

Miopatía nemalínica tratada con L-tirosina para aliviar los síntomas en un recién nacido

Nemaline rod myopathy treated with L-tyrosine to relieve symptoms in a neonate

Dra. Suzan Sahin^a, Dr. Mehmet Y. Oncel^a, Dra. Duygu Bidev^a, Dra. Nilufer Okur^a, Dra. Beril Talim^b y Dra. Serife S. Oguz^a

RESUMEN

La miopatía nemalínica es un trastorno heterogéneo definido por la presencia de estructuras con forma de bastones, conocidas como cuerpos nemalínicos (o bastones de nemalina). El diagnóstico se funda en la debilidad muscular, además de la visualización de cuerpos nemalínicos en la biopsia muscular. La miopatía nemalínica no tiene cura. Las estrategias terapéuticas para este trastorno son sintomáticas y empíricas. En este artículo, presentamos el caso de una recién nacida con insuficiencia respiratoria grave y debilidad muscular generalizada, a la que se le diagnosticó miopatía nemalínica a través de la biopsia muscular. La paciente tuvo una notable disminución de la sialorrea y una mejora de los movimientos espontáneos después del tratamiento con L-tirosina.

Este caso se presenta para destacar la importancia de la biopsia muscular en el diagnóstico diferencial de la hipotonía grave durante el período neonatal y el posible beneficio del aporte suplementario de L-tirosina para disminuir la sialorrea y restaurar la fuerza muscular.

Palabras clave: miopatía nemalínica, hipotonía muscular, recién nacido, L-tirosina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e382>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e382>

Cómo citar: Sahin S, Oncel MY, Bidev D, Okur N, et al. Miopatía nemalínica tratada con L-tirosina para aliviar los síntomas en un recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e382-e386.

INTRODUCCIÓN

La miopatía nemalínica es un trastorno heterogéneo desde el punto de vista clínico y genético, definido por la presencia de estructuras con forma de bastones, que se conocen como cuerpos nemalínicos (o bastones de nemalina), en la biopsia muscular. El diagnóstico se funda en la debilidad muscular, además de la visualización de cuerpos nemalínicos en la biopsia muscular. Además de la debilidad generalizada, la disfunción bulbar causa dificultades para tragar y babeo, y puede ser un factor que predisponga a la aspiración de las secreciones bucofaríngeas.¹

Todos los patrones de la miopatía nemalínica caracterizados molecularmente son autosómicos, pero la herencia puede ser recesiva o dominante. Es difícil determinar la prevalencia de cada patrón, dado que muchos casos no se resuelven molecularmente.^{2,3}

Lo más frecuente es que la miopatía nemalínica sea congénita, pero varía clínicamente de una secuencia de acinesia fetal a patrones de inicio leve en la niñez e, incluso, a casos de inicio en la edad adulta, la mayoría de los cuales, como se indicó, pueden no tener un origen genético. La electromiografía (EMG) no es específica. Los estudios de diagnóstico por imágenes musculares (ecografía muscular y RM) pueden ayudar a diferenciar las formas de miopatía congénita. El compromiso muscular selectivo en la RM puede ser indicativo de un gen de la enfermedad en particular; sin embargo, la especificidad es variable, y las imágenes suelen interpretarse en conjunto con el fenotipo clínico y los resultados de la biopsia muscular para priorizar los análisis genéticos.⁴ La biopsia muscular es el pilar del diagnóstico de una forma específica de miopatía congénita.⁵ En la miopatía nemalínica, las muestras de biopsia muscular presentan diversas inclusiones similares a hebras en la tinción tricrómica de Gomori modificada.⁶

La atención del paciente se funda en el tratamiento de los síntomas clínicos.² La L-tirosina puede prevenir la aspiración al reducir las

a. Departamento de Neonatología, Hospital Universitario Maternal Zekai Tahir Burak, Ankara, Turquía.

b. Departamento de Pediatría, Unidad de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina de la Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.

Correspondencia: Dra. Suzan Sahin: suzan_balkan@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-4-2018

Aceptado: 16-1-2019

secreciones faríngeas y el babeo. En diversos casos, también se ha notificado la mejora de la fuerza muscular.^{7,8}

Aquí presentamos el caso de una recién nacida con insuficiencia respiratoria grave y debilidad muscular generalizada, a la que se le diagnosticó miopatía nemalínica a través de la biopsia muscular. La paciente tuvo una notable disminución del babeo y una mejora de los movimientos espontáneos después del tratamiento con L-tirosina.

