculares por tejido adiposo y fibrosis. Esto provoca disminución de la capacidad contráctil del músculo (debilidad) y la aparición de contracturas, que a su vez ocasionan deformidades ortopédicas. La mayoría de los casos presentan afectación respiratoria, debida a la debilidad de la musculatura respiratoria, y muchos también asocian problemas cardíacos. Algunos tipos presentan afectaciones en otros órganos como el sistema nervioso central, musculatura extraocular y sistema gastrointestinal. La destrucción muscular provoca además la elevación de CK sérica y la aparición de signos

de necrosis-regeneración, inflamación y fibrosis en la biopsia muscular y de sustitución grasa y fibrótica del músculo en la RMN muscular.

Las distrofias musculares varían en la edad de debut, su velocidad de progresión y la distribución de su afectación, provocando también un importante grado de variabilidad en sus manifestaciones clínicas. Con el objetivo de facilitar el cuidado y el diagnóstico etiológico, las clasificamos en:

- **Distrofias musculares congénitas:** debut precoz (antes de los 2 años) y debilidad de distribución proximal sin afectación facial.
- **Distrofias musculares de cinturas:** debilidad a nivel proximal de los miembros que comienza tras un periodo libre de síntomas, ya sea en la infancia o en la edad adulta. En ellas, diferenciamos a las **distrofinopatías** (distrofia muscular de Duchenne/Becker) por su alta frecuencia.
- **Distrofia facioescapulohumeral:** distribución asimétrica de la debilidad, afectando la musculatura facial, cintura escapular y la dorsiflexión del pie.
- **Distrofias tipo Emery-Dreifuss:** debut en el preescolar-escolar con debilidad proximal y axial, asociándose típicamente la contractura de la columna vertebral (espina rígida), codos y talón de Aquiles. Se asocia a problemas cardíacos.
- **Distrofias miotónicas:** tienen como hecho común el fenómeno miotónico, aunque su edad de inicio puede ser variable.
- **Enfermedades metabólicas:** con manifestaciones clínicas que se solapan a las de

las distrofias musculares, como la forma muscular de Pompe o algunas miopatías mitocondriales.

A nivel diagnóstico, aparte de la clínica sugestiva, encontraremos elevación de CK en sangre periférica, signos de necrosis-regeneración y fibrosis en la biopsia muscular y un patrón de inflamación e infiltración grasa en la resonancia magnética muscular. El estudio etiológico depende actualmente de la sospecha clínica y las pruebas genéticas, actuando la biopsia muscular y la imagen muscular como pruebas de soporte.

Como en otras enfermedades neuromusculares, **los cuidados en relación con la anestesia** son muy importantes, en parte por la afectación muscular y las complicaciones respiratoria y cardiaca, pero también por la presencia de complicaciones específicas y reacciones adversas a fármacos que requieren una planificación anestésica detallada y específica para cada patología (<https://www.orphananesthesia.eu>).

