

Mesa Redonda. Neurología infantil: “De lo simple a lo complejo”

Diagnóstico precoz de enfermedades neuromusculares potencialmente tratables: orientación clínica

R. CANCHO CANDELA

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

INTRODUCCIÓN

El término “enfermedades neuromusculares” engloba un grupo heterogéneo de patologías originadas por problemas primarios en la segunda motoneurona, raíces y nervios periféricos, unión neuromuscular y músculo. Los síntomas varían de forma notable entre las diversas entidades, pero la debilidad y la hipotonía suelen ser rasgos prominentes. Gran parte de estas entidades son de origen genético y su diagnóstico específico puede ser de elevada complejidad. Este diagnóstico constituye en ocasiones una auténtica “odisea diagnóstica”, dado lo prolongado en el tiempo y la multiplicidad de estudios que conlleva la filiación de muchos de estos problemas⁽¹⁾. El diagnóstico específico aporta asesoramiento genético y evitación de nuevos casos, posibles mejoras pronósticas propiciadas por manejo rehabilitador precoz, menores costes y menores daños por iatrogenia derivada de la reducción de estudios invasivos y tratamientos a prueba, además de las mejoras psicológicas derivadas del final de la “odisea diagnóstica”

La mayoría de las enfermedades neuromusculares carecen de tratamientos eficaces o curativos, siendo el manejo prioritario el de soporte, sintomático y paliativo. Sin embargo, la última década ha asistido a un importante cambio terapéutico, con la aparición de algunos tratamientos que han modificado la historia natural de algunas de estas enfermedades. No es objeto de esta revisión el estudio de dichos

tratamientos, pero deben mencionarse en particular los casos del ataluren y la distrofia muscular de Duchenne, nusinersen y la terapia de reemplazo génica, para la atrofia muscular espinal, la enfermedad de Pompe y la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa, sin olvidar el manejo dietético-nutricional precoz y anticipado de los defectos de beta-oxidación con miopatía.

Es relevante el concepto de historia natural en estas patologías para poder entender el impacto de las diversas intervenciones. La evolución del proceso patológico y el curso de síntomas y problemas que acontecen al paciente deben objetivarse con exploraciones que permitan conocer el curso evolutivo de la enfermedad. De este modo, es posible hoy en día en diversas patologías poder predecir el comportamiento de parámetros clínicamente relevantes como por ejemplo la capacidad de deambulación en la distrofia muscular de Duchenne, según el genotipo específico⁽²⁾. Este conocimiento específico es el que permite comparar el efecto de fármacos e intervenciones diversas sobre una enfermedad en la que se producen pérdidas funcionales de manera lenta e insidiosa. Esta consideración conlleva la constatación respecto a que en este perfil de enfermedades, lentamente progresivas, pero inexorables, la mera estabilización podría considerarse un éxito terapéutico. El diagnóstico precoz puede conllevar tratamiento precoz, y mejora pronóstica, por lo que puede ser clave el reconocimiento temprano de algunas patologías neuromusculares potencialmente tratables.

Correspondencia: Ramón Cancho Candela. Secretaría Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. C/Dulzaina 2. 47014 Valladolid.
Correo electrónico: rcanhoc@saludcastillayleon.es

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA SEGÚN SIGNOS CLÍNICOS EN LA HIPOTONÍA CONGÉNITA O DE INICIO PRECOZ.

Hipotonía con debilidad	Hipotonía sin debilidad
Distribución axial y segmentaria (Mayoría de causas periféricas: músculo, nervio, raíz)	Distribución más axial que segmentaria (Mayoría de causas centrales cerebrales o difusas genéticas)
Facies miopática posible	Facies normal o "sindrómica"
Debilidad	Fuerza normal
Hipo o arreflexia	Hiper o normorreflexia
Posibles alteraciones tróficas musculares	Músculos normales
No signos cerebrales usuales	Signos de disfunción cerebral: retraso en desarrollo, convulsiones, coma...
Hipoventilación, debilidad respiratoria	Alteraciones ventilatorias poco usuales
Alteraciones en succión y deglución	Más alteraciones en deglución que en succión
Artrogriposis, moldeamiento	No signos de hipoquinesia fetal

FENOTIPOS CLÍNICOS DE SOSPECHA DE ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR

Gran parte de la patología neuromuscular es de aparición insidiosa, a pesar de su gravedad y severidad. Es frecuente un cierto retraso diagnóstico, entendiéndose como tal un decalaje temporal significativo entre síntomas clínicamente reconocibles y diagnóstico. Se repasarán brevemente algunos signos y síntomas orientativos de enfermedad neuromuscular:

Hipotonía

La hipotonía puede definirse como la disminución de la resistencia muscular al movimiento pasivo de las articulaciones. Se trata de un concepto amplio, y de elevada heterogeneidad. Se trata de un síntoma que puede orientar fuertemente a enfermedad neuromuscular. Existe una deriva en la actualidad a un mal uso del término en pacientes que pudieron mostrar dicho síntoma en infancia temprana, pero que en edades posteriores o no muestran dicho síntoma o son más evidentes otros signos neurológicos como debilidad o ataxia. Este abuso se ha extendido en particular en ámbitos "paramédicos"; por ejemplo es usual hoy en día que problemáticas específicas como la disfagia, o la disartria se engloben como "hipotonía orofacial".

La exploración clínica del paciente hipotónico suele ser muy orientadora en cuanto a origen del problema (Tabla I). En la hipotonía axial (mal control cefálico, sedestación inestable,...) con normalidad segmentaria, es más probable trastorno central, secuelear a daño cerebral; si es generalizada,

(axial y segmentaria), es más probable un origen periférico (neuromuscular) o "difuso" (genético, metabólico,...). La mayoría de neonatos y lactantes con hipotonía muestran como patología de base cromosomopatías y problemas cerebrales, con un porcentaje reducido de enfermedad neuromuscular periférica⁽³⁾.

Retraso motriz grueso

En muchos pacientes afectos de enfermedad neuromuscular, la sintomatología empieza a ser evidente en fases posteriores a periodo neonatal y de una forma larvada. Es frecuente que la primera preocupación de padres o pediatra de Atención Primaria en relación a los primeros síntomas de una enfermedad neuromuscular sea la de un cierto retraso en la consecución de hitos de motricidad gruesa. A este respecto es interesante revisar algunos datos e ideas sobre el desarrollo motriz grueso.

Los condicionantes principales del desarrollo motor grueso son mal conocidos. Las edades de consecución de hitos funcionales son una mezcla de genotipos diversos, con influencias ambientales, y patológicas, de origen también genético y ambiental. No existe una edad "ideal" para andar de forma autónoma (ni para sentarse sin apoyo, mantenerse de pie solo, etc.); sin embargo, existe una probabilidad de patología mayor cuanto más desviada (retrasada) respecto promedio poblacional está una edad de consecución de una capacidad funcional⁽⁴⁾. Existe cierta controversia específicamente entre el gateo y el desarrollo motriz. Parece existir asociación entre algunos patrones de gateo (reptación, deslizamiento, etc.) y retraso en consecución de hitos funcionales

motrices⁽⁵⁻⁷⁾; sin embargo, a menudo se hace una interpretación causa-efecto que es probablemente errónea (“el gateo patológico produce retardo motor”), cuando lo que existe es que un gateo no usual está asociado (pero no produce) a retardo motor grueso. En este sentido, los pacientes con patología neuromuscular en muchos casos presentan patrones retrasados de motricidad gruesa. En los pacientes que muestren esta orientación, debe implementarse la búsqueda de signos clínicos de enfermedad neuromuscular, sobre todo si el retraso motor grueso está en contexto de desarrollo adaptativo/comunicativo normal.

Debilidad de cinturas

Uno de los síntomas principales de diversas enfermedades neuromusculares es la debilidad proximal, que condiciona falta de fuerza en la raíz de las extremidades (cintura escapular para extremidades superiores, cintura pélvica para inferiores). Esta debilidad condiciona una serie de síntomas que en caso de levedad y curso lento pueden pasar inadvertidas inicialmente.

La debilidad de cintura escapular condiciona problemas para elevar el tronco contra gravedad. La maniobra más clásica que explora este síntoma es la maniobra de Gowers, en la que se observa como el paciente pasa de sentado a bipedestación sin apoyos exteriores. La dinámica de la maniobra varía según severidad de la debilidad, pero es muy sugerente la separación de ambas piernas, la evitación de flexión de rodillas, y el uso de los brazos para apoyarse en las propias rodillas⁽⁸⁾.

