



Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia (IX)



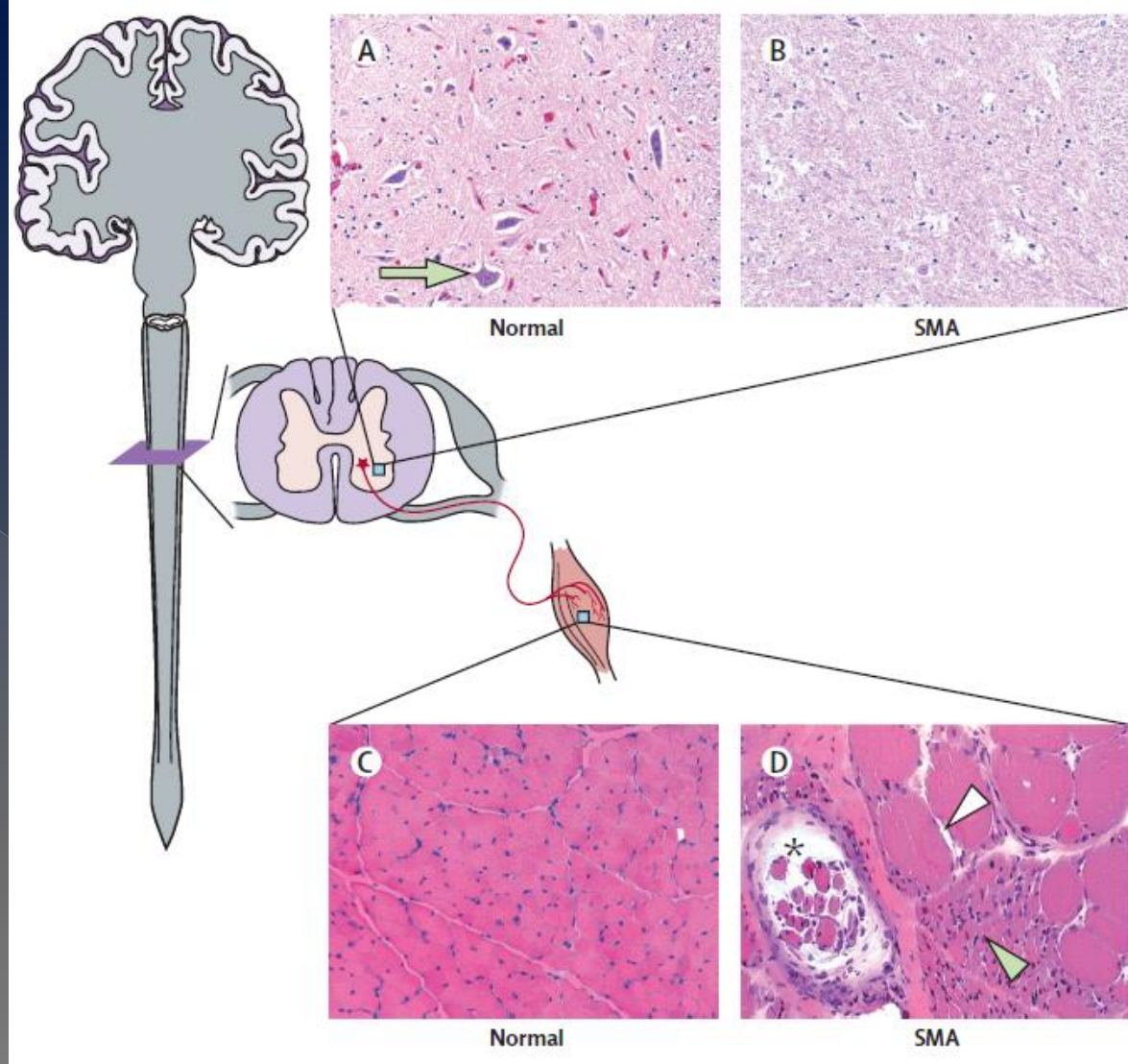
22 y 23 de Marzo de 2012
Salón Actos. Planta 0 centro
Hospital Ramón y Cajal

Atrofia muscular espinal. Aspectos clínicos

G. Lorenzo Sanz

Neurología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá

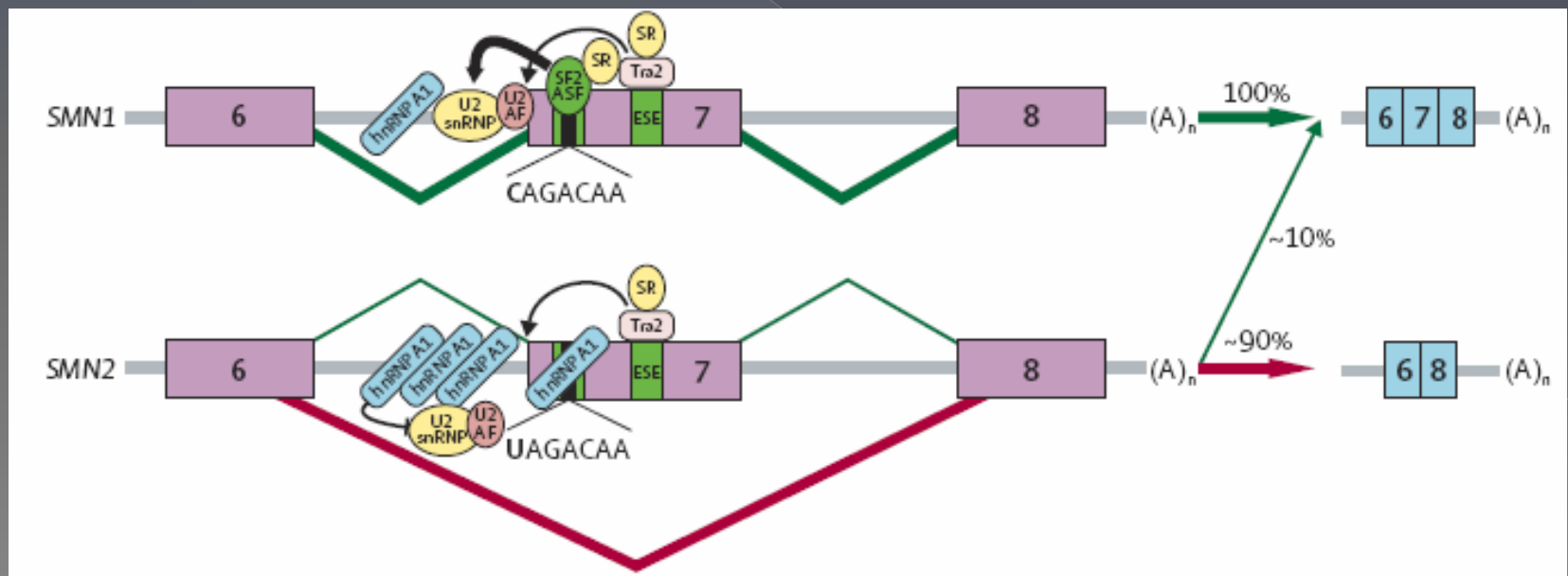
Concepto



- **Enfermedad de neurona motora:** grupo de trastornos que presentan de forma prominente degeneración de las neuronas del tronco cerebral y de la médula espinal

Concepto

Atrofia muscular espinal (AME): trastorno específico causado por una mutación del gen SMN (survival motor neuron). 5q11.2-q11.3



Atrofia muscular espinal (AME)

- Autosómica recesiva
- Portadores: 1 cada 40-60 individuos
- Frecuencia: 1/6.000-10.000 nv
- En todos los continentes y en todas las razas

Clasificación clínica de la AME

Tipo	Inicio	Función conseguida	Esperanza de vida
0 (propuesta)	Prenatal	Ningún logro	2-6 meses
I	0-6 meses	No sedestación	< de 2 años (pueden vivir más)
II	7-18 meses	Sedestación independiente	> de 2 años (75% más de 25 años)
III	>12 meses	Marcha libre (al menos 25 m)	Normal
IV	Adulto (2ª-3ª década)	Normal	normal

AME tipo 0

Artrogriposis múltiple congénita (contracturas en al menos dos partes del cuerpo)

- Debilidad al nacimiento (debilidad facial: mínima)
- Dificultad respiratoria

Neuropatía axonal congénita

- Debilidad severa, inicio prenatal, contracturas articulares, diplegia facial, oftalmoplegia y fallo respiratorio al nacimiento