2.1. Distrofias musculares congénitas (CMD)

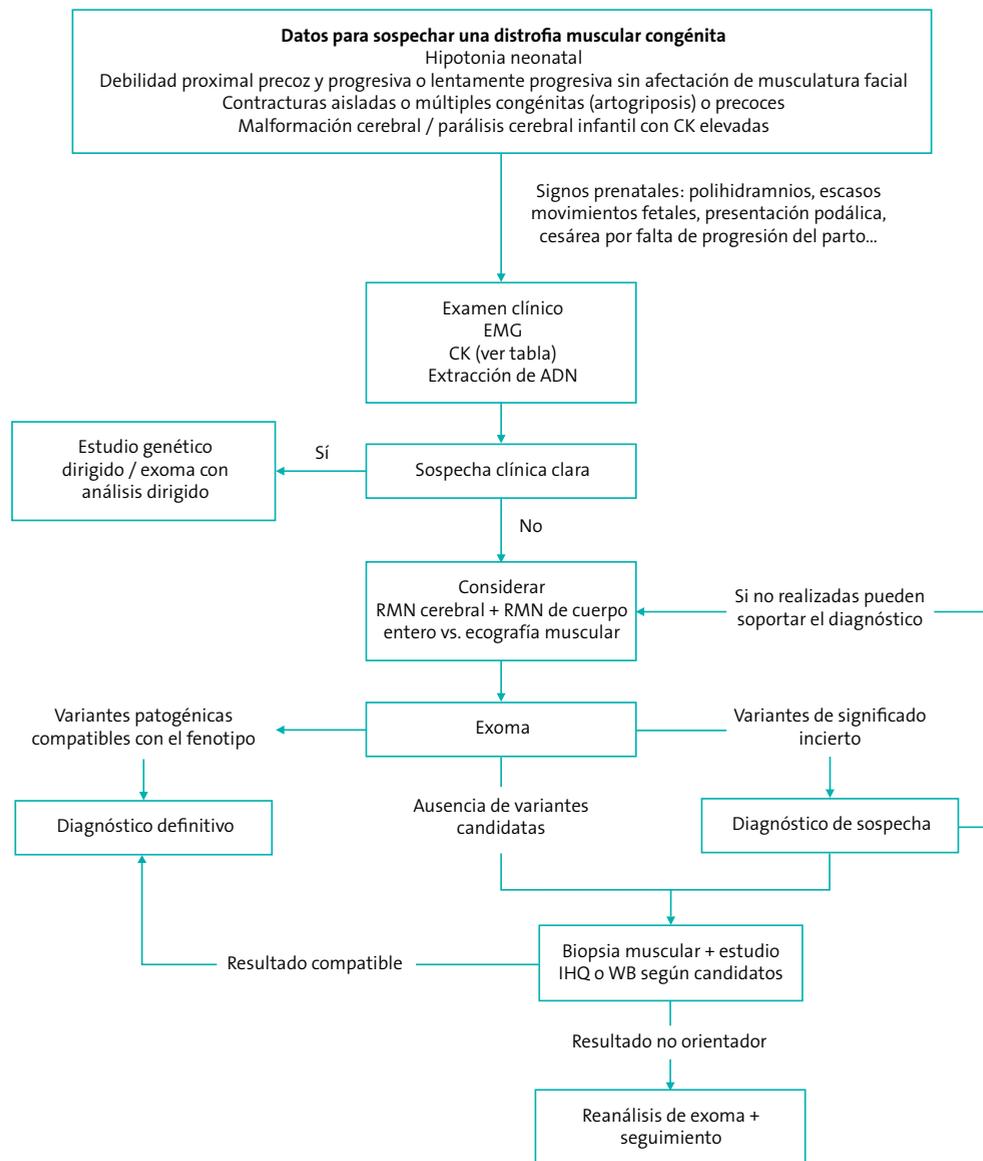
Las CMD son un grupo de distrofias musculares que se caracterizan por un inicio de sus manifestaciones clínicas durante el primer año de vida. Se presentan con hipotonía, debilidad habitualmente axial y proximal grave, sin afectación facial y contracturas articulares precoces (incluso congénitas-artrogriposis) de forma aislada o múltiple. También es frecuente encontrar signos prenatales de hipomotilidad fetal como movimientos fetales disminuidos, polihidramnios, falta de progresión del parto o presentación podálica. Algunos de los subtipos pueden presentar alteraciones a nivel del sistema nervioso central (altera-

ción de la sustancia blanca, malformaciones cerebrales, epilepsia y/o retraso cognitivo) y malformaciones oculares o del paladar. La gravedad de la clínica y el grado de progresión son variables según el subtipo de CMD. La expectativa de vida depende del grado de debilidad muscular y de la presencia de complicaciones respiratorias (principal causa de muerte) o cardíacas.

Los diagnósticos diferenciales deben hacerse principalmente con las miopatías congénitas (con las que guardan cierto solapamiento genético; existen alteraciones genéticas en el mismo gen e incluso la misma mutación, que puede provocar en unos casos un cuadro más miopático o un cuadro más distrófico). Otros diagnósticos diferenciales que hay que considerar son los síndromes miasténicos congénitos, las miopatías metabólicas congénitas, la forma congénita de distrofia miotónica tipo I y la AME de debut precoz, así como otras entidades no musculares como son el síndrome de Prader-Willi o causas adquiridas de debilidad (ver lactante hipotónico).