En relación con la debilidad pélvica es también interesante objetivar la capacidad para hacer “sentadillas”, con apoyo parcial, en la que el paciente pasa desde flexión de rodillas en cuclillas a bipedestación, de forma repetida. El número de sentadillas que es capaz de hacer un paciente nos puede dar una idea aproximada de la afectación y del curso. También en relación con dificultad para elevación contra gravedad pueden observarse problemas en muchos pacientes para subir escalones. Muchos pacientes con ataxia u otros trastornos de movimiento tienen dificultades con las escaleras, pero más para bajar que para subir; sin embargo, los pacientes con debilidad pélvica siempre bajan escalones mejor que suben. Asimismo la observación de la marcha, con el clásico patrón ansarino por debilidad glútea que produce basculación vertical de la pelvis es muy orientativo.

HiperCPKemia

La elevación de creatinfosfoquinasa (CPK) en sangre es un dato analítico muy sugerente de algunas patologías neuromusculares. Se estima que en caso de elevación de CPK en

paciente asintomático o paucisintomático, la probabilidad de patología neuromuscular es del 60-70%⁽⁹⁾. A este respecto, es importante recordar algunos datos respecto su evaluación. La elevación de CPK muscular se acompaña de elevación de otras enzimas, en particular de transaminasa glutámico oxalacética / aspartato aminotransferasa (GOT / AST) y de glutámico transaminasa pirúvica / alanina aminotransferasa (GPT / ALT). Esta elevación puede ser fuente de errores diagnósticos. Es habitual el estudio de GPT y GOT en cuadros inespecíficos de vómitos, fiebre, fallo de medro, etc, sin una orientación específica de sospecha de hepatopatía. Si se presentan elevadas, y no se ha solicitado estudio de CPK, en los casos de patología muscular con hiperCPKemia puede orientarse de forma errónea a estudios en relación con hígado. Siempre que haya elevación de GOT y GPT es recomendable evaluar signos de patología neuromuscular y medir CPK.

Existen variaciones fisiológicas en las cifras consideradas normales de CPK en relación con sexo, etnia, etc.⁽⁹⁾; cifras basales por encima de 400-500 U/L en pacientes de raza caucásica son bastante orientativos de la presencia de patología neuromuscular. Deben tenerse en cuenta situaciones iatrogénicas y fisiológicas que elevan CPK: ejercicio, cirugía, inyecciones intramusculares, síndromes hipóxico-isquémicos, etc. En cualquier caso, un valor normal no significa músculo normal, como es el caso en diversas miopatías congénitas. La Distrofia Muscular de Duchenne y Becker (DMD/DMB) es la causa más frecuente de hiperCPKemia marcada (por encima de 1.500-2.000 U/L) en varón paucisintomático

“Falsos” fenotipos neuromusculares

No es infrecuente que se indiquen como sospechosos de enfermedad neuromuscular “falsos fenotipos” que pueden confundirse; algunas breves observaciones al respecto:

- Astenia: puede ser difícil de distinguir el cansancio de la fatigabilidad. Esta última es una debilidad progresiva que aparece en el curso del ejercicio y es típica de algunas enfermedades neuromusculares (miastenia).
- Hiperlaxitud: también su presencia es problemática, ya que existen enfermedades neuromusculares en las que su presencia es característica; además, es habitual que muchos pacientes con laxitud marcada, con o sin enfermedad definida, también presenten bajo tono muscular y retraso motor grueso. Ejemplos clásicos son el síndrome de Down o la acondroplasia
- Escasa destreza, trastorno en el desarrollo de coordinación (TDC): el TDC está definido en DSMV⁽¹⁰⁾ según criterios diagnósticos. Puede ser difícil separar pacientes poco hábiles, mal coordinados, de pacientes con sospe-

cha de enfermedad neuromuscular. Es usual escuchar de niños de 2 a 6-7 años poco hábiles y con problemática “madurativa” que “no tienen fuerza en las manos”. Esta explicación simplista en niños con disgrafía, etc, debe conllevar una adecuada evaluación neurológica que pueda orientar o no hacia la presencia de patología específica, pero es inhabitual que la causa sea una enfermedad neuromuscular periférica

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES PRINCIPALES: DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA EN FASES PAUCISINTOMÁTICAS