Artrogriposis múltiple congénita – AME

- (disminución de movimientos intraútero, polihidramnios). Ausencia de movimientos excepto facial y extraocular. Exitus por fallo respiratorio al mes de vida

AME tipo 1 o Werdnig-Hoffmann

- Forma clínica más frecuente (50% de los casos)
- Inicio, 0-6 meses
- Hipotonía y debilidad generalizada troncoaxial y de MM: más de MMII, más proximal
- Grave afectación de músculos intercostales
- La cara no está afectada, o mínimamente
- ROT siempre abolidos, no deficit sensitivo
- Contracturas leves, frecuente en rodilla, raro en codo ([V](#))
- Fasciculaciones linguales ([V](#)), no en todos los pacientes
- Tremor postural en dedos (ocasional)
- Funciones cerebrales, e inteligencia normal ([V](#))
- Muerte por infecciones respiratorias recurrentes antes de los 2 años

AME 1: diagnóstico diferencial

- Miopatías congénitas ([V](#)) y distrofias musculares congénitas ([V](#))
- Síndromes miasténicos congénitos
- Traumatismo medular y tumores medulares congénitos
- Enfermedad de Pompe
- Neuropatía hipomielinizante congénita
- Deficiencia de citocromo-c-oxidasa
- Otros: Prader-Willi, CDG, distrofia neuroaxonal

AME 1: tratamiento

Nutrición

- Evidencia de fatiga durante las tomas, alteración de la curva de desarrollo.
- La alteración bulbar es habitual y se debe considerar precozmente la **gastrostomía**

Respiratorio

- Pueden sobrevivir por encima de los 2 años con traqueostomía o ventilación no invasiva
- Las **opciones terapéuticas**, incluida la “no resucitación” se deben **discutir con los padres** antes de que sobrevenga el fallo respiratorio (respiración abdominal, CVF <30%)

AME 1: tratamiento

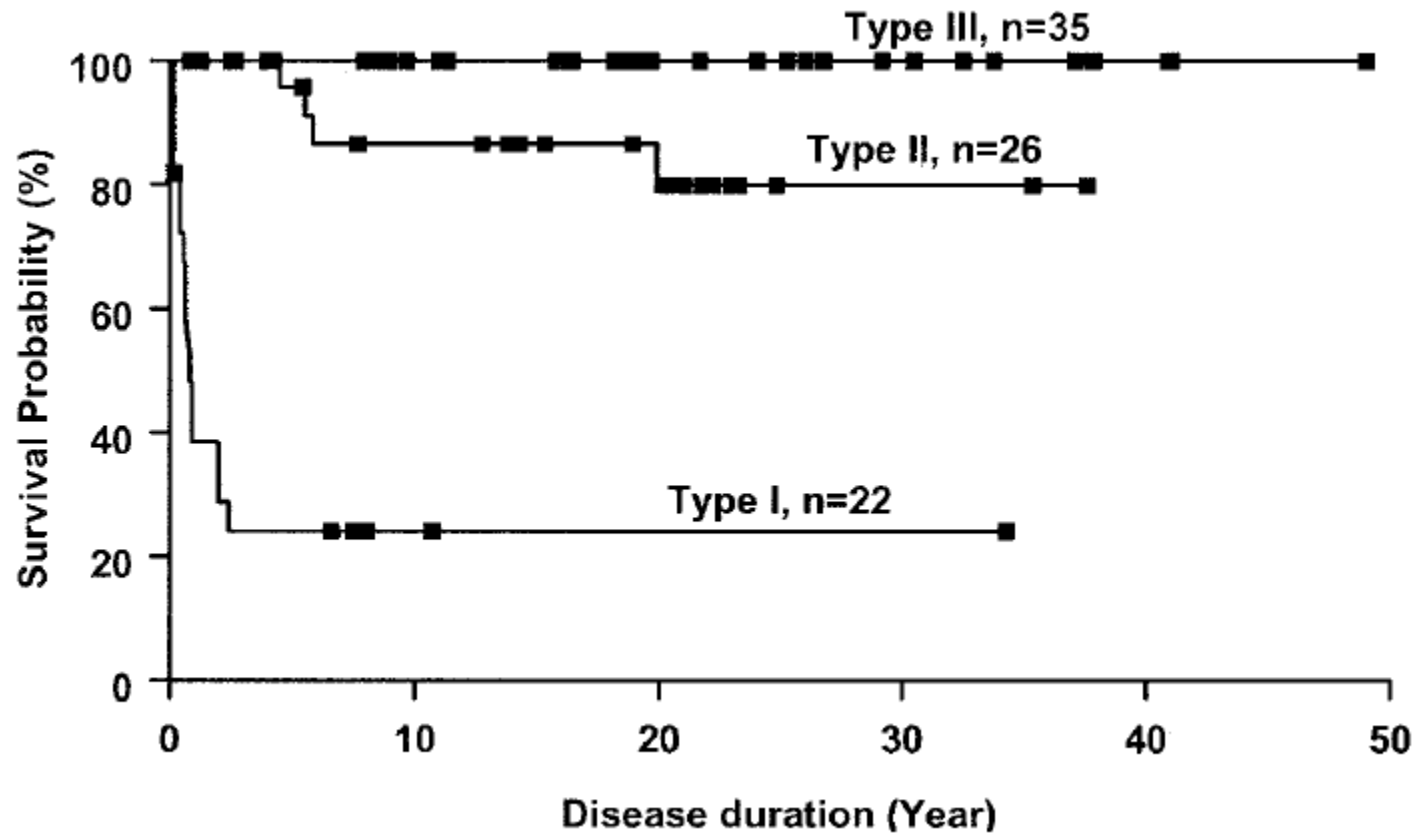
Respiratorio

- Se deben tratar con determinación las infecciones respiratorias
- La **intensidad de la terapia** y especialmente la indicación de ventilación mecánica a largo plazo es **controvertida**
- Diferentes autores (Ryan 2008, Wang 2007) consideran que la **ventilación mecánica a largo plazo no estaría indicada** (tratamiento “estéril”, síndrome del “cautiverio”)

Tratamiento farmacológico

- Riluzol (no efectivo)
- Aclarabucin (inhibidor de la histona deacetilasa), no ensayo clínico

AME 1: tratamiento



AME 1: tratamiento

The committee consists of 12 core members and four working groups: diagnostics or new interventions, pulmonary, gastroenterology or nutrition, and orthopaedics or rehabilitation. Each working group contains eight to ten experts in that specialty. The groups identified few data that were available to establish evidence-based practice guidelines for the disease. Hence, a Delphi survey was used to achieve consensus among more than 60 experts from 12 countries. The committee held two meetings to draft a consensus statement for the standard of care for patients.

Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;**22**: 1027–49.

Pensamos que será más fácil que los pacientes reciban una atención médica adecuada y que los resultados de la evolución sean medidos durante los ensayos clínicos.

AME tipo 2 o intermedia

- Inicio entre los 7-18 meses
- Debilidad desde el nacimiento, dx entre los 9-12 meses por falta de sedestación independiente
- Debilidad simétrica, más de MMII, más proximal
- Sedestación, no bipedestación.
- Facial normal, o mínimamente afectada
- Afectación menos grave de m. intercostales
- Fasciculaciones y atrofia de lengua ■
- Temblor de manos, ROT abolidos (70%)
- Dificultades de succión y deglución, variables
- Contracturas y deformidades ■
- Expectativa de vida hasta la adolescencia o vida adulta

AME 2: tratamiento

Nutrición

- El 25% pueden tener dificultades de deglución, pero es muy poco frecuente que repercuta en la curva de peso

Respiratorio

- En niños mayores de 4 años, el riesgo de descompensación por una infección respiratoria es menor cuando la **CVF es >40%**
- Las **alterciones durante el sueño** (ronquido, apnea), incrementan la fatiga durante el día, preceden al fallo respiratorio
- **Ventilación mecánica nocturna**, con máscara facial o cánula bucal, precoz (promueve el crecimiento pulmonar y la elasticidad torácica)
- Se deben tratar con determinación las infecciones respiratorias

AME 2: tratamiento

Locomotor

- Prevenir contracturas y deformidades: fisioterapia, ortesis, cirugía ortopédica
- **Escoliosis** es el mayor problema. Antes de los 10 años el 50% desarrollan una escoliosis >50 grados
- La reparación de la escoliosis se lleva a cabo con seguridad si la CVF es superior al 40%
- **Luxación de cadera**. Si es asintomática no requiere cirugía

