

Recomendaciones para la anestesia de pacientes afectados por

Enfermedad multiminicore

Nombre de la enfermedad: Enfermedad multiminicore (Multiminicore Disease).

CIE 10: G71.2

Sinónimos: MmD, enfermedad Multi-minicore, miopatía Minicore, miopatía Multicore, miopatía Multiminicore, miopatía Minicore con afectación de las manos, miopatía minicore de comienzo antenatal con artrogriposis, miopatía Minicore con oftalmoplejia externa, enfermedad Multiminicore con oftalmoplejia externa, distrofia muscular congénita relacionada con SEPN1, síndrome de raquis rígido (o de columna vertebral rígida), distrofia muscular con raquis rígido.

En este texto se empleará el acrónimo MmD - que es el acrónimo del sinónimo más común introducido tras las sesiones de trabajo específicas del European Neuromuscular Centre (1, 2).

Resumen de la enfermedad: El número de sinónimos citados refleja la variabilidad de hallazgos histológicos, la penetrancia clínica, así como la heterogeneidad genética de esta enfermedad. MmD es una de las miopatías congénitas (prevalencia global del grupo 3,5 – 5,0/100.000 en población pediátrica), hereditarias recesivas, y definidas morfológicamente por la presencia de pequeñas áreas múltiples bien circunscritas desprovistas de actividad oxidativa y de tinción oxidativa en la biopsia muscular. En contraste con los cuerpos centrales en la 'Central Core Disease', los minicores son múltiples, excéntricos y solo se extienden en una corta distancia en el eje largo de la célula (fibra) muscular.

Se ha identificado varias formas clínicas: la "forma clásica", la "miopatía minicore con oftalmoplejia externa", "la miopatía minicore con afectación moderada de las manos" y a "miopatía minicore de comienzo antenatal con artrogriposis" (3). La "forma clásica de MmD" – antes llamada 'síndrome de raquis rígido' o 'distrofia muscular con raquis rígido' - se presenta en la infancia con hipotonía, retraso en alcanzar las capacidades motrices (aunque la mayoría de niños podrán caminar independientemente a los 2,5 años), dificultades para comer y facies miopática. La oftalmoparesia es infrecuente en este grupo. La debilidad muscular afecta principalmente al tronco y flexores del cuello, está asociada con rigidez espinal, y secundariamente resulta en escoliosis progresiva, desviación lateral del tronco y restricción respiratoria severa hacia la segunda década de vida. Esto puede requerir ventilación no invasiva, incluso en pacientes que pueden deambular. De manera secundaria la función del ventrículo derecho se afectará. En

muchos de estos casos graves el curso es estable en la infancia tardía y pueden continuar caminando hasta llega a adultos a pesar de los problemas mencionados y la necesidad de ventilación asistida.

Las imágenes de la RM muscular muestran una implicación selectiva de músculos más estrechos, así están mas afectados los aductores, sartorio y bíceps femoral y relativamente respetados los rectos femorales y gracilis (4). Este fenotipo está relacionado con mutaciones graves en el gen de la selenoproteína-N1 (gen SEPN1, cromosoma 1p36-p35), proteína localizada dentro del terículo endoplásmico y que funciona como un modificador de la actividad del flujo de calcio mediante el receptor RYR, y que está implicada en la protección de las células del daño oxidativo por radicales libres y es probablemente crucial en la miogénesis antes del nacimiento. Una tercera causa genética rara son mutaciones en el gen MYH7 que codifica la proteína beta miosina de la cadena pesada (5).

Otras formas clínicas, menos severas, resultan de mutaciones recesivas en el gen RYR1 (cromosoma 19q13.1) que codifica el canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico (5.038 aminoácidos - 106 exones) y está implicado en la susceptibilidad a hipertermia maligna (HM). Estas parecen formar parte de un espectro clínico mas que ser entidades diferentes. Las características clínicas comprenden oftalmoparesia externa, asociada o no con debilidad proximal y axial, y afectación respiratoria y bulbar media a moderada; algunos presentan debilidad del cinturón pélvico-caderas como el rasgo predominante y más o menos aislado. La afectación respiratoria es moderada o está ausente, y la alteración de la función cardiaca ocurre raramente en la MmD relacionada con RYR1. La miocardiopatía primaria no es una característica de la MmD asociada a SEPN1 ni a RYR1, pero si se han comunicado con otra base genética (6).

