

# Enfermedades Neuromusculares en Niños

[Dra. Karin Kleinsteuber S.](#), [Dra. Claudia Castiglio](#)

[Unidad de Neurología Infantil](#)

*Clínica Las Condes*

## Introducción

El enorme progreso que ha experimentado la medicina y las ciencias biológicas con el desarrollo de la genética y las técnicas de biología molecular ha, sin duda, contribuido de manera substancial al avance que hemos observado en el campo de la neuropediatría, donde este aporte ha sido extenso y significativo en todos los ámbitos de esta especialidad permitiendo acercarnos a la etiología y comprensión a nivel molecular de un gran número de patologías que anteriormente permanecían agrupadas como síndromes sin lograrse precisar su fisiopatología y por ende una aproximación terapéutica más certera. Esto ha facilitado la puesta en marcha y desarrollo de tratamientos y nuevos fármacos para muchas enfermedades y ha significado un impulso para el desarrollo de constantes y numerosos trabajos de investigación básica y clínica que buscan encontrar respuestas terapéuticas más oportunas.

En particular en el campo de la patología neuromuscular este avance ha significado desentrañar en gran medida la estructura molecular de la fibra muscular y nervio periférico y un, cada vez, mayor número de proteínas, canales iónicos y moléculas que interactúan entre sí y determinan frente alguna falla de éstas la aparición de un número creciente de enfermedades del músculo, unión neuromuscular y nervio periférico(1).

## Definición

Las enfermedades neuromusculares constituyen un amplio grupo de enfermedades que afectan cualquiera de los componentes de la unidad motora, incluyendo: el cuerpo de la motoneurona del asta anterior de la médula espinal, su axón (nervio periférico) todas las fibras musculares inervadas por esta motoneurona.

Tradicionalmente se han distinguido dentro de este grupo los trastornos del músculo o miopatías, y los trastornos que afectan el nervio periférico o neuropatías.

Si bien en estos trastornos el compromiso es primario y/o esencialmente del músculo o nervio, existen algunas condiciones que comprometen otros órganos y tejidos (corazón, sistema nervioso central, etc.), dentro de las cuales están enfermedades como: la distrofia miotónica de Steinert, las enfermedades mitocondriales, las distrofias musculares congénitas con compromiso de sistema nervioso central y también, la clásica distrofia muscular de Duchenne.

## Frecuencia de estas enfermedades

Las enfermedades neuromusculares afectan a individuos de todas las razas, con mayor incidencia en algunas poblaciones debido a que la alta consanguinidad presente en algunas comunidades aumenta la frecuencia de cuadros autosómicos recesivos.

Las estadísticas sobre incidencia de estas enfermedades varían en diferentes series, sin embargo para los cuadros más frecuentes hay cifras estimadas de: 1:3500 recién nacidos vivos hombres en distrofia muscular de Duchenne (DMD) y de 1: 6000 nacidos vivos en atrofas musculares espinales (AME).

### Clasificación

Las enfermedades neuromusculares pueden clasificarse de acuerdo a: (Tabla 1)(2).

Componente de la unidad motora primariamente comprometido, por ejemplo:  
Enfermedades de la motoneurona, enfermedades del nervio periférico,  
enfermedades de la unión neuromuscular y enfermedades del músculo.

Etiología: hereditarias y adquiridas.

Curso evolutivo: agudas y crónicas. Dentro de este amplio grupo de trastornos nos referiremos sólo a algunas de las enfermedades neuromusculares, las más frecuentes y/o discapacitantes.

<b>TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES (AVARIA, 2002)</b>		
MOTONEURONA Enfermedades de la motoneurona	hereditarias	atrofas musculares espinales (AME)
	adquiridas	virales: poliomeilitis  degenerativas:ELA
NERVIO PERIFÉRICO Neuropatías	hereditarias	Chacrot Marie Tooth  Asociadas a trastornos neurodegenerativos hereditarios (Ej: leucodistrofias)
	adquiridas	inflamatorias (S Guillain Barré, PCDI)  infecciosas  tóxicas  metabólicas (Diabetes)
UNION NEUROMUSCULAR Enfermedades de la unión neuromuscular	hereditarias	Síndromes Miasténicos congénicos
	adquiridas	Miastenia Grave
MUSCULO Miopatías	hereditarias	distrofias musculares

	miopatías congénitas
	metabólicas: glicogenosis, mitocondriales
	canalopatías
adquiridas	inflamatorias
	tóxicas
	endocrinas

### Atrofas musculares espinales (AME)(3)

Son un grupo de enfermedades hereditarias (autosómicas recesivas) caracterizadas por degeneración de las neuronas motoras del asta anterior y de los núcleos motores bulbares. El gen alterado ubicado en el cromosoma 15 locus 15q1 1.2-13.3 ha sido llamado "*gen de la supervivencia de las motoneuronas*" (SMN gene) y relacionado al proceso de "*muerte celular programada*" o apoptosis(4).