Las CMD se clasifican según los subtipos genéticos. Los genes alterados corresponden a proteínas relacionadas con la estructura del músculo, sobre todo de su matriz extracelular y la membrana celular de las células musculares. Mayoritariamente, la herencia es autosómica recesiva, a excepción de *COL6A1-A3* (formas AD o AR) y *LMNA* (formas casi siempre AD y en las que destaca el riesgo de muerte súbita cardíaca).

El abordaje diagnóstico debe realizarse por un equipo clínico multidisciplinar con experiencia en patologías neuromusculares pediátricas y se resume en la **Figura 2**. En la **Tabla 1** se ilustran

Figura 2. Abordaje diagnóstico en CMD


El diagnóstico debe comenzar con un fenotipado clínico, medición de CK (niveles dependientes de la causa) y un estudio neurofisiológico (en general, muestra patrones miopáticos o patrones distróficos; en casos evolucionados de LAMA2-CMD puede haber datos de polineuropatía sensitivomotora en miembros inferiores). La imagen muscular (RMN o ecografía) puede mostrar patrones específicos de sustitución de grasa muscular. La resonancia cerebral puede ayudar en casos de LAMA2-CMD (alteración de sustancia blanca) o en alfa-distroglicanopatías (malformaciones cerebrales y de fosa posterior). La biopsia muscular, que cada vez se realiza menos, puede mostrar los cambios histopatológicos compatibles con distrofia y, sobre todo, mediante test inmunohistoquímicos y Western-blot, puede detectar déficits específicos de proteínas.

Tabla 1. Principales formas de distrofia muscular congénita

	COL6A1,A2,A3-CMD (fenotipo Ullrich) Una de las más frecuentes en nuestro ámbito	SEPN1-CMD	LMNA-CMD	αDG-CMD CMD 2o a déficit de glicosilación (Fukuyama, Sd Walker-Warburg, Sd músculo-ojo-cerebro)	LAMA2-CMD (déficit completo de merosina) Una de las más frecuentes en nuestro ámbito
Gen (Herencia)	COL6A1,A2,A3 (AR o AD)	SEPN1 (AR)	LMNA (AD)	FKRP, FKTN, POMT1, POMT2, POMGnT1, LARGE, ISPD, GTDC2, DAG1, TMEM5, B3GALNT2, B3GNT1, GMPPB, SGK196 (AR)	LAMA2 (AR)
Distribución debilidad	Proximal de los miembros	Axial (<i>dropped head</i>)	Axial (<i>dropped head</i>), generalizada y escapuloperoneal	Proximal de los miembros	Proximal de los miembros
Alteraciones articulares	Contracturas proximales y torticolis Hiperlaxitud distal Displasia de cadera	Más tardías que la afectación axial	Contracturas en rodilla y tendón de Aquiles	Contracturas múltiples	Contracturas distales Displasia de cadera
Escoliosis	Cifoescoliosis congénita y formas rápidamente progresivas	Espina rígida (5-6 años)	Espina rígida		Escoliosis progresiva e hiperlordosis torácica
Deambulación	NO o pérdida precoz	Adquirida y mantenida	NO o pérdida precoz	Marcha en Trendelenburg	NO adquirida
Afectación respiratoria	Insuficiencia respiratoria nocturna (incluso en aún ambulantes) (afectación diafragma)	Insuficiencia respiratoria precoz (afectación diafragma)	Insuficiencia respiratoria en fase declive	Insuficiencia respiratoria en fase declive	Insuficiencia respiratoria (afectación musculatura intercostal)
Afectación cardiológica	<i>Cor pulmonale</i>	<i>Cor pulmonale</i>	Muerte súbita por alteraciones del ritmo cardíaco (precisan de DCI) + insuficiencia cardíaca progresiva	Miocardiopatía dilatada rápidamente progresiva	30% con disfunción ventricular izquierda
SNC	Inteligencia normal	Inteligencia normal	Inteligencia normal	Discapacidad intelectual de severidad variable Epilepsia RMN: puede mostrar malformaciones del sistema nervioso (sobre todo fosa posterior)	Inteligencia normal 30% epilepsia RMN: Alteración de la señal T2 de sustancia blanca
Afectación gastrointestinal	Problemas de deglución y nutrición → Retraso/estancamiento ponderoestatural Riesgo aumentado de broncoaspiración				
Otros	Hiperqueratosis <i>pilaris</i> /queloides			Microcefalia o macrocefalia por hidrocefalia Paladar hendido, malformaciones oculares Hipertrofia muscular Espasticidad	Macrocefalia relativa Neuropatía periférica Empeoramiento las primeras semanas de vida, posteriormente estable
CK	Variable	Normal o mínimamente elevadas	Variable	Elevadas	Elevadas (>1000 U/l al inicio)

