

Los Síndromes Miasténicos Congénitos

Por: Archi.

No es fácil encontrar información sobre los síndromes miasténicos congénitos y la poca que se encuentra o es muy técnica para un público no especializado o está en inglés. Con la redacción de este artículo he tratado de salvar de la mejor manera que me fue posible estos dos obstáculos. Por un lado traté de escribirlo de la forma más didáctica y clara que pude, por otra procuré traducir y resumir en un solo artículo toda la información que fui encontrando sobre el tema, e intenté finalmente complementarla con mi experiencia como paciente de un SMC. Las traducciones fueron hechas sólo para el beneficio de los pacientes, familiares y demás personas que no son capaces de leer las versiones en inglés. Toda la información que aquí se presenta fue escrita con la única intención de educar y nunca para diagnosticar o prescribir ningún tipo de tratamiento, ya que eso sólo debe hacerlo un médico.

La unión neuromuscular

Para que se produzca el movimiento de un músculo el cerebro tiene que ponerse en contacto con él, para eso emplea al sistema nervioso. Como el resto de los tejidos corporales, los nervios están compuestos de pequeñas células, a través de las que viaja la información enviada por el cerebro. Las células nerviosas se unen con las células de los músculos en lugares determinados llamados uniones neuromusculares (UNM) donde la célula del nervio puede estimular a la célula del músculo para contraerla y así producir movimiento. A este tipo de comunicación entre dos células se le llama sinapsis (del griego *synapsis*, unión).

En una unión neuromuscular se distinguen tres zonas bien diferenciadas: la zona presináptica, el espacio sináptico y la zona postsináptica. La **zona presináptica** de la UNM, también conocida como lado presináptico, es el extremo de la célula nerviosa (*axón*); en ella se fabrican y almacenan unas pequeñas bolsas (*quanta*) cargadas de una sustancia química llamada acetilcolina (ACh). La acetilcolina es liberada por la terminal nerviosa y será la encargada de hacer que llegue a la célula muscular el mensaje enviado por la célula del nervio, por eso se dice que la ACh es un neurotransmisor.

La segunda zona de la UNM es el **espacio sináptico**, que es el espacio que hay entre la célula nerviosa y la del músculo, ya que ambas no llegan nunca a tocarse. A través del espacio sináptico viaja la ACh.

La tercera y última zona de la UNM es la **zona postsináptica** o lado postsináptico. Esta zona (conocida también como placa motora o placa motriz) es la parte de la UNM que corresponde a la célula muscular. En la zona postsináptica se encuentra el destino de la ACh: los receptores de ACh (RsACh), unos pequeños poros o "canales" a través de los que penetra la ACh, permitiendo así que los mensajes químicos transportados por los nervios se conviertan ahora en mensajes eléctricos que ocasionarán una serie de reacciones en las células de los músculos y harán que éstos se muevan. Para interrumpir este proceso de transmisión del impulso nervioso al músculo e impedir que se prolongue la transmisión de ACh a los RsACh —lo que provocaría una sobreestimulación del músculo y, en consecuencia, debilidad y cansancio— una enzima llamada acetilcolinesterasa (AChE) acaba con la ACh en el espacio sináptico, descomponiéndola en colina y acetato, que serán captados por la terminal de la célula nerviosa para fabricar ACh de nuevo.

Los receptores de acetilcolina (RsACh) son tan diminutos como complejos. En los adultos están formados por cinco partes o subunidades: dos subunidades α , una β , una δ y una ϵ . Los recién nacidos tienen una subunidad γ en lugar de una ϵ . En la miastenia gravis autoinmune (MG) de los adultos los anticuerpos atacan a la subunidad α , y en la MG neonatal (un tipo de MG que sólo aparece por un par de semanas en bebés nacidos de madres con MG) los anticuerpos se dirigen contra la

subunidad γ . La mayor parte de los SMC postsinápticos observados hasta ahora están causados por una o más mutaciones en alguna de las subunidades de los RsACh. La unidad más susceptible de padecer mutaciones en este tipo de SMC es la ϵ .

