

# Miopatía nemalínica: forma infrecuente de hipotonía neonatal

A. Sánchez Andrés, S. Caballero Balanzá<sup>1</sup>, M. Aguar Carrascosa, C. Fernández Gilino<sup>2</sup>  
Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil «La Fe». <sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>UCI Neonatal.  
Hospital General Universitario. Valencia

## Resumen

La hipotonía neonatal constituye un reto diagnóstico, debido a la gran variedad de etiologías y de exploraciones complementarias necesarias para llegar a su diagnóstico. Clínicamente, se pueden agrupar en hipotonías parálíticas y no parálíticas; entre estas últimas encontramos el grupo de las miopatías congénitas, al que pertenece la miopatía nemalínica (MN).

La MN es una enfermedad congénita no progresiva de la musculatura esquelética caracterizada por la presencia de bastoncillos o cuerpos nemalínicos en las fibras musculares. Presentamos el caso clínico de un recién nacido prematuro con sospecha de enfermedad neuromuscular, en el que se iniciaron estudios para un diagnóstico etiológico, que fueron normales. La biopsia muscular mostró los cuerpos nemalínicos característicos de la MN. La evolución clínica no fue satisfactoria; se realizó una traqueotomía a los 3 meses de vida y en la actualidad, a los 11 meses de vida, precisa ventilación domiciliaria con presión positiva continua en la vía respiratoria. El diagnóstico de MN requiere un alto índice de sospecha y la biopsia muscular como confirmación. En la actualidad no puede ofrecerse consejo genético en los casos esporádicos.

## Palabras clave

Hipotonía, miopatía nemalínica

## Abstract

Title: Nemaline myopathy: an uncommon form of neonatal hypotonia

Neonatal hypotonia constitutes a diagnostic challenge due to the wide variety of etiologies and the broad array of supplementary tests necessary to arrive at the correct diagnosis. Clinically, we can differentiate between paralyzing and non-paralyzing hypotonia. Congenital myopathies, including nemaline myopathy, belong to the latter group.

Nemaline myopathy is a nonprogressive congenital disorder of skeletal muscle, characterized by the presence of rod-like structures, or nemaline bodies, in muscle fibers. We report the case of a premature infant who was assessed on the suspicion of neuromuscular disease. The results of the initial diagnostic studies were normal, but muscle biopsy eventually revealed the rod-like structures characteristic of nemaline myopathy. The clinical course was unsatisfactory and, after undergoing tracheotomy at the age of three months, at the time of writing, he was ten months old and required home continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation. The diagnosis of nemaline myopathy requires a high index of suspicion and the performance of a muscle biopsy. At the present time, genetic counseling cannot be provided in sporadic cases.

## Keywords

Hypotonia, nemaline myopathy

## Introducción

El niño con tono disminuido siempre constituye un reto diagnóstico. El intervalo de edad que debe considerarse es fundamentalmente el primer año de vida; si aparece más adelante, el enfoque irá dirigido al estudio de una parálisis adquirida.

Ante un recién nacido que presenta hipotonía desde el nacimiento, es necesario realizar un amplio estudio para llegar al diagnóstico exacto (tablas 1 y 2). En ocasiones, éste se demora por la necesidad de llevar a cabo numerosas exploraciones complementarias, algunas de ellas largas y costosas, como la biopsia muscular o el estudio genético, pero pueden proporcionar la clave del diagnóstico<sup>1,2</sup>.

Clínicamente, podemos dividir las hipotonías en parálíticas (por afectación de la motoneurona superior) y no parálíticas, entre las que se encuentran las miopatías congénitas (tablas 1 y 2). Las miopatías congénitas son un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por su comienzo congénito, su curso generalmente benigno y la presencia de rasgos morfológicos característicos. En la actualidad, hay más de 40 trastornos clasificados como miopatías congénitas (tabla 3), dentro de las cuales está la miopatía nemalínica (MN).