Atrofia muscular espinal

Como es conocido, la atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad caracterizada por hipotonía y debilidad progresivas, pero con un espectro clínico variable según la edad de aparición de síntomas y la máxima capacidad funcional conseguidas. Se ha documentado que es habitual el retraso diagnóstico a pesar de aparecer signos clínicos característicos⁽¹⁾. Se revisan someramente los síntomas principales y más característicos de debut según forma clínica:

- AME 1: los neonatos y lactantes afectados presentan debilidad marcada, con hipotonía generalizada, axial y segmentaria, de predominio en EEII. Son signos característicos la arreflexia osteotendinosa universal, un temblor fino, “polimioclónico”, y las fasciculaciones linguales, signos todos ellos no habituales en miopatías congénitas. Suele ser también reseñable el contraste de la severidad de la hipotonía con un contacto y una viveza en la mirada no encefalopáticos. A nivel analítico, la CPK suele ser normal o estar discretamente elevada
- AME 2: la mayoría de pacientes muestran un retraso motriz grueso en segundo semestre de vida, que es evidente en segundo año; la sedestacion pasiva es estable, pero existe incapacidad para sentarse por sí mismo, así como para ponerse de pie. La arreflexia, las fasciculaciones linguales y el temblor son también habituales.
- AME 3: esta forma es más difícil de diferenciar en su clínica con otros procesos musculares; la debilidad de cintura pélvica es la clínica predominante, lo que es superponible a la DMD, y a otras miopatías. La arreflexia a menudo no es universal. La CPK es normal o cuasi-normal en contraste con DMD o con distrofias de cinturas

Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) muestra un patrón clásico de síntomas, pero existen algunas variaciones

posibles. El fenotipo más habitual es el de un varón, con antecedente de patrón motriz grueso lento (deambulador tardano), con primeros síntomas reconocibles entre 2 y 3 años de edad, derivados de debilidad de cintura pélvica, con maniobra de Gowers insinuada. La hipertrofia de pantorrillas es casi constante. Es también frecuente una marcha caracterizada por apoyo de puntillas por retracción tendinosa aquilea combinada con basculación en pelvis, miopática. La hiperCPKemia es la norma con cifras elevadas, usualmente superiores a 2.000-3.000 U/L. Este perfil de síntomas se acompaña a menudo de problemática de neurodesarrollo no motriz. La mayoría de DMD muestran retraso en desarrollo, con evolución hacia discapacidad intelectual leve o/y trastorno autista, y problemática diversa conductual, lo que puede sugerir la idoneidad de estudio de CPK en todo varón en estudio por retraso en desarrollo o con rasgos autistas, aún en ausencia de signos motores

Distrofias musculares de cinturas

Las distrofias musculares de cinturas o “*Limb Girdle Muscular Dystrophies*” (LGMD) son muy variadas en cuanto a sus signos clínicos precoces y a su edad de aparición. Todas ellas presentan algunos signos comunes a la DMD, como la debilidad proximal de cinturas con escasa afectación facial, en contraste a miopatías congénitas y a la distrofia muscular de Steinert. La CPK suele estar elevada, aunque no tanto como en DMD.

Distrofia Miotónica de Steinert

La forma congénita de distrofia miotónica de Steinert (DMS) sigue un curso clínico mucho más parecido a las Miopatías congénitas que a otras distrofias musculares. Es habitual un periodo neonatal con clara hipotonía generalizada, dificultades de succión, llanto débil, etc., que mejoran hasta una situación en la que se advierte sobre todo un retraso motriz grueso con cierta debilidad proximal, que contrasta con la importante afectación de los primeros días de vida. La facies miopática está presente de modo más o menos marcado. El grado de afectación es muy variable, con algunos cuadros francamente sutiles. Es habitual que existan problemas en desarrollo (lenguaje, cognición, etc.). La CPK suele ser normal o levemente elevada. Debe hacerse notar la existencia de fenómeno de anticipación, con mayor severidad según edad y clínica materna

Miopatías congénitas estructurales

Existen múltiples miopatías congénitas estructurales (centronucleares, con desproporción de fibras, etc.); en muchas ocasiones existe una historia natural equiparable

a DMS: hipoquinesia fetal, síntomas neonatales marcados (hipotonía generalizada, insuficiencia respiratoria, disfagia) con mejoría en infancia temprana, pero lenta progresividad en edades posteriores. Es habitual la aparición de dismorfias como paladar ojival, labio superior en V invertido, así como cierto grado de oftalmoplejia en algunas entidades. La CPK suele ser normal o discretamente elevada.