Síndromes Miasténicos Congénitos (SMC)

Un SMC es un desorden heredado que causa debilidad muscular (miastenia) porque afecta a la conexión entre las células de los nervios y la células de los músculos, es decir, la unión neuromuscular (UNM). Los orígenes y síntomas de los SMC se parecen muchas veces a otros dos desórdenes neuromusculares: la Miastenia Gravis (MG) y el Síndrome Miasténico Lambert-Eaton (SMLE). Estos dos desórdenes son enfermedades autoinmunes, ocurren cuando la UNM es atacada por el sistema inmunológico. Una enfermedad autoinmune se origina cuando el propio cuerpo confunde lo normal dentro de él con lo que es anormal, entonces el sistema inmunológico responde atacando lo que es normal. Se podría decir que es como si una persona fuese alérgica a sí misma. El sistema inmunológico está compuesto por un grupo de órganos y células distribuidos por todo el cuerpo, incluyendo el timo, el bazo, la médula ósea y las células blancas de la sangre. La función del sistema inmunológico es proteger al organismo de las cosas nocivas, detectando y atacando a las infecciones y a las enfermedades provocadas por virus o bacilos. En el caso de la MG el sistema inmunológico fabrica y expande unos compuestos químicos especiales llamados anticuerpos que destruyen o bloquean a los receptores musculares de acetilcolina, encargados de recibir los mensajes de los nervios, porque considera que están dañados, esto provoca la disminución del número funcional de receptores en la zona sináptica. La causa del SMLE es la presencia de anticuerpos dirigidos contra zonas determinadas de la terminal presináptica, lo que impide que se libere la ACh. En ambos casos, la actuación de los anticuerpos genera un fallo en la conexión neuromuscular y, en consecuencia, flaccidez, debilidad y fatiga en los músculos.

En cambio, los SMC no presentan anticuerpos, están causados por defectos en los genes que son esenciales en la UNM. Como su propio nombre indica, estos defectos genéticos son congénitos (se nace con ellos) y normalmente causan debilidad muscular desde el mismo momento del nacimiento, pero muchas veces el comienzo de la debilidad es atrasado hasta la infancia o incluso hasta la adolescencia. Es muy probable que el SMC sea a menudo erróneamente diagnosticado como Miastenia Gravis u otro tipo de desorden neuromuscular. La aparición de un caso de SMC está documentado como de 1 o 2 por cada millón de habitantes.

Hay muchas clases de Síndromes Miasténicos Congénitos, y muchos de ellos están aún sin clasificar. Normalmente se suelen dividir en tres **tipos** basándose en si el defecto genético afecta a la parte presináptica, sináptica o postsináptica de la unión neuromuscular.

Los SMC presinápticos están causados por una pequeña producción o una liberación disminuida de ACh en la UNM.

En los SMC sinápticos, una deficiencia de la AChE lleva a una excesiva estimulación muscular, lo que finalmente daña al músculo.

Los SMC postsinápticos están causados por deficiencias o cambios mecánicos en los RsACh. Algunos de estos cambios mecánicos causan una prolongada apertura de los RsACh y, consecuentemente, una sobreestimulación de los músculos, una

circunstancia llamada *SMC del canal lento* (porque el canal, es decir, el RACH, se abre y se cierra más lentamente de lo que sería conveniente); mientras que otros provocan una menor apertura de los RsACh y por eso una estimulación menor de la que sería necesaria, en este caso hablamos de *SMC del canal rápido* (el canal funciona más rápidamente de lo que debería). En la llamada *deficiencia de receptores de ACh* lo que ocurre es que simplemente no hay suficientes receptores de acetilcolina en la superficie de la célula muscular. Los SMC postsinápticos son los SMC más abundantes, aparecen en más del 75% de todos los casos de SMC, quizás porque son muchos los tipos de "fallos" que pueden afectar al buen funcionamiento de los RsACh.

Síntomas de los SMC

El tipo de músculo afectado por los SMC, al igual que en cualquier otro tipo de miastenia, se conoce como músculo voluntario o músculo estriado (esqueletal). Los músculos involuntarios como el corazón, el músculo liso de los intestinos y vasos sanguíneos, así como el útero, no se ven afectados por la miastenia.

Los síntomas exactos varían mucho dependiendo del tipo de SMC y del defecto genético específico, incluso pueden no ser los mismos en dos pacientes con el mismo tipo de SMC. Pero en general, los síntomas de un SMC comienzan a ser perceptibles en la primera etapa de la infancia, y son debilidad muscular y una fatiga inusual que se ve incrementada después de un esfuerzo considerable. Es muy común que los bebés presenten un llanto débil, que se noten flácidos y que la poca fuerza de los músculos del cuello les impida levantar la cabeza. Con el paso del tiempo tampoco es raro que esta debilidad sea más pronunciada en los músculos de la cara y de los ojos, causando parálisis parcial de los movimientos del ojo (oftalmoparesis), párpados caídos (ptosis) y una expresión de "boca entreabierta". Esta debilidad en los músculos faciales puede causar problemas para hablar, impidiendo la correcta articulación de las palabras (disartria) y ocasionando frecuentemente una voz nasal o gangosa. Del mismo modo puede ocurrir que la pérdida de fuerza en la boca y en la garganta origine serias dificultades para masticar, chupar y/o tragar (disfagia), que incluso pueden llegar a tal gravedad que se precise del uso de una sonda para la correcta alimentación del paciente a través de la cual administrar comida líquida y así evitar también que se atragante.

