

Patrón fenotípico y molecular de enfermedades neuromusculares en pacientes de la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Mario Catarino Rivas durante 2019-2022

Phenotypical and molecular patterns of neuromuscular diseases in patients of the pediatric neurology outpatient office of the Mario Catarino Rivas Hospital, during 2019-2022

Jorge Alberto Díaz González* <https://orcid.org/0000-0003-0357-3683> Carol Zúniga** <https://orcid.org/0000-0001-6152-6581>

Wilmer Alejandro Madrid** <https://orcid.org/0000-0002-3644-3052>

DOI: <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v13i2.23006>

RESUMEN:

Antecedentes: Las enfermedades neuromusculares son de naturaleza hereditaria o adquirida, pueden presentarse en la infancia y/o adolescencia siendo el origen generalmente genético, con riesgo elevado de presentar una enfermedad crónica de limitación física y dificultades en el desarrollo.

Objetivo: Describir las características clínicas y moleculares de pacientes con diagnóstico de enfermedades neuromusculares atendidos en la consulta externa de neurología del Hospital Mario Catarino Rivas en el período de 2019-2022.

Pacientes y metodología: Estudio descriptivo correlacional, con 23 pacientes pediátricos atendidos por enfermedades neuromusculares en la consulta externa de Neurología Pediátrica empleando un tipo de muestreo no probabilístico a conveniencia, aplicando consentimiento informado a cada uno de los padres o tutores de los participantes antes del estudio, utilizando un instrumento tipo encuesta que posteriormente se introdujo en un programa estadístico.

Resultados: Se encontró que el 78.26% fueron escolares, con una media de 6.9 años, 73.91% sexo masculino, el 57.52% procedentes de

Cortes, la mayoría contaba con acceso a servicios públicos, no tenían antecedente de consanguinidad, la mayoría no realizaron sostén cefálico, gateo o deambulación, con edad de consulta al año, como motivo de consulta principal alteración de la marcha, siendo una enfermedad progresiva en 2 años en el 21.74%. La electromiografía reportó un patrón miopático en el 43.48% y patrón neuropático en 8.70%, se encontró normal en el 4.35%, con un resultado genético predominante de Distrofia de Duchenne en el 21.74% y una mortalidad del 9.0%.

Conclusiones: El patrón fenotípico más frecuente fue la ausencia del sostén cefálico, gateo y la alteración de la marcha. El diagnóstico molecular más frecuente fue la distrofia muscular de Duchenne/Berkher. El estudio genético es fundamental para clasificar la patología y definir el pronóstico funcional y de vida.

Palabras Clave: Duchenne, Neuromuscular, Desordenes, Motoneurona, Parálisis.

ABSTRACT

Background: Neuromuscular diseases can be either hereditary or acquired in nature. They may present during childhood and/or adolescence, with a generally genetic origin, and carry a high risk of developing chronic conditions that lead to physical limitations and developmental difficulties.

Objective: To describe the clinical and molecular characteristics of patients diagnosed with neuromuscular diseases who were treated at the neurology outpatient clinic of Mario Catarino Rivas Hospital during the period 2019–2022.

Como citar: Zúniga, C., Díaz González, J. A., & Madrid, W. A. Patrón fenotípico y molecular de enfermedades neuromusculares en pacientes de la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Mario Catarino Rivas durante 2019-2022. *Acta Pediátrica Hondureña*, 13(2), 4–9. <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v13i2.23006>

*Médico residente de tercer año de Pediatría/UNAH-CC
**Neuróloga Pediatra y Neuro genética del HNMCR
***Neumólogo Pediatra, HNMCR, Master en investigación clínica.

Recibido: 05/06/2023 **Aprobado:** 15/10/2023

Correspondencia a: jdiaz007.8988@gmail.com

Patients and Methodology: This is a descriptive correlational study involving 23 pediatric patients with neuromuscular diseases attended in the pediatric neurology outpatient clinic. A non-probability convenience sampling method was used. Informed consent was obtained from each participant's parent or legal guardian prior to the study. A survey-type instrument was applied and later processed using statistical software.