Enfermedad de Pompe

Existe diversidad sintomática según edad, pero en periodo neonatal y primeros meses de vida al hallazgo de hipotonía congénita e hiperCPKemia leve-moderada, se sobrepone signos no usuales en otras patologías neuromusculares, como miocardiopatía hipertrófica, hipertrofia lingual, o hepatomegalia

Defectos de beta-oxidación

Dentro de la complejidad fenotípica (hipoglucemia, hepatopatía, etc.) de las diversas alteraciones metabólicas de este grupo, en la mayoría de defectos existe la posibilidad de componente miopático. Es frecuente que la miopatía se manifieste en forma recurrente sobre una cierta base de afectación, precipitada por situaciones de estrés, comúnmente fiebre en infancia temprana, tras un periodo de semanas o meses libre de síntomas. La aparición de rabiomilosis recurrente en la infancia debe orientar a estos defectos metabólicos, sin olvidar que este cuadro es también posible en distrofias musculares.

DIAGNÓSTICO PRECOZ MEDIANTE CRIBAJE

El diagnóstico precoz de ciertas enfermedades mediante técnicas de cribaje universal o con algún grado de selección poblacional, son conocidas en edad pediátrica; han mostrado su eficacia, la mejoría en el pronóstico y la reducción de costes económicos y sociales en diversas patologías. Existen algunos datos que avalan beneficios al aplicar programas de cribaje para algunas enfermedades neuromusculares. Dada la mejora pronóstica ligada al diagnóstico precoz, se ha postulado que el cribaje neonatal mejore aún más el pronóstico. Los datos al respecto son heterogéneos y varían según la enfermedad considerada. Por otro lado, una de las ventajas difícilmente estimable, pero claramente presente, de estos programas radica en la posible evitación de nuevos casos relacionados (hermanos, sobrinos, etc.) producto del diagnóstico precoz de casos guía que serían diagnosticados años más tarde de forma convencional, no dando tiempo a estudio de portadores/enfermos en familiares.

En la actualidad en España, se aplica dentro de los diferentes programas de cribaje autonómicos la detección de defectos de beta-oxidación. El Ministerio de Sanidad marcó un listado de enfermedades mínimo entre las que se cuentan los defectos de oxidación de ácil CoA deshidrogenasa de cadena larga y de cadena media⁽¹²⁾. Dado el perfil sintomático de estas enfermedades, en las que existe un deterioro producido por descompensaciones ligadas a patología banal, el manejo anticipado supone una clara mejoría.

En relación con AME, existen datos que avalan que el tratamiento precoz en AME 1⁽¹³⁾ y presintomático con nusinersen cambia favorablemente la historia natural de la enfermedad; son relevantes en particular los provenientes del estudio NURTURE⁽¹⁴⁾. En dicho estudio, pacientes afectados, pero presintomáticos, con 2 o 3 copias SMN2 (es decir, que van a desarrollar en su mayoría AME 1 o AME 2, con una minoría de AME 3), mostraron tras inicio de tratamiento presintomático con nusinersen un desarrollo motor cercano a la normalidad. Existen algunas experiencias en curso en cuanto a cribaje neonatal para AME⁽¹⁵⁾.

Al igual que con otras patologías hereditarias, existe la posibilidad de estudio de portadores, al estudiar variantes patogénicas en los progenitores y ofrecer asesoramiento. Algunos de estos programas combinan el diagnóstico de portadores de AME junto con otras patologías genéticas de alto impacto sanitario y económico⁽¹⁶⁾. Estos programas de cribaje parecen mostrar claros beneficios económicos, ya que a pesar de la complejidad de la implantación de un programa de este tipo, los costes actuales y futuros de la farmacoterapia de AME los superan previsiblemente, y sin tener en cuenta los costes de otro tipo (sociales, personales, psicológicos). Debe tenerse en cuenta que la prevalencia de AME en población general se estima aproximadamente en 1/40⁽¹⁷⁾. El cribaje preconcepcional de AME al igual que los de otras patologías hereditarias presenta problemas de índole ética. Es controvertido si realizar u ofrecer de modo individual a cada pareja un repertorio amplio de estudio de enfermedades hereditarias, o muy específico, potencialmente tratables o no, con debut infantil o también de adulto, y qué hacer con la información que pueda ser beneficiosa para otros parientes potencialmente portadores. Existen datos que avalan la preferencia de la posibilidad de estudio preconcepcional poblacional al cribaje neonatal tanto por parte de familiares de AME como por personas no familiarizadas con la enfermedad, y esto, sin tener en cuenta las consecuencias del coste económico⁽¹⁸⁾.

