

- gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in a form of retinitis punctata albescens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1000-4.
68. Fuchs A. White spots in the fundus combined with night blindness and xerosis (Uyemura's syndrome). *Am J Ophthalmol* 1959; 48: 101-3.
69. Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus allipunctatus. *Nat Genet* 1999; 22: 188-91.
70. Ricordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995; 32: 81-7.
71. Adams JH, Blackwood W, Wilson J. Further clinical and pathological observations on Leber's optic atrophy. *Brain* 1996; 89: 15-26.
72. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Wanne OP, Katila MJ, Nummelin KU. Leber's hereditary optic neuroretinopathy, a maternally inherited disease. A genealogic study in four pedigrees. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 665-71.

73. Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K, Schatz H. Fundus findings in Leber's hereditary optic neuroretinopathy. III. Fluorescein angiographic studies. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 981-9.
74. Menkes JH. Retinitis pigmentosa. In Menkes JH, Sarnat HB, eds. *Child neurology*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 211.
75. Hoyt WF, Beeston D. The ocular fundus in neurologic diseases. St. Louis: Mosby; 1966.
76. Pascual-Castroviejo I. Patología orbitaria y ocular. En Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurología Pediátrica*. Barcelona: Científico-Médica; 1983. p. 1519-37.
77. Menkes JH. Metabolic diseases of the nervous system. En Menkes JH, Sarnat HB, eds. *Child neurology*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 33-169.
78. Mateos-Beato F. Enfermedades lisosomales. En Glaxo Wellcome, eds. *Neurología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2000. p. 115-29.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO Y ALTERACIONES EN EL FONDO DE OJO

Resumen. Objetivo. Exponer las alteraciones neurológicas en las que existen alteraciones oculares, de afectación preferentemente retiniana, objetivables a lo largo del primer año de la vida. Desarrollo. Se utiliza la experiencia personal y las aportaciones de la literatura para describir de forma escueta las principales alteraciones bioquímicas, radiológicas y genéticas, y las peculiaridades de las lesiones retinianas que nosotros podemos observar en el examen de fondo de ojo; se trata de mostrar en imagen las alteraciones retinianas que se asocian a los diferentes trastornos neurológicos de sujetos muy jóvenes. Conclusión. Los hallazgos de tipo de lesión retiniana que nosotros vemos por el examen de fondo de ojo nos ponen frecuentemente en el camino de un diagnóstico neurológico precoz. [REV NEUROL 2002; 34: 30-47]

Palabras clave. Alteraciones de fondo de ojo en la primera infancia. Atrofia papilar. Enfermedades neurológicas con alteraciones retinianas en los niños. Lesiones retinianas. Mancha color cereza macular. Retinitis pigmentaria

DOENÇAS DO SISTEMA NERVIOSO E ALTERAÇÕES DO FUNDO OCULAR.

Resumo. Objectivo. Fazer uma exposição das alterações neurológicas em que existem alterações oculares, de envolvimento preferencialmente retiniano, objectiváveis ao longo do primeiro ano de vida. Desenvolvimento. Utiliza-se a experiência pessoal e os contributos da literatura para expor de forma sucinta as principais alterações bioquímicas, radiológicas e genéticas e as características das lesões retinianas que podemos observar no exame do fundo ocular, bem como mostrar em imagem as alterações retinianas que se associam às diferentes perturbações neurológicas de indivíduos muito jovens. Conclusão. Os achados do tipo de lesão retiniana que observamos no exame do fundo ocular põem-nos frequentemente no caminho de um diagnóstico neurológico precoce. [REV NEUROL 2002; 34: 30-47]

Palavras chave. Alterações do fundo ocular na primeira infância. Atrofia papilar. Doenças neurológicas com alterações retinianas na criança. Lesões retinianas. Mancha macular cor de cereja. Retinite pigmentada.