Se manifiestan clínicamente por: debilidad, hipotonía, arreflexia, fasciculaciones de la lengua, trastornos respiratorios, contracturas y escoliosis, en algunas de sus formas. El desarrollo intelectual es normal con un muy buen desarrollo psicosocial, de lenguaje y otras funciones superiores, en todas las formas de la enfermedad. Se clasifican según edad de presentación y severidad en tres formas (Tabla 2)(5).

<b>TABLA 2: CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS ATROFIAS ESPINALES (AME) (MUNSAT, 1991)</b>			
TIPO	INICIO	CURSO	FALLECIMIENTO
1 (severo)	RN - 6 meses	no se sientan	<2 años
2 (intermedio)	<18meses	no se paran	>2 años
3 (leve)	>18meses	se paran solos	adulto

AME tipo 1 (Werdnig-Hoffmann): Se inicia in útero o dentro de los primeros 6 meses de vida. Se presenta con disminución de la movilidad, debilidad, cefaloparesia, postura en rana, compromiso bulbar (fasciculaciones de la lengua), compromiso intercostal y diafragmático. Características claves son la arreflexia y la "indemnidad facial" y cardiaca. Otros elementos ocasionalmente presentes son el poliminimioclonus (temblor distal de los dedos de las manos); las contracturas, en general son leves y tardías. El fallecimiento ocurre habitualmente dentro de los primeros 2 años de vida por insuficiencia respiratoria.

AME tipo 2, intermedia: Se presentan con disminución de la movilidad después de los 6 meses de vida. Son niños que logran sentarse solos pero no descargar peso. Tienen igualmente debilidad muscular, hiporreflexia y poli minimioclonus. El compromiso bulbar suele ser menos prominente. Tienen un curso estático o lentamente progresivo, con sobrevida hasta la adolescencia o adultez dependiendo de la función respiratoria. Escoliosis y contracturas aparecen más frecuentemente que en la AME tipo 1.

AME tipo 3 (Kugelberg-Welander): Son niños que tienen desarrollo normal los primeros 18 meses de vida. Logran sentarse y caminar. A fines de la primera década o después, inician marcha bamboleante, y dificultades para subir escaleras. La debilidad es

prominente en cintura pelviana. Los reflejos osteotendíneos pueden estar disminuidos o normales. Tiene un curso estacionario o lentamente progresivo con deterioro 8 a 10 años del inicio, por crecimiento, inmovilización o aumento de peso.

### Diagnóstico de las AME

El diagnóstico se establece sobre la base de: la clínica, electromiografía que muestra actividad de denervación (fibrilaciones, fasciculaciones, y potenciales gigantes) y el estudio genético molecular que ha reemplazado a la biopsia muscular en el diagnóstico de certeza de estos cuadros, aunque no permite diferenciar entre los distintos tipos de AME.

### Tratamiento de las AME

El tratamiento debe ser dirigido a las distintas formas de la enfermedad, con algunas consideraciones generales como:

1. Manejo de secreciones respiratorias (esencial en formas severas).
2. Manejo profiláctico y terapéutico de las infecciones respiratorias (antibioticoterapia profiláctica en formas severas).
3. Prevención de contracturas y deformidades: sedestación óptima en silla adaptada, y órtesis livianas, instrumentación de columna.
4. Promoción de la deambulación: órtesis largas con soporte glúteo.
5. Kinesiterapia motora y respiratoria destinada a preservar fuerza muscular y función ventilatoria.
6. Asistencia ventilatoria aun de indicación controversial(6).
7. Consejo genético a la familia (enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, probabilidad de un hijo afectado en cada embarazo de 25%).

## Neuropatías

Corresponde al grupo de trastornos del nervio periférico, que se manifiestan clínicamente por compromiso motor y sensitivo, hipo o arreflexia y atrofia muscular de predominio distal. Comprende desde el punto de vista etiopatogénico tres grupos: las polineuropatías hereditarias, las adquiridas (básicamente la polineuropatía crónica desmielinizante inflamatoria o PCDI) y aquellas asociadas a trastornos neurodegenerativos (leucodistrofias, ataxia talangiectasia, cte.).