Los datos respecto cribaje neonatal en DMD son más dudosos, producto de los menores avances terapéuticos. Existen algunos datos controvertidos que refieren mejoría

en pronóstico, ligado a un manejo anticipado y más “activo”⁽¹⁹⁻²²⁾. Uno de los problemas ligados al cribaje neonatal de distrofinopatías es la detección de variantes genéticas con diversidad fenotípica, con cuadros de debut en periodo adulto. En cualquier caso, lo que sí muestran los programas es la eficacia y fiabilidad en la detección de DMD.

En resumen: Existen enfermedades neuromusculares cuyo diagnóstico precoz puede suponer algunos avances en el pronóstico a largo plazo; los pediatras, sea cual sea su ámbito de trabajo habitual, deben estar familiarizados con algunos signos clínicos precoces que puedan ayudar a su orientación diagnóstica anticipada.

REFERENCIAS

1. Carmichael N, Tsipis J, Windmueller G, Mandel L, Estrella E. “Is it going to hurt?”: the impact of the diagnostic odyssey on children and their families. *J Genet Couns.* 2015; 24: 325-35.
2. Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Hoffman EP, McDonald CM, et al. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology.* 2016; 87: 401-9.
3. Laugel V, Cossée M, Matis J, de Saint-Martin A, Echaniz-Laguna A, Mandel JL et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 517-23.
4. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 450: 86-95.
5. Patrick SK, Noah JA, Yang JF. Developmental constraints of quadrupedal coordination across crawling styles in human infants. *J Neurophysiol.* 2012; 107: 3050-61.
6. Robson P. Prewalking locomotor movements and their use in predicting standing walking. *Child Care Health Dev.* 1984; 10: 317-30.
7. Kimura-Ohba S, Sawada A, Shiotani Y, Matsuzawa S, Awaya T, Ikeda H, et al. Variations in early gross motor milestones and in the age of walking in Japanese children. *Pediatr Int.* 2011; 53: 950-5.
8. Chang RF, Mubarak SJ. Pathomechanics of Gowers’ Sign: A Video Analysis of a Spectrum of Gowers’ Maneuvers. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 1987-91.
9. Kyriades T, Angellini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 767-73.
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
11. Lin CW, Kalb SJ, Yehdelay WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric Neurology.* 2015; 53: 293-300.
12. Resumen ejecutivo del Grupo de Expertos sobre concreción de cartera común de servicios para Cribado neonatal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2013. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoNeonatal.pdf>
13. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1723-32.
14. De Vivo D, et al. NURTURE study interim analysis data cutoff date. 2016. AAN 2017.
15. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med.* 2018; 20: 608-13.
16. Beauchamp KA, Johansen Taber KA, Muzzey D. Clinical impact and cost-effectiveness of a 176-condition expanded carrier screen. *Genet Med.* 2019; 21: 1948-57.
17. Verhaart IE, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy — a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 124.
18. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults. *Am J Med Genet.* 2017; 173: 1546-61.
19. Chung J., Smith AL, Hughes SC, Nizawa G, Abdel-Hamid HZ et al. Twenty-year follow up of Newborn screening for patients with Muscular Dystrophy. *Muscle Nerve.* 2016. 4: 570-8.
20. Ke Q, Zhao ZY, Griggs R, Wiley V, Connolly A, Kwon J, et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in China: follow-up diagnosis and subsequent treatment. *World J Pediatr.* 2017; 13: 197-201.
21. Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM, Scheuerbrandt G, Moat SJ, Eyskens F, et al. Identifying non-duchenne muscular dystrophy-positive and false negative results in prior duchenne muscular dystrophy newborn screening programs: a review. *JAMA Neurol.* 2015; 1-7.
22. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2012; 71: 304-13.