Results: It was found that 78.26% of the patients were school-aged children, with a mean age of 6.9 years; 73.91% were male; 57.52% were from the Cortés region. Most had access to public services and no history of consanguinity. The majority had not achieved head control, crawling, or walking milestones. The average age at first consultation was one year, with gait abnormalities being the most common reason for seeking medical attention. In 21.74% of cases, the disease showed progressive characteristics within two years. Electromyography revealed a myopathic pattern in 43.48% of cases, a neuropathic pattern in 8.70%, and normal findings in 4.35%. The most frequent genetic diagnosis was Duchenne muscular dystrophy in 21.74% of cases, and the overall mortality rate was 9.0%.

Conclusions: The most frequent phenotypic pattern was the absence of head control, crawling, and gait abnormalities. The most common molecular diagnosis was Duchenne/Berkher muscular dystrophy. Genetic testing is essential for classifying the disease and determining functional and life prognosis.

Keywords: Duchenne, Disorders, Motoneuron, Neuromuscular, Paralysis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares (ENM) se definen como un grupo de enfermedades que afectan alguno de los componentes de la unidad motora: célula del hasta anterior, nervio periférico, unión neuromuscular y/o músculo.

Se consideran enfermedades raras, por su baja incidencia y prevalencia. Son de naturaleza hereditaria o adquirida y pueden presentarse en cualquier etapa de la vida; en la infancia y adolescencia el origen es generalmente genético, por lo cual estos pacientes son considerados como un grupo de personas con necesidades especiales de atención de su salud (NEAS), con riesgo elevado de presentar una enfermedad crónica de limitación física, labilidad emocional, dificultades en el desarrollo y/o de comportamiento, y requerir, en consecuencia, servicios de salud que integren, estos aspectos interdisciplinariamente.^{1,2}

La gran mayoría de las enfermedades neuromusculares tienen un pronóstico malo tanto funcional como de vida a mediano plazo con un curso progresivo de debilidad muscular en ocasiones de predominio en tronco y extremidades inferiores, algunas otras enfermedades como el caso de las miopatías, con deterioro más lento con presencia de debilidad proximal, axial y facial, ptosis y oftalmoplejía, pudiendo llegar a edad adulta con muchas limitaciones para la realización de actividades de la vida diaria.^{2,3}

Estas enfermedades no son infrecuentes dentro de la morbilidad pediátrica, presentando incidencias de: 1 en 3.500 recién nacidos vivos hombres en distrofia muscular de Duchenne (DMD) y de 1 en 6.000 nacidos vivos en atrofas musculares espinales (AME). Se encuentran ampliamente distribuidas a nivel mundial, especialmente en zonas de alta consanguinidad.^{4,5}

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo correlacional, siendo el universo constituido por todos los pacientes atendidos en la consulta externa de Neurología Pediátrica del Hospital Mario Catarino Rivas. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, siendo 23 pacientes la muestra. Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 1 mes de edad con sospecha diagnóstica

de alguna enfermedad neuromuscular (retraso motor: no alcance de hitos de desarrollo para la edad, como sostén cefálico, no se sienta solo, no camina, pérdida de habilidades adquiridas previamente; debilidad muscular: simétrica y progresiva, marcha anormal en puntillas, marcha de pato, caídas frecuentes; hipotonía; problemas para deglutir o hablar; y/o deformidad musculoesquelética), de ambos sexos, captado en la consulta externa de Neurología durante el período 2019 – 2022. Los hitos del desarrollo fueron evaluados utilizando la escala de Bayley. En el análisis de laboratorios, la CPK se consideró elevada al sobrepasar los límites superiores para la edad, comparados con la tabla disponible en el Harriet Lane 23 edición., . Se recolectaron los datos mediante instrumento tipo encuesta aplicada a los padres / tutores de los pacientes. Se elaboró una base de datos y se digitalizaron y tabularon en programa estadístico de SPSS 27.

