

Claves del diagnóstico diferencial del lactante hipotónico con AME

Image



Image



Claves del diagnóstico diferencial del lactante hipotónico con AME

El cuadro etiológico del lactante hipotónico con AME abarca un amplio espectro de severidad clínica y heterogeneidad genética. Al respecto, el 4 % de los casos de AME no está asociado con la mutación o delección del gen SMN1 ubicado en el cromosoma 5, sino con un número variable de genes cuyos tipos y patrones de herencia producen patologías específicas¹.

De esta manera, la detección clínica actual de AME se sustenta en el reconocimiento de su sintomatología y el uso de pruebas de laboratorio que permitan una definición clara de sus signos y características fenotípicas.

Precisamente, el artículo preparado a continuación profundiza en la descripción clínica y genética de las enfermedades neuromusculares (ENM) de origen central, periférico y mixto de tal forma que se pueda llevar a cabo su diferenciación diagnóstica frente a los signos y síntomas del lactante hipotónico con AME.

Lactante hipotónico con AME: elementos para un examen físico completo

El lactante hipotónico con AME se caracteriza por una mutación de los genes SMN1 (telomérico) y SMN2 (centromérico) del brazo largo del cromosoma 5q11.2-q13.3. En este sentido, el 95 % de los pacientes con AME 5q carecen del gen SMN1, mientras que el 5 % restante posee mutaciones puntuales².

A su vez, todos los pacientes tienen entre 1 y 5 copias del gen SMN2. Este produce la proteína SMN de forma incompleta y rápidamente degradable debido a la ausencia del exón 7, la cual ocurre por una transición de Citosina (C) a Timina (T) (considerada una mutación silenciosa) que impide su reconocimiento por la maquinaria de empalme²⁻³.

Por consiguiente, el diagnóstico correcto de AME requiere:

Los puntos clave de su definición médica. Aquí se incluye el número de copias de SMN2 de cada paciente, ya que esto se correlaciona directamente con su clasificación fenotípica.

La evaluación de sus signos y síntomas clínicos para garantizar la identificación temprana en recién nacidos o lactantes.

Enfermedades neuromusculares (ENM) de origen central: características genéticas y clínicas

Las enfermedades neuromusculares de origen central se definen por una lesión o disfunción de las neuronas motoras superiores. En este sentido, sus signos y síntomas distintivos incluyen⁴⁻⁷:

- Espasticidad (rigidez y tensión muscular involuntaria)
- Hiperreflexia
- Hipertonía
- Debilidad proximal (extensores débiles en los brazos y flexores débiles en las piernas)

- Signo de Babinski (dorsiflexión del hallux y el resto de los dedos abiertos en abanico luego de estimular la superficie plantar lateral del pie)
- Clonus (comprobado mediante la flexión del pie con fuerza a la altura del tobillo y observando si este rebota)

Dentro de las enfermedades neuromusculares de origen central, destaca:

Esclerosis Lateral Primaria (ELP)

Forma parte de un espectro de trastornos de la neurona motora que pueden afectar a la neurona motora inferior (Atrofia Muscular Progresiva), una combinación de la disfunción de la neurona motora superior/inferior (Esclerosis Lateral Amiotrófica) y el fenotipo de neurona motora superior puro⁸.

En este caso, la ELP pura aparece después de los 20 años con un promedio situado en la quinta o sexta década de vida. En lo que respecta a sus signos y síntomas, los pacientes con ELP presentan paraparesia espástica de progresión lenta (relacionada con rigidez en las piernas y dificultad para caminar) y parálisis bulbar espástica, la cual ocasiona disartria, disfagia y debilidad leve (generalmente simétrica)⁸⁻¹⁰.

Asimismo, es preciso subrayar que no se observa atrofia (excepto por desuso), fasciculaciones, entre otros signos o síntomas propios de la neurona motora inferior⁸⁻¹⁰.