Síndromes miasténicos del neonato

M.R. Koenigsberger^a, J.M. Pascual^{a,b}

NEONATAL MYASTHENIC SYNDROMES

Summary. Introduction. In the newborn, myasthenia can present either as transient neonatal myasthenia or as a congenital syndrome. At present at least 8 syndromes involving neonatal neuromuscular junction (NMJ) malfunction have been described; one caused by the passage of transplacental antibodies from mother to child, while all but one of the rest are inherited. Inheritance in all but two syndromes is autosomal recessive. One is an autosomal dominantly inherited illness; in another the mode of inheritance is not clear. The deficit in function of the NMJ is presynaptic in 3 instances, at the junctional gap in 1, and postsynaptic in at least 3 other syndromes. Development. We will review the clinical symptoms, as well as neurophysiologic and genetic testing available for diagnosis. We explain how, at least, in some of the syndromes, one can begin appropriate therapy based on clinical, neurophysiological and simple pharmacological testing. However, in many cases, it becomes necessary to refer the patient or a tissue sample, usually an intercostal nerve-muscle preparation, to one of the very few centers in the world where in vitro neurophysiologic, microstructural and genetic procedures leading to a more precise diagnosis can be performed. [REV NEUROL 2002; 34: 47-51]

Key words. Acetylcholinesterase. Acetylcholine receptor. Congenital myasthenic syndrome. Neostigmine. Neuromuscular junction. Repetitive stimulation.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes miasténicos neonatales (o congénitos) son poco frecuentes y difíciles de diagnosticar, con excepción de los infantes que reciben anticuerpos maternos por vía transplacentaria. El diag-

nóstico preciso de estos síndromes a veces puede ser muy difícil, apesar de la conocida labor de un autor que ha definido y estudiado 125 casos de miastenia congénita [1]. Sin embargo, la identificación clínica, junto con los estudios neurofisiológicos [2-5] y farma-

Recibido: 02.08.01. Aceptado: 01.10.01.

^a División de Neurología Pediátrica. Universidad de Columbia. Children's Hospital of New York. ^b Laboratorios Colleen Giblin. Instituto Neurológico de Nueva York. Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: M. Richard Koenigsberger, MD. Pediatric Neurology Service. Columbia University. Neurological Institute Box 21. 710 W. 168th Street. New York, NY 10032, United States. E-mail: mk1316@columbia.edu

© 2002, REVISTADENEUROLOGÍA

cológicos complementarios, permite la instauración de terapia adecuada con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) en la mayoría de los casos, hasta que pueda enviarse al paciente o su biopsia (un nervio intercostal con su músculo) a uno de los escasos centros donde llevar a cabo estudios neurofisiológicos y neuroanatómicos y poder definir un diagnóstico más preciso.

En todos los casos puede realizarse un examen neurológico, practicar una electromiografía con énfasis en la estimulación repetitiva (ER), analizar la presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR), e iniciar farmacoterapia, preferiblemente a temprana edad, con neostigmina o sus variantes. En este trabajo trataremos de presentar un enfoque neuroanatómico, seguido de una descripción clínica; mencionaremos las anomalías neurofisiológicas y resumiremos el tratamiento de la miastenia neonatal.

MIASTENIA TRANSITORIA DEL NEONATO

La miastenia transitoria neonatal ocurre en el 10-15% [6] de los partos de madres con miastenia gravis común y se debe a anticuerpos contra el AChR producidos por la madre que logran pasar la barrera placentaria. Los recién nacidos presentan síntomas –y a veces signos– de miastenia. Es un proceso transitorio que puede ser mínimo o muy grave, amenazar la vida del neonato y durar hasta seis semanas (la mayoría de casos dura entre 7 y 21 días) [7]. Los síntomas principales son dificultades de deglución y respiración. Estas alteraciones se presentan al nacer o pocas horas después. El método diagnóstico más rápido –por supuesto, tras conocer que la madre es miasténica– es mediante la aplicación de neostigmina, sustancia que mejora los síntomas en unos 10 minutos. Es importante tener en cuenta que la prueba del edofronio puede ser difícil de juzgar en el neonato. Aunque no necesaria en esta instancia, la ER muestra disminución progresiva de la amplitud.

El tratamiento es variable y depende de la gravedad del síndrome neonatal. A veces es necesario el mantenimiento artificial de la respiración y la nutrición por vía de una sonda gástrica. La neostigmina o la piridostigmina pueden administrarse durante días o semanas hasta que el niño respire y se alimente independientemente sin peligro. En algunos casos se ha utilizado la exanguinotransfusión [8], pero el riesgo de este proceso no lo hace aconsejable en todos los centros. El mejor tratamiento es la prevención de los síntomas, sabiendo de antemano que la madre es miasténica, instaurando, si hay síntomas, tratamiento con neostigmina en dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg sc/im/iv cada 2-3 horas; de esta manera es posible evitar toda mortalidad e incluso morbilidad.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) pueden ser consecuencia de un defecto presináptico de la unión neuromuscular (UNM), del espacio sináptico, o de la región postsináptica de la

Tabla. Incluye seis de los ocho síndromes descritos en el texto, rasgos clínicos identificativos, respuesta a la estimulación repetitiva, respuesta diagnóstica a neostigmina y el tratamiento.