RESULTADOS:

De 23 pacientes, el 78.26% (n=18) fueron escolares, seguido de adolescentes en el 13.04% (n=3) y lactantes en el 8.70% (n=2). Con una media de 6.9 años. El 73.91% (n=17) fueron del sexo masculino y el 26.09% (n=6) femenino. En el desarrollo el 43.48% (n=10) no alcanzó el sostén cefálico, el 47.62% (n=11) no realizaron el gateo, el 43.5% (n=10) no realizaron la sedestación y el 26.09% (n=6) no realizaron la deambulaci3n. En edad de consulta el 26.09% (n=6) la realizó al a1o de vida, siendo el principal motivo de esta la alteraci3n de la marcha en el 39.13% (n=9). La edad de aparici3n de sntomas fue a los 2 a1os en el 39.13% (n=9), con una edad de diagn3stico de la enfermedad a los 8 a1os en el 13.04% (n=4) con una progresi3n de los sntomas de 2 a1os en el 21.74% (n=5) y sintomatología progresiva en el 65.22% (n=15). En laboratorios, la CPK se encontr3 elevada en el 81.61% (n=19), nerviosas. La electromiografía report3 un patr3n miopático

en el 43.48% (n=10) y patr3n neuropático en 8.70% (n=2), se encontr3 normal en el 4.35% (n=1) y en el 43.48% (n=10) no se realiz3. Estudio genético reportó: AME1 SMN 2 copias 4.3% (n=1), AME 2 SMN2 2 copias 4.3% (n=1), AME3 SMN2: 3 copias 21.7% (n=5), Distrofia Muscular de Cintura 2a 4.3% (n=1), DMD: Delecci3n 31.9% (n=9), DMD Mutaci3n Puntual 4.3% (n=1), Miopatía por Ryanodina 4.3% (n=1), Miopatía de Thomsen 4.3% (n=1), Distrofia Muscular Congenita Merosina negativa 4.3% (n=1), Miopatía Bethlem 4.3% (n=1), Miopatía Centronuclear ligada X 4.3% (n=1).

DISCUSI3N

A nivel internacional solo se han realizado tres estudios epidemiol3gicos que abarcan Europa y Estados Unidos a partir de 2002 para distrofia muscular de Duchenne (DMD)⁵ y otras enfermedades neuromusculares (ENM) lo que dificulta la comparaci3n con datos locales.^{6,7}

En Honduras, los datos sobre la (DMD) y las atrofas musculares espinales son limitados debido a la falta de estudios y pruebas genéticas que permitan su caracterizaci3n.

Nuestro estudio muestra una prevalencia del 73.91% en pacientes masculinos, similar a lo reportado en estudios de Uruguay (69.4%)⁸, Espa1a (71%)⁹ y Chile (74%).¹⁰ Esto reafirma la conocida predisposici3n de estas enfermedades en varones debido a su herencia recesiva ligada al cromosoma X.

En cuanto a la edad de aparici3n de sntomas, encontramos que el 39.13% de los casos se manifest3 a los 2 a1os, con un diagn3stico promedio a los 8 a1os. Esto difiere del estudio norteamericano donde edad media 5 a1os, un estudio uruguayo, donde la edad de primera consulta fue de 11.5 a1os, y de los estudios en Espa1a, donde la edad media fue de 12.4 a1os.^{11, 12} La detecci3n temprana en nuestro estudio podría estar relacionada con la preocupaci3n de los padres por retrasos en el desarrollo psicomotor, aunque persiste un

retraso en el acceso al diagnóstico definitivo. El 81.61% de los pacientes presentó niveles elevados de CPK, un hallazgo clave en el diagnóstico de ENM, aunque la ausencia de biopsias musculares, evaluación por ultrasonido y pruebas genéticas en un porcentaje significativo de los casos limita la certeza diagnóstica.^{13,14,15} En estudios internacionales, los análisis genéticos han permitido caracterizar mejor las patologías, con un 29.2% de diagnóstico confirmado en España.^{9,18-22} En nuestro estudio, las pruebas genéticas fueron limitadas, con predominio de deleciones en el gen de la distrofina (31.9%). Otro punto relevante es la ausencia de poligrafía y evaluaciones respiratorias en nuestra población, a pesar de que estudios en Chile^{10, 23} reportaron trastornos respiratorios en el 81% de los pacientes con ENM. Esto podría subestimar complicaciones respiratorias que podrían impactar en la morbimortalidad de estos pacientes.¹² En España, la insuficiencia respiratoria fue la principal causa de ingreso hospitalario en 63.8% de los casos y la mortalidad alcanzó el 28.5% en unidades de cuidados intensivos.^{9,13,18,24} Entre las limitaciones del estudio, destaca el tamaño reducido de la muestra, la falta de pruebas diagnósticas avanzadas y la ausencia de seguimiento a largo plazo. Además, la ausencia de estudios previos en Honduras dificulta establecer tendencias epidemiológicas y comparar la progresión de la enfermedad en nuestra población. El fenotipado clínico cuidadoso y el conocimiento de los costos y limitaciones de las pruebas genéticas son clave para diseñar un enfoque de diagnóstico factible y de alto rendimiento para cada individuo.^{14,19} Es crucial fortalecer el reconocimiento de patrones clínicos, el acceso a pruebas genéticas y estudios complementarios que permitan una mejor caracterización y manejo de los pacientes con ENM en el país.^{16,17,20} Sin una terapia curativa para enfermedades genéticas, el tratamiento se basa en medidas de apoyo como fisioterapia, cuidado respiratorio y cardíaco, con mejor esperanza de vida en DMD en más de 10 años.^{21,22}