Enfermedades neuromotoras (ENM) de origen periférico: características genéticas y clínicas

Las enfermedades neuromotoras de origen periférico están determinadas por una lesión o disfunción de la neurona motora inferior. De este modo, se observan signos y síntomas como^{4, 7, 11-12}:

- Atrofia muscular
- Fasciculaciones
- Arreflexia o hiporreflexia (sin afectación sensorial)
- Debilidad distal o proximal

Sin embargo, no existen afectaciones en las funciones corticales superiores (lenguaje y cognición).

Además de la Atrofia Muscular Espinal (definida anteriormente), las ENM de origen periférico abarcan:

Enfermedad de Kennedy

También conocida como Atrofia Muscular Espinal y Bulbar (AMEB), Atrofia Muscular Bulboespinal o Atrofia Muscular Espinal y Bulbar ligada a cromosoma X, es una enfermedad rara asociada con una mutación en el gen receptor de andrógenos^{7, 13}.

Si bien afecta solamente a los hombres, las hijas de personas con enfermedad de Kennedy poseen una probabilidad del 50 % de tener un hijo con esta patología⁷.

Partiendo de aquí, los signos y síntomas aparecen entre los 20 y 40 años con debilidad progresiva en los músculos de las extremidades, calambres, atrofia, temblores y

fasciculaciones. En el estadio más avanzado se experimenta disfagia, disartria, neumonía, ginecomastia e infertilidad^{7,13}.

Atrofia Muscular Progresiva (AMP)

Se define como un síndrome raro y esporádico que inicia durante la edad adulta. Los pacientes con AMP desarrollan signos y síntomas como debilidad e hipotonía progresivas, hiporreflexia o arreflexia, fasciculaciones y atrofia muscular^{7, 9, 14-15}.

Así, la debilidad y atrofia aparecen usualmente en los músculos distales de las extremidades de manera asimétrica y acompañadas de neuropatía. No obstante, el 20 % de los pacientes pueden adquirir una debilidad proximal simétrica¹⁵.

Del mismo modo, los músculos bulbares sufren deterioro en un plazo promedio de 19 meses desde inicio de la debilidad en el 40 % de los casos. Por otro lado, entre 22 % y 35 % de los pacientes experimentan signos y síntomas de neurona motora superior en los estadios más avanzados¹⁵.

Enfermedades neuromotoras (ENM) de origen mixto: características genéticas y clínicas

En este grupo se ubican aquellas patologías que muestran una combinación de signos y síntomas pertenecientes a ENM de origen central y periférico. Aquí se encuentran patologías como:

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

También denominada como enfermedad de Lou Gehrig, constituye una enfermedad neurodegenerativa rara con una incidencia de 2 casos por cada 100.000 habitantes^{10, 15-16}.

Las causas de la ELA son idiopáticas en el 90 % al 95 % de los casos. Sin embargo, existen causas hereditarias en el 5 % al 10 % de los casos que se identifican con una mutación del gen SOD1¹⁶.

Por su parte, los signos y síntomas engloban elementos de la neurona motora superior (hiperreflexia y debilidad espástica) e inferior (hipotonía, fasciculaciones y atrofia muscular), lo que conlleva a una parálisis progresiva e irreversible de los músculos esqueléticos^{10, 15-16}.

De esta manera, los pacientes con ELA experimentan una afectación de los músculos distales (generalmente asimétrica), así como disnea y disfagia, por lo que mueren en un lapso de 3 a 4 años después de la aparición de los síntomas¹⁰.

Parálisis Bulbar Progresiva (PBP)

También conocida como Atrofia Bulbar Progresiva, consiste en un trastorno que afecta las neuronas motoras superiores e inferiores^{7, 9}.

Los signos y síntomas se caracterizan por debilidad en la lengua y músculos faciales, espasmos, reducción del reflejo nauseoso, disfagia y disartria. Asimismo, se pueden

presentar eventos de atragantamiento e inhalación de alimentos, risa y llanto patológicos. Sobre este punto, muchos de los pacientes con PBP pueden desarrollar signos y síntomas relacionados con ELA^{7, 9}.