Psicológico

- Integración escolar (material adaptado, sillas eléctricas), orientación, soporte psicológico

Farmacológico, terapia génica y celular

- Albuterol, hidroxiurea

AME tipo 3 o Kugelberg-Welander

- Inicio después de los 18 meses
- III a: antes de los 3 años, III b: 3-30 años (capacidad ambulatoria en edades tardías)
- Debilidad simétrica, en cintura pélvica: marcha de ánade, dificultad para levantarse del suelo y subir escaleras. Los brazos pueden afectarse: temblor de manos
- No suele haber déficit respiratorio
- ROT - en rotulianos, + en aquíleos y MMSS
- Pronóstico bueno: deambulación muchos años
- DD: distrofia muscular de Becker
- Tratamiento: fomentar actividad + fisioterapia

AME : diagnóstico

- Estudio molecular de los dos genes asociados a AME, SMN1 y SMN2
- El 95-98% de individuos con AME, delección en homocigosis del gen SMN1
- 2-5% delección en heterocigosis del gen SMN1, mutación intragénica del gen SMN1

SMA with typical or uncommon features

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

SMN1 gene detection test

Homozygous SMN1 deletion detected

5q SMA diagnosis confirmed

Homozygous SMN1 deletion **non** detected

New clinical examination
EMG, NCS, CK

Typical symptoms, neurogenic
EMG, normal CK

SMN1 copy count

Two SMN1
copies

1 SMN1 copy

SMN1 gene sequencing

No SMN1
mutation
found

SMN1
mutation
found

SMA remain
unconfirmed

**5q SMA
diagnosis confirmed**

Atypical SMA features
neurogenic EMG, normal
CK

Consider other
motorneuron diseases

Myopathic EMG,
abnormal NCV
NMJ disorders

Consider myopathies,
neuropathies or CMS

Normal EMG normal NCV
normal CK

Consider brain or spinal
cord diseases

AME: pruebas complementarias

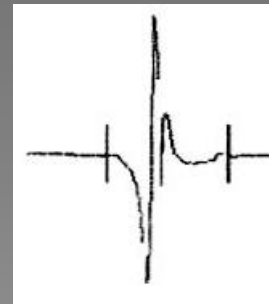
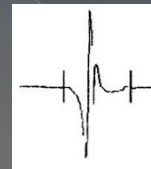
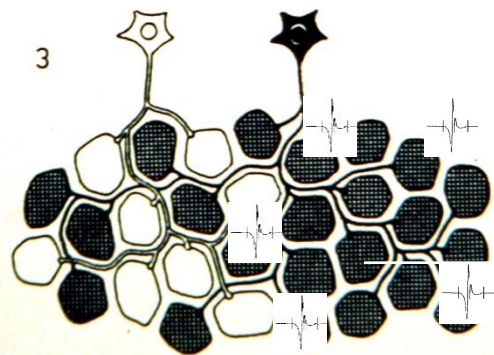
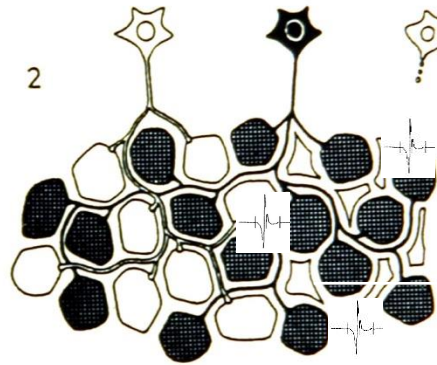
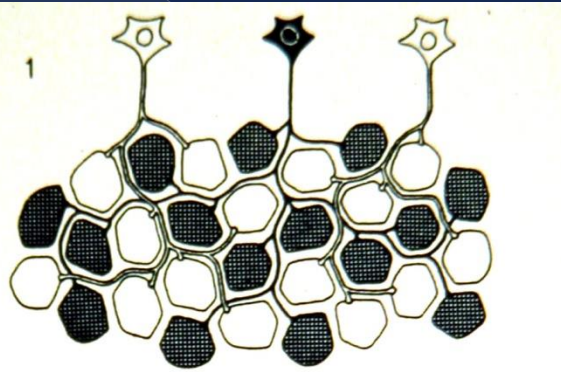
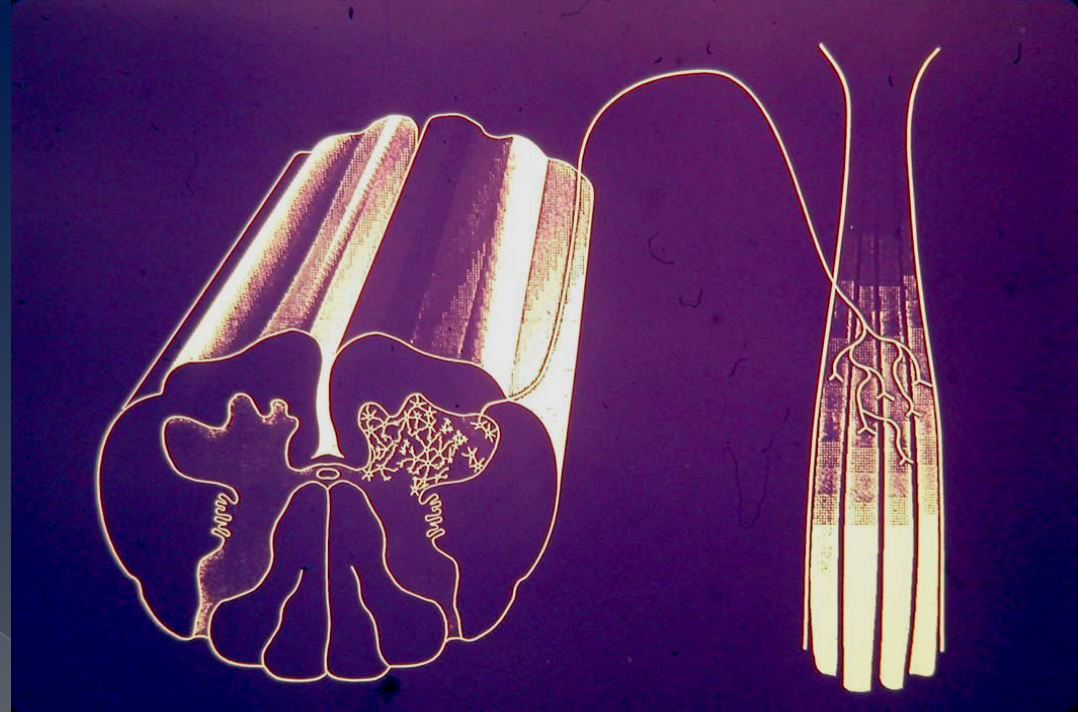
- **Enzimas musculares:**

- Siempre normales en la AME tipo I
- Puede estar algo elevada en II y III (hasta 10 veces)

