

Miopatía nemalínica asociada a paladar hendido submucoso y cardiopatía: presentación de un caso clínico

Nemaline myopathy associated with submucosal cleft palate and heart disease: report of a clinical case

Eliganty Bahena-Martínez,* Francisca Fernández-Valverde,†
Steven Vargas-Cañas,‡ Juan Carlos Jiménez-Fosado*

* Departamento de Rehabilitación, Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Hidalgo (CRIT-Hidalgo), Pachuca, Hidalgo, México.

† Servicio de Microscopía Electrónica Instituto Nacional de Neurología y Neurociencias, México, D.F. México.

Dirección para correspondencia:
Eliganty Bahena Martínez
Departamento de Rehabilitación,
Centro de Rehabilitación Infantil
Teletón Hidalgo (CRIT-Hidalgo)
Av. Fomento Minero Núm. 105
Col. Venta Prieta, 42080, Pachuca
de Soto, Hidalgo, México
Tel. 771 717 7576
E-mail:
bahena@teleton-hgo.org.mx

Recibido:
14 de julio de 2015.

Aceptado:
7 de septiembre de 2015.

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Miopatía
nemalínica, cardiopatía congénita,
paladar hendido submucoso.

Key words: *Nemaline myopathy,
congenital heart disease,
submucosal cleft palate.*

Resumen

Las miopatías congénitas son un grupo heterogéneo de enfermedades neuromusculares de origen genético. La miopatía nemalínica es una patología importante que forma parte de este grupo de enfermedades; su incidencia es de 1 en 50,000 recién nacidos vivos. Dependiendo del grado de debilidad muscular, gravedad y edad de inicio se clasifican en seis subtipos. Las principales características clínicas son hipotonía o debilidad generalizada en músculos faciales, axiales y región proximal de extremidades; sin embargo, la presencia de cardiopatía es rara. En este estudio se presenta el caso clínico de un paciente sin antecedentes heredofamiliares ni neuromusculares de importancia con diagnóstico de miopatía nemalínica asociada a paladar hendido submucoso y cardiopatía.

Abstract

Congenital myopathies are a heterogeneous group of neuromuscular diseases of genetic origin. Nemaline myopathy pathology is an important part of this group of diseases; its incidence is 1 in 50,000 live births. Depending on the degree of muscle weakness, severity and age of onset, these are classified into six subtypes. The main clinical features are hypotonia or generalized weakness in facial muscles, axial and proximal extremities; however, the presence of heart disease is rare. In this study we present the case of a patient without important hereditary or neuromuscular antecedents with a diagnosis of nemaline myopathy associated with submucosal cleft palate and heart disease.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

Las miopatías congénitas son un grupo de enfermedades musculares genéticas que se clasifican con base en las características histopatológicas observadas en la biopsia muscular.¹ La miopatía nemalínica (MN) forma parte de este grupo de enfermedades, fue descrita por primera vez como una alteración musculoesquelética congénita no progresiva, caracterizada por la presencia de inclusiones en las fibras musculares denominadas «bastones nemalínicos».² Esta patología contiene una amplia heterogeneidad genética, ya que se han identificado múltiples mutaciones en diferentes genes que producen un fenotipo similar.³ Su incidencia es de 1 en 50,000 nacidos vivos; aunque en nuestro país se desconoce la incidencia de esta patología, puesto que en la práctica clínica es una enfermedad poco común.⁴ Dependiendo del grado de debilidad muscular, gravedad y edad de inicio, la MN se clasifica en seis subtipos clínicos según el Grupo Internacional Europeo Neuromuscular: congénita grave (neonatal), *amish*, congénita intermedia, típica congénita, inicio en infancia e inicio en adultos;⁵ dentro de éstas el subtipo más frecuente corresponde a la típica congénita.⁶ La presentación clínica más habitual se caracteriza por un inicio en la infancia temprana o niñez con hipotonía o debilidad generalizada de predominio en músculos faciales, axiales y región proximal de extremidades; algunas características adicionales son deformidades esqueléticas, fascies dismórficas, paladar alto arqueado y distrés respiratorio con infecciones de vías respiratorias.^{1,7}

La historia natural de la enfermedad es por lo general estática o muy lentamente progresiva y muchos de los pacientes pueden llevar una vida normal. El fallecimiento es casi siempre secundario a la falla respiratoria y rara vez por causa cardíaca. No obstante puede darse la combinación de MN y cardiopatía, aunque es poco común. En la mayoría de los casos la cardiomiopatía se desarrolla en la edad adulta, mientras que en escasas ocasiones se presenta en la infancia.^{8,9}