El diagnóstico se basa en la clínica, y la electrofisiología (estudios de conducción nerviosa y electromiografía). Biopsia de nervio y/o estudios genéticos moleculares tienen indicación según la etiología sospechada.

En algunos casos debe realizarse estudio de conducción nerviosa tanto en el paciente como en su familia a fin de identificar otros familiares afectados, pues en un número significativo de casos éstos pueden ser asintomáticos. El diagnóstico diferencial de las formas hereditarias debe hacerse siempre con las adquiridas (Polineuropatías Crónicas Desmielinizantes Inflamatorias o PCDI) dado que estas últimas tienen un tratamiento específico de eficacia claramente demostrada(1).

### Neuropatías hereditarias

Se han agrupado bajo distintas denominaciones: NHSM o neuropatías hereditarias

sensitivo-motoras, o nuevamente en la actualidad como CMT o Charcot Marie Tooth en sus diferentes formas. La clasificación actual se basa esencialmente en la genética de estas enfermedades que ha sido conocida en los últimos años.

Charcot- Marie- Tooth tipo 1 (autosómica dominante) es la forma más frecuente de las neuropatías hereditarias, se inicia dentro de la primera década de la vida con trastorno de la marcha, caídas, debilidad distal, compromiso de sensibilidad vibratoria que antecede habitualmente en los niños al compromiso clínico de las otras modalidades sensitivas (hipoestesia distal), pie cavo, contracturas distales principalmente a nivel aquiliano. El curso puede ser estacionario o lentamente progresivo.

### **Neuropatías adquiridas**

Son las debidas a causas variadas: inflamatorias (ej: Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria, que pueden ser de instalación aguda o Guillain Barré o bien, crónica o PCDI), inmunológicas (ej: Lupus, Periarteritis nodosa); tóxicas (por tóxicos variados como el arsénico, plomo, talio, y una serie de otros agentes, algunos de uso farmacológico) y metabólicas (Diabetes).

### **Tratamiento de las neuropatías**

Medidas generales (comunes a todas las neuropatías):

Mantenimiento de peso adecuado, evitando sobrepeso.

Kinesiterapia destinada a fortalecer musculatura proximal y prevenir contracturas.

Manejo del pie equino con uso de zapatos adecuado, órtesis tibioperoneas o cirugías correctivas (tenotomía de Aquiles, artrodesis).

Medidas específicas (según la causa):

Consejo genético en las Neuropatías hereditarias.

Inmunoglobulina hiperinmune y plasmaféresis en la Polineuropatía Aguda Desmielinizante Inflamatoria o Guillain Barré.

Corticoesteroides, Inmunoglobulina hiperinmune y plasmaféresis en la Polineuropatía Crónica Desmielinizante Inflamatoria o PCDI.

Tratamiento del cuadro de base en las neuropatías asociadas a trastornos inmunológicos y metabólicos.

Suspender exposición al tóxico en las neuropatías de ese origen.

### **Distrofias musculares**

Las distrofias musculares son enfermedades genéticamente determinadas caracterizadas por debilidad muscular progresiva debido a degeneración muscular en grado variable. Constituyen un grupo heterogéneo de trastornos causados por alteraciones en diferentes genes. Su identificación y la de sus productos génicos ha permitido categorizar esta entidad y hacer más preciso el diagnóstico. Una clasificación reciente de las distrofias musculares se basa en la herencia, alteración génica y proteína muscular o relacionada al músculo afectado (Tabla 3).

**TABLA 3: CLASIFICACIÓN ABREVIADA DE LAS DISTROFIAS MUSCULARES (14)**

Tipo de distrofia muscular	Símbolo	Herencia	Locus	Producto génico
<b>A. Distrofinopatías:</b>				
Distrofia de Duchenne/Becker	DMD/BMD	XR	Xp21	Distrofina
<b>B. No distrofinopáticas:</b>				
Distrofia de Emery-Dreifuss	EMD	XR	Xq28	Emergina
	EMD-AD	AD	1q11-q23	Lamina A/C
Distrofia de cinturas (LGMD)	LGMD1	AD	Diferentes locus	Diferentes
Formas dominantes	(1A a 1C)			proteínas afectadas
Formas recesivas	LGMD2	AR	Diferentes locus	Diferentes
	(2A a 2H)			proteínas afectadas
<b>Distrofia muscular congénita (DMC)</b>				
DMC tipo Fukuyama	FCMD	AR	9q31	Fukutina
DMC Merosina deficiente	MDC1A	AR	6q22	Merosina
	(=LAMA2)			
Otras formas de DMC: distrofia de Ullrich,			Diferentes locus	Diferentes
Síndrome músculo -ojo- cerebro				proteínas identificadas
Síndrome de espina rígida				
<b>Otras distrofias no distrofinopáticas</b>				
Distrofia muscular distal (4 tipos distintos)			Diferentes locus	Diferentes proteínas identificadas
Distrofia facioescapulohumeral	FSHD	AD	4q35	?
Distrofia oculofaríngea	OPMD	AD	14q11	?