La hipotonía fue descrita por Shy et al., en 1963, como una enfermedad congénita no progresiva del musculoesquelético, caracterizada por la presencia de bastoncillos o cuerpos nemalínicos en las fibras musculares<sup>2,3</sup>. Su expresión clínica es muy

**TABLA 1**

**Etiología de la hipotonía neonatal**

- Hipotonía no paralítica: supranuclear (afectación de la motoneurona superior)  
 Hipotonía paralítica: alteraciones de la unidad motora a cualquier nivel
1. Anomalías de la motoneurona:
    - Atrofia muscular espinal tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman)
    - Atrofia pontocerebelosa
  2. Anomalías primarias de la fibra muscular:
    - Forma neonatal de la enfermedad de Steinert
    - Miopatías congénitas:
      - Distrofias musculares congénitas
      - Miopatías metabólicas
      - Hipotonía congénita benigna
  3. Anomalías de la placa motora:
    - Miastenia *gravis* neonatal
    - Miastenia congénita
  4. Anomalías del nervio periférico: neuropatía hipomielinizante congénita

**TABLA 2**

**Diagnóstico diferencial entre hipotonía paralítica y no paralítica**

	<i>Hipotonía paralítica</i>	<i>Hipotonía no paralítica</i>
Unidad funcional	Motoneurona inferior (médula espinal, astas anteriores, nervios periféricos, placa motora y músculos)	Motoneurona superior (córtex cerebral, ganglios basales, cerebelo, vestíbulo y tronco cerebral)
Debilidad muscular	⊕⊕⊕	⊖
ROT	↑/φ	Conservados
Registros poligráficos	Alterados el electromiograma y la velocidad motora del nervio periférico	Normales (discreta alteración del electroencefalograma)
Biopsia muscular	Alterada	Normal
Enzimas musculares	←←	Normales
PCI	⊖	⊕⊕

**TABLA 3**

**Miopatías congénitas**

1. Miopatías con alteración en la maduración o desarrollo muscular:
  - Miopatía miotubular ligada al cromosoma X
  - Desproporción congénita de tipos de fibras
2. Miopatías con anomalías nucleares: miopatías centronucleares
3. Miopatías con alteración de las proteínas miofibrilares y citosqueléticas:
  - Miopatías con núcleos (*core*):
    - Enfermedad con *cores* centrales
    - Enfermedad con multimínicores
  - Miopatía nemalínica

variable: hay formas de gran expresividad y comienzo con curso letal, así como otras de inicio tardío y carácter leve<sup>4</sup>. Se han descrito varios tipos de MN<sup>1,3,4</sup>:

1. *Forma severa congénita, autosómica recesiva*. Se presenta en el nacimiento con hipotonía severa y debilidad muscular, pocos movimientos espontáneos, dificultad en la succión y la deglución, reflujo gastroesofágico e insuficiencia respiratoria. Los movimientos fetales están disminuidos y puede haber polihidramnios durante el embarazo. La miocardiopatía dilatada y la artrogriposis múltiple congénita son hallazgos infrecuentes. Es habitual la mortalidad precoz por insuficiencia respiratoria o neumonía.
2. *Forma intermedia congénita*. Al nacer, el niño presenta movilidad y respiración espontánea, pero posteriormente desarrolla contracturas; hacia los 11 años necesita soporte ventilatorio y presenta un déficit en la deambulación.
3. *Forma típica congénita, autosómica recesiva*. Se presenta en el periodo neonatal o en el primer año de vida como hipotonía, debilidad y dificultades en la alimentación. La debilidad en los músculos respiratorios puede ser subclínica, con hipoventilación nocturna. Una minoría presenta al cabo de un año otras alteraciones, como debilidad bulbar, manifestada como dificultades en la deglución.
4. *Forma infantil, autosómica dominante*. Debilidad proximal en los músculos de las extremidades de comienzo en la primera o segunda décadas de la vida.
5. *Forma adulta*. Debilidad progresiva, de presentación posterior a los 20 años de edad.

