

Reporte de Caso: Miopatía Nematínica en una lactante con hipotonía

Case Report: Nemaline myopathy in an infant with hypotonia

Gabriela María Rivera Vega* <https://orcid.org/0000-0002-7251-4137> María Alejandra Galindo Cueva**,
Linda Yajeira Banegas Pineda*** <https://orcid.org/0000-0003-3402-1531> Mario Velásquez****

DOI: <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v13i2.23024>

RESUMEN:

Introducción: Las miopatías nemalínicas (MN) son un grupo de miopatías congénitas caracterizadas por debilidad muscular e hipotonía de inicio temprano. Se originan por mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales o reguladoras del filamento delgado, siendo NEB y ACTA1 los más frecuentemente afectados. La disponibilidad de pruebas de secuenciación de nueva generación ha permitido identificar variantes causales, facilitando la correlación genotipo-fenotipo y la orientación del manejo clínico.

Reporte de caso: Se presenta lactante femenina de tres meses, sin antecedentes prenatales relevantes, con historia desde el nacimiento de llanto débil, dificultad para succión y deglución, con episodios de regurgitación y broncoaspiración. Al examen físico destacó hipotonía generalizada, pobre movilidad espontánea, dimorfismo craneofacial leve y arreflexia osteotendinosa. La TAC cerebral mostró hipoplasia del cuerpo calloso, y los estudios metabólicos y de enzimas musculares fueron normales. El panel genético identificó dos variantes patogénicas en el gen NEB (c.1493A>G y c.17828del), confirmando el diagnóstico de miopatía Nematínica autosómica recesiva. La paciente requirió intervenciones de

soporte, incluyendo funduplicatura de Nissen, gastrostomía y traqueostomía por insuficiencia respiratoria, además de terapia física, respiratoria y tratamiento con L-tirosina. Actualmente se encuentra en preparación para ventilación mecánica domiciliaria.

Conclusiones: La hipotonía en lactantes constituye un reto diagnóstico y terapéutico, especialmente en contextos con recursos limitados. El acceso a estudios genéticos es fundamental para confirmar la etiología, orientar el manejo multidisciplinario y brindar un pronóstico más preciso a la familia. La identificación de mutaciones específicas en genes asociados a MN permite considerar futuras terapias dirigidas, mejorando la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Miopatía Nematínica, Miopatía Rod-Body, Miopatía de Bastoncitos, Miopatía de Bastones, Hipotonía.

ABSTRACT

Introduction: Nemaline myopathies (NM) are a group of congenital myopathies characterized by early-onset muscle weakness and hypotonia. They result from mutations in genes encoding structural or regulatory proteins of the thin filament, with NEB and ACTA1 being the most frequently affected. The availability of next-generation sequencing has facilitated the identification of causal variants, enabling genotype-phenotype correlations and guiding clinical management.

Case Report: We present a three-month-old female infant, with no relevant prenatal history, who since birth exhibited weak crying, poor sucking and swallowing, with episodes of regurgitation and bronchoaspiration. Physical examination revealed generalized hypotonia,

Como citar:

Rivera Vega, G. M., Galindo Cueva, M. A., Banegas Pineda, L. Y., & Velásquez, M. Reporte de Caso: Miopatía Nematínica en una lactante con hipotonía. *Acta Pediátrica Hondureña*, 13(2), 74–79.
<https://doi.org/10.5377/pediatrica.v13i2.23024>

*Médico Residente de II año de Pediatría, UNAH-CC.

**Médico Residente de III año de Pediatría, UNAH-CC

***Pediatra Intensivista, IHSS-HRN

****Pediatra Neurólogo, IHSS-HRN

Correspondencia a: gamarive2306@gmail.com

Recibido: 10/01/2023 **Aprobado:** 25/09/2023

reduced spontaneous movements, absent deep tendon reflexes, and mild craniofacial dysmorphism. Brain CT showed corpus callosum hypoplasia, while metabolic studies and muscle enzyme levels were normal. Genetic testing identified two pathogenic variants in the **NEB** gene (c.1493A>G and c.17828del), confirming the diagnosis of autosomal recessive nemaline myopathy. The patient required supportive interventions, including Nissen fundoplication, gastrostomy, and tracheostomy due to respiratory failure, along with physical and respiratory therapy and pharmacological management with L-tyrosine. She is currently being prepared for home mechanical ventilation.

Conclusions: Hypotonia in infants represents a diagnostic and therapeutic challenge, particularly in resource-limited settings. Access to genetic testing is crucial to confirm etiology, guide multidisciplinary management, and provide families with a more accurate prognosis. The identification of specific gene mutations associated with NM opens the door to potential targeted therapies, aiming to improve quality of life and survival in affected patients.