Distrofia muscular con epidermolisis bulosa	AD	8q24	Plectina
Distrofia miotónica de Steinert	AD	19q13	Miotonina Proteinkinasa

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XR: ligada al X recesiva.

Pueden dividirse en dos grandes grupos: distrofinopatías (está alterada la proteína muscular distrofina) y distrofias musculares no distrofinopáticas (están alteradas otras proteínas musculares diferentes a la distrofina)(7).

### Distrofinopatías

Las distrofinopatías son trastornos causados por una anomalía en el gen que codifica la proteína muscular distrofina. Son de herencia ligada al cromosoma X en forma recesiva. Esta entidad incluye en la actualidad no sólo los cuadros clásicos de distrofia muscular de Duchenne y de Becker, sino también otros fenotipos más leves o outliers.

#### Distrofia muscular de Duchenne(8):

Constituye la enfermedad neuromuscular más frecuente en niños. Los primeros síntomas se advierten tempranamente (antes de los 3 años): retraso en adquisición de la marcha en 50% de los casos, dificultad para caminar, correr, y subir escalas. Llama la atención las caídas frecuentes y la dificultad para incorporarse del suelo, para lo cual el niño debe utilizar la maniobra de Gowers (se levanta apoyando las manos sobre los muslos como si trepara sobre sí mismo). Se observa debilidad en la cintura pelviana y posteriormente en la cintura escapular y músculos distales de las extremidades. Existe hipotonía e hiporreflexia osteotendínea, en que los reflejos patelares están abolidos manteniéndose normales los aquilianos hasta muy avanzada la enfermedad. Hay tendencia a caminar con bamboleo de caderas, aumento de base de sustentación e hiperlordosis lumbar ("marcha anadina") y ocasionalmente en punta de pies. Se evidencia también pseudohipertrofia de las pantorrillas y con frecuencia del vasto lateral del cuádriceps, glúteos y deltoides. El curso es siempre de un deterioro progresivo de la fuerza muscular y pérdida de la marcha antes de los 13 años. Este deterioro puede adelantarse a consecuencia de enfermedades intercurrentes o intervenciones quirúrgicas que determinen inmovilización o reposo prolongado. Las contracturas y escoliosis representan las principales complicaciones. La mayoría de los pacientes fallece hacia los 20 años a causa de insuficiencia respiratoria o infecciones pulmonares.

En muchos pacientes hay *compromiso cardíaco*, manifestado principalmente por alteraciones del electrocardiograma y *compromiso de músculo liso* que se manifiesta por trastornos gastrointestinales como dilatación gástrica aguda y retardo en el vaciamiento gástrico.

El diagnóstico generalmente se retrasa hasta los 4 a 5 años pues es frecuente que las dificultades del niño se adscriban a una falta de desarrollo maduracional, ya que estos pacientes tienen valores de coeficiente intelectual menores que el promedio de la población general y en cerca de un tercio se evidencia un retardo mental leve no progresivo. El diagnóstico se establece sobre la base de las características clínicas, enzimas musculares (creatinkinasa) elevadas sobre 100 veces el valor normal; biopsia muscular compatible con ausencia de distrofina determinada mediante inmunotinciones. Para el consejo genético uno de los problemas es determinar el riesgo de recurrencia de la enfermedad en otros niños para lo cual es necesario definir si la madre o hermanas son portadoras del gen anormal esto puede ser difícil dado que la distrofia muscular de Duchenne es una de las enfermedades genéticas con más alto grado de mutación: cerca de un 30% de los casos corresponde a mutaciones nuevas y que la genética molecular permite identificar una delección en sólo alrededor de 60% de los casos.