CASO

La paciente era una bebé con un peso de 2000 gramos, nacida por cesárea a las 33 semanas de gestación, primer hijo de la pareja, a la

que se internó debido a hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria graves. Los puntajes de Apgar fueron de 3 y 6 en el minuto 1 y 5, respectivamente. En los antecedentes de la madre, de 17 años, se observó únicamente la disminución de la percepción de los movimientos fetales durante el último trimestre de embarazo. Había consanguinidad de segundo grado entre los padres, y no se registraron antecedentes familiares de ningún bebé con un trastorno semejante o una enfermedad neuromuscular.

El examen físico reveló hipotonía grave, que predominaba en los músculos faciales, con debilidad principalmente distal y postura en ancas de rana; manos características de la enfermedad, sin capacidad de agarre en el

FIGURA 1. Aspecto general de la bebé



FIGURA 2. Falta de capacidad de agarre en el dedo índice



dedo índice de ambas manos; hiporreflexia y disminución del esfuerzo respiratorio (Figuras 1 y 2). No se observaron características dismórficas. La evaluación sensorial fue normal. En la ecocardiografía, se observó insuficiencia tricuspídea mínima y un leve gradiente obstructivo dinámico en la salida del ventrículo izquierdo, que se resolvieron durante el seguimiento. En la ecografía de cráneo, se observó hemorragia periventricular de grado 1. En cuanto al diagnóstico diferencial, no se observaron resultados positivos para las concentraciones de IgM en la serología de TORCH. Con respecto a las distrofias musculares congénitas, las enzimas musculares estuvieron dentro de los límites normales. Los posibles trastornos metabólicos, que pueden acompañar a la hipotonía infantil, se excluyeron mediante análisis de detección metabólica detallados, que descartaron la presencia de acidosis y de acidemia hiperláctica. La cariotipificación mostró un cariotipo 46 XX.

La resonancia magnética de cráneo fue compatible con la edad de la bebé y no mostró ninguna anomalía estructural ni hallazgo que indicara encefalopatía isquémica hipóxica.

En las pruebas de diagnóstico diferencial, se incluyeron los trastornos de denervación y síndromes miasténicos congénitos. Debido a razones técnicas, no pudieron realizarse estudios de conducción nerviosa ni investigaciones específicas de estos trastornos. Sin embargo, como no se observaron fasciculaciones linguales, y el grado de debilidad de la bebé no aumentaba

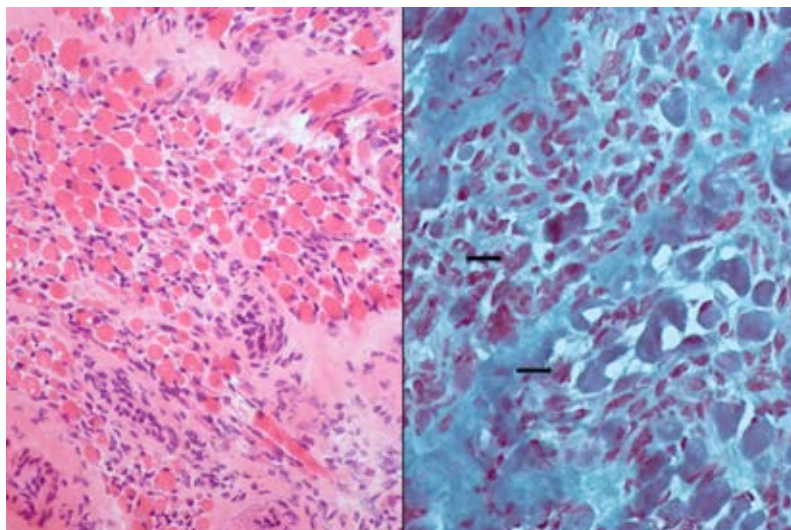
de forma correlativa a los movimientos de los músculos activos, estos grupos de trastornos se excluyeron clínicamente. El análisis genético de atrofia muscular espinal tuvo resultados negativos. En el día 65 de vida, se realizó una biopsia muscular en el músculo cuádriceps. Se observó una considerable variación en el tamaño de las fibras, y se detectaron bastones de nemalina principalmente en las fibras atroficas mediante la tinción tricrómica de Gomori modificada (Figura 3). Debido a que el gen *nebulina* contribuye a la debilidad distal y tiene un patrón de herencia autosómica recesiva, la mutación del gen *NEB* era la etiología más plausible; sin embargo, debido a razones económicas, los padres no aceptaron el diagnóstico genético.