Se han encontrado mutaciones en 10 genes diferentes causantes de esta enfermedad; siete de los cuales codifican para componentes de filamento delgado sarcomérico (*NEB*, *ACTA1*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *CFL2*, *LMOD3*) y 3 genes (*KBTBD13*, *KLHL40* y *KLHL41*), pertenecientes a la familia de proteínas BTB-BACK-kelch (BBK) involucradas en la vía ubiquitina-proteasoma.¹⁰⁻¹²

El diagnóstico se establece a partir de la sospecha clínica, ya que estudios paraclínicos como los niveles

de creatinin-cinasa pueden ser normales o ligeramente elevados y la electromiografía puede llegar a mostrar cambios miopáticos inespecíficos. El diagnóstico se confirma histopatológicamente mediante el análisis de biopsia de músculo, en la cual se encuentran cuerpos en bastón característicos (cuerpos nemalínicos) en el sarcoplasma, evidenciados mediante tinción de Gomori modificada.^{1,7}

En este artículo se describe el caso clínico de un paciente atendido en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Hidalgo, con miopatía nemalínica cuya presentación clínica es poco habitual, debido a la asociación con paladar hendido submucoso y cardiopatía.

Caso clínico

Paciente masculino de 13 años de edad, producto de la cuarta gesta de embarazo entre padres jóvenes no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares de enfermedades neuromusculares; una hermana finada a los nueve años por anomalía de Eibstein y dos hermanos aparentemente con soplo cardíaco.

Durante el embarazo hubo amenaza de aborto a los tres meses, con tratamiento farmacológico no especificado, con infección de vías urinarias tratada y remitida; durante la gestación se realizaron dos ultrasonidos con resultados normales. Nació a las 40 semanas de gestación por parto vaginal, lloró y respiró al nacer, se desconoce Apgar, su peso fue de 3.450 kg, talla 50 cm y fue dado de alta al tercer día como niño sano.

El desarrollo psicomotor aparentemente fue normal, con problemas de lenguaje al momento de la valoración (cinco años cinco meses de edad), mostrando dificultad para pronunciar la «r»; pese a ello, se define un lenguaje bien estructurado.

A los 20 días de vida presentó reflujo gastroesofágico, se le dio tratamiento con leche antirreflujo y cisaprida durante seis meses observando mejoría. Se diagnosticó luxación congénita de cadera, tratado con doble pañal por tres meses, sin seguimiento al respecto. Se realizó frenilectomía lingual al año seis meses de edad sin complicaciones ni secuelas.

El paciente se valoró por primera vez en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) Hidalgo en el año 2008 por probable secuela de luxación congénita de cadera y paladar hendido submucoso. En la exploración física el paciente masculino aparentaba menor edad a la cronológica, con peso y talla baja para su edad. Entre otras características identificadas presentó voz nasal, cráneo normocéfalo, frente pequeña, cara alargada, apariencia de hipoplasia medio facial, paladar hendido submucoso.

so, pabellones auriculares de adecuada implantación con hélix hiperplásico, aparente prognatismo, *pectus excavatum*, *cubitus valgus*, clinodactilia de quinto dedo bilateral, extremidades superiores con fuerza muscular (3+/5+) en forma próximal y (4+/5+) a nivel distal; extremidades inferiores íntegras, simétricas, hipotróficas, con reflejos osteotendinosos disminuidos, (+/++++) pie cavo bilateral, con debilidad muscular en extremidades inferiores (3+/5+), sensibilidad conservada; hiperlordosis, escápulas aladas y asimetría de hombros. Se solicitó valoración cardiológica, encontrándose dilatación leve de raíz aórtica. Se diagnosticó insuficiencia velopalatina severa y se corroboró paladar hendido submucoso.

Debido a la presencia de paladar hendido y cardiopatía, la sospecha diagnóstica inicial fue de síndrome velocardiofacial, por lo que se solicitó análisis mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para la región 22q11, reportándose *Ish22q11.2* (TUPLE 1x2) normal.

Con respecto a la debilidad muscular, se observó que no mejoraba pese a la terapia de rehabilitación, se solicitó entonces electromiografía (EMG) y velocidades de conducción nerviosa (VCN) reportándose para ambos estudios resultados normales. Asimismo, se solicitó el estudio de niveles de creatinin-fosfoquinasa (CPK) resultando normal.

