

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL INFANTIL

E Tizzano Ferrari

Servicio de Genética. Hospital de La Santa Cruz y San Pablo. Barcelona.

E Tizzano Ferrari. Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:125-30

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal (neuronas motoras), que cursa con debilidad proximal simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. Es un trastorno autosómico recesivo causado por la alteración (ausencia o mutación) en el gen Survival Motor Neuron 1 (SMN1), localizado en la región cromosómica 5q13. El locus AME está duplicado y en la parte más centromérica de este locus existe un gen homólogo conocido como Survival Motor Neuron 2 (SMN2). Mientras el gen SMN1 está siempre alterado en los pacientes y es considerado el determinante de la enfermedad, el gen SMN2 está siempre presente en número de 1 a 5 copias en los afectados. Cuantas más copias de SMN2 haya, en general será más benigno el fenotipo, por lo que se considera al gen SMN2 como un modificador fenotípico.

El gen SMN1 produce aproximadamente un 100% de un transcrito y proteína completos y funcionantes mientras que en el gen SMN2 solo un 50% del transcrito es completo. Esta disminución de cantidad de proteína SMN en las neuronas motoras las hace más sensibles y proclives a su degeneración y muerte.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD

La AME se clasifica en cuatro grupos sobre la base de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución.

Forma aguda tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann

Se manifiesta en el periodo neonatal o durante los primeros seis meses de vida; los afectados presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada (predominio en los miembros inferiores), con aparición de fasciculaciones linguales. Son característicos el llanto débil, las dificultades para toser, los trastornos de la deglución y un mal manejo de las secreciones orales (reflejan el compromiso de los núcleos bulbares). El tórax es frecuentemente campaniforme, como consecuencia de la debilidad de los músculos intercostales y la indeminidad del diafragma, lo que resulta en un tipo de respiración característica con abdomen globuloso. No hay compromiso sensitivo aparente y la debilidad es tal que algunos no llegan a sostener la cabeza y ninguno en este tipo alcanza la capacidad de sentarse. A consecuencia de las complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración), la gran mayoría de ellos mueren antes de los dos años de vida. Existe una forma muy

grave congénita (a veces referida como AME tipo 0) que puede manifestarse con artrogriposis y que evoluciona rápidamente a la muerte. Aunque el aspecto del músculo cardíaco parece no estar afectado, recientemente se ha constatado que algunos de estos pacientes pueden tener malformaciones y complicaciones cardíacas.

Forma intermedia tipo II

Los síntomas aparecen después de los seis meses y antes de los 18 meses, por lo que pueden sentarse aunque nunca llegan a deambular. Algunos pueden lograr la bipedestación con ortesis aunque todos están confinados a silla de ruedas. La atrofia muscular es muy marcada, puede haber temblor de manos y las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes que requieren un adecuado seguimiento. La evolución y supervivencia dependen de la implementación de muchos factores, como una rehabilitación adecuada para evitar las contracturas, la cirugía de escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.

Forma tipo III o enfermedad de Kugelberg-Welander

Los síntomas se notan a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. Los pacientes que manifiestan más precozmente la enfermedad pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados a silla de ruedas. En estos casos, las consideraciones son similares a los casos tipo II. Los pacientes que caminan presentan incapacidad para correr, caídas frecuentes, dificultades para subir y bajar escaleras, y para levantarse de

la silla. Aparece temblor en las manos y la debilidad incluye paulatinamente la cintura escapular. En algunos casos la enfermedad se estabiliza y los pacientes pueden caminar, aunque con dificultad, durante décadas.

Forma tipo IV

La forma tipo IV aparece en la segunda o tercera décadas de la vida y, en general, son pacientes que deambulan durante toda la vida y con una afectación clínica en general leve o moderada. A veces se la considera dentro de la forma tipo III. La razón de comentarla como un grupo aparte es que en algunos casos la enfermedad puede aparecer con mínimas manifestaciones en la vida adulta (tipo IV) y luego tener un hermano o hermana afectado con la forma tipo III (véase el apartado “Estudio genético”).

Todas estas formas parecen ser transiciones graduales desde la más grave hasta la más leve, aunque los casos de forma aguda tipo I tienen unas características más especiales. Si bien la edad de comienzo de las manifestaciones es fundamental para determinar un pronóstico y una clasificación, es la evolución la que finalmente indicará el tipo de AME. Por ejemplo, algunos pacientes pueden empezar la enfermedad a los cuatro o cinco meses (que correspondería a un tipo I), pero luego evolucionar como una AME tipo II. A manera de recordatorio práctico, destacar que los pacientes con la forma tipo I nunca se sientan, mientras que los de la forma tipo II sí se sientan pero nunca caminan. Aproximadamente la mitad de los casos diagnosticados serán tipo I, y el 50% restante serán formas crónicas. La incidencia de la enfermedad es de aproximadamente 1 de cada 6.000 recién nacidos consti-

tuyendo uno de los trastornos autosómicos recesivos letales más frecuentes en la infancia. La incidencia de las formas crónicas (tipos II a IV) es de aproximadamente 1 entre 10.000, siendo entonces el segundo trastorno neuromuscular más frecuente de la edad pediátrica.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Bioquímica

La enzima creatincinasa (CK) puede estar ligera o moderadamente aumentada, aunque nunca a niveles como los que se observan en las miopatías. En las formas crónicas tipo III, un 25% de los pacientes puede tener CK aumentadas a niveles que podrían hacer confundir el diagnóstico con las distrofias musculares de cinturas.

