

Cuando la sinapsis falla: presentación de los síndromes miasténicos congénitos

Teresa Ródenas Garcinuño, R2

Neurología Pediátrica

(Francisco Gómez Gosálvez y Rocío Jadraque Rodríguez)

Hospital General Universitario Alicante Doctor Balmis

Índice

- 1 Casos clínicos
- 2 Diagnóstico diferencial
- 3 Síndromes miasténicos congénitos
 - 3.1 Generalidades
 - 3.2 Diagnóstico
 - 3.3 Tipos
- 4 Casos clínicos (diagnóstico definitivo)
- 5 Conclusiones
- 6 Bibliografía

Caso clínico 1

Obesidad

Escoliosis

Hipogonadismo

Fascies dismórfica

Retraso intelectual

Afectación motora

- Marcha miopática
- Signo de Gowers positivo
- Debilidad muscular franca
- Baja tolerancia a actividad física
- Fatigabilidad progresiva en el día
- Masas musculares conservadas



Varón
12 años

Antecedentes personales

Embarazo no controlado

Resto sin interés

Antecedentes familiares

Padres feriantes primos hermanos

Hermana de 10 años

- Misma afectación motora
- Fascies similar
- Dificultades aprendizaje



Caso clínico 2



Mujer
5 meses

Caso clínico 2

Hipotonía a estudio

Ingreso actual UCIP: infección respiratoria grave

Varios ingresos por infecciones respiratorias

Disfagia

Apneas obstructivas

Reflujo gastroesofágico grave / Alimentación por sonda nasogástrica

Saturación O₂ basal 85%



Mujer
5 meses

Diagnóstico diferencial



Diagnóstico diferencial

Miastenia gravis

Metabolopatías

Parálisis cerebral/Encefalopatías



Miopatías congénitas

Distrofias musculares

Atrofias musculares espinales

Síndromes miasténicos congénitos (SMC)

Conjunto heterogéneo de enfermedades **poco frecuentes**, producidas por mutaciones genéticas que codifican proteínas esenciales para el correcto funcionamiento de la **unión neuromuscular**

Defectos de la transmisión neuromuscular
más frecuente en la infancia

Debilidad muscular + fatigabilidad con el ejercicio

Principalmente presenta **herencia autosómica recesiva**



≠ MIASTENIA GRAVIS

- No tienen origen autoinmune
- Anticuerpos negativos
- No responden a tratamiento inmunosupresor
- Madres no miasténicas (miastenia neonatal)

Síndromes miasténicos congénitos (SMC)



Laboratorio

Creatina-cinasa: normal o discretamente elevada

Anti-AChR, anti-
MuSK: negativos



Estudios neurofisiológicos

Decremento del
potencial de acción
muscular compuesto
superior al 10% tras
estimulación repetitiva a
bajas frecuencias (2-3
Hz)



Pruebas farmacológicas

Test del edrofonio
(Tensilon®): respuesta a
anticolinesterásicos

*Siempre en entorno
hospitalario



Biopsia muscular

Inespecífica
No indicada de rutina



Genética

Diagnóstico definitivo

Pruebas complementarias

Síndromes miasténicos congénitos (SMC)

PRESINÁPTICOS (6-8%)

Fallo en la síntesis, almacenamiento o liberación de acetilcolina (ACh)



SINÁPTICOS (12-14%)

Fallo en el mantenimiento de ACh en la hendidura

POSTSINÁPTICOS (72-76%)

Fallo en el receptor o membrana postsináptica

Síndromes miasténicos congénitos (SMC) PRESINÁPTICOS

Debut y clínica	- Gestación: hipomotilidad fetal - Inicio neonatal: hipotonía + dificultades alimentación/respiración (debilidad musculatura bulbar)
Características	- Desencadenantes (infecciones, fiebre, excitación excesiva): crisis miasténicas graves (insuficiencia respiratoria potencialmente mortal) - No atrofia muscular ni afectación de ROTs - Mortalidad elevada/mejoría progresiva a partir de los 2 años
Tratamiento	Soporte ventilatorio, evitar desencadenantes, administración puntual anticolinesterásicos
Síndromes definidos	- Deficiencia de colina acetiltransferasa (ChAT) - Síndrome miasténico congénito presináptico con episodios apneicos - Defectos en la liberación de acetilcolina (proteínas de vesículas sinápticas) - Síndrome miasténico congénito tipo Lambert-Eaton

Síndromes miasténicos congénitos (SMC) SINÁPTICOS

Debut y clínica

- Fenotipo temprano (0-2 años):
Hipotonía, llanto débil, oftalmoparesia, succión pobre e insuficiencia respiratoria
Peor respuesta a tratamiento y pronóstico
- Fenotipo tardío (5-10 años):
Debilidad proximal de cinturas y musculatura axial sin afectación facial ni respiratoria
Progresión lenta con mejor pronóstico

Tratamiento

Según síndrome concreto: agonistas $\beta 2$ -adrenérgicos, 3,4-diaminopiridina + tratamiento sintomático

Síndromes definidos

- Deficiencia de acetilcolinesterasa
- Deficiencia de colágeno Q (COLQ)
- Síndrome miasténico congénito con placa terminal prolongada

Síndromes miasténicos congénitos (SMC) POSTSINÁPTICOS

Debut y clínica

- Periodo de lactante
- Afectación facial, bulbar y extremidades
- Debilidad leve y difusa con el ejercicio