Keywords: Nemaline Myopathy, Rod-Body Myopathy, Rod Myopathy, Nemaline Rod Disease, Hypotonia

INTRODUCCIÓN

Las miopatías nemalínicas (MN) constituyen gran parte de las miopatías congénitas o estructurales.¹ Las causas son mutaciones en los genes que codifican proteínas estructurales integrales del filamento delgado y los genes que codifican proteínas reguladoras del filamento fino o delgado del sarcómero del músculo esquelético.²

Los genes causantes son al menos doce.¹ Las mutaciones más comunes son en el gen *NEB*, que codifica la nebulina, seguida por mutaciones en *ACTA1* (alfa actina del músculo esquelético). Con menos frecuencia, se

encuentran mutaciones en *TPM3* y *TPM2*, que codifica las tropomiosinas alfa y beta, respectivamente, y *MYPN* para miopaladina, todas las proteínas estructurales integrales del filamento delgado. *TNNT1* y *TNNT3* Codifican proteínas del complejo de troponina, que es importante para la *estructura* y función del filamento delgado durante la contracción muscular. Otras proteínas involucradas, codificadas por *KLHL40*, *KLHL41* (ambas miembro de la familia parecido a Kelch), *KBTBD13* (repetición de Kelch y dominio BTB (POZ)), *CFL2* (cofilina-2), *LMOD3* (leiomodina-3) desempeñan funciones dinámicas en el filamento fino, por ejemplo, en la regulación de la polimerización de actina o en el recambio de las proteínas estructurales. La biopsia muscular evidencia la presencia de bastones de nemalina la cual es su característica principal.¹ Se heredan de forma autosómica dominante o recesiva.²

Se han realizado varios estudios de casos y cohortes y exámenes de genotipo-fenotipo. Ryan et al. clasificaron a los pacientes con miopatía nemalínica en 5 subtipos: congénita grave, congénita intermedia, amish, congénita típica y de inicio posterior. La forma congénita típica es la más común y se considera no progresiva y no limitante de la vida. Este grupo también identificó varias características atípicas, incluyendo fracturas congénitas, debilidad distal progresiva, anomalías cardíacas y hallazgos en el SNC.²

A excepción de la miopatía relacionada con *RYR1*, la miopatía central es relativamente rara y está relacionada con una amplia variedad de genes. La naturaleza de los núcleos no ha sido bien caracterizada a excepción de la miopatía relacionada con *RYR1*. Por lo tanto, a menudo no existe un marcador específico para diferenciar entre multi mini núcleos causados por varios genes. Además, la patogenicidad de la mayoría de las mutaciones reportadas no ha sido confirmada, y el mecanismo de formación del núcleo aún se desconoce en gran medida.³

La disponibilidad clínica de la secuenciación de próxima generación ha aumentado la

la identificación de nuevas mutaciones asociadas con la MN pediátrica especialmente el exoma completo.⁴

La mayoría de los pacientes tienen un inicio congénito caracterizado por debilidad muscular e hipotonía, pero el espectro de fenotipos clínicos es amplio y abarca desde presentaciones neonatales graves hasta el inicio de un trastorno más leve en la infancia. La mayoría de los pacientes con inicio en la edad adulta tienen una miopatía relacionada con el sistema autoinmune con un curso progresivo.⁵

Los informes de casos seleccionados describieron una variedad de presentaciones clínicas, algunas con síntomas en otros órganos más allá de la debilidad muscular típica de la MN. El signo temprano más común de la enfermedad fue la hipotonía neonatal, observada en el 64% de los niños, seguida de dificultad respiratoria temprana (36%) y curvatura espinal (37%). Más de la mitad de los pacientes tuvieron complicaciones respiratorias durante la infancia, incluida la insuficiencia respiratoria, como lo demuestra la colocación de la traqueotomía.⁴

La debilidad muscular se presentó de manera diferente entre los pacientes. El patrón de debilidad fue axial y proximal en el 31% de los casos, mientras que la afectación distal se notificó en el 23%. La debilidad facial se observó en poco menos de un tercio de los niños, aunque se describió un amplio espectro de patrones dismórficos faciales. Algunos pacientes nacen con deformidades craneofaciales significativas, incluyendo labio leporino, atrofia de los músculos faciales y masticadores, y deformidad de la mandíbula, que puede afectar la capacidad del paciente para cerrar la boca.⁴

Otro posible síntoma de presentación es la hiperextensión del cuello, por lo cual Tiberi et al recomiendan un examen neurológico después del nacimiento para detectar posibles trastornos musculares como la MN. La mayoría de los pacientes que exhibieron letalidad

temprana (36%) estaban enfermos dentro del primer año de vida; las causas de muerte incluyeron sepsis, insuficiencia respiratoria, paro cardiopulmonar, infección o lesión cerebral hipóxico-isquémica.⁵