Después del diagnóstico definitivo de miopatía nemalínica a través de la biopsia muscular, se inició el tratamiento con L-tirosina, que causó la disminución parcial del babeo y el aumento de los movimientos espontáneos observados en las extremidades. Los padres recibieron asesoramiento genético. La bebé falleció a los 173 días de vida a causa de septicemia.

DISCUSIÓN

La miopatía nemalínica es una forma heterogénea de miopatía congénita que se identifica con un espectro variable de características clínicas. En los casos graves, predominan la debilidad y la hipotonía muscular profunda, además de la insuficiencia respiratoria.⁹ La disfunción bulbar que conlleva

FIGURA 3. Biopsia muscular que muestra una considerable variación en el tamaño de las fibras (hematoxilina-eosina, izquierda) y bastones de nemalina en algunas fibras atroficas (tinción tricrómica de Gomori modificada, derecha) (magnificación original x40).



esta enfermedad causa dificultades para tragar y babeo, y puede ser un factor predisponente para la aspiración de las secreciones bucales. Hasta el momento, no existe un tratamiento para la cura de la miopatía nemalínica. Las estrategias terapéuticas para este trastorno son sintomáticas y empíricas.⁷

La hipotonía es uno de los síntomas de la mayoría de los trastornos que afectan el sistema nervioso u óseo, independientemente de la ubicación de la anomalía principal. Además, la hipotonía también puede ser un síntoma de la mayoría de los trastornos multiorgánicos de un recién nacido. El diagnóstico diferencial entre un trastorno principal en el sistema nervioso central y un trastorno muscular neonatal exige un enfoque metodológico que incluya una descripción detallada de los antecedentes familiares, obstétricos y del parto, y un examen minucioso.⁸ Habitualmente, la biopsia muscular se deja como el último paso de las pruebas de diagnóstico diferencial de la hipotonía infantil. En el caso presentado, se pudo confirmar el diagnóstico a través de una biopsia muscular final, después de la investigación exhaustiva, con un enfoque gradual, de todos los trastornos posibles. En la muestra de la biopsia de nuestra paciente, se observaron los cuerpos nemalínicos (bastones) como estructuras de color azul oscuro/púrpura, distribuidas por todas las miofibras, principalmente, por las atroficas.

El diagnóstico con la microscopía óptica puede dificultarse en presencia de fibras poco frecuentes, que muestren muy pocos bastones, especialmente en las biopsias neonatales, o en presencia de fibras muy atroficas, como en nuestro caso. Los bastones de nemalina deben diferenciarse de las mitocondrias y de los cuerpos citoplasmáticos. La microscopía electrónica también ayuda con el diagnóstico, pero no estaba disponible para nuestro caso. Los bastones de nemalina no son específicos de la miopatía nemalínica y pueden verse en las uniones miotendinosas normales, en la musculatura extraocular y en los músculos de las personas de edad avanzada, además de aparecer de forma secundaria en otras diversas miopatías.¹⁰ Se excluyó la miopatía de inicio en la niñez, dado que nuestra paciente no tenía miocardiopatía dilatada ni artrogriposis. La miopatía de inicio en la edad adulta se excluyó en función del grupo etario. Con respecto a la miopatía nemalínica asociada con el VIH, la madre tuvo serología negativa para el VIH.