los principales subtipos genéticos de CMD con el objetivo de resumir sus principales rasgos y datos importantes para el seguimiento.

Actualmente no existe tratamiento específico que pueda detener o revertir la evolución de cualquier forma de distrofia muscular. Sin embargo, un tratamiento personalizado basado en el diagnóstico preciso es eficaz para estos pacientes, mejoran su estado funcional y su calidad de vida y disminuyen el riesgo de complicaciones derivadas de la propia enfermedad. Todo ello implica la participación de un equipo multidisciplinar que incluirá seguimiento por parte del médico rehabilitador, fisioterapia motora y uso de aparatos ortopédicos; seguimiento neumológico y fisioterapia respiratoria (incluirá en muchos casos

aparatos de ventilación no invasiva); seguimiento cardiológico, nutricional, neurológico y en algunos casos quirúrgico (escoliosis). La atención psicológica también es importante tanto del paciente como de los cuidadores principales.

2.2. Distrofinopatías

Este grupo de distrofias musculares se debe a mutaciones en el gen *DMD*, que codifica para la distrofina, una proteína que se localiza en la membrana muscular y el sistema nervioso central, donde juega un importante papel en el desarrollo cerebral. Las distrofinopatías presentan un continuo diagnóstico desde la distrofia muscular de Duchenne (DMD) a la de Becker (BMD) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Espectro clínico de las distrofinopatías (distrofia muscular de Duchenne vs. Becker)

	Distrofia muscular de Duchenne	Formas intermedias	Distrofia muscular de Becker
Inicio	2-5 años	Escolar-preescolar	5-20 años o más
Curso	Rápidamente progresivo	Intermedio	Más lento
Pérdida de marcha	Adolescencia	Adulto joven	Adulto
Muerte	Adulto joven	Adulto	Anciano
Otras comorbilidades (discapacidad cognitiva, cardiopatía, etc.)	+++	+	+
CK	>10 LS		>5 LS
Biopsia	Distrofia marcada	Intermedia	Distrofia más leve
Marcaje de distrofina con varios anticuerpos en inmunohistoquímica	Ausencia completa o casi completa	Intermedia	Normal, reducción difusa o patrón parcheado
Distrofina detectable en Western Blot de biopsia muscular	Aprox. 0-5%	Aprox. 5-20%	Aprox. >20%
Correlato genético (valorar cada caso en laboratorio con experiencia y bases de datos)	Deleciones o duplicaciones con cambio en el marco de lectura Mutaciones puntuales <i>nonsense</i> o que producen cambio en el marco de lectura		Deleciones o duplicaciones que no producen cambio en el marco de lectura Mutaciones puntuales <i>missense</i>

Las distrofinopatías tienen una herencia ligada al X y afecta sobre todo a varones. Más de un tercio de los pacientes con DMD y en un 10% de los pacientes con BMD se producen por mutaciones de *novo*, mientras que en el resto de los casos se heredan de mujeres portadoras. La mayoría de las mujeres portadoras de mutaciones en DMD presentan solo una elevación de CK, aunque puede haber mujeres afectas a nivel muscular y sobre todo con miocardiopatías. Es importante destacar que existe una frecuencia relativamente alta de mosaicismo germinal en los casos de *novo*, por lo que es importante asegurar un diagnóstico pre- o postnatal de los hermanos y hermanas, aunque la madre no sea portadora.