El patrón de afectación selectiva de músculos en la RM es diferente de la MmD por mutaciones en SEPN1 y comparable al patrón selectivo hallado en enfermedad de cuerpos centrales (Central Core Disease) (7). La RM muscular es un potente predictor de implicación del RYR1 (8).

El espectro clínico variable está reflejado en el número de homocigotos recesivos y mutaciones complejas heterocigóticas en el gen RYR1. Las mutaciones MmD [mutaciones de aminoácido ("missense"), mutaciones interruptoras ("nonsense") y mutaciones de empalme ("splice")*, así como deleciones y duplicaciones] parecen estar distribuidas por todo el gen RYR1, algunas de las cuales pueden ser patológicas en el estado heterocigoto aunque más a menudo deben estar en estado homocigoto para alterar suficientemente las propiedades funcionales del RYR. En la enfermedad de cuerpos centrales y en la HM las mutaciones heredadas dominantes – más a menudo missense -se observan agrupadas en 3 "puntos calientes" (regiones MHS/CCD 1, 2 y 3).

Algunos pacientes con MmD son clínica e histológicamente difíciles de distinguir de los de enfermedad de cuerpos centrales de herencia dominante. Se presentan con debilidad moderada, lentamente o no progresiva en el cinturón pélvico-caderas y musculatura axial, y lesiones múltiples alargadas o 'multicores' en la histología como un continuum con los hallazgos histopatológicos de la enfermedad de cuerpos centrales. Por tanto la distinción entre MmD y CCD solo es posible en base a consejo comprensivo clínico, radiológico (RM), histopatológico y genético.

Medicina en elaboración



Quizás haya nuevos conocimientos

Cada paciente es único

Quizá el diagnóstico sea erróneo



Puede encontrar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y asociaciones de pacientes en Orphanet: www.orpha.net

Cirugía habitual

Corrección de la escoliosis, cirugía de estrabismo, colocación de tubo de alimentación por gastrostomía, orquidopexia, biopsia muscular.

Tipo de anestesia

En la MmD secundaria a mutaciones SEPN1 las principales preocupaciones serán la debilidad axial, escoliosis, enfermedad restrictiva pulmonar severa con posible cor pulmonale y de complicaciones pulmonares postoperatorias. En vista de la debilidad muscular y riesgo de “rabdomiolisis inducida por la anestesia” la succinilcolina está contraindicada incluso para la inducción de secuencia rápida. La susceptibilidad a HM no ha sido comunicada en MmD por mutaciones SEPN1.

Los pacientes con MmD por mutaciones en el gen RYR1 sin embargo tienen riesgo incrementado de HM. Aún así esta asociación no está tan bien documentada como en la CCD, y el riesgo es pequeño, habiéndose comunicado varias crisis de HM clínica en estos pacientes.

Por lo tanto evitar los anestésicos volátiles y/o succinilcolina es obligatorio. La anestesia intravenosa total con propofol, morfínicos y, si se precisa, bloqueantes neuromusculares no despolarizantes son de elección. La dexmedetomidina (con o sin ketamina) para sedaciones procedurales se ha comunicado como segura (9). Se ha comunicado anestesia epidural y bloqueos periféricos (femoral), con bupivacaina y ropivacaina, respectivamente, sin problemas (10,11).

De la misma manera, si en un paciente con MmD la base genética no es conocida - como suele ser el caso - un a anestesia no desencadenante de HM es también mandatoria.

Procedimientos diagnósticos preoperatorios adicionales necesarios (además de los cuidados estándar)

La afectación respiratoria pronunciada por debilidad muscular y/o escoliosis está presente frecuentemente y suele ser infraestimada en la forma clásica de MmD debida a mutaciones SEPN1. Se ha comunicado hipoventilación nocturna y desaturación (3). Los músculos accesorios respiratorios intercostales se afectan más que el diafragma (12). Se debe sospechar para anticiparse esta afectación respiratoria severa. Se recomiendan test de función pulmonar preoperatorios incluyendo gasometría.

En estos pacientes, a lo largo del tiempo, hay disfunción ventricular derecha secundaria a la respiratoria y se recomienda evaluación cardiaca regular por ecocardiografía u otras (13).

