

Atrofia muscular espinal en el niño

Spinal muscular atrophy present in children

**Nicolás Garófalo Gómez,^I Tatiana Zaldívar Vaillant,^{II} José Vargas Díaz,^{III}
Edelsia Rojas Massipe,^{IV} Lucía Novoa López^V**

^I Especialista de II Grado en Neurología. Máster en Ciencias. Instructor. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de II Grado Genética Clínica. Máster en Ciencias. Profesor Auxiliar. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Ciencias. Profesor Titular. Hospital Pediátrico «Pedro Borrás Astorga». La Habana, Cuba.

^{IV} Especialista de II en Pediatría. Profesor Consultante. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

^V Especialista de I Grado en Pediatría. Máster en Ciencias. Hospital Pediátrico «Pedro Borrás Astorga». La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Las atrofas musculares espinales en la infancia (AME) son trastornos genéticos autosómicos recesivos, caracterizados por degeneración de las motoneuronas espinales y bulbares. El presente estudio tuvo el objetivo principal de describir las principales características clínicas en una serie de niños con AME.

MÉTODOS. Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con AME atendidos en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba, entre enero de 1997 y diciembre de 2001. Se recopilaron los datos de 35 pacientes, 4 de ellos, fetos con confirmación prenatal de AME. Se precisaron las principales características clínicas, electromiográficas, de la biopsia muscular y de los estudios genéticos moleculares realizados en cada caso.

RESULTADOS. La AME de tipo II resultó la forma clínica más frecuente (58 %), seguida por la AME de tipo I (42 %). Las principales manifestaciones clínicas resultaron la debilidad muscular generalizada con predominio proximal en extremidades, asociada a hipotonía y arreflexia osteotendinosa. La delección de los exones 7 y 8 del gen *SMN1* se detectó en 20 de 23 casos estudiados (87 %).

Palabras clave: Atrofia muscular espinal, genética molecular, hipotonía, infancia, motoneurona.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Spinal muscular atrophies (SMA) in childhood are autosomal recessive genetic disorders, characterized by spinal and bulbar motoneurons degenerations. Aim of present paper was to describe the main clinical features in a series of children presenting SMA.

METHODS: A retrospective study of patients with SMA seen in the Neurology and Neurosurgery Institute of Cuba from January, 1997 and December, 2001 was made. Data from 35 patients were available; four of them were fetus with prenatal confirmation of SMA. Main clinical, electromyography, muscular biopsy, and of molecular genetic studies performed in each case were determined.

RESULTS: Type II SMA was the more frequent clinical presentation (58%), followed by type I SMA (42,%). Main clinical manifestations were a systemic muscular weakness with predominance of the proximal type in limbs, associated to hypoxia and osteotendinous areflexia. Seven and eight exons deletion *SMN1* gen was detected in 20 from 23 study cases (87%).

Key words: Spinal muscular atrophy, molecular genetics, hypotonia. childhood, motorneuron.

INTRODUCCIÓN

Las atrofas musculares espinales de la infancia (AME) son enfermedades de causa genética caracterizadas por la degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal y del tallo cerebral. Estas patologías con una herencia autosómica recesiva, son producidas por deleciones homocigóticas o mutaciones en el gen *SMN1* en el locus, 5q11.2-13.3.¹⁻⁴

El objetivo de la presente investigación fue describir las principales características clínicas en una serie de niños con AME y determinar la frecuencia de las deleciones de los exones 7 y 8 del gen *SMN1* en la serie estudiada.

MÉTODOS

Se realizó la revisión de las historias clínicas de 35 casos afectados con AME, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología (INN) entre enero de 1997 y diciembre de 2001. Se seleccionaron las variables siguientes:

- Edad de inicio de la enfermedad.
- Sexo.
- Clínicas:

- Patrón y distribución de la debilidad e hipotonía muscular.
- Reflejos osteotendinosos.
- Presencia de fasciculaciones de la lengua.
- Electromiografía:
 - Patrón neurógeno de segunda motoneurona en estudio de electromiografía con aguja, congruente con enfermedad de neurona motora.
- Biopsia músculo esquelético:
 - Presencia en estudios anatomopatológicos convencionales con microscopio óptica del músculo esquelético de un patrón de atrofia muscular neurógena.
- Estudios genéticos moleculares:
 - Determinación de la delección de los exones 7 y 8 del gen de supervivencia neuronal 1 (*SMN1*).