Síndromes	Clinica	Estimulación repetitiva	Respuesta a la neostigmina
Presinápticos			
Déficit de resíntesis de ACh	Apnea neonatal; después con fiebre o estrés	Disminución sólo cuando hay debilidad	Buena repuesta con anti-AChE
Parecido a Lambert-Eaton		Incrementa con estimulación de alta frecuencia	3,4 diaminopiridina parece ser efectiva
Sináptico			
Falta de AChE	Falta de respuesta pupilar a la luz	Una sola estimulación produce dos CMAP	No responde a anti-AChE
Postsinápticos			
Canales lentos	Debilidad de la nuca, muñeca, y dedos. Herencia autosómica dominante	Una sola estimulación produce dos o más CMAP	Anti-AChE empeoran. La quinidina es efectiva
Canales rápidos	Debilidad como en la miastenia autoinmune	Diminución a 2-3 Hz	Anti-AChE dan respuesta equivocada 3,4 diaminopiridina y agentes anti-AChE
Disminución de AChR	Debilidad variable. Depende de la edad de presentación	Diminución a 2-3 Hz	Respuesta igual a la precedente. También el tratamiento

unión (Tabla). La mayoría de los casos se presentan al nacer o muy poco después, pero algunos aparecen durante la niñez o incluso en la edad adulta.

Síndromes miasténicos presinápticos

La región presináptica de la UNM contiene pequeños paquetes de acetilcolina (ACh) llamados quanta. Estos paquetes se almacenan en vesículas en la terminal presináptica; también hay en la terminal mitocondrias y otros componentes [9]. Tras la llegada del estímulo nervioso despolarizante a la UNM, las vesículas se liberan en la sinapsis por exocitosis mediada por canales de calcio activados por voltaje. Después de encontrar a su receptor e iniciar la despolarización de la terminal postsináptica de la UNM, la ACh difunde y es hidrolizada por la AChE en los productos acetato y colina. Posteriormente, el acetato y la colina entran en el área presináptica. Finalmente, la colinaacetiltransferasa (ChAT) sintetiza nueva ACh, que se almacena en las vesículas sinápticas. Hasta el momento, se han identificado tres síndromes de déficit presináptico: 1. Disminución del contenido vesicular de ACh (un caso conocido); 2. Defecto en la resíntesis o en el empaquetamiento de la ACh (12 casos americanos), y 3. Síndrome parecido al de Lambert-Eaton, con rasgos clínicos de SMC (2 casos descritos).

Síndrome miasténico congénito con disminución de las vesículas de ACh

Este síndrome se presenta en el período neonatal con aflicción de la musculatura bulbar y de las extremidades. En la cara, las manifestaciones son ptosis y debilidad de los demás músculos faciales. Los movimientos extraoculares pueden estar afectados en algunos de los pocos casos conocidos de esta entidad [10]. La fatiga muscular es importante. Los estudios fisiológicos muestran disminución de la amplitud a 2 Hz de estimulación y los

potenciales en miniatura de la placa motora se encuentran disminuidos, aunque la amplitud del potencial de acción compuesto (CMAP) es normal al principio de la estimulación. La morfología de la sinapsis muestra una disminución del 80% en el número de vesículas sinápticas. La morfología postsináptica es normal. La prueba diagnóstica con neostigmina es claramente positiva y el tratamiento con piridostigmina parece ser efectivo.

Síndrome miasténico congénito con resíntesis anómala de ACh

Es el más común de los síndromes presinápticos. Solamente en la Clínica Mayo de Estados Unidos se han diagnosticado 12 casos de este tipo de disfunción de la UNM, pero hay otros muchos ejemplos en la bibliografía mundial. Anteriormente se llamó a este síndrome miastenia gravis familiar [11-13], aunque hoy en día se prefiere la denominación de miastenia gravis congénita con apnea periódica [14].