Debido a la progresión de debilidad muscular, sobre todo a nivel de músculos proximales, se decidió realizar biopsia de músculo. En la tinción con hematoxilina y eosina (HE) se observó pérdida en la arquitectura fascicular con proliferación de tejido conectivo que sustituye a tejido muscular, con cambio moderado en forma y tamaño, presencia de fibras redondas compatibles con cambios miopáticos (Figura 1A). La tinción de Gomori confirmó la presencia de cuerpos nemalínicos, estableciéndose el diagnóstico de miopatía nemalínica asociada a cardiopatía y paladar hendido submucoso (Figura 1B).

Discusión

Hasta la fecha han sido escasos los reportes de la presencia de MN asociada a cardiopatía y paladar hendido submucoso en la bibliografía médica. Estas patologías pueden compartir características clínicas con diversas enfermedades, en un inicio se sospechó el diagnóstico de síndrome de DiGeorge (microdelección 22q11), debido a la presencia de paladar hendido, insuficiencia velofaríngea y cardiopatía;¹¹ sin embargo, el FISH¹² resultó negativo. Por lo tanto, se sugirió realizar la búsqueda de mutación en gen *TBX1* debido a que 8-10% de los pacientes con diagnóstico

clínico de síndrome de DiGeorge tiene deleciones con mutaciones atípicas;¹³⁻¹⁵ pero el paciente mostró alteraciones no correspondientes a síndrome de DiGeorge como la debilidad muscular, la cual en un principio se adjudicó al antecedente de displasia congénita de cadera, no obstante esta debilidad fue progresando pese a la rehabilitación. En la exploración se observó debilidad muscular proximal y reflejos osteotendinosos disminuidos, así como fascias miotónicas, por lo cual se sospechó de una probable miopatía. Por lo anterior, se realizaron estudios de EMG, VCN y CPK, los cuales fueron normales. Finalmente, debido a la

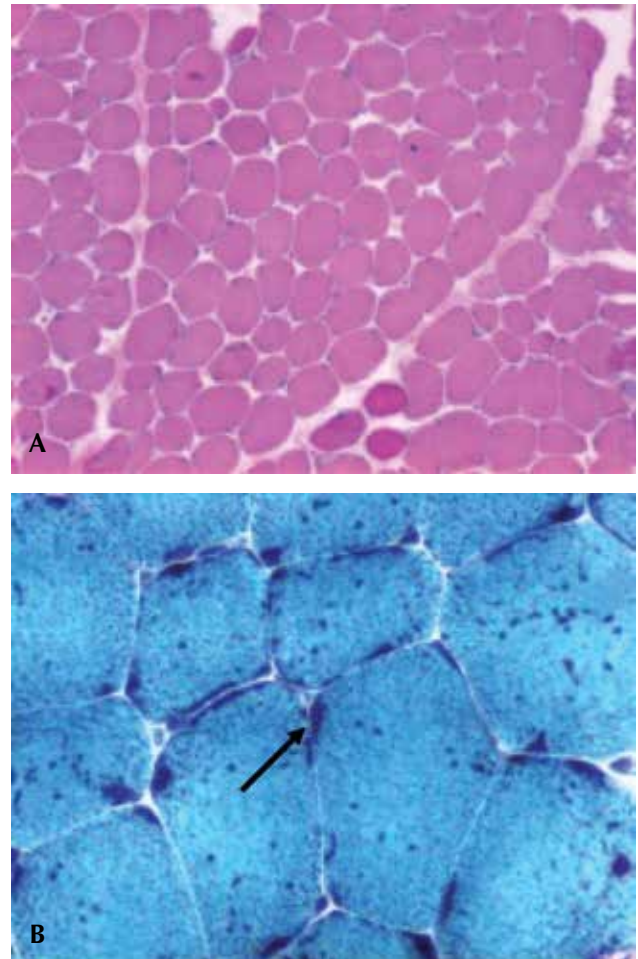


Figura 1. Estructura de la integridad muscular a través de biopsia. **A)** Tinción con HE, donde se observa pérdida de la arquitectura fascicular, con presencia de fibras redondas, proliferación de tejido conectivo que sustituye a tejido muscular, compatible con cambios miopáticos; **B)** Tinción de Gomori modificada, se observa cambio en el tamaño y estructura muscular; así como cuerpos nemalínicos sarcoplásmicos en la periferia de las fibras.

progresión de la debilidad se decidió realizar estudio histopatológico a partir de biopsia de músculo. Dicha biopsia reportó presencia de cuerpos nemalínicos con la tinción de Gomori modificada (*Figura 1B*).