En última instancia, el reconocimiento de las características clínicas y genéticas de las ENM de origen central, periférico y mixto contribuye al diagnóstico diferencial de la AME en recién nacidos o lactantes. En efecto, cada uno de los elementos fisiopatológicos, así como sus especificidades fenotípicas, proporciona una herramienta para la definición correcta de los signos y síntomas, y tratamiento de los pacientes con AME.

Referencias

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 [Citado 19 de noviembre 2024];12(1):124. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>

2. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, Rodríguez-Alvarez FJ, Martín Y, Aller E, Grau E, Peciña A, Antiñolo G, Galán E, Rosa AL, Fernández-Burriel M, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Baiget M, Tizzano EF. 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* [Internet]. 2009 [Citado 19 de noviembre 2024];125(1):29-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0598-1>
3. Monani U.R. , Lorson C.L. , Parsons D.W. , Prior T.W. , Androphy E.J., Burghes A.H.M., et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1999 [Citado 19 de noviembre 2024];8: 1177-1183. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.7.1177>
4. Zimmerman EE, Misulis KE. Motor. En: *Neurologic Localization and Diagnosis*. Elsevier [Internet]; 2023 [Citado 9 de enero 2025]. p. 139-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-81280-1.00022-6>
5. Kersten P. Principles of physiotherapy assessment and outcome measures. En: *Physical Management in Neurological Rehabilitation*. Elsevier [Internet]; 2004 [Citado 9 de enero 2025]. p. 29-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-072343285-2.50007-3>
6. Yung JY, Shapiro JM. History and lower extremity physical examination of the pediatric patient. *Clin Podiatr Med Surg* [Internet]. 2006;23(1):1-22, vii. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2005.10.006>
7. Motor neuron diseases [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Citado el 9 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/motor-neuron-diseases>
8. Fullam T, Statland J. Upper motor neuron disorders: Primary lateral sclerosis, upper motor neuron dominant amyotrophic lateral sclerosis, and hereditary spastic paraplegia. *Brain Sci* [Internet]. 2021 [Citado el 9 de enero de 2025];11(5):611. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/brainsci11050611>
9. Preston DC, Shapiro BE. Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Variants. En: *Electromyography and Neuromuscular Disorders*. Elsevier [Internet]; 2013 [Citado el 9 de enero de 2025]. p. 417-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2672-1.00027-1>
10. Chan S, Kaufmann P, Shungu DC, Mitsumoto H. Amyotrophic lateral sclerosis and primary lateral sclerosis: evidence-based diagnostic evaluation of the upper motor neuron. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2003 [Citado el 9 de enero de 2025];13(2):307-26. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1052-5149\(03\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S1052-5149(03)00018-2)
11. Morrison BM. Neuromuscular diseases. *Semin Neurol* [Internet]. 2016 [Citado el 9 de enero de 2025];36(5):409-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586263>
12. Verschueren A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2017 [Citado el 9 de enero de 2025];173(5):320-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.018>
13. Valera Yepes R, Virgili Casas M, Povedano Panades M, Guerrero Gual M, Villabona Artero C. Kennedy's disease and partial androgen insensitivity syndrome. Report of 4 cases and literature review. *Endocrinol Nutr (Engl Ed)* [Internet]. 2015 [Citado el 9 de enero de 2025];62(5):224-30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-english-edition--412-articulo-kennedy-s-disease-partial-androgen-insensitivity-S2173509315000707>
14. Arora RD, Khan YS. Motor neuron disease. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2025 [Citado el 9 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560774/>
15. Liewluck T, Saperstein DS. Progressive muscular atrophy. *Neurol Clin* [Internet]. 2015 [Citado el 9 de enero de 2025];33(4):761-73. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.005>

16. Valko K, Ciesla L. Amyotrophic lateral sclerosis. Prog Med Chem [Internet]. 2019 [Citado el 9 de enero de 2025];58:63–117. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2018.12.001>

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ar-es/terapia-genica/claves-del-diagnostico-diferencial-del-lactante-hipotonico-con-ame>