TABLA 1. Patrón fenotípico y molecular de las enfermedades neuromusculares en pacientes de la consulta externa de neurocirugía pediátrica del Hospital Mario Catarino Rivas, durante 2019 – 2022.

PATRON FENOTÍPICO	n (%)
▪ Grupo etario	
Lactante	2 (8.70)
Escolar	18 (78.26)
Adolescente	3 (13.04)
▪ Género	
Femenino	6 (26.09)
Masculino	17 (73.91)
▪ Síntomas	
Ausencia de sostén cefálico	10 (43.48)
Ausencia de gateo	11 (47.62)
Ausencia de sedestación	10 (43.5)
Ausencia de deambulaci3n	6 (26.09)
▪ Edad de consulta	
1 a1o	6 (26.09)
2 a1os	9 (39.13)
8 a1os	4 (13.04)
▪ Sintomatología	
Estable	2 (8.70)
Fluctuante	6 (26.09)
Progresiva	15 (65.22)
▪ Valores de CPK	
Normal	4 (17.39)
Elevada	19 (81.61)
▪ Electromiografía	
Patr3n neuropático	2 (8.70)
Patr3n miopático	10 (43.48)
Normal	1 (4.35)
▪ Estudio genético	
AME1 SMN 2 copias	1 (4.35)
AME2 SMN 2 copias	1 (4.35)
AME3 SMN 3 copias	5 (21.7)
Distrofia muscular de cintura	1 (4.35)
DMD Delecci3n	9 (31.9)
DMD Mutaci3n puntual	1 (4.35)
Miopatía por Ryanodina	1 (4.35)
Miopatía de Thomsen	1 (4.35)
Distrofia muscular congénita	
Merosina negativa	1 (4.35)
Miopatía Bethlem	1 (4.35)
Miopatía centronuclear ligada X	1 (4.35)

Fuente: Propia

CONCLUSIONES

El presente estudio identificó un predominio del grupo etario escolar, con mayor afectación en el sexo masculino.

La edad de consulta más frecuente fue al primer año de vida, con un inicio de síntomas a los dos años, caracterizado principalmente por alteraciones en la marcha y progresión sintomática. Los hallazgos laboratoriales evidenciaron niveles elevados de CPK con transaminasas hepáticas dentro de parámetros normales. No se realizaron biopsias musculares ni nerviosas. En la electromiografía predominó el patrón miopático, asociado con atrofia muscular, hipotonía y reducción de la fuerza en miembros superiores e inferiores. El diagnóstico molecular más frecuente correspondió a la distrofia muscular de Duchenne/Berkher.

