

Miopatías congénitas, síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis

Daniel Natera de Benito⁽¹⁾, Jessica Expósito Escudero⁽¹⁾, Laura Carrera García⁽¹⁾, Carlos Ortez⁽¹⁾,
Andrés Nascimento⁽¹⁾

⁽¹⁾Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Natera de Benito D, Expósito Escudero J, Carrera García I, Ortez C, Nascimento A. Miopatías congénitas, síndromes miasténicos congénitos y miastenia gravis. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:187-196.



1. MIOPATÍAS CONGÉNITAS

1.1. Introducción

Las miopatías congénitas (MC) son un conjunto heterogéneo de enfermedades desde el punto de vista clínico y genético, pero que tienen como común denominador la afectación primaria de la fibra muscular y, más específicamente, la alteración del aparato contráctil. La prevalencia global no se ha determinado con precisión, aunque es probable que ocurra en al menos 1/20.000 niños.

1.2. Características clínicas generales y diagnóstico

La mayoría de las MC se presentan en forma de debilidad muscular e hipotonía con debut al nacimiento o durante el primer año de vida. Es frecuente que la debilidad sea generalizada o tenga un patrón con predominio a nivel de musculatura axial, proximal y facial. La gravedad del cuadro clínico es variable, con un espectro que va desde los cuadros graves de debut neonatal con artrogriposis múltiple congénita, dificultad respiratoria y disfagia,

hasta cuadros más leves de presentación en la infancia o incluso en la edad adulta. El curso de la enfermedad suele ser relativamente estable o lentamente progresivo. Los niveles de las enzimas musculares (creatina-cinasas) son a menudo normales o están ligeramente elevados. En general no hay afectación cognitiva. La presencia de cardiomiopatía y el compromiso respiratorio pueden estar presentes en algunos casos y son datos útiles para la orientación diagnóstica. La mortalidad en los primeros años de vida es elevada en las formas graves.

El diagnóstico se basa en la clínica y en los hallazgos histopatológicos de la biopsia muscular, que permiten orientar el diagnóstico genético. La caracterización de los diferentes patrones evidenciados en la resonancia magnética muscular ha permitido incluir esta técnica como una herramienta útil dentro del proceso diagnóstico. Es frecuente la superposición de fenotipos histopatológicos y clínicos, lo que a menudo dificulta el diagnóstico y la correlación genotipo/fenotipo. A pesar de los avances de los últimos años, hoy por hoy sigue sin alcanzarse el diagnóstico en un 40-50% de los pacientes. Diferentes mutaciones en el mismo gen pueden

ocasionar patologías musculares muy distintas y mutaciones en diferentes genes pueden causar fenotipos muy similares (Figura 1).

periodo neonatal hasta la edad adulta. Es muy frecuente la debilidad facial y la afectación bulbar.

1.3. Clasificación de las miopatías congénitas

Históricamente las MC se han clasificado en cuatro grupos según la característica predominante en la biopsia muscular (Figuras 1 y 2): A) miopatía nemalínica (MN); B) miopatía con cores (MCC); C) miopatía centronuclear (MCN) y D) miopatía por desproporción congénita del tipo de fibras (MDCF).

- **Miopatías nemalínicas:** se caracterizan por la presencia de cuerpos o bastones nemalínicos. Se visualizan mediante tinción de tricrómico de Gomori o mediante microscopía electrónica. Dan lugar a un espectro clínico amplio, con presentaciones clínicas desde el

- **Miopatías centronucleares:** antes también llamada “miopatía miotubular”. Actualmente el término miopatía miotubular queda reservado para los casos producidos por mutaciones en el gen *MTM1*. La presencia de oftalmoparesia es relativamente común y puede ser útil para el enfoque diagnóstico.
- **Miopatías con cores:** tienen en común la presencia de cores (áreas circunscritas en las que existe una marcada reducción o una ausencia de la tinción para enzimas oxidativas). Según la morfología del defecto, se subdividen en miopatías con central-core (cores únicos localizados en el centro de la fibra muscular) y miopatías con multimini-