## Tratamiento:

El tratamiento tiene por objetivo mejorar la calidad de vida, prevenir complicaciones y mantener la deambulaci3n aut3noma el mayor tiempo posible. Se basa principalmente en:

1. Mantener escolaridad.
2. Mantener peso adecuado, evitando sobrepeso.
3. Mantener vida activa, enfatizando posturas adecuadas y prevenci3n de contracturas.
4. Evitar reposo prolongado.
5. Terapia f3sica destinada a prevenir contracturas y deformidades.
6. Uso precoz de 3rtesis tibio-peroneas de uso nocturno para prevenir el equinovaro del pie, y posteriormente 3rtesis isquio-pie para mantener la marcha.
7. Tratamiento quir3rgico de las contracturas mediante tenotom3as con movilizaci3n precoz, evitando la p3rdida de la fuerza que provoca el reposo, y la correcci3n quir3rgica de las deformidades espinales.
8. Los corticoesteroides son hasta el momento el 3nico tratamiento que modificar3a la evoluci3n natural de la enfermedad aumentando el tiempo de marcha aut3noma dos a3os en promedio(9).
9. Junto a todas las medidas anteriores se est3n utilizando en forma creciente sistemas de ventilaci3n asistida nocturna o permanente en pacientes con hipoventilaci3n sintom3tica (10).

## Distrofias musculares no distrofinop3ticas

### Distrofias musculares de cinturas:

Constituye un grupo heterog3neo de trastornos caracterizados por debilidad que compromete segmentos proximales de las extremidades superiores e inferiores y m3sculos de la cintura escapular y pelviana, de curso y severidad variable, herencia habitualmente autos3mica recesiva e histopatolog3a concordante con compromiso muscular de tipo distr3fico generalmente menos acentuado que en la distrofia muscular de Duchenne. Son distintas desde el punto de vista gen3tico, y se asocian a defectos de las diferentes prote3nas asociadas a la distrofina.

### Distrofias musculares cong3nitas:

Tambi3n es un grupo variado de enfermedades caracterizadas por hipoton3a, debilidad muscular y contracturas presentes desde el nacimiento o desarrolladas dentro del primer a3o de vida, asociadas a cambios distr3ficos en la biopsia muscular. La creatinquinasa puede ser normal o variablemente elevada y la electromiograf3a es miop3tica. Hay cl3sicas habitualmente no asociadas a compromiso intelectual, y otras asociadas a alteraciones oculares (alteraciones corneales, cataratas, displasias retinianas, etc.) y malformaciones estructurales del sistema nervioso central. Se ha demostrado en algunas formas de estos cuadros d3ficit de una prote3na constituyente de la laminina de la matriz extracelular asociada a la membrana de la fibra muscular: la merosina(11).



### Distrofia miotónica de Steinert:

Es la más frecuente de las distrofias musculares (prevalencia estimada de 2,4 a 5,5:100.000 habitantes). Constituye un trastorno multisistémico hereditario (autosómico dominante) y su gen ha sido mapeado en el cromosoma 19813.

La distrofia miotónica de Steinert se caracteriza por miotonía (dificultad o retardo en la relajación del músculo luego de su contracción), y debilidad muscular generalizada muy predominantemente facial. La miotonía puede evidenciarse tras una contracción vigorosa como apretar fuertemente el puño, o luego de percutir la masa muscular de la eminencia tenar, de los músculos del antebrazo o la lengua. El compromiso muscular es inicialmente distal. Se asocia a compromiso del músculo liso, del sistema nervioso central y endocrino, ojo, hueso, piel, aparato respiratorio, sistema inmune y hematopoyético. Estos niños tienen con frecuencia dificultades de aprendizaje y atención, trastornos del lenguaje, y encopresis. En el adulto además de los síntomas musculares se advierten otros signos como calvicie, cataratas, trastornos de la conducción cardíaca, hipogonadismo y bajo coeficiente intelectual. En el estudio diagnóstico destaca el hallazgo de descargas miotónicas de alta frecuencia en la electromiografía (no siempre detectables en el niño pequeño) y la expansión anormal de un triplete inestable CTG en el estudio genético molecular y que va aumentando en cada generación en una familia afectada.

### Distrofia miotónica congénita:

Constituye una entidad distinta, prácticamente siempre transmitida por la madre. Dos tercios de las madres afectadas tienen síntomas mínimos o ausentes al momento del parto y generalmente no han sido diagnosticadas. Se manifiesta clínicamente por hipotonía global, insuficiencia respiratoria, trastorno de alimentación e hiporreflexia. Los recién nacidos más graves pueden requerir ventilación mecánica. Existe compromiso facial característico con boca abierta en v invertida y diplejia facial. La gran mayoría tiene retardo mental moderado a severo.