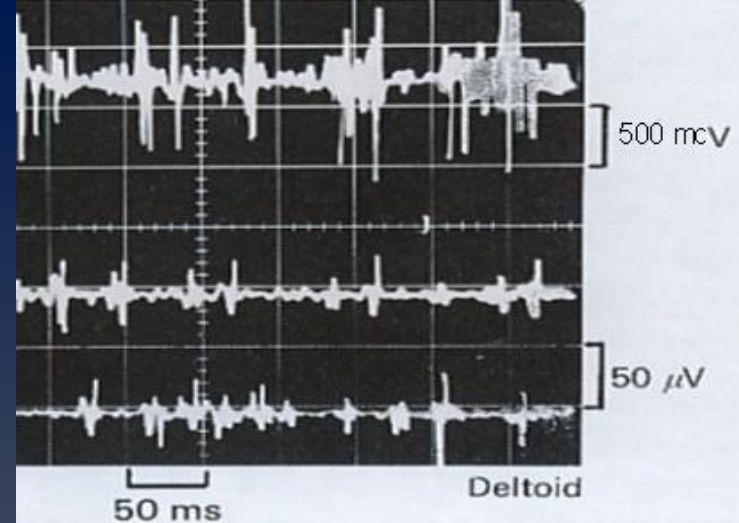
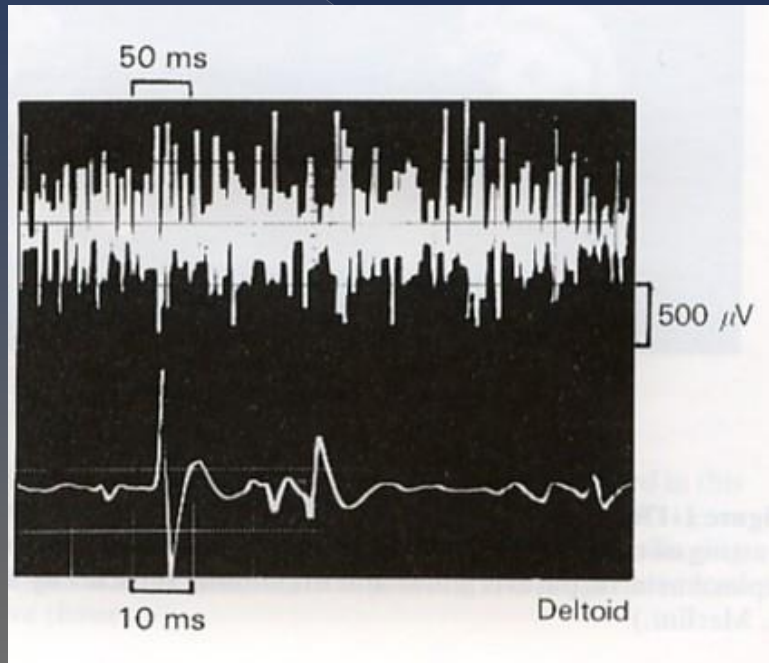
- **EMG: denervación** (clave en el diagnóstico):

- Actividad espontánea en reposo (fibrilaciones y ondas agudas positivas)
- PUMs: aumento de amplitud y de duración
- Disminución del patrón interferencial en esfuerzo
- Velocidad de conducción motora y sensitiva normales

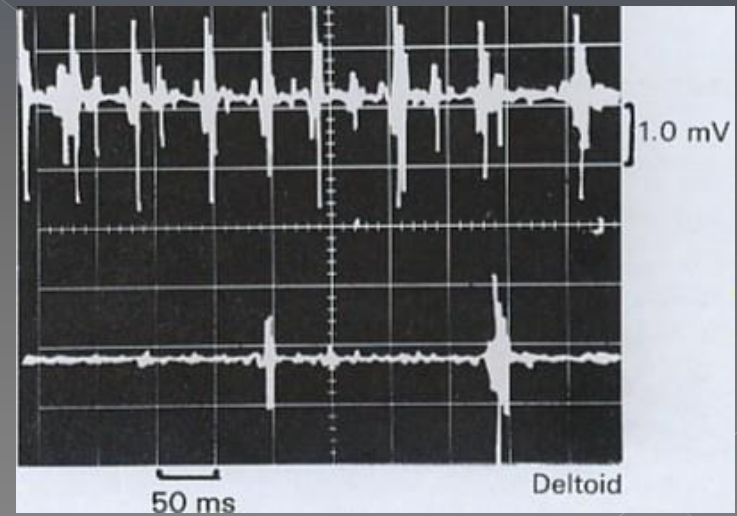
EMG: denervación



EMG normal



AME severa en niño de 7 meses.
Disminución del patrón interferencial.
Potenciales de fibrilación espontáneos.



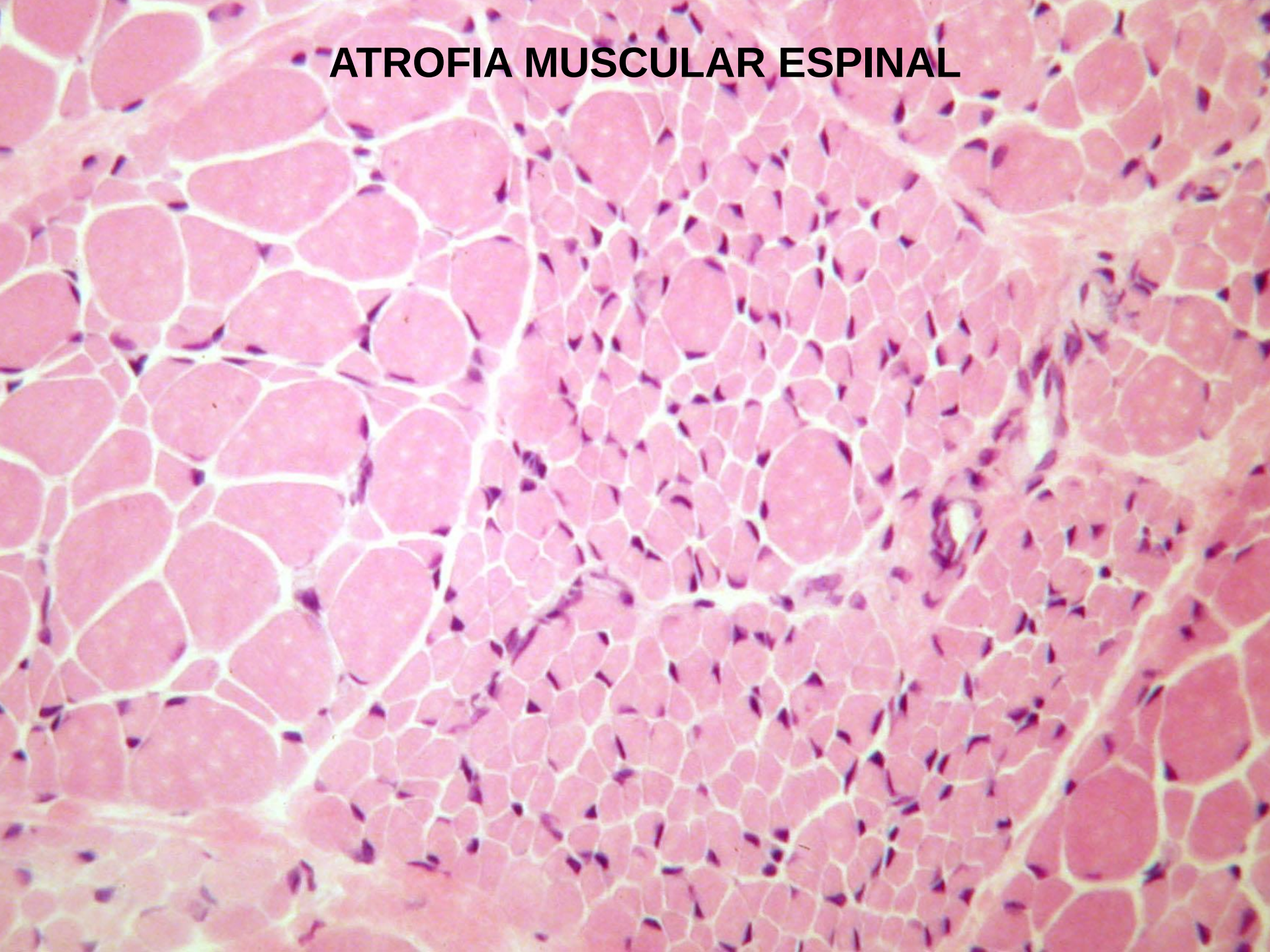
AME leve en niño de 5 años. Reducción del patrón interferencial. Potenciales polifásicos grandes en reposo.