CONFLICTO DE INTERES

No existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdebenito V, Ruiz R. Aspectos relevantes en la rehabilitación de los niños con enfermedades neuromusculares. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(3):295–305. doi:10.1016/S0716-8640(14)70041-7.
2. Dowling JJ, Gonorazky D, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):804–841. doi:10.1002/ajmg.a.38418.
3. Asociación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM). Guía de las ENM: Información y apoyo a las familias [Internet]. ASEM; Disponible en: http://www.asem-esp.org(http://www.asem-esp.org)
4. Kariyawasam D, D'Silva A, Mowat D, Russell J, Sampaio H, Jones K, et al. Incidence of Duchenne muscular dystrophy in the modern era; an Australian study. *Eur J Hum Genet*. 2022 Dec;30(12):1398–1404. doi:10.1038/s41431-022-01138-2.
5. Dooley J, Gordon KE, Dodds L, MacSween J. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(2):177–9. doi:10.1177/0009922809347777.
6. Cowan J, Macdessi J, Stark A, Morgan G. Incidence of Duchenne muscular dystrophy in New South Wales and Australian Capital Territory. *J Med Genet*. 1980;17(4):245–9. doi:10.1136/jmg.17.4.245.
7. Eyskens F, Philips E. G.P.10 10 Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: the experience in the province of Antwerp. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:721. doi:10.1016/j.nmd.2006.05.244.
8. Perrone M, Moreira I, Akiki A, Pinchak C. Enfermedad neuromuscular en pediatría: estudio descriptivo de los pacientes asistidos en la policlínica de Neumología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el período 1/6/2006–31/12/2019. *Arch Pediatr Urug*. 2021;92(2):e214. doi:10.31134/ap.92.2.12.
9. Vieitez I, Gallano P, González-Quereda L, Borrego S, Marcos I, Millán JM, et al. Espectro mutacional de la distrofia muscular de Duchenne en España: estudio de 284 casos. *Neurología*. 2017;32(6):377–85. doi:10.1016/j.nrl.2015.12.009.
10. San Martín Peñailillo P, Fresia F. Distrofia muscular de Duchenne: incidencia, prevalencia, características sociodemográficas y clínicas de pacientes ingresados a Teletón Chile desde 1993 a 2013. *Rehabil Integr*. 2015;10(2):83–90.
11. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, James KA, Nabukera SK, Zamba GK, et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics*. 2015;135(3):513–21. doi:10.1542/peds.2014-2044.

12. Fayssoil A, Behin A, Ognà A, Mompoin D, Amthor H, Clair B, et al. Diaphragm: pathophysiology and ultrasound imaging in neuromuscular disorders. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(1):1–10. doi:10.3233/jnd-170276.
13. Birch TB. Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27(5):1344–64. doi:10.1212/con.0000000000001004.
14. Laing NG, Ong RW, Ravenscroft G. Genetic neuromuscular disorders: what is the best that we can do? *Neuromuscul Disord.* 2021;31(10):1081–9. doi:10.1016/j.nmd.2021.07.007.
15. Harmon B, Wells M, Park D, Gao J. Ultrasound elastography in neuromuscular and movement disorders. *Clin Imaging.* 2019;53:35–42. doi:10.1016/j.clinimag.2018.10.008.
16. Doherty L, Chaudhry V. Inpatient diagnosis and management of neuromuscular disorders. *Semin Neurol.* 2021;41(5):493–510. doi:10.1055/s-0041-1733794.
17. Sharp L, Vernino S. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2012;46(6):839–40. doi:10.1002/mus.23502.
18. Alexiou S, Piccione J. Neuromuscular disorders and chronic ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):256–9. doi:10.1016/j.siny.2017.04.001.
19. Chikkannaiah M, Reyes I. New diagnostic and therapeutic modalities in neuromuscular disorders in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2021;51(7):101033. doi:10.1016/j.cppeds.2021.101033.
20. Lee JD, Woodruff TM. The emerging role of complement in neuromuscular disorders. *Semin Immunopathol.* 2021;43(6):817–28. doi:10.1007/s00281-021-00895-4.
21. Korinthenberg R. Neuromuscular disorders in children and adolescents. *Neuropediatrics.* 2017;48(4):209–10. doi:10.1055/s-0037-1603980.
22. Mroczek M, Sanchez MG. Genetic modifiers and phenotypic variability in neuromuscular disorders. *J Appl Genet.* 2020;61(4):547–58. doi:10.1007/s13353-020-00580-6.
23. Chad D, David W. Neuromuscular disorders. *Semin Neurol.* 2015;35(4):325–6. doi:10.1055/s-0035-1558971.
24. Greene-Chandos D, Torbey M. Critical care of neuromuscular disorders. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2018;24(6):1753–75. doi:10.1212/con.0000000000000000.