Algunas formas severas de SMC pueden debilitar los músculos respiratorios, precisando muchas veces del uso de ventilación mecánica para apoyar la respiración, especialmente durante la noche, mientras el paciente duerme. Las crisis respiratorias son uno de los peores problemas de los SMC, y muchas veces si un individuo es incapaz de mantener una respiración adecuada es necesario practicarle una traqueotomía para conseguirlo.

También la fuerte debilidad en las extremidades y en el tronco retrasa a menudo la puesta en funcionamiento de las funciones motoras (sentarse, gatear y caminar) y puede provocar el pobre desarrollo de los músculos de brazos y piernas, donde la debilidad acostumbra ser más a menudo proximal (hombros y muslos) que distal (manos y dedos), por causa de esto los pacientes presentan casi siempre dificultades para caminar largas distancias, subir escaleras o elevar los brazos por encima de su cabeza.

Hay que destacar que la debilidad muscular miasténica casi nunca es simétrica, un lado del cuerpo siempre tiene más fuerza que el otro, lo que habitualmente provoca malformaciones y desviaciones en la columna vertebral (escoliosis) muchas veces de tal severidad que precisan intervención quirúrgica para tratar de corregirlas.

Un SMC con sintomatología moderada durante la infancia puede progresar en la adolescencia o en la edad adulta, ocasionando problemas respiratorios y una pérdida de movilidad importante, incluso puede llegar a extenderse dramáticamente. Cuando el SMC tiene su comienzo en la infancia o en la

adolescencia acusa síntomas relativamente suaves —como ptosis, debilidad facial y de las extremidades y una tendencia clara a la fatiga— que pueden progresar con el paso del tiempo. Otro aspecto característico de todos los SMC que también comparten con otros tipos de miastenia es que la debilidad muscular es muy variable e impredecible, en un mismo día un paciente puede pasar de encontrarse relativamente bien a empeorar drásticamente. La enfermedad puede mantenerse estable por un tiempo, ser intermitente o progresiva. Los SMC del canal lento y del canal rápido suelen ser menos severos que otros tipos de SMC.

Herencia de los SMC

Aunque se desconocen muchos tipos de SMC, la herencia para la mayoría es *autosoma recesiva*. Esto significa que el niño afectado tiene que heredar dos copias de un gen defectivo —uno de cada progenitor, aunque ninguno de ellos presente síntomas de la enfermedad— para causar la disfunción. Sin embargo, debido a que el SMC del canal lento es causado por un exceso en la función de los RsACh, este tipo de desorden es heredado de una manera *autosoma dominante*, lo que quiere decir que una copia de un gen defectuoso de RsACh es suficiente para causar la disfunción, así que un solo padre afectado tiene un 50% de posibilidades de pasar la disfunción a uno de sus hijos.

Diagnóstico de los SMC

No es fácil conseguir una confirmación de diagnóstico adecuado para una SMC. Buena parte de los neurólogos pueden no saber mucho de ellos, ya que los SMC son muy raros. Sólo un pequeño número de doctores menciona los SMC en un examen médico estándar. Lo más habitual es que este tipo de fatiga y debilidad muscular sea diagnosticada como “miopatía congénita inespecífica”.

Otra situación habitual es la de algunos pacientes que ya desde niños recibieron el diagnóstico erróneo de una MG autoinmune porque su médico no estaba habituado a los SMC e sus síntomas fueron confundidos con los de la MG. Consecuentemente, fueron sometidos durante décadas a terapias con drogas inmunosupresoras, introducción de inmunoglobulina por vía intravenosa (IV) cambios de plasma sanguíneo (plasmaféresis) o, en el peor de los casos, a una operación para extirpar el timo (tímetomía), glándula pectoral que como vimos forma parte del sistema inmunológico y parece estar íntimamente relacionada con los desórdenes que originan la MG. Lógicamente no obtuvieron resultados satisfactorios ya que estas terapias, casi siempre efectivas para la Miastenia Gravis, no son válidas para los SMC.