Figura 1. Genes propios y compartido con los diferentes fenotipos de miopatías congénitas

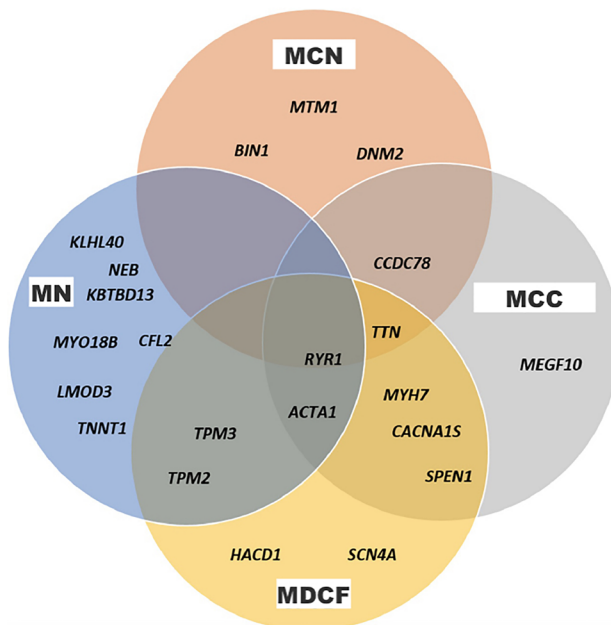
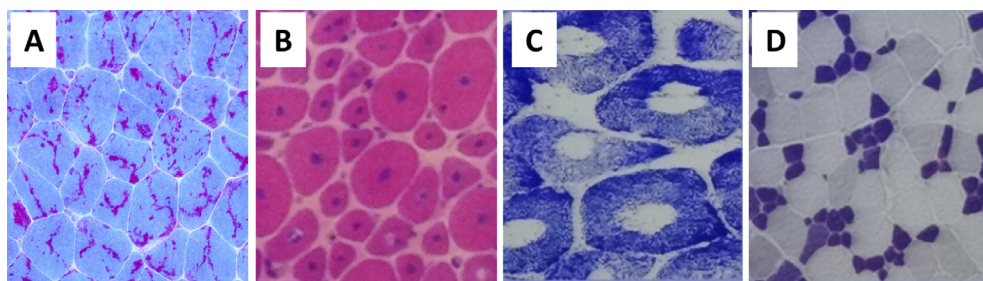


Figura 2.


core (numerosos cores de pequeño tamaño). Las miopatías con cores son el subtipo más frecuente y la mayoría son causadas por mutaciones en los genes *RYR1* y *SEPN1*.

- **Miopatías por desproporción congénita de fibras:** son aquellas en las que se observan unas fibras tipo 1 que son al menos un 35-40% más pequeñas que las de tipo 2. Las manifestaciones clínicas están más relacionadas con el gen alterado que con los hallazgos histopatológicos. Los genes que se relacionan más con este grupo de miopatías son *TPM3*, *TPM2*, *RYR1* y *ACTA*.

1.4. Tratamiento

La mayoría de las MC, con excepción de algunos tipos de comienzo muy precoz y clínica muy grave, tienen un curso clínico y un pronóstico relativamente estable. Actualmente no existe un tratamiento curativo para ninguna de las formas de MC. En algunos pacientes con MC se ha demostrado la coexistencia de una alteración a nivel de unión neuromuscular y hay casos en los que se ha descrito una buena respuesta a piridostigmina y a salbutamol. Es necesario establecer un plan específico de seguimiento para cada paciente que garantice la mejor calidad de vida posible y que incluya