Puede ser de ayuda evaluación neurológica preoperatoria por razones legales. La evaluación nutricional se recomienda para cirugía mayor.

Preparación especial para el tratamiento de la vía aérea

No se ha comunicado incidencia incrementada de dificultad de intubación. Sin embargo algunos pacientes con la forma SEPN1 pueden tener contracturas marcadas del cuello en extensión.

Los pacientes con debilidad de los músculos faringolaríngeos tienen riesgo aumentado de aspiración pulmonar del contenido gástrico.

Se recomienda entrenamiento preoperatorio con ventilación con presión positiva no invasiva y técnicas de asistencia de la tos si la CVF < 50% de la predicha (14). No se recomienda traqueostomía pre o intraoperatoria incluso con CVF < 40% (15).

Preparación especial para transfusión o administración de productos hemáticos

No comunicados. Pero la cirugía de la escoliosis está asociada a pérdidas hemáticas importantes. Una revisión Cochrane en 2008 concluyó que los antifibrinolíticos reducían las pérdidas y la cantidad de sangre transfundida. La aprotinina, ácido tranexámico y ácido aminocaproico fueron igual de efectivos (16).

Preparación especial para anticoagulación

No comunicada. Pacientes con movilidad reducida tendrán riesgo elevado de trombosis perioperatoria.

Precauciones para el posicionamiento, transporte o movilización del paciente

Se recomienda movilización precoz tras la cirugía para evitar los efectos de la inmovilización prolongada sobre la masa y fuerza musculares. La mialgia inducida por el ejercicio puede precisar analgésicos (6).

Interacciones entre medicación crónica del paciente y fármacos anestésicos

No comunicado.

Procedimiento anestésico

Propofol, midazolam, opioides y ketamina se han usado sin complicaciones. Un curso normal del bloqueo neuromuscular fue comunicado con mivacurio en adultos y niños (17).

Evitar la succinilcolina. Evitar anestésicos volátiles en los casos relacionados con RYR1 y si hay duda de la base genética. Se han publicado Guías de tratamiento anestésico seguro de pacientes potencialmente susceptibles a HM (18). Las guías locales deben incidir en la correcta preparación de la estación de anestesia y la disponibilidad de cantidad suficiente de dantroleno. La colocación de filtros de carbón activado en la rama espiratoria de la estación de anestesia permite tener la máquina libre de vapor en dos minutos (18).

Monitorización especial o adicional

Es mandatoria la monitorización de temperatura y ETCO₂. La monitorización neuromuscular fuertemente recomendada. También la determinación de CK preoperatoria y postoperatoria

Complicaciones posibles

Los pacientes con MmD debida a mutaciones del gen RYR1 tienen riesgo aumentado de HM. La detección rápida es esencial. El European Malignant Hyperthermia Group

ha publicado recientemente un documento de consenso de reconocimiento y tratamiento de la crisis de HM (18).

En MmD relacionada con SEPN1 anticipar la afectación respiratoria.

Cuidados postoperatorios

En la forma clásica con escoliosis y afectación pulmonar restrictiva se recomienda el soporte ventilatorio postoperatorio no invasivo (NIPPV –ventilación con presión positiva intermitente aplicada mediante mascarilla nasal o BIPAP – presión positiva a bimodal administrada mediante mascarilla nasal o facial).

Si procede se puede usar el dispositivo que el paciente tiene en su domicilio.

En este grupo la extubation y paso directo a NIPPV/BIPAP es recomendada si la CVF < 50% de la predicha y en pacientes que usan NIPPV/BIPAP preoperatoriamente (13).

Problemas agudos relacionados con la enfermedad que pueden confundir durante la anestesia y la recuperación

herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico

y una manifestación de la enfermedad/diagnóstico diferencial:

La rabdomiolisis causada por ejercicio en clima húmedo y cálido se asocia ocasionalmente con la mutación RYR1 (19).

Anestesia ambulatoria

Factible en pacientes con enfermedad estable y sin compromiso respiratorio. La monitorización prolongada de signos de HM no se recomienda si no se ha usado anestésicos desencadenantes.

Anestesia obstétrica

Se ha comunicado empeoramiento de la debilidad durante o tras la gestación en miopatías congénitas (20).