Una parte importante del diagnóstico de los SMC consta de un examen físico que revele fatiga y debilidad en los músculos del ojo, cara y/o extremidades, especialmente durante la infancia. Igualmente, la electromiografía (EMG) normalmente (pero no siempre) revela una respuesta disminuida a la estimulación repetitiva en la UNM. Un test negativo de anticuerpos contra los RsACh en el suero sanguíneo puede ayudar a distinguir SMC de MG, pero no descarta los tipos de Miastenia Gravis seronegativos, en los que los anticuerpos no se detectan. Asimismo, el test del Tensilón (cloruro de edrofonio), usado comúnmente para diagnosticar MG, es muy poco fiable para el diagnóstico de los SMC y no debería ser usado para probar o descartar un posible SMC.

Un historial familiar con un pariente similarmente afectado puede apoyar el diagnóstico, pero no necesariamente. Se puede hacer un test genético para SMC en un centro especial de investigación, pero no es muy común llevarlo a cabo.

Finalmente, los estudios fisiológicos especiales en biopsias musculares (normalmente de tejido intercostal) se hacen también en un centro de investigación especializado, y son necesarios para definir el origen de algunos SMC.

Tratamiento de los SMC

Los SMC no tienen cura, pero hoy en día, algunos medicamentos pueden ayudar a restaurar el normal funcionamiento de la UNM y aliviar así los síntomas por unas cuantas horas en algunos tipos de ellos. Estos medicamentos trabajan de formas diferentes en diferentes zonas de la UNM, lo que los hace apropiados para un tipo u otro de SMC.

Vimos más arriba que tratamientos para la MG como los inmunosupresores, la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis o la timectomía no son efectivos para los SMC, ya que, como sabemos, los SMC no están causados por anticuerpos. Sin embargo, existe un tipo de fármaco muy utilizado en la MG que da buenos resultados en los síndromes miasténicos congénitos presinápticos y sobre todo en algunos de los postsinápticos. Se trata del Mestinón (bromuro de piridostigmina), un inhibidor de colinesterasa, es decir, una droga que incrementa los niveles de ACh porque bloquea la acción de la AChE.

La 3.4 Diaminopiridina (3.4-DAP) es un medicamento que estimula la liberación de ACh (es muy probable que la efedrina también lo haga). La 3.4-DAP es muchas veces utilizada para tratar de vencer una pobre respuesta por parte de los RsACh, lo más habitual es que se tome en combinación con Mestinón, lo cual las hace a ambas (3.4-DAP y Mestinón) un dúo muy efectivo para la mayoría de los casos de SMC del canal rápido y para la deficiencia de RsACh.

En cambio, el síndrome del canal lento puede ser empeorado con 3.4-DAP y el Mestinón, pero responde muy bien a la quinidina, que tapa los RsACh abiertos en exceso.

El SMC sináptico (deficiencia de AChE) también empeora con la 3.4-DAP e con los inhibidores de colinesterasa, y es muy raro que responda bien a cualquier tipo de medicación.

Cabe destacar que todos estos tratamientos no funcionan siempre ni en todos los casos de SMC. Incluso hay pacientes con SMC postsinápticos —generalmente la versión más tratable de este tipo de disfunción— que no siempre responden favorablemente a los tratamientos disponibles.

Tanto si son efectivas las terapias con medicamentos como si no lo son, todo enfermo miasténico debería tener en cuenta que una buena alimentación, dormir las horas necesarias y el ejercicio físico moderado son tres factores fundamentales para mejorar considerablemente su calidad de vida. Una dieta equilibrada comienza por no saltarse ninguna de las tres comidas fundamentales del día, y consiste en comer un poco de todos los tipos básicos de alimentos (cereales, frutas y verduras, pescado, carne, leche y demás productos lácteos). Una nutrición adecuada será la principal fuente de energía para el cuerpo y ayudará a evitar el sobrepeso. Se debe tener en cuenta que si tiene exceso de peso el paciente tendrá muchos más problemas de movilidad.

El descanso diario también es importantísimo. Dormir bien es fundamental para que el cuerpo recargue las energías perdidas durante toda la jornada.

Se debe huir del sedentarismo y procurar llevar una vida lo más activa posible. El ejercicio físico moderado (sin llegar nunca a la fatiga) evita que se atrofien los músculos que no se mueven con asiduidad, ayuda a mantener el tono muscular, a fortalecer los huesos y a prevenir la osteoporosis.

REFERENCIAS:

ENGEL, Andrew G. et alii. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. Oxford University Press, 1999.

F.A.I.A.M. (ed.) *Guía Práctica para la Miastenia Gravis*.

La mayor parte de la información fue obtenida a través de internet, fundamentalmente de las páginas de la MDA americana y de la *Congenital Myasthenia Page* de Andrew Peake.