cuidados de rehabilitación, cardíacos, respiratorios y deglutorios. Es recomendable alcanzar un diagnóstico genético, puesto que la causa genética de la enfermedad tiene implicaciones a nivel de pronóstico y de prevención. Por ejemplo, un seguimiento respiratorio estrecho es especialmente recomendable en pacientes con mutaciones en los genes *NEB*, *MTM1*, *ACTA1* y *SEPN1*; mientras que el seguimiento cardíaco es especialmente importante en pacientes con mutaciones en *MYH7* y *TPM2*. Una capacidad vital forzada en la espirometría menor del 60% sobre el valor predicho para la edad es de utilidad clínica para sospechar la presencia de una hipoventilación nocturna. La miocardiopatía se asocia excepcionalmente a la MC, pero debe seguirse estrechamente cuando existen mutaciones en determinados genes como *TTN* y *MYH7*. En cualquiera de los subtipos se recomienda llevar a cabo controles cardiológicos periódicos, que incluirán tanto ecocardiograma como electrocardiograma. Desde el punto de vista ortopédico debe ofrecerse una atención individualizada que incluya tratamientos conservadores o quirúrgicos de las retracciones articulares y de la escoliosis. La fisioterapia para mantener una adecuada función articular es útil, así como un ejercicio aeróbico regular. Existe un riesgo aumentado en estos pacientes de osteoporosis y fracturas, por lo que se recomienda un control

de la densidad ósea y valoración de la indicación de suplementos de calcio y vitamina D. No debemos olvidar la importancia de ofrecer métodos de comunicación aumentativo, terapia ocupacional y logopedia desde las primeras etapas. El apoyo psicológico al paciente y su familia es necesario y de utilidad para ayudar a integrar los diferentes aspectos vinculados con la asimilación del diagnóstico, la reformulación de expectativas familiares y dar ideas sobre cómo explicarle al niño su enfermedad, sus capacidades y sus limitaciones. Recientemente se han publicado resultados positivos de la terapia génica en modelos animales de miopatía miotubular, lo que ha sentado las bases para el desarrollo de ensayos en pacientes.

2. SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

2.1. Introducción

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) constituyen un grupo clínicamente heterogéneo de enfermedades de causa genética. La alteración en la transmisión neuromuscular es común a todos y hay características clínicas que comparten la mayoría de los subtipos. Sin embargo, el fenotipo varía en función del gen afectado. En términos generales, los SMC se caracterizan por la presencia de fatigabilidad muscular (ocular, bulbar, cinturas...), con o sin debilidad asociada. Podemos definir **fatigabilidad** como una “disminución en la capacidad de contracción muscular de carácter transitorio o funcional, desencadenada por diversas causas, siendo la más frecuente el ejercicio físico”, mientras que la **debilidad** puede ser definida como “un estado o alteración persistente en la contracción muscular, generalmente debida a alteraciones estructurales de la membrana o del sarcómero”. En ocasiones

puede ser difícil diferenciar clínicamente una debilidad de una fatigabilidad. Es fundamental llevar a cabo un intento de diferenciación entre debilidad y fatigabilidad, ya que la orientación diagnóstica será distinta.

2.2. Características clínicas generales

El debut clínico de los SMC se produce durante el periodo neonatal o durante la infancia en la mayoría de los casos, aunque en algunos subtipos la sintomatología puede no aparecer hasta la segunda década de la vida o, incluso, hasta la edad adulta. La musculatura cardíaca y visceral se encuentra preservada. La gravedad del cuadro y el curso de la enfermedad son muy variables, desde una sintomatología leve hasta cuadros de debilidad progresiva e incapacitante. En algunos subtipos de SMC la sintomatología puede ser leve, pero con exacerbaciones agudas en forma de debilidad o dificultad respiratoria, desencadenadas frecuentemente por fiebre o infecciones.

2.3. Diagnóstico y pruebas complementarias

La sospecha de SMC se basará en tres pilares fundamentales: la clínica, la historia familiar y los estudios neurofisiológicos, que pueden ayudar a confirmar la presencia de una alteración en la unión neuromuscular. Ante una sospecha clínica de SMC (fatigabilidad, ptosis, etc.), se recomienda confeccionar un árbol genealógico extenso para poder interpretar el patrón de herencia. Posteriormente, un estudio de decremento realizado a 2-3 Hz o un estudio de fibra única pueden confirmar la presencia de defectos a nivel de la transmisión neuromuscular. El siguiente paso será el estudio genético.