El síndrome puede presentarse en el período neonatal con episodios de apnea de etiología desconocida. Al ir creciendo el niño, el estrés, la fiebre o las infecciones respiratorias lo debilitan gravemente y producen apnea con necesidad de intubación. Algunas veces el episodio termina con la muerte súbita. En los intervalos entre las crisis, los pacientes pueden aparecer normales o con ligera debilidad generalizada, y el examen solamente revela una sutil ptosis. Con el ejercicio, la debilidad aumenta, semejando lo observable en la miastenia autoinmune. Con los años la enfermedad parece mejorar debido no sólo al tratamiento con inhibidores de la AChE, sino también posiblemente a la maduración de la sinapsis.

Recientemente, se ha descubierto que el defecto genético reside en el cromosoma 10q11, en el locus de la ChAT, enzima responsable de la reconstitución de la ACh [15]. Es posible apreciar una disminución de la respuesta a 2 Hz de estimulación repetitiva en los músculos afectados y que se manifiesta más claramente tras el ejercicio o tras la estimulación a 10 Hz. Estudiados *in vitro*, los potenciales de la placa motora (EPP) son normales durante el descanso, pero disminuyen cuando se estimulan a 10 Hz. Con el uso del microscopio electrónico, el número de vesículas parece normal, pero puede apreciarse la disminución de su tamaño en algunos casos.

Como se ha explicado, hay una clara respuesta diagnóstica a la neostigmina cuando existe debilidad muscular y buenos resultados cuando se utiliza como tratamiento. Lo importante, una vez más, es realizar el diagnóstico antes de que ocurra un episodio de apnea fatal. Una vez hecho el diagnóstico, y hasta el momento en que no se necesite tratamiento diario con agentes anticolinérgicos, los padres de estos niños deben estar preparados para realizar reanimación respiratoria cuando sea necesario y deben saber administrar la neostigmina intramuscular o subcutáneamente. Es aconsejable que los niños con historia de apnea sean hospitalizados profilácticamente cuando desarrollen enfermedades febriles.

Síndrome miasténico congénito semejante al síndrome de Lambert-Eaton

Sólo se han publicado dos casos de niños con SMC con gran parecido clínico y electrofisiológico a la entidad que afecta ordinariamente a adultos (con o sin neoplasia asociada), conocida como síndrome de Lambert-Eaton. Un caso es inglés y el otro sucedió en Estados Unidos. En 1987, Bady et al [16] presentaron el caso de una niña de 4 años que nació hipotónica y sin reflejos osteotendinosos (ROT). La estimulación repetitiva reveló un CMAP de escasa amplitud y mostró aumento de amplitud bajo estimulación de alta frecuencia. Es posible, según los autores del

segundo caso de 1998, que este hallazgo sea inespecífico. En el segundo trabajo [17], otra niña hipotónica y sin ROT, dependiente de un respirador, mostró una potenciación del 500% con estimulación repetitiva de alta frecuencia y disminución del 40% con estimulación de baja frecuencia. La amplitud de los EPP con ER de 1 Hz fue un 10% de lo normal. A 40 Hz alcanzó el 400% de la amplitud basal. Los estudios anatómicos realizados revelaron abundancia excesiva de vesículas presinápticas. Hubo buena respuesta a la guanidina en el caso inglés, pero en el caso americano se produjo una respuesta electromiográfica a la 3,4-diaminopiridina, aunque no pudo retirarse a la paciente del respirador.

Síndrome de la sinapsis *Deficiencia de AChE sináptica*

La deficiencia de AChE es el único defecto conocido del espacio sináptico que origina un SMC. Este defecto se describió por primera vez en 1977 [18], es autosómico recesivo y se presenta más frecuentemente en el período neonatal; no obstante, se conoce una familia cuyos miembros han permanecido asintomáticos hasta los 6 años de edad. Los recién nacidos presentan debilidad generalizada e hipotonía [19]. También se asocian dificultades respiratorias y de la deglución. Pasado este período, el desarrollo motor muestra un entecimiento, y los pacientes se sientan y comienzan a caminar tarde. La mayoría de los niños padecen ptosis y dificultades con los movimientos extraoculares. Un rasgo específico de este SMC es la reducción importante de la constricción pupilar a la luz. Los ROT están disminuidos pero presentes. Posteriormente, la debilidad general muscular conduce a escoliosis y otras consecuencias debidas a la atrofia muscular progresiva.