Características

- No suelen presentarse accidentes respiratorios graves
- Curso benigno pues no progresan
- Se alcanza la deambulación

Tratamiento

Según síndrome concreto: agonistas $\beta 2$ -adrenérgicos, 3,4-diaminopiridina + tratamiento sintomático

Síndromes definidos

- Deficiencia del receptor nicotínico de acetilcolina (AChR)
- Síndrome de canal lento (autosómico dominante)
- Síndrome de canal rápido
- Defectos de rapsina
- Deficiencia de MuSK
- Deficiencia de Dok-7

Síndromes miasténicos congénitos (SMC)

Grupo	Inicio	Clínica	Respiratorio
Presináptico	Neonatal	Hipotonía, apneas, crisis	Frecuente
Sináptico	Neonatal/infancia	Ptosis, oftalmoparesia, escoliosis	Variable
Postsináptico	Neonatal/infancia	Ptosis, debilidad proximal, fatigabilidad	Poco frecuente

Síndromes miasténicos congénitos (SMC)

Tabla 1. Tratamiento farmacológico recomendado en los subtipos de SMC más prevalentes (modificado de Schara *et al.*, 2012)

SMC	Tratamiento recomendado	Precauciones
CHAT	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	
COLQ	Efedrina 3 mg/kg/día en 3 dosis diarias (inicio a 1 mg/kg/día) o salbutamol.	Evitar piridostigmina
CHRNA1 CHRN8 CHRNA1 CHRNA1 CHRNA1	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día). Se puede asociar salbutamol.	
Síndrome canal lento (SCL)	Sulfato de quinidina 15-60 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias o fluoxetina (en adultos 80-100 mg/día).	Evitar piridostigmina
Síndrome canal rápido (SCR)	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	Evitar fluoxetina y quinidina
RAPSN	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	
DOK7	Efedrina 3 mg/kg/día en 3 dosis diarias (inicio a 1 mg/kg/día). o salbutamol. Se puede asociar 3,4-DAP 1 mg/kg/día en 4 dosis diarias (máx 20 mg/día).	Evitar piridostigmina
GFPT1 DPAGT1 ALG2/ALG14 GMPPB	Piridostigmina 4-5 mg/kg/día en 4-6 dosis diarias.	

Casos clínicos



Pruebas complementarias:

- Resonancia magnética cerebral: sin alteraciones
- Autoinmunidad: negativa
- Electromiografía: afectación muscular difusa de predominio proximal
- Electroneurografía: respuesta decremental a la estimulación repetitiva
- EXOMA: Síndrome miasténico congénito sináptico por alteración en gen COLQ

Tratamiento:

- Salbutamol

Casos clínicos



Pruebas complementarias (de interés):

- Electromiografía: potenciales de unidad motora con baja amplitud y corta duración
- Electroneurografía: afectación motora con preservación de componente sensitivo
- Genética: Síndrome miasténico congénito presináptico 25 (CMS25) variante patogénica c.341-24_341-16delinsAGAAAA que afecta el gen VAMP1

Conclusiones

- Los **síndromes miasténicos congénitos** son un grupo **heterogéneo** de enfermedades **genéticas** de la **unión neuromuscular**, caracterizadas por **debilidad muscular** y **fatigabilidad**.
- La presentación clínica varía según el nivel afectado de la unión neuromuscular (**presináptico, sináptico o postsináptico**), lo que explica la amplia diversidad de fenotipos, desde debilidad leve hasta insuficiencia respiratoria grave.
- El **diagnóstico** requiere una combinación de **historia clínica, estudio neurofisiológico y confirmación genética**.
- La **respuesta terapéutica** es altamente **dependiente** del **subtipo molecular**, por lo que el tratamiento debe individualizarse; algunos pacientes se benefician de inhibidores de la acetilcolinesterasa, mientras que en otros estos fármacos pueden empeorar la clínica.
- La **confirmación genética** es esencial no solo para el **diagnóstico definitivo**, sino también para orientar el **tratamiento** y el **pronóstico**, así como para el **consejo genético familiar**, dada la alta prevalencia de herencia autosómica recesiva en estos trastornos.

Bibliografía

1. Natera de Benito D, Expósito Escudero J, Carrera García L, Ortiz C, Nascimento A. Miopatías congénitas, síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2022;1:187-196.
2. Martin Santidrian MA, Prats Viñas JMa, Garaizar Axpe C, Ruiz Espinosa C. Síndromes miasténicos congénitos. Valoración clínica y electromiográfica. *An Pediatr (Barc)*. 2002;56(1):10-16.
3. Vanhaesebrouck A, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):696-703.
4. Natera de Benito D, Töpf A, Vilchez JJ, González-Quereda L, Domínguez-Carral J, Díaz-Manera J, et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(12):1087-1098.
5. Ghosh PS. Clinical Reasoning: A child with delayed motor milestones and ptosis. *Neurology*. 2017 18;88(16):e158-e163.
6. Durmus H, Shen XM, Serdaroglu-Oflazer P, Kara B, Parman-Gulsen Y, Ozdemir C, Brengman J, Deymeer F, Engel AG. Congenital myasthenic syndromes in Turkey: Clinical clues and prognosis with long term-follow-up. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(4):315-322.

Cuando la sinapsis falla: presentación de los síndromes miasténicos congénitos

Teresa Ródenas Garcinuño, R2
teresarodenas99@gmail.com