- **Pruebas de laboratorio:** la creatina-cinasa (CK) puede ser normal o estar discretamente

elevada. Es muy excepcional que aumente por encima de 10 veces con respecto al valor normal, excepto en algunos SMC secundarios a defectos de la glicosilación de proteínas, como el producido por mutaciones en *GMPPB*. Los anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK en suero serán negativos.

- **Estudios neurofisiológicos:** es recomendable la realización de estudios neurofisiológicos a todos los pacientes con una sospecha de miastenia. Es característica la existencia de un decremento en el potencial de acción (CMAP) mayor del 10% tras estimulación a bajas frecuencias (2-3 Hz). En caso de que el test de decremento sea normal en músculos proximales y distales, se recomienda valorar realizarlo en musculatura facial. El electromiograma (EMG) de fibra única evalúa de forma específica los defectos en la transmisión neuromuscular. Tiene la ventaja de ser muy sensible pero menos específico. La estimulación de un solo nervio puede desencadenar un CMAP repetitivo (la denominada “doble respuesta ante estímulo nervioso único”) en pacientes con déficit de acetilcolinesterasa por mutaciones en *COLQ* y en SMC de tipo canal lento, pero también en pacientes con sobredosificación de anticolinesterásicos. Una elevada proporción de pacientes con SMC presentan un trazado miógeno en el electromiograma.
- **Prueba terapéutica con anticolinesterásicos:** la respuesta a anticolinesterásicos puede evaluarse tras administración intravenosa de cloruro de edrofonio, un anticolinesterásico de acción rápida y escasa duración. Es más frecuente que se haga con anticolinesterásicos orales, siempre de forma controlada y con reevaluación de los posibles cambios

clínicos. El denominado “test del edrofonio” o “test del Tensilon®” es recomendable que se lleve a cabo dentro de una Unidad de Cuidados Intensivos y, en caso de no ser así, se aconseja disponer de atropina para contrarrestar los efectos secundarios que pudieran aparecer. Se obtiene el mayor nivel de mejoría clínica a los 30 minutos de la administración intravenosa del fármaco. Es necesario disponer de una variable bien definida (ptosis, debilidad de musculatura extraocular, decremento en EMG...) cuya variación pueda ser objetivada antes y después de la administración del cloruro de edrofonio.

- **Biopsia muscular:** habitualmente no muestra alteraciones específicas en los pacientes con SMC y, por tanto, no está indicada su realización. En caso de que se haya hecho, es frecuente observar cambios menores inespecíficos, como el predominio de fibras tipo I o de contracción lenta. La excepción son los SMC por mutaciones en *GFPT1*, donde aparecen típicamente agregados tubulares, y los SMC por mutaciones en *GMPPB*, donde aparecen cambios distróficos.
- **Estudios genéticos:** se recomienda hacer el estudio genético mediante panel o exoma clínico dirigido a genes asociados con SMC. Dado que puede ser difícil diferenciar clínicamente una miopatía congénita de una miastenia congénita, se recomienda que el panel o exoma dirigido incluya también los genes asociados a miopatía congénita.