Electromiograma

Muestra signos de denervación, como potenciales de fibrilación espontánea y ondas positivas, así como potenciales de unidad motora de gran amplitud. Pueden observarse potenciales de acción polifásicos de baja amplitud. La velocidad de conducción de los nervios sensitivos y motores es normal.

Estudio genético

El análisis del ADN por amplificación selectiva (PCR) de los exones 7 y 8 del gen SMN1 mostrará la ausencia (delección homocigota) de dicho gen y la presencia del gen SMN2. Dicho resultado confirma el diagnóstico de AME por afectación del gen SMN1 en un 95% de los casos. Los casos restantes pueden deberse a mutaciones puntuales en uno de los alelos y una

delección en el otro. Dicha delección se ha observado en una amplia gama de fenotipos, desde la grave afectación congénita hasta individuos prácticamente asintomáticos. Es evidente, por lo tanto, que no existe una correlación entre la delección y un fenotipo determinado. Incluso existe variación intrafamiliar, especialmente en las formas crónicas (tipos III y IV), habiéndose descrito hermanos asintomáticos con una delección del gen SMN1 a similar la de los afectados de AME.

Biopsia muscular

Con la disponibilidad del estudio genético, que confirma la mayoría de los casos, la biopsia muscular ha dejado de ser un estudio de primera línea diagnóstica y se emplea para cuando no es posible confirmar un caso desde el punto de vista genético.

La biopsia muestra un patrón neuropático característico, con fibras hipertrofiadas que normalmente muestran propiedades histoquímicas de fibras tipo I (lentas) y fibras pequeñas de forma redondeada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un paciente en que no pueda confirmarse por estudio genético del gen SMN1 cabe reconsiderar el diagnóstico clínico y neurológico con las siguientes entidades.

Formas agudas tipo I

Otras atrofas musculares espinales

- AME con distrés respiratorio (SMARD) (parálisis diafragmática): gen IG m-binding protein 2.

- AME ligada al cromosoma X (solo en varones y con artrogriposis): gen UBE1.
- AME con atrofia olivopontocerebelar (ningún gen identificado todavía).

Otras entidades con hipotonía neonatal-primeros meses de vida

- Síndrome de Prader Willi: genes continuos en la región 15q11-q13.
- Distrofia miotónica congénita: gen DMPK.
- Déficit Citocromo C oxidasa: gen SCO2.
- Glucogenosis tipo II (Pompe): gen GAA.
- Distrofias musculares congénitas: varios genes involucrados.

Formas crónicas tipos II y III

Otras atrofias musculares espinales

- Enfermedad de Kennedy: ligada al X-gen receptor de andrógenos.
- AME distales: varios genes involucrados.

Entidades con debilidad muscular cinturas predominio inferior

- Distrofia muscular de Duchenne-distrofia muscular de Becker (ligadas al cromosoma X): gen distrofina.
- Distrofias musculares de cinturas (autosómicas recesivas): varios genes involucrados.
- Central Core Disease (AR): gen RYR1.
- Esclerosis lateral amiotrófica con signos de segunda neurona motora pura

CASOS ESPECIALES

Algunos pacientes no presentan ninguna alteración después de un análisis exhaustivo del gen SMN1 pero tanto clínica como neurológi-

camente, y también por otras pruebas complementarias, indican que son compatibles con AME proximal. Es posible que estos casos representen fenocopias AME que involucran otros genes todavía no caracterizados.

Por otro lado, la delección homocigota del gen SMN2 está presente en un 8-10% de la población general. En algunos casos con clínica dudosa, se ha observado la delección del gen SMN2 y la presencia del gen SMN1. Con la información disponible actualmente no es posible confirmar estos casos como AME por afectación del gen SMN1 o SMN2.

COMUNICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y APOYO FAMILIAR

Se debe tener especial cuidado en la información que se da a los padres y al paciente para que sea interpretada correctamente y, de manera especial, después de la confirmación del diagnóstico. A pesar de que es posible guiarse por pautas comunes a muchos pacientes, cada afectado tendrá su evolución particular, que dependerá de muchos factores. El número de copias del gen SMN2 no es aplicable como factor pronóstico, dado que la correlación nunca es absoluta (por ejemplo, hay algunos pacientes AME tipo I con 3 copias de SMN2 y pacientes AME tipo III con dos copias de SMN2), y se están investigando otros marcadores biológicos de pronóstico y seguimiento. Muchos de estos pacientes son atendidos de manera multidisciplinaria (pediatras, neurólogos, rehabilitadores, neumólogos, genetistas, psicólogos), por lo que se hace muy importante coincidir en los criterios de seguimiento y apoyo. Otro aspecto importante es fomentar la relación con otras familias y pacientes para compartir y buscar solu-

ciones a problemas cotidianos (como fisioterapia domiciliaria, apoyo escolar, etc.) y para colaborar en la investigación. En España existe la Asociación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM) (www.asem-esp.org) y la Fundación Atrofia Muscular Espinal (FUNDA-ME) (www.fundame.net), que cumplen una función relevante para estos fines.