La mayor parte de los pacientes con DMD-BMD se presentan con síntomas motores (retraso motor aislado o de la marcha, torpeza motora, marcha de puntillas, problemas para subir escaleras, etc.), pero no es excepcional encontrar pacientes asintomáticos cuyo motivo de evaluación inicial es una elevación de transaminasas o la hiperCKemia debida a la destrucción muscular. Otro grupo de pacientes con DMD puede aparecer como una mezcla de síntomas motores asociados a síntomas de trastornos del neurodesarrollo (trastorno del lenguaje, TEA, TDAH, discapacidad intelectual) y a veces solo como un trastorno del neurodesarrollo (por ello es importante incluir la CK en la evaluación inicial de estos pacientes). Presentaciones infrecuentes de distrofinopatía como cardiomiopatía o rabdomiólisis también pueden ocurrir.

En la **Figura 3** incluimos un algoritmo para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de DMD y en la **Figura 4**, un resumen del soporte terapéutico a lo largo de la evolución de los sín-

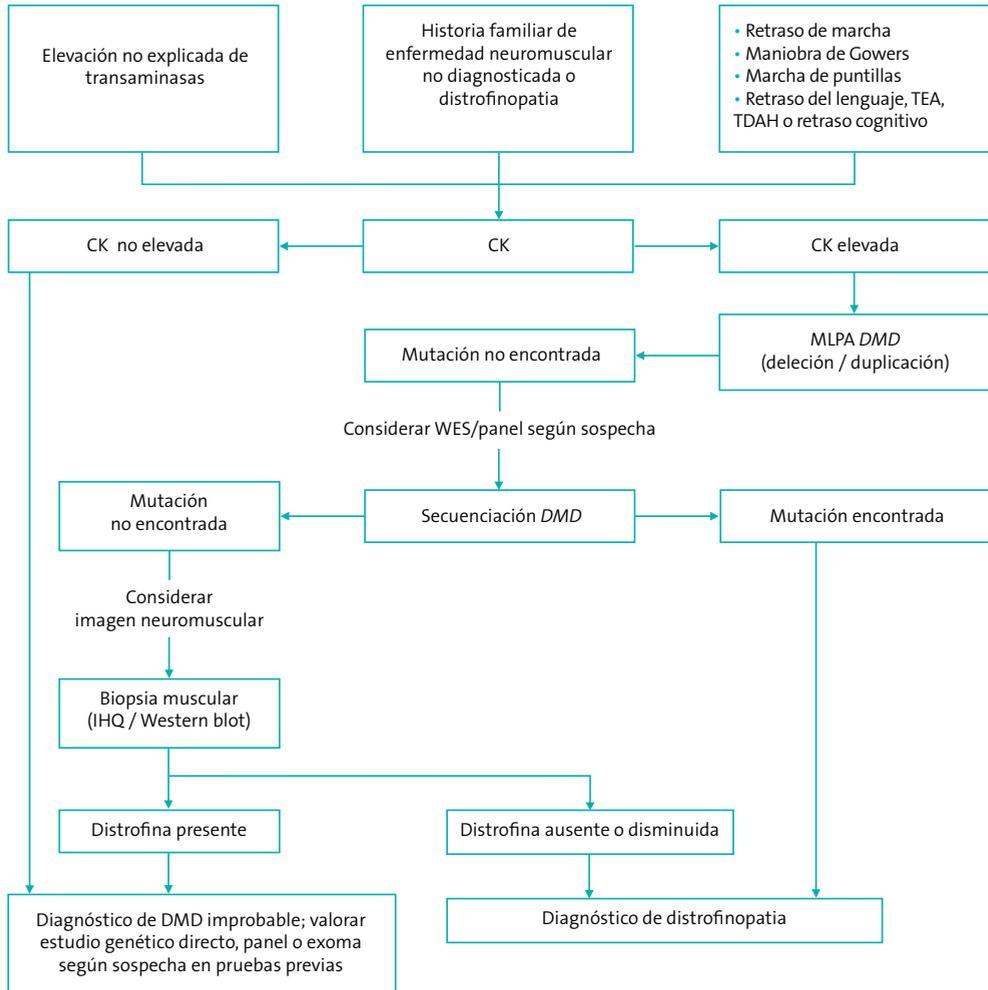
tomas en la enfermedad que requiere un grupo multidisciplinar con experiencia en enfermedades neuromusculares.