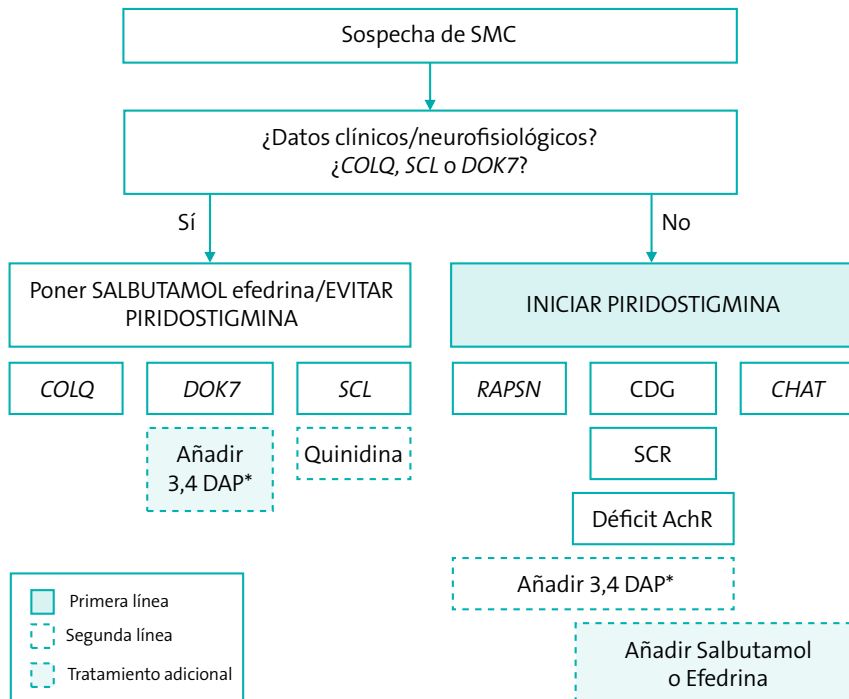
2.4. Tratamiento

El tratamiento de los SMC es sintomático. El objetivo común en todos los SMC será mejorar la transmisión neuromuscular para disminuir

el síntoma principal que es la fatigabilidad, pero los fármacos que se deben utilizar son diferentes en función del subtipo de SMC que padezca el paciente, ya que los mecanismos fisiopatológicos varían notablemente. Es recomendable alcanzar un diagnóstico genético o, al menos, una orientación antes de la instauración de un tratamiento: determinados fármacos pueden producir un gran beneficio clínico en ciertos subtipos de SMC y un gran empeoramiento en otros. En ocasiones no se dispone de una orientación diagnóstica hacia ningún defecto genético concreto ni se dispone de resultados genéticos. Cuando se dan estas circunstancias y la sintomatología clínica es incapacitante, debe ser valorada la

posibilidad de iniciar tratamiento empírico con alguno de los fármacos habitualmente usados en SMC. En estos casos es aconsejable un seguimiento estrecho del paciente con reevaluaciones frecuentes y, en algunos casos, particularmente en pacientes menores de 2 años, se debe plantear ingreso para vigilar la aparición de efectos secundarios y controlar la respuesta terapéutica. En la **figura 3** se muestra un esquema de abordaje terapéutico para pacientes sin diagnóstico genético en los que se va a iniciar tratamiento farmacológico. En pacientes con diagnóstico genético se seguirán las recomendaciones terapéuticas específicas para el subtipo de SMC que padece el paciente (**Tabla 1**).

Figura 3 Estrategia de tratamiento recomendada por Beeson *et al.*, 2014 ante una sospecha de SMC.



* Extremar precauciones

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 CHRNB1 CHRND CHRNE	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.	

3. MIASTENIA GRAVIS

3.1. Introducción

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad autoinmune causada por autoanticuerpos que reducen los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular. Da lugar a una clínica caracterizada por la fatigabilidad y la debilidad fluctuante que predomina habitualmente en musculatura extrínseca ocular, facial y/o bulbar. La MG juvenil es aquella en la que el de-

but clínico se produce antes de los 18 años. La mayoría de las veces la MG está causada por anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR), siendo los siguientes en frecuencia los anticuerpos contra el receptor de la tirosinquinasa específico del músculo (MuSK). La hiperplasia de timo y el timoma se cree que desempeñan un papel en la patogénesis de la MG: Más del 50% de los pacientes con anticuerpos anti-AChR positivos tienen hiperplasia de timo y un 10-15% presentan un timoma. El síndrome de Lambert-Eaton es un tipo de miastenia au-

toimmune presináptica que se caracteriza por la debilidad muscular fluctuante y la disfunción autonómica. Está frecuentemente asociado al carcinoma de pulmón de células pequeñas y es muy infrecuente en niños.