**Nota del traductor: Para estos términos se ha empleado las sugerencias en: Navarro FA. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. 2ªed. McGraw-Hill, Interamericana. Madrid. 2005.*

Referencias bibliográficas y enlaces de internet

1. Jungbluth H, Beggs A, Bonnemann C et al : 111th ENMC International workshop on Multi-minicore Disease, 2nd International MmD Workshop, 9–11 November 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:754–766
2. Jungbluth H, Muntoni F, Ferreiro A et al. Core Myopathy consortium : 150th ENMC International Workshop: core Myopathies, 9–11th March 2007, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 989–996
3. Ferreiro A, Estournet B, Chateau D et al. Multi-minicore disease – searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000;48:745–757
4. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSM1). *Neuromuscul Disord* 2002;12:631–638
5. Cullup T, Lamont PJ, Cirak S, et al. Mutations in MYH7 cause Multi-minicore (MmD) with variable cardiac involvement. *Neuromuscul Disord* 2012;12:1096–104
6. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. Core myopathies. *Semin in Ped Neurol* 2011;18:239–249
7. Jungbluth H, Davis MR, Müller C et al. Magnetic resonance imaging of muscle in congenital myopathies associated with RYR1 mutations. *Neuromuscul Disord* 2004;14:785–790
8. Fili L, Winklhofer S, Andreisek G, Del Grande F. Imaging of myopathies. *Radiol Clin North Am* 2017;55:1055–1070
9. Naguib A, McKee C, Phillips A, Tobias JD. Dexmedetomidine as the primary anesthetic agent during cardiac surgery in an infant with a family history of malignant hyperthermia. *Saudi J Anaesth* 2011;5:426–429
10. Sethuraman M, Neema PK, Rathod RC. Combined monitored anesthesia care and femoral nerve block for muscle biopsy in children with myopathies. *Paediatr Anaesth* 2008;18:691
11. Saito O, Yamamoto T, Mizuno Y. Epidural anesthetic management using ropivacaine in a parturient with multi-minicore disease and susceptibility to malignant hyperthermia. *J Anesth* 2007;21:113
12. Rimmer KP, Whitelaw WA. The respiratory muscles in multicore myopathy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:227-231
13. Jungbluth H. Multi-minicore disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:31–45
14. Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO et al. American College of Chest Physicians Consensus Statement on respiratory and related management of patients with duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007;132:1997–1986
15. Payo J, Perez-grueso FS, Fernandez-Baillo N, Garcia A. Severe restrictive lung disease and vertebral surgery in a pediatric population. *Eur Spine J* 2009;18:1905–1910
16. Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Schumann R, Carr DB. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3,CD006883
17. Münster T, Schmitt HJ. Mivacurium in multicore disease. *Anesth Int Care* 2006;34:401
18. www.emhg.org. Recommendations. February 27, 2018: Perioperative management of MH suspected or susceptible patients. February 27, 2018: Preparation of anaesthetic workstations for MH suspected or susceptible patients. December 30, 2017. Management of a malignant hyperthermia crisis.

19. Sambuughin N, Capacchione J, Blokhin A et al. The ryanodine receptor type 1 gene variants in African American men with exertional rhabdomyolysis and malignant hyperthermia susceptibility. *Clin Genet* 2009;76:564–568
20. Rudnik-Schöneborn S, Glauner B, Röhrig D et al. Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol* 1997;54: 888–894.

Fecha de la última modificación: Junio 2019

Estas guías han sido preparadas por:

Autor(es)

Luc Heytens, anestesiólogo, University-hospital Antwerp, Belgium
Luc.Heytens@ua.ac.be

Declaración. Los autores no tienen conflictos económicos o competitivos que declarar.
Esta recomendación no ha recibido remuneración.

Revisor 1

Heinz Jungbluth, pediatra, St Thomas' Hospital, London, UK
Heinz.Jungbluth@gstt.nhs.uk

Revisor 2

Hubert J. Schmitt, anestesiólogo, University-hospital Erlangen, Germany
Hubert.schmitt@kfa.imed.uni-erlangen.de

Revisión editorial 2019

Tino Münster, Departamento de anestesia y cuidados intensivos, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Alemania.
Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

Declaración. Los revisores no tienen intereses económicos o competitivos que declarar.

Traducción.

Carlos L. Errando. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.
Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.
erando013@gmail.com