El tratamiento actual de la DMD se basa en la prevención y tratamiento precoz de las complicaciones y en el uso crónico de corticoides (preferentemente deflazacort), que han demostrado una gran utilidad como fármacos modificadores de la enfermedad. En la actualidad, se están estudiando otros fármacos modificadores de la enfermedad entre los que destacan las terapias génicas con microdistrofina, que utilizan virus adenoasociados como vector, y los oligonucleótidos antisentido, diseñados para grupos específicos de mutaciones.

2.3. Otras distrofias musculares de presentación pediátrica

Las **distrofias musculares de cinturas** son un grupo de distrofias de causa genética que se caracterizan por una debilidad muscular progresiva de distribución predominantemente proximal en pacientes que han adquirido la marcha en algún momento. En el músculo de estos pacientes se producen cambios degenerativos que son detectables por biopsia o por imagen muscular y por la elevación de CK como biomarcador. Los tipos más frecuentes son los relacionados con calpaína, disferlina y sarcoglicanos, aunque existen otros muchos tipos relacionados con otros genes. El ritmo de progresión de estas distrofias es muy variable (pacientes que pierden marcha precozmente frente a pacientes paucisintomáticos con cursos muy lentos) y suele ser más rápido cuando debutan más precozmente. Aunque hay progresos significativos a nivel de terapias avanzadas, el tratamiento en la actualidad es de

Figura 3. Abordaje diagnóstico en los casos sospechosos de DMD.

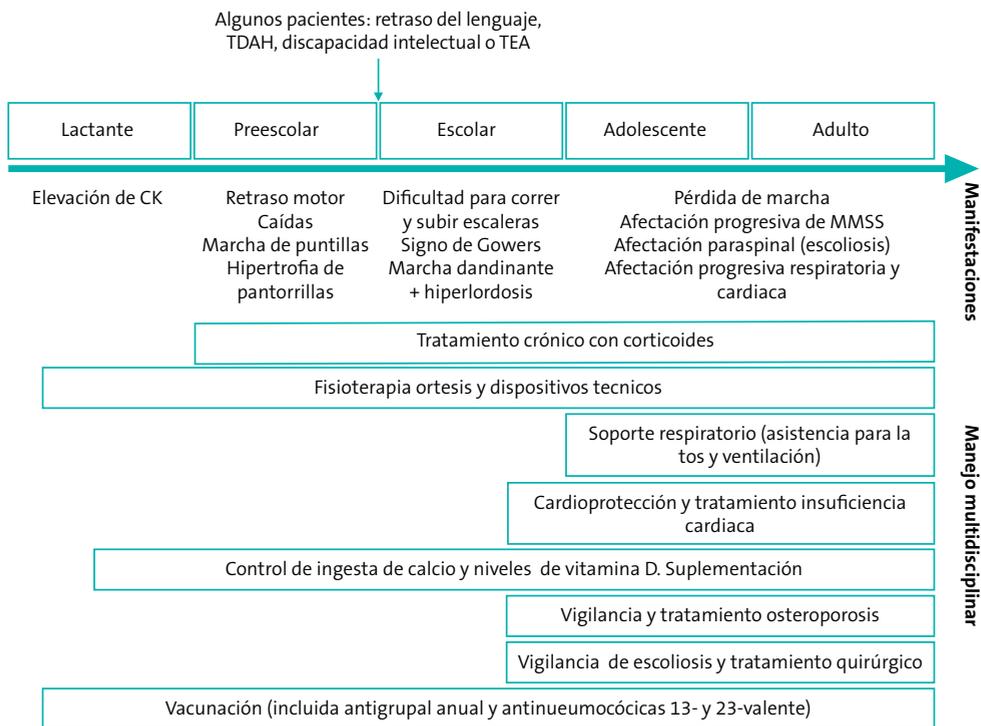


soporte con gran importancia del tratamiento rehabilitador.