**Caso clínico**

Presentamos el caso de un recién nacido varón, que ingresa, remitido de otro hospital, por hipotonía y ausencia de esfuerzo respiratorio. Se trata de una gestación controlada, de 35 semanas, gemelar, sin patología durante el embarazo. Los movimientos fetales estaban disminuidos desde el segundo trimestre. El parto fue por cesárea urgente, indicada por cambios en el registro cardiotocográfico. El primer gemelo no presentó complicaciones. El segundo gemelo tuvo un test de Apgar de 2 al minuto y de 5 a los 5 minutos, por lo que precisó reanimación con intubación y ventilación manual debido a la ausencia de esfuerzo respiratorio. Fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos neonatal, donde se conectó a ventilación mecánica convencional.

A su ingreso, presentaba un peso de 1.900 g (p10-25), regular estado general, hipotonía generalizada, con predominio de musculatura axial, ausencia de motilidad espontánea y escasa respuesta a estímulos. Facies inexpresiva, frente olímpica, raíz nasal ancha, pabellones auriculares de implantación baja, paladar ojival, ligera retromicrognatia, camptodactilia de primer y cuarto dedo, montados sobre el segundo y el quinto bilateralmente; no se apreciaban pliegues palmares, pero sí contractu-



**Figura 1.** Hipotonía generalizada, con predominio de musculatura axial y rasgos dismórficos inespecíficos (facies inexpressiva, frente olímpica, raíz nasal ancha, pabellones auriculares de implantación baja, paladar ojival, ligera retromicrognatia). Llamamos también la atención las contracturas auriculares generalizadas (artrogriposis –signo de escasa movilidad intrauterino–)



**Figura 2.** Camptodactilia de primer y cuarto dedo (montados sobre el segundo y el quinto bilateralmente), no se aprecian pliegues palmares, contracturas en flexión de muñecas y dedos de las manos

ras en flexión de las muñecas y los dedos de las manos (figuras 1 y 2). Además, presentaba una arteria umbilical única, cadera bilateral en flexoabducción fija, artrogriposis de extremidades inferiores (rodillas, tobillos), pies en equino varo bilateral irreductibles y criptorquidia bilateral (figuras 1 y 3).



**Figura 3.** Cadera bilateral en flexo-abducción fija, artrogriposis de extremidades inferiores (rodillas, tobillos), pies equino-varo bilateral y criptorquidia bilateral

### Exámenes complementarios

Hemograma normal, gasometría capilar con tendencia a la acidosis respiratoria e hipoglucemia de 42 mg/dL, que remite con aportes parenterales. Las cifras de GOT, GPT, LDH y CPK eran normales. La serología para TORCH, lúes, parvovirus B19 y VIH era normal, así como el fondo de ojo. En el electroencefalograma se aprecia un discreto enlentecimiento generalizado. El electrocardiograma y el ecocardiograma eran normales. En la serie ósea practicada para completar el estudio –debido a la observación de costillas finas en las radiografías de tórax–, se apreciaba esta gracilidad de modo generalizado. Ecografía cerebral normal. La resonancia magnética cerebral y la de médula espinal presentaban una morfología normal, con imágenes sugestivas de edema citotóxico-isquémico en los núcleos de la base y el cerebelo. El electromiograma era normal.

Se solicitaron estudios genéticos para distrofia miotónica, síndromes de Werdnig-Hoffman y Prader-Willi, que resultaron negativos, y se realizó una biopsia muscular en la que se identificaban «cuerpos nemalínicos», por lo que se pudo establecer el diagnóstico de MN.

La evolución fue desfavorable, y el paciente precisó ventilación mecánica convencional al inicio, alternando con presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) nasal. Presentaba varios cuadros sépticos de origen nosocomial intercurrentes que respondían bien a la antibioterapia. Al tercer mes de vida se realizó una traqueotomía, con la que continúa en la actualidad, a los 11 meses de vida, conectado a un respirador con presión positiva, respecto al cual se adiestra a sus progenitores para su manejo domiciliario.

### Discusión

La MN se caracteriza por debilidad muscular proximal o generalizada e hipotonía con reflejos osteotendinosos ausentes o

disminuidos. La debilidad muscular es más severa en la cara, los flexores del cuello y los músculos proximales de las extremidades<sup>1-6</sup>.

Se puede clasificar de seis formas, en función de la edad de presentación y la gravedad de la afectación motora y respiratoria, que tienen también valor pronóstico<sup>1,3,4</sup>.