Las principales características de la miopatía nemalínica son debilidad, hipotonía y reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, todas presentes en nuestro paciente, el cual también refirió una debilidad muscular más severa en la cara, músculos flexores del cuello y músculos proximales de extremidades,¹⁰ además de disfagia y dificultad para la deglución. Existía el antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que aparentemente no requirió sonda y mejoró mediante tratamiento médico conservador; aunque esta ERGE quizá se debió a la presencia de paladar hendido submucoso. Estos datos pueden asociarse a problemas de alimentación que se refieren en 25% de los neonatos con inicio congénito. Los problemas respiratorios secundarios al involucro de músculo diafragma e intercostales son comunes,^{5,6,10} pero hasta el momento el paciente no ha manifestado tal característica. A su ingreso se reportó presencia de neumopatía crónica, sin embargo sus pruebas de función pulmonar fueron normales.

Muchos niños con MN sufren hiperlaxitud en las articulaciones en la infancia; resultó interesante observar que nuestro paciente también presentó esta característica clínica. Otro de los datos clínicos frecuentes en estos pacientes es la presencia de escoliosis, no obstante este paciente refirió hiperlordosis con asimetría de hombros y escápulas aladas.^{7,8} En el *cuadro I* se muestran las principales características clínicas encontradas en pacientes con miopatía nemalínica,^{1,10} en comparación con los hallazgos en este caso.

Hasta el momento no se ha reportado la presencia de paladar hendido en estos pacientes, por otra parte la asociación a cardiopatía congénita es rara y por ende de gran relevancia. En 2013 Gatayma y colaboradores encontraron en un caso clínico de cardiomiopatía dilatada y MN a 16 pacientes con MN y cardiomiopatía, de los cuales 6 padecieron involucro cardíaco en la infancia y niñez, mientras que los 10 restantes desarrollaron falla cardíaca en la edad adulta. Cinco de los seis pacientes pediátricos tuvieron cardiomiopatía hipertrófica y uno cardiomiopatía dilatada. Por su parte 7 de los 10 adultos presentaron cardiomiopatía dilatada;⁷ pero no se reportó la asociación entre MN y dilatación de la raíz de la aorta como en nuestro paciente.

Considerando el origen de la patología, se han descrito mutaciones en 10 genes como causa de MN;⁷

Cuadro I. Principales características clínicas de la miopatía nemalínica.

Características clínicas en neonatos y menores de dos años	Paciente
Debilidad facial	Sí
Dismorfias faciales	Sí
Debilidad bulbar	Sí
Involucro respiratorio	No
Hipotonía congénita	Sí
Alteraciones ortopédicas	Sí
Artrogriposis	No
Pie equinovaro	No
Características en niños mayores	
Escoliosis	Sí
Pie cavo	Sí
Dificultad respiratoria y axial que no se relaciona con debilidad global	No

de los cuales la mutación en el gen *NEB*, que codifica para la proteína nebulina contribuye en 50% de los casos. En estos casos el fenotipo es principalmente típico congénito, con menor frecuencia se asocia a un padecimiento severo neonatal o a pacientes mayores con debilidad distal. Por su parte, las mutaciones en el gen *ACTA1* que codifica para la proteína activa alfa esquelética contribuyen en 20-25% de las miopías nemalínicas y mutaciones en este gen contribuyen en 50% de los casos graves. En el caso que nos ocupa, debido a la ausencia de antecedentes neuromusculares en la familia y la forma de presentación, podríamos sugerir que se trata de una MN por mutación en el gen *NEB* con herencia autosómica recesiva. No obstante, hay que recordar la gran heterogeneidad genética que esta enfermedad contiene, por lo cual debe comprobarse dicha alteración mediante técnicas moleculares.^{16,17} En el *cuadro II* se muestran los principales genes implicados en la MN, el porcentaje de pacientes con dicha mutación y el tipo de herencia.

Conforme a los resultados, se sospecha que nuestro paciente padece una MN típica, la cual generalmente aparece en el periodo neonatal o en el primer año de vida acompañada de hipotonía, debilidad y

Cuadro II. Algunos genes implicados en la miopatía nemalínica (MN), la proteína que codifican, forma de herencia y frecuencia de mutación.