La deficiencia de AChE permite que la ACh produzca un bloqueo por despolarización prolongada. Ello se debe a que los receptores postsinápticos permanecen expuestos a la ACh prolongadamente y se desensibilizan, de manera que la estimulación repetitiva del nervio a 2 Hz produce una rápida disminución del CMAP. Adicionalmente, un solo estímulo puede producir más de un CMAP, pero de menor amplitud [17], lo que es también clave importante en el diagnóstico, aunque no enteramente específica. Desde el punto de vista morfológico, las zonas pre y postsinápticas de la UNM aparecen atróficas [17]. No hay respuesta, por supuesto, a las sustancias inhibitorias de la AChE como la neostigmina y, por lo tanto, no existe un tratamiento específico.

En la última década se ha descubierto que el defecto principal en la AChE se debe a alteraciones en la cola de esta molécula, la cual está formada por fibras de colágeno (colQ), consecuencia de mutaciones en los cromosomas 3 y 7 [20].

Síndromes postsinápticos

Los síndromes postsinápticos pueden dividirse en tres grupos: dos de ellos atribuibles a defectos de función de los canales del AChR, y el otro, el más común de los tres, se debe a una deficiencia en el número de receptores de ACh. Entre los 125 enfermos de la serie de la Clínica Mayo hay 94 casos con déficit postsináptico [1]. En los dos primeros síndromes se puede hablar de canales cuya función es demasiado lenta o demasiado rápida; ambos originan una disfunción del canal y pueden causar un SMC.

Conviene reparar la estructura y fisiología de los canales postsinápticos para entender los síndromes de disfunción postsináptica. El canal está formado por cinco subunidades (dos α y tres más: β , γ y δ), que, ensambladas circularmente, delimitan el poro por el cual pasan los iones (principalmente de sodio) que despolarizan la membrana muscular. Cada subunidad posee cuatro segmentos que

cruzan la membrana celular (M1 a M4) y una región extracelular. El agonista (ACh) reconoce específicamente la región extracelular delimitada por las interfaces entre las subunidades α y γ y entre α y δ . Existen así dos sitios receptores de ACh por canal, los cuales deben ser ocupados por el agonista para que se abra (active) la compuerta. Cuando ello ocurre, el potencial electrostático dentro del canal disminuye considerablemente, de manera que se permite el paso de cationes [21,22]. Cualquiera de los aminoácidos de estas regiones del receptor es, naturalmente, susceptible de mutación genética y, por consiguiente, de causar alteraciones en la permeabilidad y duración del tiempo de apertura del canal, dependiendo de su función. Las mutaciones clínicamente relevantes conocidas hasta ahora interfieren principalmente con la facilidad o rapidez con que se abre y cierra la compuerta del canal.

Síndromes de canales lentos, donde se encuentra mayor respuesta a la ACh

La mayoría de estos síndromes con función lenta del canal del AChR son autosómicos dominantes. Entre ellos se incluyen 13 mutaciones conocidas de un total de 56 casos en 69 familias estudiadas hasta 1999. De estas 13 mutaciones, ocho residen en la subunidad α y las cinco restantes en la subunidad β o en la ϵ [23]. El canal funciona lentamente y permanece abierto durante un período excesivamente prolongado, de manera que permite que los iones de sodio saturan la región postsináptica. Se produce un cuadro clínico variable que, dependiendo de la gravedad de la disfunción, se presenta en el nacimiento en unas instancias y, más tarde, en otras.

La distribución de la debilidad muscular en familias con herencia autosómica dominante es muy útil a la hora de realizar el diagnóstico. En la mayoría de los casos se encuentra una grave afectación de los extensores de la nuca, las muñecas y los dedos, y, a veces, de los músculos de la masticación. La ptosis es variable. Los casos infantiles suelen tener un curso progresivo: los pacientes afectados pierden la capacidad de ambular en la segunda década y pueden fallecer a causa de una insuficiencia respiratoria. Cuando se presenta más tarde (en la niñez o en la adolescencia), el curso clínico es benigno. La clave diagnóstica electrofisiológica es que con una sola estimulación del nervio se obtiene un CMAP que se repite cada 5 o 10 segundos. Al microscopio, hay predominio de fibras tipo I. Con el microscopio electrónico se aprecian excesivas vesículas pinocíticas. La quinidina es parte del tratamiento específico [24].