Las formas precoces presentan hipotonía congénita, debilidad respiratoria y dificultad para la deglución; en casos excepcionales, puede haber artrogriposis. El rostro suele ser alargado y sin expresión, con el labio inferior en forma de V invertida y paladar ojival. Puede haber malformaciones torácicas, como hiperlordosis o espina rígida<sup>1,3</sup>. Todo ello se incluye dentro de las consecuencias debidas a la hipomovilidad fetal que presentan estos pacientes durante la gestación.

La hipomovilidad fetal durante el embarazo responde a dos grupos de etiologías (de carácter intrínseco o extrínseco), y es responsable de diferentes anomalías que se agrupan en el término de «secuencia». La de carácter intrínseco se conoce como «síndrome de hipocinesia fetal», y su etiología se debe a procesos neuromusculares de inicio intraútero (como el caso presentado), alteraciones del desarrollo o lesiones cerebrales, y procesos dérmicos que dan lugar a una piel rígida y a una restricción del movimiento (dermopatía restrictiva). Todos estos procesos, aunque muy diferentes entre sí, comparten las consecuencias que en forma de «cascada» derivan de la hipocinesia fetal. La de carácter extrínseco se debe a procesos externos al feto, cuyo paradigma es la secuencia de oligoamnios, en la cual el movimiento es restringido por compresión uterina y falta de espacio. La proporción de casos de origen miogénico varía en las distintas series publicadas, entre un 6 y un 40%. Dentro de este grupo de causas, la distrofia muscular congénita es la más común, seguida por otras miopatías, como la distrofia miotónica congénita, la miopatía miotubular y, más infrecuentemente, la MN.

Las formas de comienzo tardío pueden presentar como primer síntoma un trastorno de la marcha, y su evolución es más favorable.

Según la bibliografía, se han hallado muy pocos casos de MN en el mundo<sup>4</sup>; sin embargo, es un diagnóstico que cabe tener en cuenta, tras descartar otras causas más comunes, cuando se da una clínica de hipotonía neonatal.

La presentación clínica de MN en niños con manifestaciones en el periodo neonatal se divide tradicionalmente en dos grandes grupos. El más común es el de un síndrome hipotónico neonatal de mediana gravedad, que en ocasiones puede pasar inadvertido. El menos frecuente es un cuadro de hipotonía aguda, deformidades esqueléticas con contracturas articulares y rasgos dismórficos faciales, como las encontradas en nuestro paciente.

El caso descrito, por sus características de presentación, parece tratarse de una forma neonatal grave, ya que la hipotonía, la ausencia de respiración espontánea y los problemas

en la deglución estuvieron presentes ya al nacimiento y de forma notoria, como en todas las formas neonatales graves descritas en la bibliografía<sup>1,3,4</sup>. En la mayoría de los pacientes se relacionaba con complicaciones obstétricas y polihidramnios<sup>3</sup>, ausentes en este niño, y disminución de los movimientos fetales durante el embarazo<sup>3,5</sup>, aunque esto sería difícil de valorar en él por tratarse de un parto gemelar. Sin embargo, presentaba artrogriposis, un hallazgo menos habitual en otros casos descritos<sup>1,3,4</sup>. En algunos trabajos se ha relacionado esta enfermedad con la artrogriposis múltiple congénita<sup>5,7</sup>, en la que, entre una de sus causas, se encuentra la MN<sup>2</sup>. Se puede hallar también una cardiopatía<sup>2</sup> (fundamentalmente miocardiopatías y, entre ellas, la hipertrófica), que no estuvo presente en este caso. En los estudios de laboratorio se constata una normalidad de las enzimas musculares (CK) y el electromiograma resulta habitualmente normal<sup>1</sup>, como en el caso expuesto.

Normalmente, estas formas clínicas agudas neonatales son dependientes de ventilación mecánica (VM) y evolucionan hacia el fallecimiento en el periodo neonatal, o meses más tarde por insuficiencia respiratoria o infecciones respiratorias, aunque el pronóstico es incierto<sup>1,3,4</sup>. Se han descrito casos de supervivencia de hasta los 8 y los 14 años<sup>8,9</sup>, asistidos con VM.