La **distrofia facioescapulohumeral (FSHD)** es una enfermedad causada por la insuficiencia en la represión epigenética de las repeticiones D4Z4 que llevan a la expresión de DUX4, que es una proteína que se comporta como un tóxico en el músculo. Genéticamente se

distinguen dos tipos: un tipo 1 (reducción del número de repeticiones $D4Z4 < 10$) y el tipo 2 (mutaciones en *SMCHD1* o *DNMT3B*, genes que codifican las proteínas que intervienen en la regulación epigenética de esta región y cuyas mutaciones producen una hipometilación de la misma). La forma clásica de FSHD puede debutar en la adolescencia y se caracteriza por la afectación facial asimétrica (ptosis ausen-

Figura 4. Síntomas y soporte terapéutico en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.



te y músculos extraoculares preservados), de cintura escapular o de brazos, seguido de los músculos abdominales (abdomen protuberante), de la cintura pélvica y de los músculos dorsiflexores del tobillo. Puede aparecer vasculopatía retiniana y/o pérdida auditiva neurosensorial. No son frecuentes los déficits cognitivos y las crisis epilépticas. Las CK, generalmente, no exceden de 1000 UI/l. Aunque un grupo importante de pacientes pierde la marcha en la forma clásica, la supervivencia no suele verse afectada. La forma de FSHD de inicio precoz comienza como una hipotonía generalizada, retraso del neurodesarrollo, disartria o disfagia de inicio precoz junto a una diplejía facial y debilidad de cintura escapular.

Presenta con más frecuencia complicaciones extramusculares (vasculopatía retiniana, pérdida auditiva, discapacidad cognitiva o epilepsia). Se identifica un menor número de repeticiones y suelen asociarse a un mayor número de complicaciones respiratorias y ortopédicas y a una pérdida de la marcha más precoz que la forma clásica.

La **distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss (EDMD)** tiene un fenotipo neuromuscular caracterizado por contracturas articulares en los codos, tobillos, cuello y columna (espina rígida), que precede al desarrollo de una debilidad muscular evidente. Las contracturas articulares suelen aparecer en la primera

o segunda década de la vida con desarrollo posterior de debilidad y atrofia muscular. La afectación cardíaca suele ocurrir después de la segunda década de la vida y puede manifestarse como palpitaciones, síncope, arritmias (como bloqueo AV), disminución de la tolerancia al ejercicio, miocardiopatía dilatada o hipertrófica y/o insuficiencia cardíaca. El tratamiento de las complicaciones cardíacas por un equipo con experiencia en estas patologías es esencial. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, antecedentes familiares y pruebas genéticas moleculares (formas ligadas al X: *EMD* y *FHL1*, forma AD: *LMNA* y *TMEM43* y formas AR: *SYNE1* y *SYNE2*).

Las **distrofias miotónicas** se caracterizan por la presencia de un fenómeno miotónico. La distrofia miotónica tipo 2 es relativamente infrecuente en edad pediátrica. La **distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert** frecuentemente debuta en edad pediátrica. Es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante y progresión lenta que se produce por repeticiones del triplete CTG en la región 3'UTR del gen de la *DMPK*. Existe un fenómeno de anticipación genética con presentación más grave y precoz cuando el origen de la mutación es materno. A mayor número de repeticiones, tienden a producirse formas más graves (**Tabla 3**). Los pacientes con premutación (repeticiones 35-50) tienden a no presentar más clínica que un riesgo elevado de cataratas. Las formas leves (repeticiones 50-150) pueden presentar miotonías leves, diabetes mellitus o cataratas únicamente. La forma clásica debuta en la infancia y suele ser subclínica hasta los 20-40 años. La forma congénita suele aparecer en hijos de madres con formas clásicas (los varones tienen una alta tasa de esterilidad y, cuando tienen hijos, la enfermedad suele de-

butar a una edad parecida a la que debuta en el padre).