Una de las estrategias terapéuticas más estudiadas, es la activación de la troponina para los pacientes con MN, desde el calcio se han desarrollado sensibilizadores. Han reportado efectos positivos sobre la generación de la fuerza muscular en modelos murinos y en pacientes MN con varias mutaciones.⁶

En un ensayo terapéutico con piridostigmina, un inhibidor de la acetilcolina esterasa, observaron beneficios a largo plazo en la marcada debilidad muscular en un paciente con MN con una mutación *KLHL4*.⁷

Una revisión sistemática sobre la calidad ósea en pacientes con miopatía congénita evidenció que la fragilidad ósea no solo está presente en el periodo neonatal, sino que persiste a lo largo de la vida. Este hallazgo resalta la importancia de un manejo óptimo de la salud ósea, particularmente de la densidad mineral ósea, con el objetivo de disminuir el riesgo de fracturas en huesos largos y, en consecuencia, mejorar el pronóstico funcional, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados.⁸

Los pacientes con trastornos neuromusculares tienen múltiples factores de riesgo que contribuyen a un mayor riesgo de fragilidad y fracturas de huesos largos, y baja densidad mineral ósea, como ser atrofia muscular, malnutrición, por lo que cada día toma más importancia clínica.⁹

Aún no existe un tratamiento específico para las miopatías congénitas, pero el avance en terapias génicas, ha marcado el comienzo de una era de precisión para las enfermedades neuromusculares, se están desarrollando varias terapias candidatas para las miopatías congénitas, incluidas algunas en ensayos clínicos. Estos incluyen medicamentos genéticos como la terapia de reemplazo de

genes y la eliminación de genes basada en oligonucleótidos anti sentido, que podrían ser de mucha utilidad en esta patología.¹⁰

Algunos tratamientos génicos han sido aprobados por la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Las estrategias clave incluyen el reemplazo de genes para la pérdida recesiva de la función o los trastornos de haplo insuficiencia dominante, y la eliminación de genes para los trastornos dominantes negativos o tóxicos de ganancia de función. Un diagnóstico genético confirmado es un requisito previo para las terapias basadas en genes. Si bien algunos enfoques de tratamiento se pueden aplicar a todas las personas con un determinado trastorno (reemplazo de genes), muchas terapias génicas son específicas de la mutación y se aplican solo a un subconjunto de personas con una determinada enfermedad (omisión de exones, eliminación de alelos específicos). Las terapias específicas de la mutación resaltan aún más la importancia de obtener un diagnóstico genético confirmado en individuos con distrofia muscular o miopatía congénita.¹⁰

REPORTE DE CASO

Paciente femenina, lactante de 3 meses de edad; sin complicaciones prenatales ni perinatales. Madre niega antecedentes familiares de enfermedades musculares. Clínica: desde el nacimiento presentó llanto débil, además de dificultad para la succión y deglución, con eventos de regurgitación de la leche por la boca y nariz. Es ingresada a los 15 días de vida en Hospital Regional por evento de broncoaspiración. Madre refiere que en este momento ya observa hipotonía marcada. Es referida al Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS), con sospecha de Síndrome de Pierre Robin por leve retro micrognatia. Se realizó a los 17 días de vida una Serie Esófago Gastro Duodenal (SEGD) reportando reflujo grado 4.

En evaluación inicial se observa hipotonía periférica generalizada.

Se realizan estudios disponibles, Tac Cerebral a los 25 días de vida: hipoplasia del cuerpo calloso, parénquima cerebral conservado; pruebas tiroideas normales, creatin fosfoquinasa (CPK) normal.

Paciente es evaluada por Neurólogo Pediatra encontrando a la exploración física, nivel de alerta normal, adecuada respuesta sensorial visual y auditiva; postura de piernas en flexión y extremidades superiores en extensión, cabeza con cabalgamiento de las suturas craneales, coronal anterior y sagital, fontanela anterior 2 x 1 cm, y posterior palpable al pulpejo del dedo; perímetro cefálico 37 cm (P:1, Z: 2,4), poca expresión facial, estímulo de succión presente pero deficiente, mala deglución con sialorrea abundante; reflejo de búsqueda ausente, paladar blando ojival; llanto no valorable por traqueostomía; motor se observa poca movilidad espontánea, tono disminuido universal, reflejos osteotendinosos bicipital, tricipital, rotuliano y aquiliano bilateralmente ausentes, Babinski bilateral presente, sensibilidad sin alteraciones.