AME: pruebas complementarias

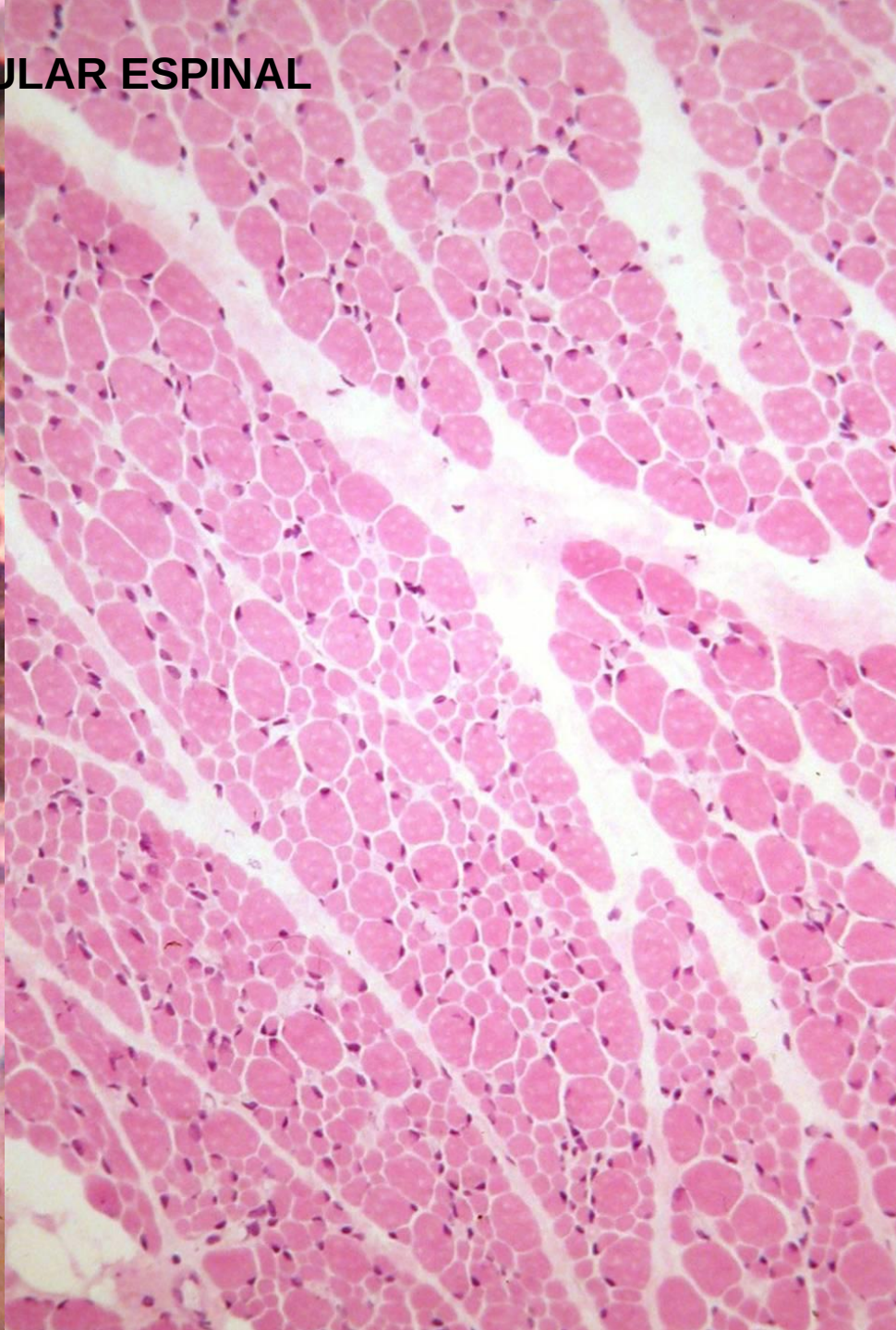
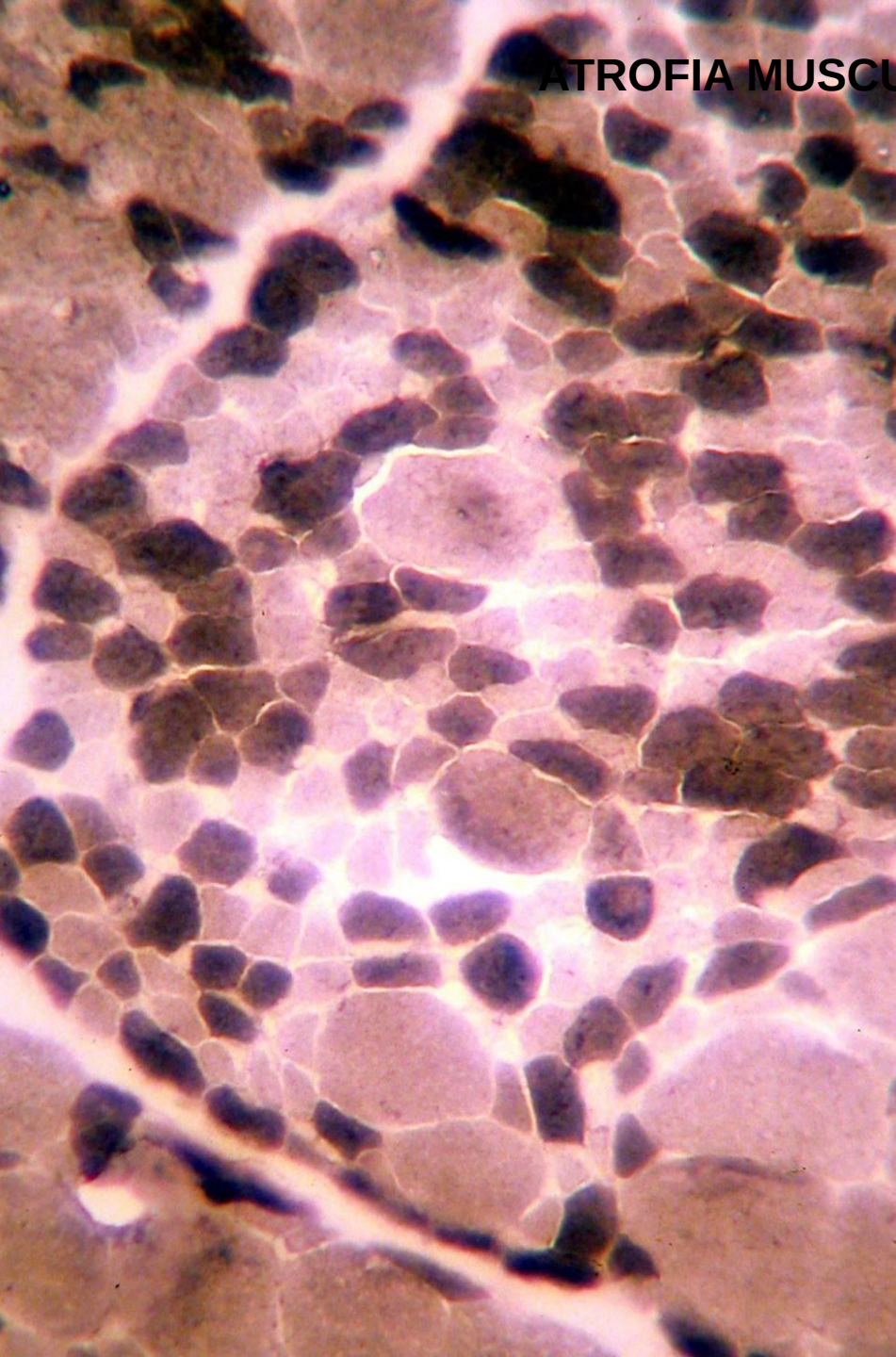
- **Biopsia muscular:**

- Fibras atróficas, tanto de tipo 1 como 2, redondeadas, generalmente agrupadas en grandes grupos
- Fibras hipertrofiadas, agrupadas, salpicadas (más frecuentes en forma no severa)