El amplio espectro clínico de la MN es paralelo a la heterogeneidad genética conocida; hay casos de herencia autosómica dominante y recesiva indistinguibles por la clínica y los estudios histológicos. Otros autores abogan por el carácter autosómico recesivo de las formas agudas neonatales. Los casos de herencia dominante con expresividad variable parecen explicar las formas no letales, y se ha identificado el gen *NEM1* en el Cr 1 q21-23. Se han descrito varios genes implicados en la MN<sup>1,3,4</sup>: alfa-tropomiosina (*TPM3*) en Cr1q21, que se ha asociado con la forma severa congénita, congénita intermedia y la infantil; *NEB*, que codifica la nebulina en Cr2q21 y se relaciona con la forma típica congénita, y *ACTA1*, que codifica la alfa-actina y se ha relacionado con la forma congénita severa o la in-

**TABLA 4**

**Criterios diagnósticos de miopatía nemalínica**

1. Genética. Herencia autosómica dominante o esporádica; no se ha documentado herencia recesiva. Se han descrito varias mutaciones en el gen *RYR1* en diferentes familias
2. Edad de comienzo. En la infancia o más tardíamente. Existen formas neonatales graves
3. Criterios clínicos principales: hipotonía, retraso en el desarrollo motor, debilidad muscular generalizada que afecta a los músculos proximales y axiales más que a los distales, y a las extremidades inferiores más que a las superiores. La debilidad en los músculos bulbares y el diafragma es muy rara. Puede haber oftalmoplejía
4. Anomalías esqueléticas: luxación congénita de cadera y escoliosis
5. Evolución. No progresiva; puede haber mejoría funcional y progresar en la vida adulta

fantil. Otros genes que se han relacionado han sido el de la betatropomiosina y la troponina T<sup>10</sup>.

No existe posibilidad de establecer con seguridad el pronóstico y el consejo genético en un caso aislado, al no haberse identificado por el momento el gen responsable de la enfermedad.

Los criterios diagnósticos fueron establecidos por la ENMC en 1996<sup>1</sup> (tabla 4), y se cumplían en este paciente.

Con este caso, podemos hacernos una idea del largo proceso seguido hasta llegar a un diagnóstico exacto, ya que solamente la exclusión de otras enfermedades y una gran sospecha llevan a solicitar una biopsia muscular, que, tras excluir otras enfermedades más frecuentes, es la que terminará por orientarnos hacia el diagnóstico correcto en la mayoría de los casos. ■

## Bibliografía

1. Cabello A, Ricoy-Campo JR. Miopatías congénitas. Rev Neurol. 2003; 37(8): 779-786.
2. Martínez-Salcedo E, Lloret T, Tarazona JL, Cerdá-Nicolás M. Miopatía nemalínica letal y artrogriposis congénita. Rev Neurol. 2001; 33(6): 552-554.
3. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. Ann Neurol. 2001; 50: 312-320.
4. North KN, Ryan MM. Nemaline myopathy. Gene Rev. 2004.
5. González de Dios J. Miopatía nemalínica letal y artrogriposis congénita o secuencia de hipocinesia fetal? Rev Neurol. 2002; 34(12): 1.197-1.198.
6. Riggs JE. Nemaline myopathy. Neurol Clin North Am. 2003; 21: 779-794.
7. Vuopalak H. Lethal arthrogriposis in Finland. A clinico-pathological study of 83 cases during thirteen years. Neuropediatrics. 1994; 25(6): 308-315.
8. Shimizu J. A case of severe infantile form of congenital nemaline myopathy with extensive fatty replacement of the skeletal muscles. Rinsho Sinkeigaku. 1990; 30(10): 1.123-1.127.
9. Schmalbruch H, et al. Early fatal nemaline myopathy: case report and review. Dev Med Child Neurol. 1987; 29(6): 800-804.
10. Ilovski I, Cooper ST, Nowak K, Ryan MM, Yang N, Schnell C, et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the muscle alpha-skeletal-actin gene. Am J Hum Genet. 2001; 68: 1.333-1.343.