DIAGNÓSTICO DE PORTADORES Y OPCIONES REPRODUCTIVAS

La frecuencia de portadores heterocigotos en la población general es de aproximadamente 1 de cada 40-50. El estudio de los portadores pertenecientes a familias con afectados se realiza con dos metodologías. Una indirecta, analizando marcadores multicopia del extremo 5' del gen (C212 y C272), identificando los haplotipos de riesgo que segregan con la enfermedad; y otra directa, con métodos cuantitativos capaces de medir si existen en la muestra problema una o dos copias del gen SMN1. Una ventaja adicional del método cuantitativo es su aplicación al diagnóstico de portadores de AME en individuos de la población general (en general cónyuges de portadores de la enfermedad) o en donantes de gametas (aunque es necesario comentar aquí que un 4% de los portadores puede tener dos copias del gen SMN1 en un cromosoma y ninguno en el otro). Asimismo, el estudio cuantitativo permite identificar los casos restantes de pacientes clínicamente afectados pero sin delección homocigota (una copia ausente y la otra presente pero con mutación puntual) y en casos donde el afectado había fallecido y no se disponía de ADN, detectando a los padres como portadores.

El diagnóstico prenatal de afectado de AME se efectúa evidenciando en la muestra de ADN fetal la existencia de la delección homocigota del gen SMN1 o la alteración identificada en el caso índice. El estudio adicional de los marcadores C212 y C272 indica si se trata de un portador heterocigoto, a la vez que confirma que efectivamente se analiza la muestra fetal y no la materna. Recientemente, los métodos de diagnóstico genético preimplantatorio se han sumado como opción reproductiva en aquellas parejas con alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.

TRATAMIENTO

LA AME no tiene aún tratamiento curativo. Es evidente que la curación de este tipo de trastornos es una meta muy difícil. Sin embargo, es posible mejorar la calidad de vida del paciente mientras se encuentran soluciones más específicas que puedan detener la evolución del proceso. De acuerdo con el tipo de AME, cabe considerar el manejo de aspectos fundamentales para el cuidado de estos pacientes. Las inmunizaciones deben ser completas y los tratamientos de los episodios intercurrentes deben incluir el tratamiento antibiótico precoz.

AME tipo I

Adecuada rehabilitación, soporte nutricional, manejo de las secreciones y mejorar la tos (por rehabilitación o de manera artificial con aparatos especiales como Cough machine), apoyo respiratorio no invasivo.

AME tipo II

Las consideraciones para la AME tipo I también pueden aplicarse a la AME tipo II. Aquí

debe tenerse en cuenta que la escoliosis es una complicación agregada y las medidas de rehabilitación y la cirugía específica pueden mejorar las condiciones respiratorias y, por ende, la calidad de vida de los pacientes.

AME tipo III

En aquellos pacientes que han perdido la capacidad de deambulación y están confinados a silla de ruedas, las medidas de seguimiento se asemejan a las de los pacientes tipo II. Los pacientes que caminan pueden beneficiarse de actividades suaves como la natación y el ejercicio leve.

En los últimos años, la terapia farmacológica clásica, ya sea aumentando la expresión del gen SMN2, favoreciendo la neuroprotección o mejorando la fuerza muscular, está siendo investigada. Esta podría utilizarse de forma combinada una vez se demuestren sus efectos beneficiosos en ensayos clínicos controlados.

AGRADECIMIENTOS

A los colaboradores del proyecto de investigación GENAME (www.gename.fundame.net), FIS 08-0729 y CIBERER, ISCIII.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dubowitz V. Ramblings in the story of spinal muscular atrophy. *Neuromusc Disord*. 2009; 19:69-73.
2. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155-65.
3. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet*. 2009;125:29-39.
4. Cuscó I, Barceló MJ, Rojas-García R, Illa I, Gámez J, Cervera C et al. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in sibs. *J Neurol*. 2006;253:21-5.
5. Cuscó I, Barceló MJ, Soler C, Parra J, Baiget M, Tizzano E. Prenatal diagnosis for risk of spinal muscular atrophy. *BJOG*. 2002;109:1244-9.
6. Monani UR. Spinal muscular atrophy: a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease. *Neuron*. 2005;48:885-96.
7. Sumner CJ. Therapeutics development for spinal muscular atrophy. *NeuroRx*. 2006;3:235-45.
8. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B et al; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007; 22:1027-49.
9. Tarnopolsky MA, Bourgeois JM, Fu MH, Kataeva G, Shah J, Simon DK et al. Novel SCO2 mutation (G1521A) presenting as a spinal muscular atrophy type I phenotype. *Am J Med Genet A*. 2004;125A:310-4.