3.2. Características clínicas

Al igual que en los SMC, en la MG el signo guía es la fatigabilidad. En función de los músculos afectados, las MG se clasifican clínicamente en (i) Miastenia Gravis Ocular (MGO), cuando se afectan exclusivamente los músculos extraoculares, y (ii) Miastenia Gravis Generalizada (MGG), cuando hay otros músculos esqueléticos involucrados (musculatura bulbar, facial, axial, de extremidades). La mayoría de los pacientes con MG presentarán afectación de los músculos extraoculares en algún momento del curso de su enfermedad. Puede ser difícil diferenciar una MG puramente ocular de una MGG muy leve. Cuando el paciente presenta síntomas exclusivamente oculares durante más de dos años es probable que se mantenga como una forma de MGO.

3.3. Diagnóstico y pruebas complementarias

La principal herramienta para diferenciar un SMC de una MG es la edad de debut. Las MG debutan generalmente después de los 2 años de edad y son más frecuentes en la adolescencia. Los **estudios neurofisiológicos** son de enorme utilidad para confirmar el diagnóstico de miastenia. El test de estimulación repetitiva y el EMG de fibra única son útiles tanto en MG como en SMC (ver apartado de SMC). La **determinación de anticuerpos** séricos constituye el test más específico para el diagnóstico de MG. El nivel de anticuerpos no se correlaciona con la gravedad clínica ni con la evolución del paciente.

3.4. Tratamiento

El tratamiento de las miastenias congénitas es sintomático. Existen algunas diferencias importantes relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento de niños con MG juvenil en comparación con la MG en adultos: (i) hay que tener en cuenta la posibilidad de un SMC, (ii) las tasas de remisión espontánea son mayores, (iii) mayor susceptibilidad a largo plazo a los efectos secundarios de la inmunosupresión, (iiii) dificultades para timentomía y recambio plasmático. Hay fármacos que exacerban las manifestaciones de la enfermedad y deben ser evitados, como los bloqueantes neuromusculares, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, macrólidos, sulfato de magnesio, quinina, penicilamina, quinidina, beta-bloqueantes o procainamida.

• Tratamiento de la MG generalizada con Ac anti-AChR:

En casos leves se recomienda piridostigmina como tratamiento de primera línea. En caso de no respuesta a piridostigmina o debut de enfermedad moderada-severa (especialmente en formas bulbares) se iniciará tratamiento con corticoides + piridostigmina. Se recomienda el uso de prednisolona oral con esquema de dosis bajas, en régimen diario o a días alternos, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. En casos graves se puede iniciar con dosis altas, pero debe realizarse en ámbito hospitalario. Se recomienda mantener el tratamiento hasta conseguir la estabilidad del cuadro clínico durante 3-6 meses. Una vez logrado este objetivo, se puede valorar disminuir progresivamente la corticoterapia hasta conseguir la dosis mínima efectiva. Los anticolinesterásicos se pueden mantener más tiempo, ya que sue-

len ser bien tolerados y los efectos adversos son infrecuentes.

Se recomienda iniciar tratamiento con inmunosupresores (azatioprina) cuando: (i) no se observe respuesta a corticoides tras 6-12 meses o sea necesario mantener dosis altas para controlar síntomas sin posibilidad de bajar dosis, o (ii) aparezcan efectos secundarios a los corticoides. Aunque se recomienda azatioprina como primera línea, también se han usado micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina y tacrólimus.

En todos los pacientes con MGG se debe realizar estudio de imagen de timo en el momento del diagnóstico. La presencia de timoma es indicación absoluta de timectomía. Cuando no hay timoma debe plantearse timectomía si no hay control de síntomas con piridostigmina y corticoides (se debe esperar al menos un año tras el inicio de los síntomas, ya que puede haber remisión espontánea).