Síndrome miasténico congénito con canales rápidos

Cuando la probabilidad de apertura del AChR disminuye, bien porque existe menor afinidad por la ACh, bien porque los canales se abren y se cierran más rápidamente que en condiciones normales, se puede producir un SMC. Estos síndromes con canales rápidos son autosómicos recesivos; existen dos defectos conocidos: dos en la subunidad α y otro en la ϵ [17,25], que se parecen clínicamente a la miastenia gravis adquirida, pero que pueden presentarse con gran variedad de síntomas, entre ellos un cuadro clínico neonatal grave. No se detectan anticuerpos contra el AChR y los pacientes responden sólo parcialmente a los inhibidores de AChE. Por lo tanto, la prueba con neostigmina no suele ser claramente positiva.

Puesto que ni el cuadro clínico ni la exploración electrofisiológica distinguen a estos síndromes con canales rápidos de otros SMC, es necesario practicar pruebas microbiológicas con biopsia neuromuscular obtenida de una costilla; dichas pruebas muestran, entre otras anomalías, potenciales en miniatura reducidos en ampli-

tud y corrientes de placa terminal disminuidas en duración [17]. Una vez comprobado el déficit, el tratamiento con 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) en combinación con neostigmina parece ser eficaz.

Síndrome con disminución de receptores de acetilcolina

De entre los 94 casos postsinápticos mencionados, 64 (dos tercios) son casos del SMC con disminución de AChR, así pues constituyen la forma más común de este síndrome [17]. Aproximadamente 30 de estos casos se deben a mutaciones de la subunidad ϵ .

Los SMC con disminución de AChR se clasifican en tres cuadros clínicos: a) Síndrome neonatal grave con afectación ocular, respiratoria y de la musculatura de las extremidades; a veces los afectados necesitan ayuda respiratoria; b) Síndrome de gravedad intermedia que en ocasiones comienza con ptosis, debilidad difusa y fácil fatigabilidad, y c) Síndrome mínimamente sintomático o con ligera ptosis, fatiga muscular y torpeza motora [1].

En estos síndromes hay disminución de la amplitud con la ER a 2-3 Hz. Los EPP se encuentran disminuidos en número y amplitud. La EM muestra mayor número de placas motoras distribuidas en un área más grande del músculo y, por consiguiente, implica menos densidad de los AChR. Los estudios ultraestructurales son esenciales para el diagnóstico, dada la escasa utilidad de los restantes estudios complementarios [26].

Estos niños sólo responden de forma equívoca a la neostigmina. También pueden responder clínicamente a una combinación de agentes anticolinesterásicos y a la 3,4-diaminopiridina.

CONCLUSIONES

El conocimiento de la etiología específica en casos de SMC ha aumentado mucho en los últimos 20 años, especialmente en la última década, debido a grandes avances en las técnicas neurofisiológicas y genéticas. La conceptualización en dos clases de miastenia, la transplacentaria y la familiar, se ha ampliado y precisado. Existe todavía, por supuesto, la miastenia autoinmune transitoria, pero actualmente se conocen al menos siete clases más de SMC bien caracterizadas, además de otros síndromes cuya alteración microanatómica y genética todavía no se ha identificado completamente. Cuando se puede, es muy importante definirlos lo más exactamente posible por razones de pronóstico y terapéutica. Guiarse por señas patognomónicas, como por ejemplo las pupilas que no reaccionan a la luz en el síndrome de falta de acetilcolinesterasa, es de gran ayuda. Igualmente, saber que sólo dos síndromes muestran un CMAP repetitivo después de un único estímulo (la deficiencia de colinesterasa y el SMC con canales lentos) es muy útil.

También se conocen ciertos síndromes que responden claramente a fármacos anticolinesterásicos, otros que responden de manera equívoca a la neostigmina y, finalmente, un grupo que no responde a estos agentes (Tabla). Con estos datos, puede aplicarse una terapia probablemente más acertada, pero, si la oportunidad se presenta, es preferible enviar al paciente o a su preparación intercostal neuromuscular a un centro que sea capaz de precisar la situación. No es éste, por supuesto, el proceso ideal, pero en un futuro próximo se espera diagnosticar los SMC, como muchas otras enfermedades neuromusculares, por medio del estudio del ADN.