Cabe destacar la existencia de **distrofias musculares de causa metabólica** que son potencialmente tratables. La **enfermedad de Pompe** oscila entre la forma clásica (debut en los primeros meses de vida con hipotonía grave, miocardiopatía hipertrófica y fallo respiratorio) y los debuts tardíos de las formas no clásicas. También la forma no clásica presenta debilidad de cinturas con rigidez espinal y afectación respiratoria precoz. El diagnóstico puede sospecharse mediante determinación de alfa-glucosidasa ácida en gota seca o por hallazgos típicos en la biopsia o imagen muscular. El tratamiento mediante sustitución enzimática puede cambiar el curso progresivo de la enfermedad. También cabe destacar el **déficit de TK2**, una miopatía mitocondrial cuya forma de inicio juvenil se superpone a una distrofia de cinturas clínicamente (aunque de progresión habitualmente más rápida) y es potencialmente tratable con desoxinucleósidos.

En todas estas distrofias, se llega al diagnóstico por sospecha clínica y el estudio molecular. La RM muscular y la biopsia muscular pueden apoyar el diagnóstico, dado que presentan hallazgos específicos. Alcanzar un diagnóstico precoz por un equipo multidisciplinar con experiencia es importante para establecer un pronóstico individualizado para cada paciente que permita personalizar su cuidado. El tratamiento es sintomático y requiere un enfoque multidisciplinar y personalizado según el trastorno (por ejemplo, la vigilancia y el tratamiento cardiológico precoz es muy importante en la distrofia muscular tipo EDMD).

Tabla 3. Formas de distrofia miotónica tipo 1 según edad de presentación. El número de repeticiones es orientativo, ya que existe un grado importante de solapamiento

	Forma clásica	Forma congénita
Repeticiones*	100-1000	>750
Clínica muscular	Infancia-adolescencia: ptosis y debilidad facial leve. Atrofia m. temporal. Adulto: miotonía y debilidad distal → progresa a debilidad de cinturas, fatiga y dolor muscular	Disminución movimientos fetales → lactante hipotónico con paresia facial y boca en “V” invertida → mejora posterior de la debilidad con adquisición de marcha → empeoramiento después de adolescencia
Clínica cognitiva	Inteligencia habitualmente normal con rasgos peculiares de personalidad y alteraciones ejecutivas progresivas Ansiedad y depresión	Discapacidad intelectual (50-60%), TEA y alteraciones cognitivas específicas Ansiedad y depresión Ventriculomegalia y atrofia en RMN
Clínica bulbar	Voz nasal y disartria → progresa a disfagia	Polihidramnios → mejora posterior → empeoramiento posterior
Cardiología	<ul style="list-style-type: none"> Defecto conducción (90%) Miocardiopatía (10%) Fibrilación auricular 	Alteraciones del ritmo y miocardiopatía
Respiratorio	SAHS e hipoventilación	Insuficiencia respiratoria grave neonatal (causa de mortalidad en las formas graves → mejora con empeoramiento posterior
Oftalmológico	Cataratas en “árbol de Navidad” (frecuentes y precoces)	Astigmatismo y miopía
Otros	<ul style="list-style-type: none"> Hipersomnia diurna Calvicie Múltiples problemas endocrinológicos Trastornos digestivos funcionales Hipertransaminasemia 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersomnia diurna

*Nota: El número de repeticiones es orientativo, ya que existe un grado importante de solapamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann C M, Alman BA, Apkon SD; DMD Care Considerations Working Group; *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17:347-61.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann C M, Alman BA, Apkon SD; DMD Care Considerations Working Group; *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17: 251-67.
- Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E; Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies; *et al.* Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:289-311.

- Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:13.
- Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: A review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:7-18.
- Hamel J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update on pathogenesis and future treatments. *Neurotherapeutics*. 2018;15:863-71.
- Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61:436-48.
- Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, Ashizawa T, Berggren KN, Marini-Bettolo C; *et al*. Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2019;9:443-54.
- Quijano-Roy S, De la Banda, MGG. Distrofias musculares congénitas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29:530-43.
- Venance SL. Approach to the patient with hyperkalemia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(Muscle and Neuromuscular Junction Disorders): 1803-14.
- Wang CH, Bonnemant CG, Rutkowski A, Sejersen T, Bellini J; International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophy; *et al*. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol*. 2010;25:1559-81.
- Wicklund MP. The limb-girdle muscular dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25:1599-618.