Se clasificaron los pacientes según los diferentes tipos de AME, teniendo en cuenta los criterios diagnósticos.^{5,6}

RESULTADOS

De acuerdo con la clasificación de la enfermedad por tipos de AME, según los criterios diagnósticos, se pudieron clasificar 31 casos de la serie, distribuidos de la manera siguiente:

- AME de tipo I: 13 pacientes (41,39 %)
- AME de tipo II: 18 pacientes (58,17 %)

La edad promedio del inicio de la enfermedad en el grupo AME de tipo I (n = 13) fue de 1,8 meses. En el grupo con AME de tipo II (n = 18) la edad promedio de aparición fue de 8,9 meses. No existió predominio según el sexo, ni en el total de los casos clínicos ni al analizarlos según el tipos de AME.

Los principales signos clínicos detectados fueron la debilidad muscular generalizada en extremidades de predominio proximal, asociado a hipotonía muscular y la arreflexia osteotendinosa, independientemente del tipo de AME (tabla 1).

Tabla 1. **Distribución de signos clínicos según el tipo de AME**

Signos	Tipo de AME					
	AME I		AME II		Total	
	n	%	n	%	n	%
Debilidad generalizada	13	100	12	66,7	25	80
Arreflexia osteotendinosa	13	100	17	94,4	30	96,8
Fasciculaciones de la lengua	5	38,4	1	5,5	6	19,4

Fuente: Historias clínicas.

La electromiografía, realizada en 22 casos, evidenció el daño de segunda

motoneurona en todos los casos (100 %). De ellos, 8 casos correspondían al grupo de AME de tipo I y 14 al grupo II.

Los estudios anatomopatológicos convencionales de músculo esquelético con microscopía óptica fueron realizados a 19 pacientes. Todos mostraron el patrón de atrofia muscular de causa neurógena.

Los estudios genéticos moleculares se realizaron a 23 casos, y se detectaron deleciones homocigóticas de los exones 7 y 8 del gen *SMN 1* en 20 de ellos (87 %) (tabla 2).

Tabla 2. **Frecuencia de la deleción del gen *SMN 1***

Deleción	AME I	AME II	Fetos	Total	
				n	%
Deleción exón 7 y 8 del gen <i>SMN1</i>	8	8	4	20	87
No deleción exón 7 y 8 del gen <i>SMN1</i>	2	1	0	3	13
Total	10	9	4	23	100

Fuente: Historias clínicas.

DISCUSIÓN

Las AME de la infancia es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, producida por alteraciones en el gen de supervivencia neuronal *SMN1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q11.2-13.3), con una incidencia de 1 caso cada 10000 a 24000 niños nacidos vivos, en dependencia de la forma clínica de la AME y de la región donde se realice el estudio. En el caso de Cuba la incidencia para la AME de tipo I, es de 1 cada 28 000 nacidos vivos.⁷

Es conocida la mayor incidencia de la AME de tipo I, la forma más grave, con respecto al tipo II y III. Sin embargo, en esta serie se encontró un predominio del tipo II (58,17 %). La explicación de este resultado debe estar dada por el hecho de que los pacientes con el tipo I de la enfermedad tienen menor supervivencia, que no suele pasar los 2 años de edad, y en su evolución clínica presentan problemas respiratorios que hacen que estos pacientes ingresen con frecuencia en hospitales pediátricos generales, y no en centros del nivel terciario de atención.^{4,8-10} Los factores mencionados anteriormente deben justificar el predominio del tipo II de AME sobre el tipo I en la serie estudiada.

El comportamiento clínico en los pacientes del grupo estudiado, caracterizado en la mayoría de los pacientes por debilidad muscular generalizada en las extremidades con arreflexia osteotendinosa, asociado con hipotonía muscular, es característico de las AME y constituye uno de los pilares para la sospecha diagnóstica de las enfermedades de motoneurona en la infancia.¹¹ Si al examen físico se constatan las fasciculaciones de la lengua, tal como ocurrió en el 19 % de los casos estudiados, se incrementan mucho las posibilidades diagnósticas de AME de la infancia.

El pensamiento clínico debe guiar el proceso diagnóstico, que en el caso particular de las AME de la infancia se complementan con los estudios de la electromiografía (EMG), anatomopatológicos de músculo esquelético y los estudios genéticos moleculares.

La EMG y los estudios de biopsia de músculo esquelético fueron congruentes con el diagnóstico de AME en el 100 % de los casos en que se realizaron, lo cual evidenció la sensibilidad de estos estudios en el proceso diagnóstico de esta enfermedad.¹²

Los estudios genéticos moleculares del gen *SMN1* tienen una alta sensibilidad en el diagnóstico, con reportes de detección de la delección de los exones 7 y 8 del gen *SMN 1* entre el 70 % y el 95 % de los casos analizados en otras series.¹³⁻¹⁸ En nuestra serie de 35 casos, la sensibilidad diagnóstica de los estudios genéticos moleculares del 87 % se corresponde con el rango de posibilidades reportado por otros estudios.