Addendum

En tres casos recién publicados [27] no se halló disminución de vesículas, pero sí una liberación deficiente de quanta de ACh, con un cuadro clínico variable. Dos de los pacientes presentaron síntomas en la infancia; uno de los tres niños tenía una tía afectada.

BIBLIOGRAFÍA

- Engel AE. Neonatal myasthenic syndromes. In Mancall EL, ed. Continuum: a program of the American Academy of Neurology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 6: 9-34.
- Koenigsberger MR, Patten BM, Lovelace RE. Studies of neuromuscular function in the newborn. I. A comparison of myoneural function in the fullterm and the premature infant. *Neuropaediatrie* 1973; 4: 350-61.
- Vial C. Congenital myasthenic syndromes. In Vial C, Charles N, Chauplannaz G, Bady B, eds. Myasthenia gravis in childhood and infancy. Usefulness of electrophysiologic studies. *Arch Neurol* 1991; 48: 847-9.
- Engel AG, Lambert EH. Congenital myasthenic syndromes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987; 39: 91-102.
- Harper MC Jr. Electrodiagnosis of end-plate disease. In Engel AG, eds. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Contemporary Neurology Series. New York: Oxford University Press; 2000. p. 65-84.
- Namba T, Brown SB, Grob D. Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1970; 45: 488-95.
- Papazzian O. Transient neonatal myasthenia graavis. *J Child Neurol* 1992; 7: 135-41.
- Donat JF, Donat JR, Lennon VA. Exchange transfusion in neonatal myasthenia gravis. *Neurology* 1981; 31: 911-2.
- Engel AG. Anatomy and molecular architecture of the neuromuscular junction. In Engel AG, ed. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Contemporary Neurology Series. New York: Oxford University Press; 2000. p. 3-39.
- Walls TJ, Engel AG, Nagel AS, Harper CM, Trastek VF. Congenital myasthenic syndrome associated with paucity of synaptic vesicles and reduced quantal release. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 461-8.
- Greer M, Schotland M. Myasthenia gravis in the newborn. *Pediatrics* 1960; 26: 101-8.
- Mora M, Lambert EH, Engel AG. Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. *Neurology* 1987; 37: 206-14.
- Robertson WC, Chun RWM, Kornguth SE. Familial infantile myasthenia. *Arch Neurol* 1980; 37: 117-9.
- Engel AG, Lambert EH, Mulder DM, Gómez MR, Whitaker JN, Hart Z, et al. Recently recognized congenital myasthenic syndromes: (a) end-plate acetylcholine (ACh) esterase deficiency (b) putative abnormality of the ACh induced ion channel (c) putative defect of ACh resynthesis or mobilization: clinical features, ultrastructure and cytochemistry. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 614-39.
- Ohno K, Tsujino A, Brengman JM, Harper CM, Bajzer Z, Udd B, et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2017-22.
- Bady B, Chauplannaz G, Carrier H. Congenital Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 476-8.
- Engel AG, Ohno K, Sime MS. Congenital myasthenic syndromes. In Engel AG, eds. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Contemporary Neurology Series. New York: Oxford University Press; 2000. p. 251-97.
- Engel AG, Lambert EH, Gómez MR. A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. *Ann Neurol* 1977; 1: 315-30.
- Hutchinson DO, Walls TJ, Nakano S, Camp S, Taylor P, Harper CM, et al. Congenital end-plate acetylcholinesterase deficiency. *Brain* 1993; 116: 633-53.
- Ohno K, Brengman J, Tsujino A, Engel AG. Human end-plate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 9654-9.
- Pascual JM, Karlin A. State-dependent accessibility and electrostatic potential in the channel of the acetylcholine receptor. Inferences from rates of reaction of thiosulfonates with substituted cysteines in the M2 segment of the alpha subunit. *J Gen Physiol* 1998; 111: 717-39.
- Wilson GG, Pascual JM, Brooijmans N, Murray D, Karlin A. The intrinsic electrostatic potential and the intermediate ring of charge in the acetylcholine receptor channel. *J Gen Physiol* 2000; 115: 93-106.
- Engel AG, Ohno K, Sime SM. Congenital myasthenic syndromes. Recent advances. *Arch Neurol* 1999; 56: 163-7.
- Fukudome T, Ohno K, Brengman JM, Engel AG. Quinidine normalizes the open duration of slow-channel mutants of the acetylcholine receptor. *Neuroreport* 1998; 9: 1907-11.
- Wang HL, Milone M, Ohno K, Shen XM, Tsujino A, Batocchi AP, et al. Acetylcholine receptor M3 domain: stereochemical and volume contributions to channel gating. *Nat Neurosci* 1999; 2: 226-3.
- Ohno K, Anlar B, Ozdirim E, Brengman JM, DeBleecker JL, Engel AG. Myasthenic syndromes in Turkish kinships due to mutations in the acetylcholine receptor. *Ann Neurol* 1998; 44: 234-41.
- Maselli RA, Kong DZ, Bowe CM, McDonald CM, Ellis WG, Agius MA, et al. Presynaptic congenital myasthenic syndrome due to quantal release deficiency. *Neurology* 2001; 57: 279-89.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS DEL NEONATO