Aunque se hayan hallado 10 genes causantes de miopatía nemalínica, se identificó que las mutaciones del gen *NEB* ocasionan aproximadamente el 50 % de los casos de miopatía nemalínica. Las mutaciones de este gen pueden causar cualquier forma del trastorno, pero la mayoría de las personas con una mutación del gen *NEB* presentan la forma congénita típica. Se intentó respaldar el diagnóstico clínico y anatomopatológico con el diagnóstico genético, pero, como se mencionó anteriormente, no fue posible en nuestro caso.¹¹

Por lo general, los agentes anticolinérgicos y las inyecciones con toxina botulínica en las glándulas salivales no son eficaces para disminuir las secreciones bucofaríngeas.¹² Además, aunque no estén realmente contraindicadas, hay informes de casos de disfagia grave y prolongada debido a la aplicación local de inyecciones con toxina botulínica en pacientes con debilidad general. Asimismo, la causa principal del babeo en estos pacientes no es la hipersalivación, sino el control deficiente de las secreciones bucales y la falta de fuerza muscular. La poca cantidad de saliva también tiene posibles consecuencias negativas en estos pacientes.¹³ Por otro lado, existen pocos informes acerca de los posibles efectos positivos de la L-tirosina en cuanto a la disminución de las secreciones y el aumento de la fuerza muscular.^{7,8,14}

La tirosina es un aminoácido aromático que, en los mamíferos, proviene de la hidrólisis de las proteínas alimentarias o de los tejidos, o de la hidroxilación de la fenilalanina alimentaria o de los tejidos.¹⁵ La tirosina también es el punto de partida de las vías de síntesis que producen catecolaminas, la hormona tiroidea y los pigmentos de melanina.¹⁴ Sin embargo, aún no queda claro cuál es el mecanismo de acción para lograr la mejora.

Después del inicio de la L-tirosina, se observó una disminución parcial de las secreciones bucofaríngeas y un aumento de los movimientos espontáneos en las extremidades. Nuestra experiencia respalda la evidencia anterior de que la L-tirosina puede mejorar la función bulbar y muscular, y aumentar la actividad del sistema simpático mediada por la catecolamina en las glándulas salivales, en pacientes con miopatía nemalínica. Por otro lado, en todos los casos, debe aclararse que las miopatías estructurales graves con compromiso respiratorio después de una etapa crítica también pueden mejorar de forma espontánea. Debido a nuestro diagnóstico

clínico, junto con los resultados del examen anatomopatológico, el cambio en el grado de hipotonía y la cantidad de babeo se atribuyó al efecto potencial de la L-tirosina y no a la mejora espontánea de estos signos clínicos con el transcurso del tiempo, lo que es raro que se produzca en los casos de miopatía nemalínica congénita grave.¹¹

La L-tirosina fue un tratamiento seguro y potencialmente eficaz en este caso, pero es necesario continuar investigando su uso en casos similares. ■

REFERENCIAS

1. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol.* 2001; 50(3):312-20.
2. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2011; 18(4):230-8.
3. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2003; 7(1):23-30.
4. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24(2):97-116.
5. Dubowitz V, Sewry CA. Congenital myopathies. In: Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle biopsy: a practical approach.* 3rd ed. London: Saunders-Elsevier; 2007.
6. Sharma MC, Jain D, Sarkar C, Goebel H. Congenital myopathies—a comprehensive update of recent advancements. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119(5):281-92.
7. Ryan MM, Sy C, Rudge S, Ellaway C, et al. Dietary L-tyrosine supplementation in nemaline myopathy. *J Child Neurol.* 2008; 23(6):609-13.
8. Olukman O, Calkavur S, Diniz G, Unalp A, Atlihan F. Nemaline myopathy in a newborn infant: a rare muscle disorder. *Neurol Neurochir Pol.* 2013; 47(5):493-8.
9. Bojdo A, Obersztyn E, Wallgren-Pettersson C, Lehtokari V, et al. Nemaline myopathy as a cause of neonatal hypotonia - with emphasis on personal experiences. Report of a family with two brothers affected. *Med Wieku Rozwoj.* 2009; 13(1):5-10.
10. Sewry CA, Wallgren-Pettersson C. Myopathology in congenital myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017; 43(1):5-23.
11. Sanoudou D, Beggs AH. Clinical and genetic heterogeneity in nemaline myopathy—a disease of skeletal muscle thin filaments. *Trends Mol Med.* 2001; 7(8):362-8.
12. Brei TJ. Management of drooling. *Semin Pediatr Neurol.* 2003; 10(4):265-70.
13. Morgan AT, Dodrill P, Ward EC. Interventions for oropharyngeal dysphagia in children with neurological impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD009456.
14. Kalita D. A new treatment for congenital nonprogressive nemaline myopathy. *J Orthomol Med.* 1989; 4(2):70-4.
15. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.