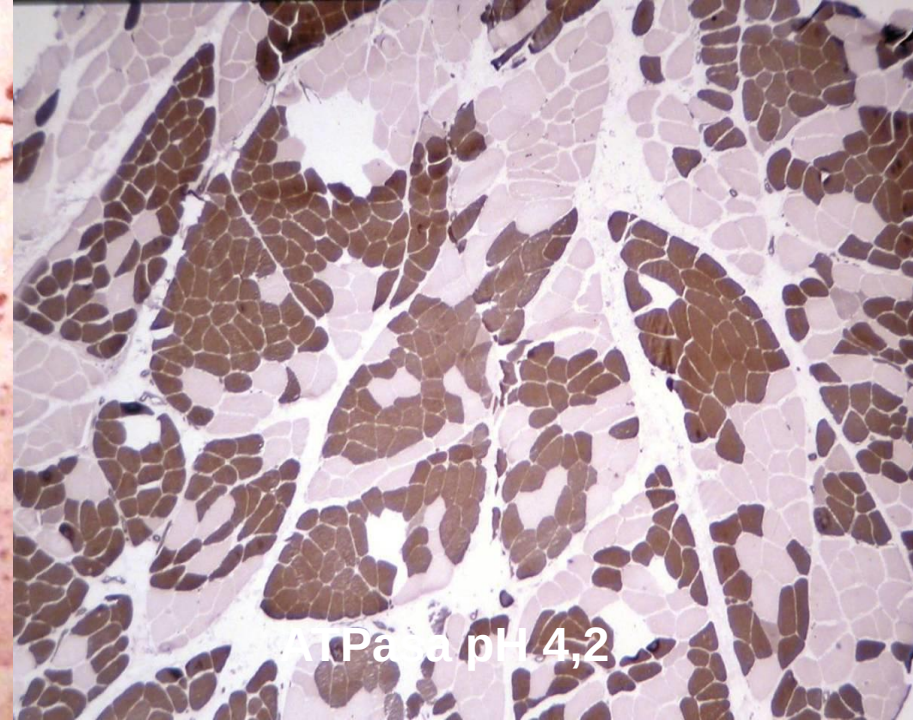
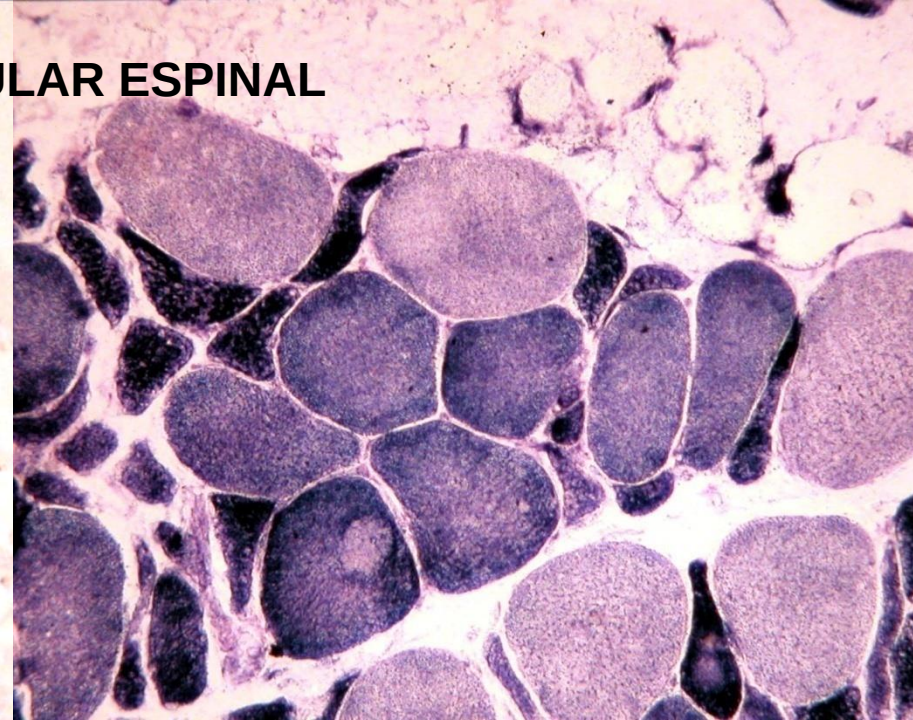
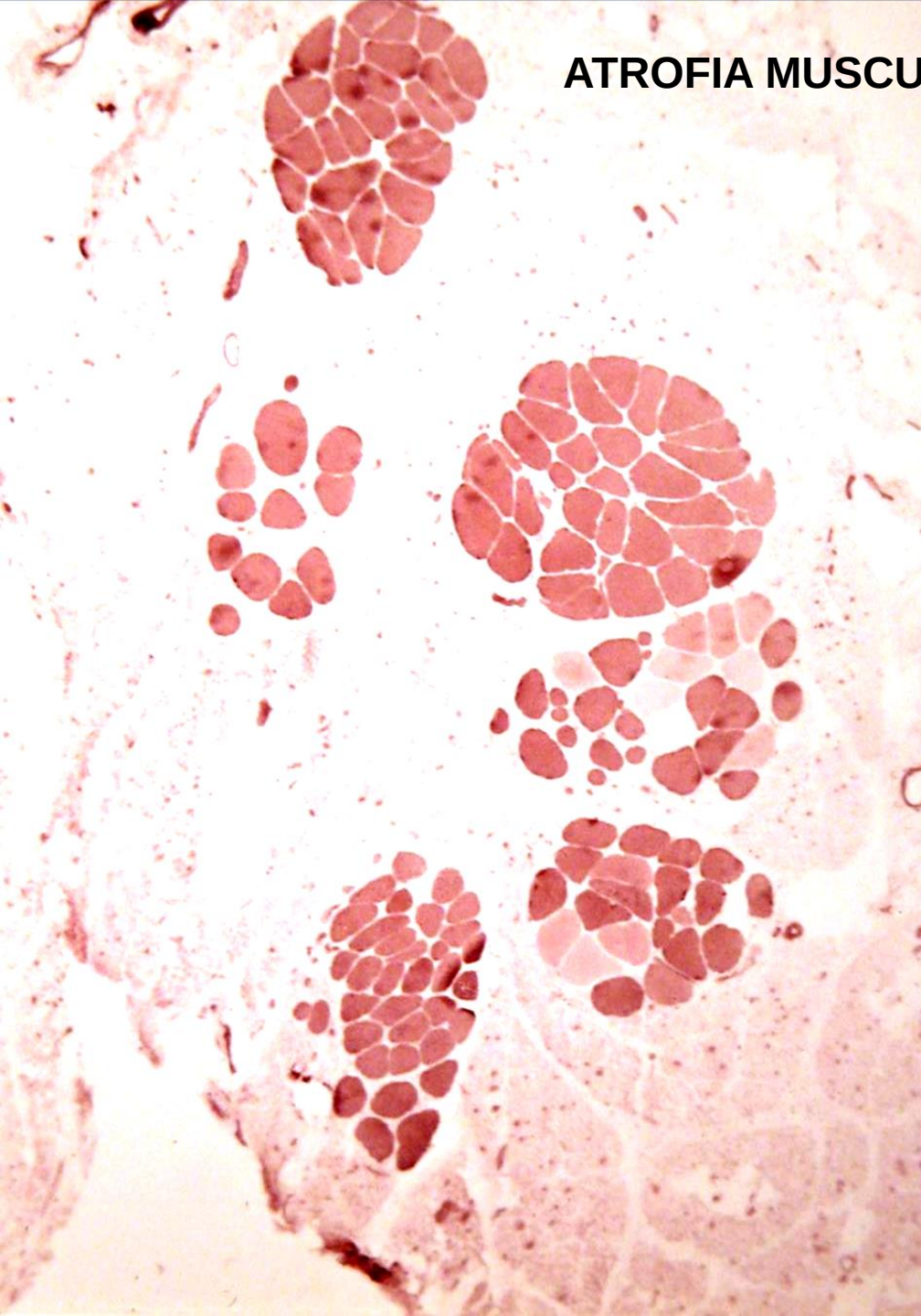
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL



ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

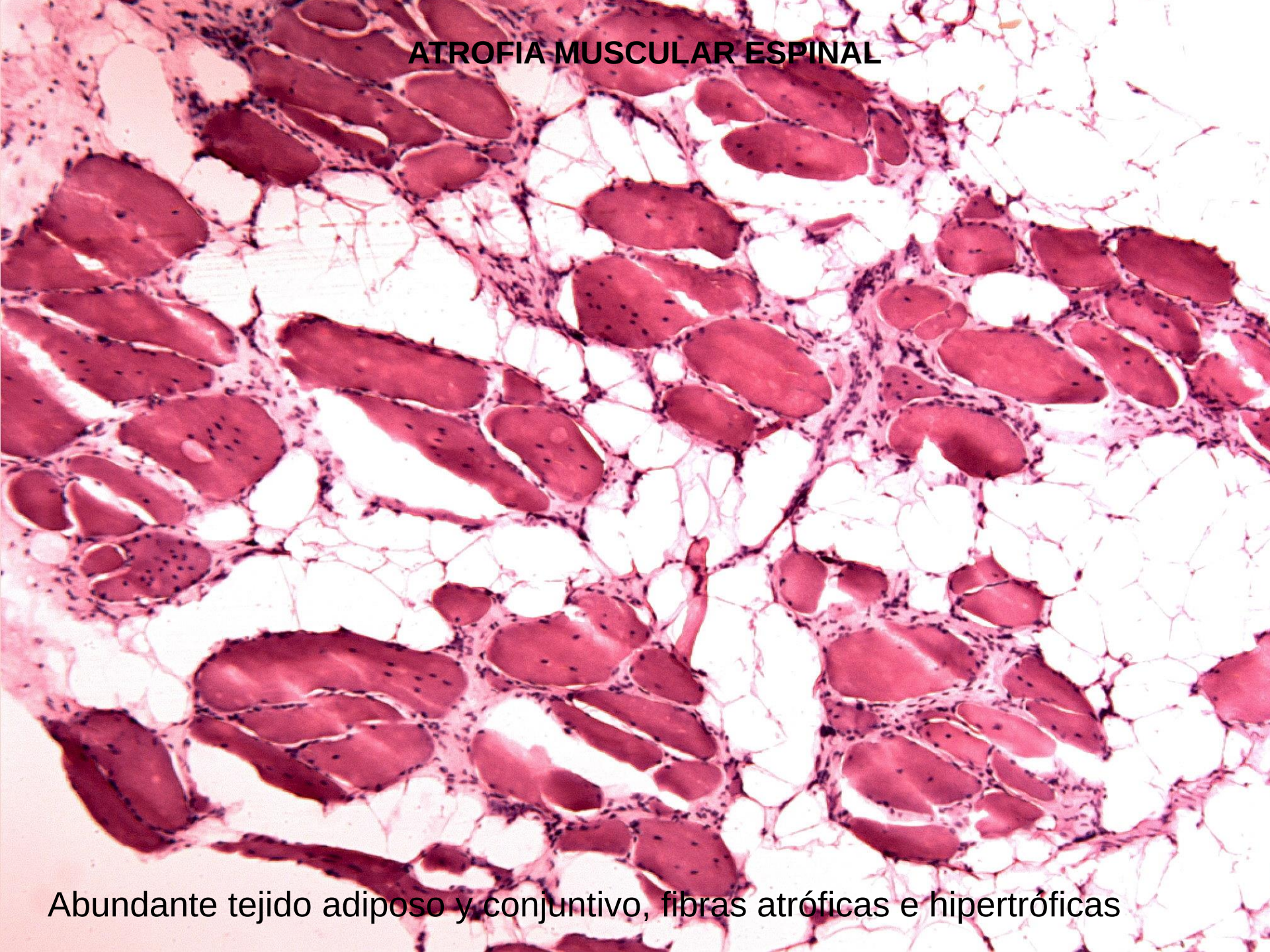


ATROFIA MUSCULAR ESPINAL



Pa 4 pH 4,2

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL



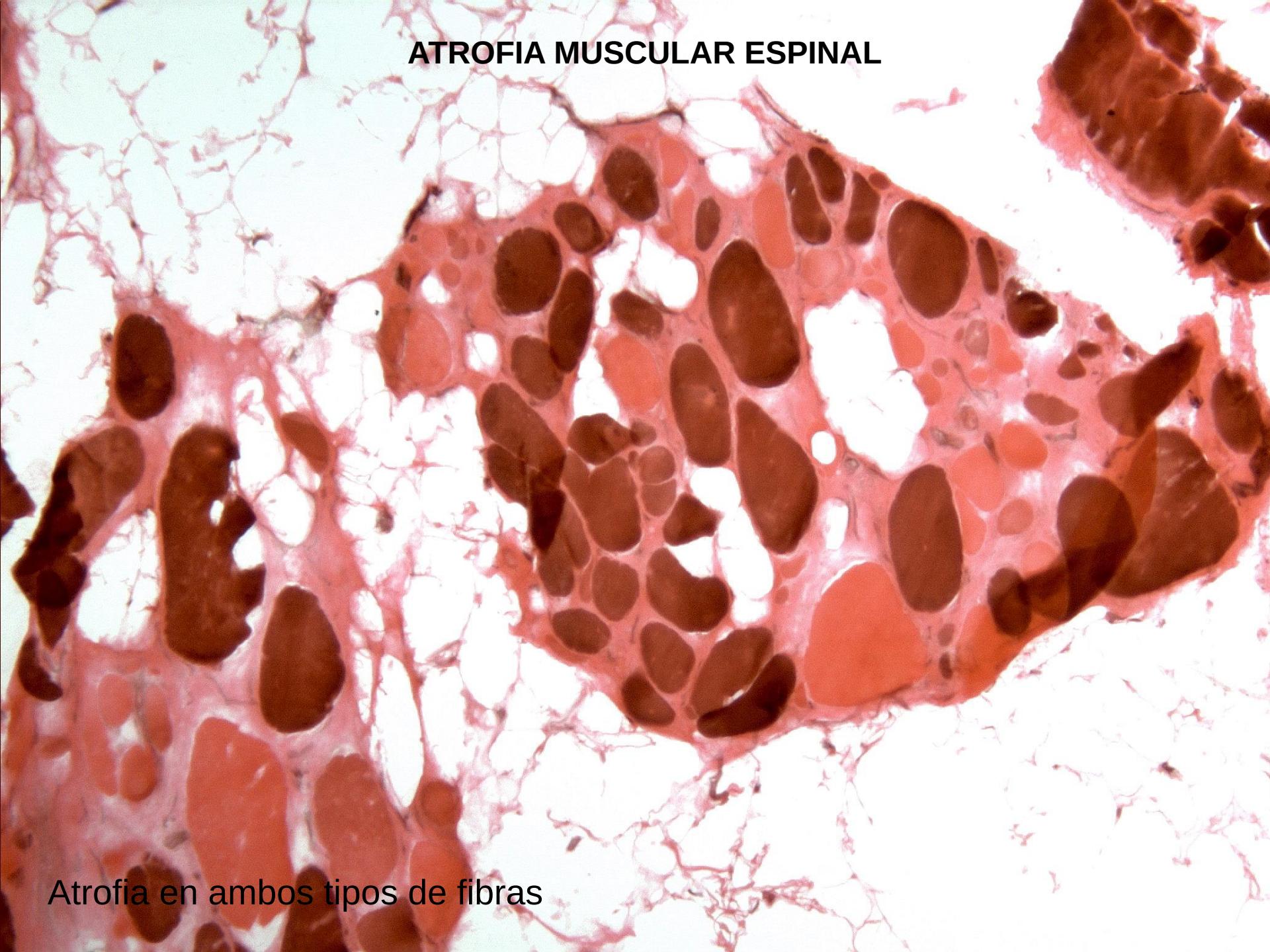
Abundante tejido adiposo y conjuntivo, fibras atróficas e hipertróficas

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL



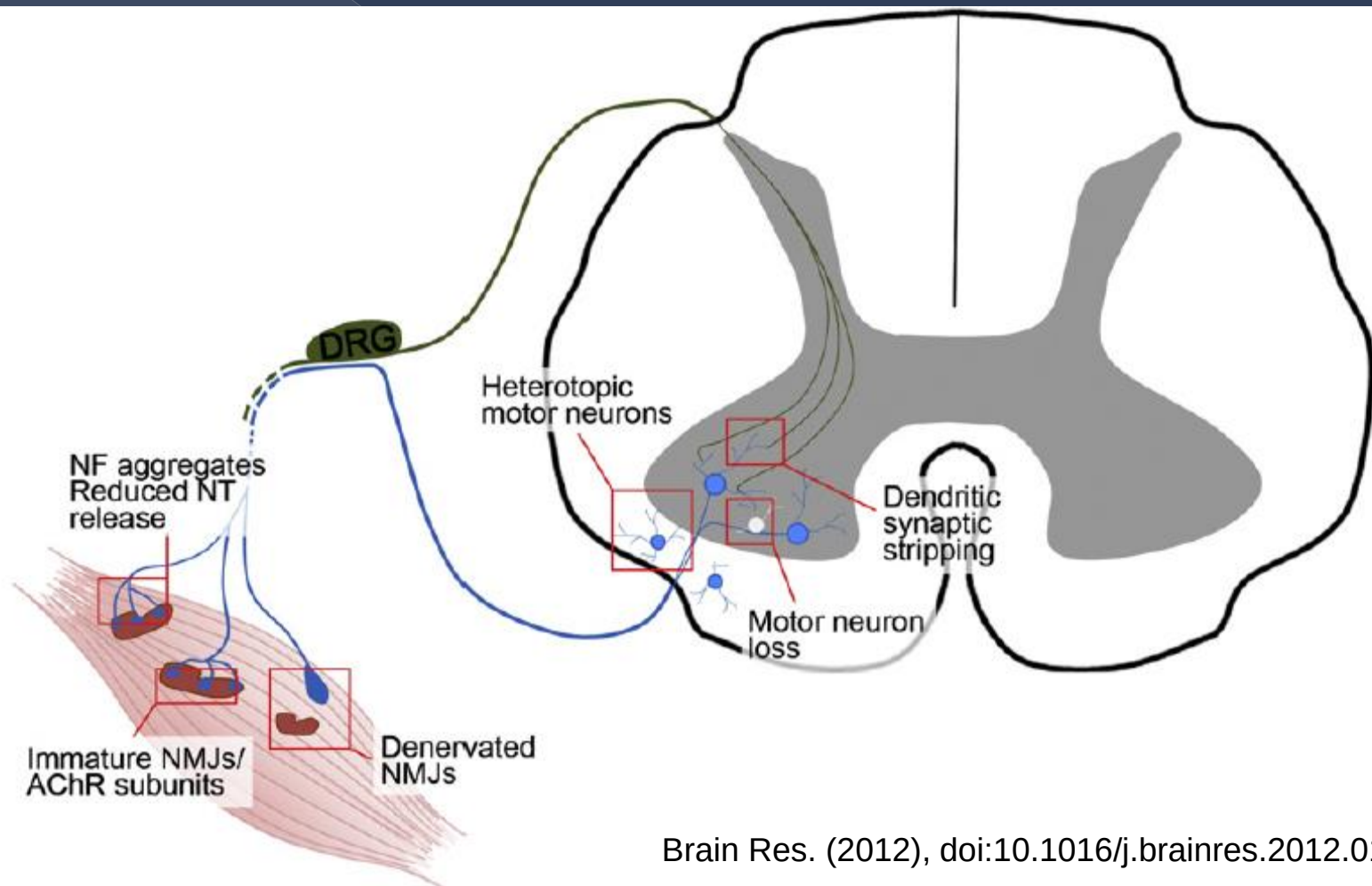
Fibras hipertróficas con cambios pseudo-miopáticos: internalización de núcleos
división o “splitting” de fibras