Resumen. Introducción. Las formas miasténicas del neonato son miastenia gravis transitoria y miastenia congénita. En el momento presente se conocen al menos ocho síndromes de disfunción de la unión neuromuscular (UNM) del neonato. Uno de los síndromes es causado por anticuerpos procedentes de la madre, mientras que la mayoría de los restantes son hereditarios. Con dos excepciones, el modo de herencia de estos síndromes es autosómico recesivo; en otro, autosómico dominante, y en otro no ha sido determinado. El defecto funcional de la UNM reside anatómicamente en la región presináptica en tres de los síndromes y en el espacio sináptico en otro, mientras que los tres restantes son el resultado de disfunción postsináptica o del receptor nicotínico de acetilcolina (AChR), cuya activación conduce a la depolarización de la placa motora muscular. Desarrollo. Se repasarán los aspectos clínicos de estos síndromes, y se indicarán sus principales rasgos fisiológicos, genéticos y diagnósticos. También se explicará cómo en algunos de estos casos se puede, frecuentemente, inferir el sitio exacto de la disfunción de la UNM basado en el estudio de aspectos clínicos, neurofisiológicos y de respuestas farmacológicas, y así aplicar un tratamiento apropiado. No obstante, en muchos casos, se necesita enviar al paciente a una preparación neuromuscular, generalmente un nervio intercostal con su músculo, a un centro donde se realicen estudios neurofisiológicos, microestructurales, y genéticos que permitan un diagnóstico más preciso. [REV NEUROL 2002; 34: 47-51]

Palabras clave. Acetilcolinesterasa. Estimulación repetitiva. Neostigmina. Síndrome miasténico congénito. Receptor de acetilcolina. Unión neuromuscular.

SÍNDROMAS MIASTÉNICAS DO RECÉM-NASCIDO

Resumo. Introdução. As formas miasténicas no recém-nascido são a miastenia gravis transitória e a miastenia congénita. Actualmente são conhecidas pelo menos oito síndromas de disfunção da junção neuromuscular (JNM) no recém-nascido. Uma das síndromas é causada por anticorpos provenientes da mãe, enquanto que a maioria das restantes são hereditárias. Com duas exceções, o modo de transmissão destas síndromas é autossómico recesivo; sendo autossómico dominante noutra, e não determinado em outra. O defeito funcional da JNM reside anatomicamente na região pré-sináptica em três das síndromas e no espaço sináptico noutra, enquanto que as restantes três resultam da disfunção pós-sináptica ou do receptor nicotínico de acetilcolina (AChR), cuja activação leva à despolarização da placa motora muscular. Desenvolvimento. São revistos os aspectos clínicos destas síndromas, e são indicadas as principais características fisiológicas, genéticas e diagnósticas. Também se explica como, em alguns destes casos, é frequentemente possível, inferir o local exacto da disfunção da JNM baseado no estudo de aspectos clínicos, neurofisiológicos, e nas respostas farmacológicas, e assim aplicar o tratamento adequado. No entanto, em muitos casos é necessário enviar o doente para um centro onde se realizem estudos neurofisiológicos, microestruturais e genéticos que permitam um diagnóstico mais preciso, ou realizar uma preparação neuromuscular, habitualmente do nervo intercostal com o músculo. [REV NEUROL 2002; 34: 47-51]

Palavras chave. Acetilcolinesterase. Estimulação repetitiva. Junção neuromuscular. Neostigmina. Síndrome miasténica congénita. Receptor de acetilcolina.