Hoy en día, como protocolo de investigación diagnóstica de las AME de la infancia, se recomienda realizar directamente los estudios genéticos moleculares del gen *SMN1* a todo niño en el que se presuma clínicamente la existencia de esta enfermedad, sin realizar previamente los estudios de EMG y de biopsia muscular, lo cual evita la realización de pruebas dolorosas para el niño, que suelen quedar reservadas para aquellos casos en que los estudios genéticos son negativos, pero en los que las evidencias clínicas hacen sospechar fuertemente el diagnóstico de AME. Entonces es cuando se indican los estudios de EMG y biopsia de músculo, que como se expuso anteriormente, tienen una alta sensibilidad diagnóstica, pero que al ser métodos invasivos, no deben usarse desde un inicio en el proceso diagnóstico.^{4,13,14}

En resumen, la AME de tipo II fue la forma clínica más frecuente en la serie estudiada. Los estudios genéticos moleculares tuvieron una alta sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad en el grupo de niños estudiado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jablonka S, Sendtner M. Molecular and cellular basis of spinal muscular atrophy. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003 Sep;4(3):144-9.
2. Cifuentes-Diaz C, Frugier T, Melki J. Spinal muscular atrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2002 Jun;9(2):145-50.
3. Nicole S, Diaz CC, Frugier T, Melki J. Spinal muscular atrophy: recent advances and future prospects. *Muscle Nerve*. 2002 Jul;26(1):4-13.
4. Crawford TO. Spinal Muscular Atrophies. En Royden Jones H, De Vivo DC, Darras BT, eds. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. Philadelphia: Ed. Elsevier Science; 2003. p. 145-66.
5. Munsat TL, Davies KE. Amiotrophie spinale infantile. En Emery AE, eds. *Critères diagnostiques des maladies neuromusculaires*. 2^{ème} édition. Ed. Royal society of Medicine Press limited; 1997. p. 59-67.
6. Acevedo LA, Zaldívar VT, Hernández ChC, Moreno F, Rosich C G, Guerra BR. Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Primer diagnóstico prenatal en Cuba. *Rev Neurol* 1999;24(12):1172-5.
7. Zaldívar T, Montejo Y, Acevedo A, Guerra R, Vargas J, Garófalo N, *et al*. Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population. *Neurology*. 2005;65:636-8.

8. Swaiman, KF; Iannaccone, ST. Anterior Horn Cell and Cranial Motor Neuron Disease. En Swaiman KF, Ashwal S, eds. Pediatric Neurology. Principles and Practice. 3er. Edition. Ed. Mosby; 1999. p. 1162-77.
9. Emery AEH. The nosology of the spinal muscular atrophies. J Med Genet 1971;8:481-95.
10. Markowitz JA, Tinkle MB, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy in the neonate. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2004 Jan-Feb;33(1):12.
11. Pavone P, Velardita M, Trigilia T, Luca G, Lucenti C, Romeo G, *et al.* Neonatal muscular spinal atrophy: a case report. Pediatr Med Chir. 2004 Mar-Apr; 26(2):139-41.
12. Renault F. The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy. Rev Med Liege. 2004;59 Suppl 1:190-7.
13. Lai AH, Tan ES, Law HY, Yoon CS, Ng IS. *SMN1* deletions among Singaporean patients with spinal muscular atrophy. Ann Acad Med Singapore. 2005 Jan;34(1):73-7.
14. Prufer A, Galante V, Hernán Cabello P. Spinal muscular atrophy diagnostic difficulties. Arq Neuropsiquiatr 2005;63(1):145-9.
15. Tomaszewicz K, Kang P, Wu BL. Detection of homozygous and heterozygous SMN deletions of spinal muscular atrophy in a single assay with multiplex ligation-dependent probe amplification. Beijing Da Xue Xue Bao. 2005 Feb 18;37(1):55-7.
16. Panigrahi I, Kesari A, Phadke SR, Mittal B. Clinical and molecular diagnosis of spinal muscular atrophy. Neurol India. 2002 Jun;50(2):117-22.
17. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. Expert Rev Mol Diagn. 2004 Jan;4(1):15-29.
18. Koul R, Al Futaisi A, Chacko A, Rao V, Simsek M, Muralitharan S, *et al.* Clinical and genetic study of spinal muscular atrophies in Oman. J Child Neurol. 2007 Oct;22(10):1227-30.

Recibido: 9 de febrero de 2009.

Aprobado: 26 de mayo de 2009.

Nicolás Garófalo Gómez. Calle 29 núm. 739, esquina a D. El Vedado. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: nicogaro@infomed.sld.cu