Se solicita panel genético para enfermedades neuromusculares, identificándose 2 variantes patogénicas en el gen *NEB* c.1493A>G (p. Asp498Gly) y c.17828del (p. Asn594Metfs*7) que confirma diagnóstico de Miopatía Nematínica

Paciente ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos posterior a la realización de Gastrostomía y Funduplicatura de Nissen, con dificultad para la extubación, y debido a patología base es portadora de traqueostomía. El ecocardiograma descartó compromiso miocárdico. Actualmente recibe terapia física y respiratoria y tratamiento farmacológico con L-tirosina, con plan de ventilación mecánica domiciliaria al mejorar las condiciones nutricionales y de entrenamiento de los padres y/o cuidadores.

CONCLUSIÓN

En nuestro medio un lactante con hipotonía constituye un reto en el manejo, diagnóstico, y educación a la familia.

El tratamiento debe ser multidisciplinario, y por personal calificado. Las complicaciones presentadas generan estancias prolongadas en Unidades de Cuidados Intensivos, elevando los costos. Requieren estudios diagnósticos que no siempre están disponibles o que son muy costosos.

Dado la gran cantidad de diagnósticos diferenciales; la posibilidad de realizar estudios genéticos es de ayuda para establecer un diagnóstico exacto y poder ofrecer tratamientos oportunos, conocer el pronóstico del paciente, y anticiparse a las necesidades médicas y del entorno familiar que amerita el paciente para ofrecer una mejor calidad de vida.

AGRADECIMIENTO

A la Doctora Carol Zúniga, neuróloga Pediatra, Alta especialidad en Neuro genética por facilitar los medios para la realización de la Prueba Genética.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Laitila J, Wallgren-Pettersson C. Recent advances in nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2021 Oct;31(10):955-967. doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.012. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34561123.
- Amburgey K, Acker M, Saeed S, Amin R, Beggs AH, Bönnemann CG, Brudno M, Constantinescu A, Dastgir J, Diallo M, Genetti CA, Glueck M, Hewson S, Hum C, Jain MS, Lawlor MW, Meyer OH, Nelson L, Sultanum N, Syed F, Tran T, Wang CH, Dowling JJ. A Cross-Sectional Study of Nemaline Myopathy. *Neurology.* 2021 Mar 9;96(10):e1425-e1436. doi: 10.1212/WNL.0000000000011458. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33397769; PMCID: PMC8055318.
- Ogasawara M, Nishino I. A review of core myopathy: central core disease, multiminicore disease, dusty core disease, and core-rod myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2021 Oct;31(10):968-977. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.015. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34627702.
- Christophers B, Lopez MA, Gupta VA, Vogel H, Baylies M. Pediatric Nemaline Myopathy: A Systematic Review Using Individual Patient Data. *J Child Neurol.* 2022 Jun;37(7):652-663. doi: 10.1177/08830738221096316. Epub 2022 Jun 7. PMID: 36960434; PMCID: PMC10032635.
- Sewry CA, Laitila JM, Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J Muscle Res Cell Motil.* 2019 Jun;40(2):111-126. doi: 10.1007/s10974-019-09519-9. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31228046; PMCID: PMC6726674.
- Gineste C, Laporte J. Therapeutic approaches in different congenital myopathies. *Curr Opin Pharmacol.* 2023 Feb;68:102328. doi: 10.1016/j.coph.2022.102328. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36512981.
- D. Natera-de Benito, A. Nascimento, A. Abicht, C. Ortez, C. Jou, J.S. Müller, T. Evangelista, A. Topf, R. Thompson, C. Jiménez-Mallebrera, *et al.* Miopatía nematínica relacionada con KLHL40 con una respuesta positiva sostenida al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa *J Neurol*, 263 (2016), págs. 517-523

8. Bouman K, Dittrich ATM, Groothuis JT, van Engelen BGM, Janssen MCH, Voermans NC, Draaisma JMT, Erasmus CE. Bone Quality in Patients with a Congenital Myopathy: A Scoping Review. *J Neuromuscul Dis.* 2023;10(1):1-13. doi: 10.3233/JND-221543. PMID: 36314217; PMCID: PMC9881028.
9. Maani N, Karolczak S, Dowling JJ. Genetic therapy for congenital myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2021 Oct 1;34(5):727-737. doi: 10.1097/WCO.0000000000000978. PMID: 34267051.
10. Findlay AR, Wehl CC. Genetic-Based Treatment Strategies for Muscular Dystrophy and Congenital Myopathies. *Continuum (Minneap Minn).* 2022 Dec 1;28(6):1800-1816. doi: 10.1212/CON.0000000000001203. PMID: 36537981; PMCID: PMC10496150.