La hipotonía, debilidad y compromiso respiratorio mejoran con el desarrollo pero sin una recuperación completa. La miotonía se hace manifiesta después de los 6 años. El diagnóstico se establece sobre la base de la clínica, examen clínico y electrofisiológico de la madre, y al estudio genético molecular(12).

### Miopatías congénitas

Es un grupo de enfermedades neuromusculares de origen aún no establecido, frecuentemente hereditarias y genéticamente heterogéneas, y reconocidas gracias a la aplicación de técnicas enzimohistoquímicas y microscopia electrónica, conociéndose en la actualidad más de 50 de estos trastornos. Se presentan en la infancia con hipotonía y debilidad muscular. Se diferencian de las distrofias musculares en que son en general no progresivas, y no asociadas a cambios degenerativos en el músculo, sino a alteraciones morfológicas estructurales de la fibra muscular. No obstante su inicio generalmente precoz y curso no progresivo existen formas de inicio tardío y otras de curso rápidamente fatal.

Otros elementos clínicos que pueden acompañar los distintos tipos de miopatías congénitas son: dificultad en la succión, llanto débil, complicaciones respiratorias, debilidad de músculos faciales con diplejia facial, compromiso de musculatura extraocular, ptosis palpebral, dismorfias, aspecto marfanoide, paladar ojival, deformidades esqueléticas, contracturas, luxación congénita de cadera, compromiso cardíaco, síndrome de espina rígida e hipertermia maligna.

Sumado a la debilidad e hipotonía los reflejos osteotendíneos están disminuidos o ausentes, la creatinquinasa (CK) es normal o levemente aumentada y la electromiografía muestra un patrón miopático inespecífico. La biopsia muscular es esencial para el diagnóstico y debe ser efectuada con técnicas histoquímicas y completada idealmente con microscopia electrónica.

El pronóstico es en general benigno una vez que superan la etapa precoz que puede

estar muy interferida por las dificultades respiratorias y el trastorno de alimentación (13).

## Bibliografía

1. Goebel HH. *Advances in Understanding Hereditary Neuromuscular Diseases*. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9 (2): 100-59.
2. Avaria MA, Kleinstauber K, Castiglioni C. *Enfermedades Neuromusculares en el recién nacido en Menéndez P, Hernández M., Pinto F Neurología Perinatal, Editorial Medigraphia 2002, Capítulo 21, páginas 274-305.*
3. Dubowitz V. *Disorders of the lower motor neurotic. The Spinal Muscular Atrophies*. En: *Muscle Disorders in Childhood*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995; 325-69
4. Gendron N, Mackenzie A. *Spinal muscular atrophy: molecular pathophysiology*. *Curr Opin Neural*. 1999; 12: 137-42.
5. Munsat T; Davies K. *Meeting report: International SMA Consortium meeting*. *Neuromusc. Disord.* /992; 2: 423-28.
6. Bach JR, Niranjana V, Weaver B. *Spinal Muscular Atrophy Type 1: A Noninvasive Respiratory Management Approach* *Chest*. 2000; 117. 1100-105
7. Nishino /, Ozawa E. *Muscular dystrophies*. *Current Opinion in Neurology* 2002, 15: 539-44.
8. Miller RG, Hoffman EP. *Molecular diagnosis and modern management of Duchenne muscular dystrophy*. *Neurol Clin* 1994; 12(4), 699-725.
9. Merlini L, Cicognani A, Malaspina E, Gennari M, Gnudi S, Talim B, Franzoni E. *Early prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy*. *Muscle Nerve*. 2003 Feb;; 27(2): 222-7.
10. MacDuff A, Grant IS. *Critical care management of neuromuscular disease, including long-term ventilation*. *Carr Opin Crit Care*. 2003 Apr; 9 (2): /06-12.
11. Mendell J. *Congenital muscular dystrophy. Searching for a definition after 98 years*. *Neural* 2001; 56: 993-4.
12. Engel AG, Banker BQ (eds). *Myology: Basic and Clinical*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1986.
13. Dubowitz V. *Congenital Myopathies*. En Dubowitz V (ed.) *Muscle Disorders in Childhood*. Saunders WB 1994; 3: 134-76.
14. *Appendix. Neuromuscular disorders: gene location*. *Neuromuscular Disorders* 2002;