Gen	Proteína	% de mutaciones en MN	Tipo de herencia
ACTA 1	Alfa actina	15-25	AD o AR
NEM 2	Nebulina	50	AR
TPM3	Alfa tropomiosina 3	2-3	AD o AR
TPM2	Beta tropomiosina	Pocos	AD
TNNT1	Troponina	Judíos	AR

alteraciones en la alimentación, también se presentan movimientos antigravitacionales y el involucro respiratorio es menos frecuente.¹⁸ Puede haber debilidad de musculatura respiratoria pero por lo general es subclínica, manifestándose como hiperventilación insidiosa nocturna o infecciones frecuentes de vías respiratorias. En un menor porcentaje de pacientes ésta aparece después del año de edad con retraso motor grueso, marcha alterada o debilidad bulbar, como lenguaje nasal y dificultades para tragar, como es el caso que nos ocupa. La debilidad es por lo general de presentación proximal, aunque puede haber involucro distal y casi siempre es estática o lentamente progresiva, pero la mayoría de los pacientes puede tener una vida activa independiente.^{1,10}

En este caso es de llamar la atención el antecedente de una hermana de 10 años finada por anomalía de Ebstein, aparentemente sin otra alteración clínica, el paciente tiene dos hermanos con soplo, a los cuales no se les ha dado seguimiento médico, por lo que es necesario revisarlos para descartar que presenten algún dato de miopatía. Será esencial evaluar posteriormente mediante estudios de genética si existe algún otro padecimiento asociado que explique el paladar hendido y que pudiera acompañar la presencia de MN.

En cuanto al seguimiento cardiológico del paciente, cabe señalar que su último ecocardiograma con dilatación aórtica leve no ha incrementado de tamaño, queda pendiente cirugía para corrección de insuficiencia velopalatina. Un diagnóstico apropiado es fundamental para el seguimiento del paciente, así como un adecuado asesoramiento genético y por ende la mejora de su calidad de vida

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. North K, Wang C, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling J et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular Disorders*. 2014; 24: 97-116.
2. Shy GM, Engel WK, Somers J, Wanko T. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain*. 1963; 86: 793-810. doi: 10.1093/brain/86.4.793.
3. Sanoudou D, Beggs AH. Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy – a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med*. 2001; 7: 362-368.
4. Yamamoto DL, Vitiello C, Zhang J, Gokhin DS, Castaldi A, Coulis G et al. The nebulin SH3 domain is dispensable for normal skeletal muscle structure but is required for effective active load bearing in mouse. *J Neurol Sci*. 2013; 126: 5477-5489.
5. Wallgren-Pettersson C, Beggs AH, Laing NG. 51st ENMC International Workshop: Nemaline Myopathy. *Neuromuscul Disord*. 1998; 8: 53-56.
6. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, Iannaccone ST et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol*. 2001; 50: 312-320.
7. North KN, Ryan MM. Nemaline myopathy. *Gene Reviews*. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1288/. Accessed July 4, 2012.
8. Gatayama R, Ueno K, Nakamura H, Yanagi S, Ueda H, Yamagishi H et al. Nemaline myopathy with dilated Cardiomyopathy in childhood. *Pediatrics*. 2013; 131: 1986-1990. doi: 10.1542/peds.2012-1139.
9. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Salpietro TA, Cavallari V, Gitto E. Sudden cardiac arrest in a child with nemaline myopathy. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 20.
10. Sambuughin N, Yau KS, Olivé M, Duff RM, Bayarsaikhan M, Lu S et al. Dominant mutations in KBTBD13, a member of the BTB/Kelch family, cause nemaline myopathy with cores. *Am J Hum Genet*. 2010; 87: 842-847.
11. Wallgren-Pettersson C, Pelin K, Nowak KJ et al. Genotype-phenotype correlations in nemaline myopathy caused by mutations in the genes for nebulin and skeletal muscle alpha-actin. *Neuromuscul Disord*. 2004; 14: 461-470.

12. Pelin K, Donner K, Holmberg M et al. Nebulin mutations in autosomal recessive nemaline myopathy: an update. *Neuromuscul Disord.* 2002; 12: 680-686.
13. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 deletion syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A et al (eds). *GeneReviews(R)* [Internet]. (University of Washington, Seattle 1999).
14. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med.* 2013; 15: 478-481.
15. Edelman L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1076-1086.
16. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 489-501.
17. Nogueira SI, Hacker AM, Bellucco FT, Christofolini DM, Kulikowski LD et al. Atypical 22q11.2 deletion in a patient with DGS/VCFS spectrum. *Eur J Med Genet.* 2008; 51: 226-230.
18. Beaujard MP, Chantot S, Dubois M, Keren B, Carpentier W et al. Atypical deletion of 22q11.2: detection using the FISH TBX1 probe and molecular characterization with high-density SNP arrays. *Eur J Med Genet.* 2009; 52: 321-327.