• Tratamiento de la MG generalizada con Ac anti-MuSK:

La tasa de respuesta a anticolinesterásicos es menor. Si los objetivos del tratamiento no se cumplen con los corticoides, se iniciará tratamiento con inmunosupresores. Azatioprina es la primera línea y rituximab la segunda. En las crisis de la MG por Ac anti-MuSK las técnicas de aféresis pueden ser más efectivas que la Ig iv. La timectomía no es aconsejable.

• Tratamiento de la MG ocular:

Los niños, en especial aquellos menores de 6 años, deben ser tratados en estrecha colabo-

ración con un oftalmólogo debido al riesgo de ambliopía. La piridostigmina es el tratamiento de primera línea, seguido de corticoides orales si no se cumplen los objetivos del tratamiento. La ptosis a menudo responde mejor que la diplopia. No existe consenso en cuanto a la efectividad de la timectomía en MG ocular, pero está indicada si hay timoma. Actualmente no se recomienda el uso de inmunosupresión o timectomía para reducir el riesgo de progresión de MG juvenil ocular a MG generalizada. Es importante manejar las expectativas de respuesta por parte de paciente y familia, evitando sobretratar en caso de que la sintomatología no limite la actividad diaria del paciente

• Tratamiento de las crisis miasténicas:

Requieren hospitalización urgente con acceso a cuidados intensivos cuando los pacientes presenten:

- Disfunción bulbar significativa: impacto en la deglución, el habla.
- Disfunción respiratoria significativa (la hipercapnia es un signo tardío).
- Alteración de la espirometría (puede ser difícil realizar o interpretar en niños <5 años).
- Debilidad muscular progresiva de las extremidades rápidamente progresiva.

En casos graves se recomienda una **técnica de aféresis** como primera opción, ya que el inicio de acción es más rápido y puede ser más efectivo que las Ig iv, sobre todo en MG por Ac anti-MuSK. Se preferirá la inmunoadsorción, por ser más específica y dar

lugar a menos efectos adversos, cuando se detecten ac anti-MuSK o anti-AChR. En las MG seronegativas se recomienda plasmaféresis. En ambos casos se realizarán al menos 5 sesiones, las 3 primeras diarias y las 2 siguientes a días alternos. Tras esto, se revalorará respuesta y si es necesario prolongar el tratamiento. En casos leves y también cuando no sea posible o esté contraindicado el uso de técnicas de aféresis se usarán Ig iv (dosis total de 2 gramos a administrar en 2 días: 1 g/24 horas). La piridostigmina puede suspenderse si el niño está intubado y ventilado (no con ventilación no invasiva) y reiniciarse cuando se inicia la desconexión del ventilador.

• Tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton:

No existe tratamiento curativo del LEMS y el tratamiento es fundamentalmente sintomático. El tratamiento de primera línea es la 3,4-diaminopiridina, que suele tolerarse bien y ser eficaz. Algunos estudios sugieren que la combinación de piridostigmina y 3,4-DAP tiene un efecto positivo adicional. Si el tratamiento sintomático es insuficiente, el tratamiento con prednisona o con prednisona + azatioprina puede permitir el control de la enfermedad. La plasmaféresis y la administración de Ig iv tienen un efecto a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Gonorazky HD, Dowling JJ, Volpatti JR, *et al.* Signs and Symptoms in Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2019;29:3-11.
- Jungbluth H, Muntoni F. Therapeutic Aspects in Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2019;29:71-82.
- Munot P, Robb SA, Niks EH, *et al.* 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(3):254-264.
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, *et al.* International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology.* 2020. Epub ahead of print.
- Natera de Benito D, Ortez C, Carrera García I, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:82-86.
- Natera de Benito D, Töpf A, Vilchez JJ, *et al.* Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(12):1087-1098.
- Natera de Benito D, Ortez C, Jou C, *et al.* The phenotype and genotype of congenital myopathies based on a large pediatric cohort. *Ped Neurology.* 2020. Epub ahead of print.
- Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(5):566-75.
- Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics.* 2012;43(4):184-93.
- Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):696-703.