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

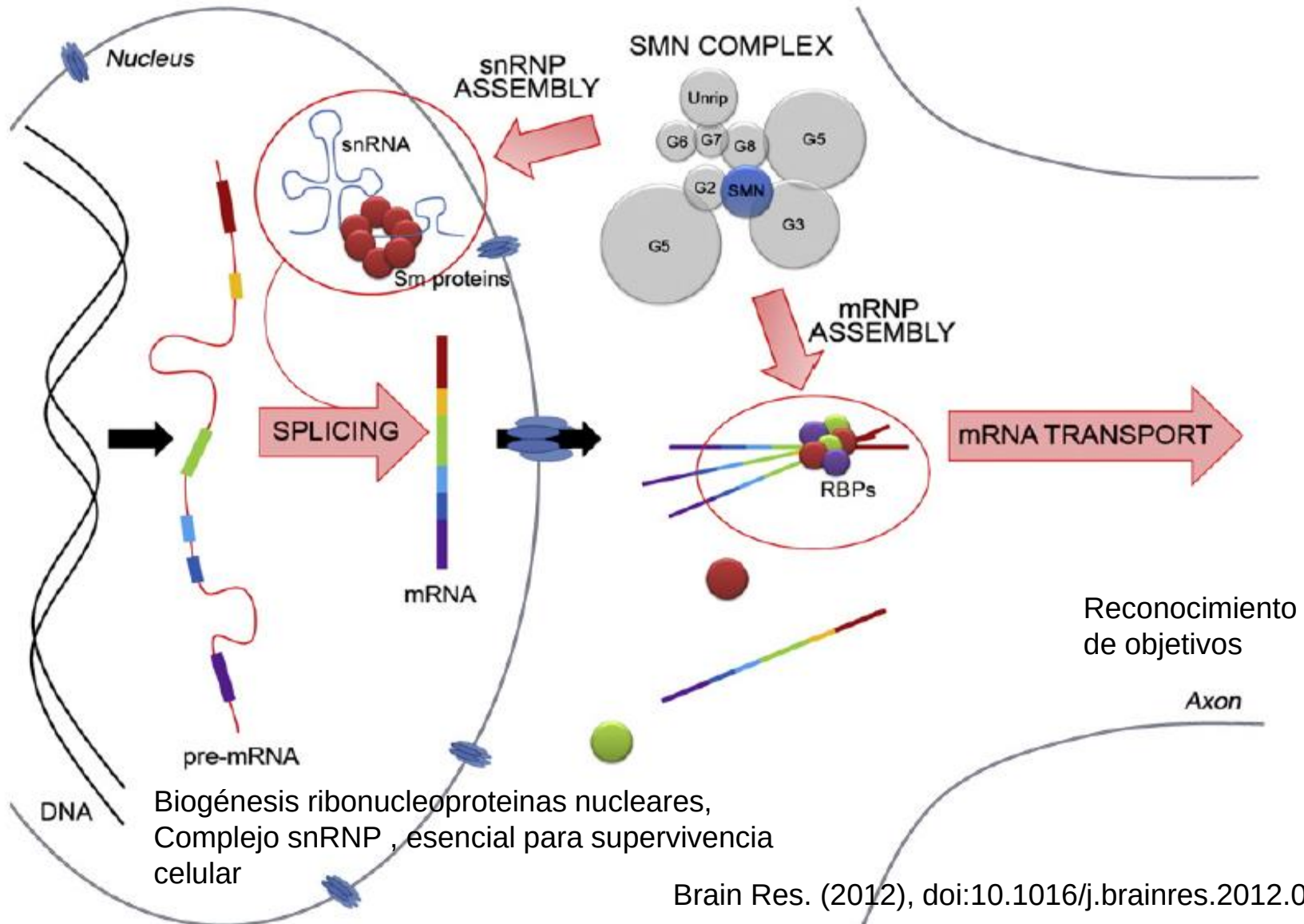


Atrofia en ambos tipos de fibras

AME: hallazgos neuropatológicos



AME: SMN regula el mRNA axonal



AME distal

Heterogénea. Clínicamente similar a las neuropatías axonales hereditarias

AME con distrés respiratorio o SMARD1 (DSMA 1)

- Fallo respiratorio al nacimiento con contracturas congénitas.
- Distres respiratorio de inicio entre las 6 semanas y los seis meses
- Distres respiratorio después de los 6 meses sin contracturas congénitas
- Mutación en IGHMBP2, gen que codifica la inmunoglobulina μ - ligada a la proteína 2 (alt. helicasa ribosomal)
- Expectativas de supervivencia muy “limitadas”. (Joseph et al. 2009, dos hermanos, fallecidos a los 6 meses y 12 años, mecanismos compensatorios?)

AME distal

Congénita

AD, 12 q23-q24

Comienzo precoz, con contracturas, no progresiva

Forma juvenil

AME V/CMT2d

AD, 7p15, GARS

Inicio en MMSS. Debilidad y atrofia predominante en manos, a veces, asimétrica

AME con predominio de afectación bulbar

Parálisis bulbar progresiva infantil (enfermedad de Fazio-Londe)

- AR, VRK1

Hipoplasia de TE y cerebelo

Inicio entre los 0-6 meses, estridor, infecciones respiratorias repetidas, voz nasal, disfagia y diplegia facial

Supervivencia : 18 meses - 10 años

AME escapuloperoneal

- AD, 12q24.1-24.3
- Adulto joven, progresiva
- Debilidad progresiva de cintura escapular y musculatura peroneal
- Afectación de musculatura laríngea, puede producir insuficiencia respiratoria

AME ligada a X

Atrofia muscular espinal y bulbar ligada a X o enfermedad de Kennedy

- Adulto, afectación bulbar, ginecomastia, atrofia testicular e infertilidad y atrofia muscular proximal, neurogénica y progresiva. Se debe una expansión aumentada del triplete CAG en el gen del receptor androgénico

Artrogriposis distal ligada a X

- Xp11.3-q11.2. Inicio al nacer o en periodo de lactante, contracturas articulares, progresiva, debilidad facial

Conclusiones

- LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN AME SON FUNDAMENTALES EN EL DX, COMPRENSIÓN DE MECANISMOS PATOGÉNICOS Y DISEÑO DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
- IMPORTANCIA DE LOS MÉTODOS CLÁSICOS:
(estudio del gen SMN negativo)
 - HISTORIA CLÍNICA, EXPLORACIÓN
 - EMG Y ENG
 - BIOPSIA MUSCULAREN EL ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA



Der. Vastus medialis (IP)

Señal. EMG



Der. Deltoideus post (IP)



Der. Infraclavicular (IP)



GRACIAS POR
VUESTRA
ATENCIÓN

