

B. Loureiro González, M.L. Justa Roldán,  
S. Rite García<sup>1</sup>, A. Marco Tello<sup>1</sup>,  
M. Calvo González<sup>2</sup>, M. Baiget Bastus<sup>3</sup>,  
E. Tizzano Ferrari<sup>3</sup>, J. López Pisón<sup>4</sup>

*An Esp Pediatr* 1998;48:644-646.

### Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria, caracterizada por la degeneración de las alfa-motoneuronas del asta anterior de la médula espinal que provoca un cuadro clínico de debilidad muscular progresiva, de predominio proximal y simétrica, con atrofia muscular, hipotonía y arreflexia<sup>(1)</sup>. Su índice de mortalidad es el segundo en importancia entre las enfermedades autosómicas recesivas, después de la fibrosis quística, constituyendo, tras la distrofia muscular de duchenne, una de las afecciones neuromusculares más frecuentes en la infancia (1 de cada 8.000 nacidos en las poblaciones de origen caucásico).<sup>(1,2)</sup>

Se distinguen tres variantes clínicas según la edad de comienzo y velocidad de progresión: AME I aguda, fatal o enfermedad de Werdnig-Hoffmann; AME II o forma intermedia y AME III crónica o enfermedad de Kugelberg-Welander<sup>(2)</sup>. En 1991, la *International SMA Collaboration* establece los criterios diagnósticos de las tres variantes de AME, que incluyen los síntomas clínicos de enfermedad de células del asta anterior. En la AME I se inician de forma precoz y con curso rápidamente progresivo, con EMG y biopsia muscular compatible y enzimas musculares normales; se consideran criterios de exclusión la presencia de otros síntomas neurológicos asociados, artrogriposis y alteración evidente de la mímica facial o de otros órganos o sistemas<sup>(3,4)</sup>.

Las tres formas clínicas se transmiten como un carácter mendeliano recesivo y son debidas a diversas mutaciones (heterogeneidad alélica) del locus SMA (spinal muscular atrophy), situado en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 5 q 13. Más específicamente el gen SMN (survival motor neuron) está directamente implicado en la AME, puesto que más del 95% de los pacientes presentan delección de los exones 7 y/o 8<sup>(5-7)</sup>. Esto permite el diagnóstico por estudio genético directo de los casos en los que existe dicha mutación.

Presentamos un caso de forma severa de AME en el que la instauración de una diplejía facial progresiva hizo cuestionar

### Importancia del diagnóstico genético en un caso atípico de atrofia muscular espinal tipo I

el diagnóstico, confirmado posteriormente mediante el estudio genético.

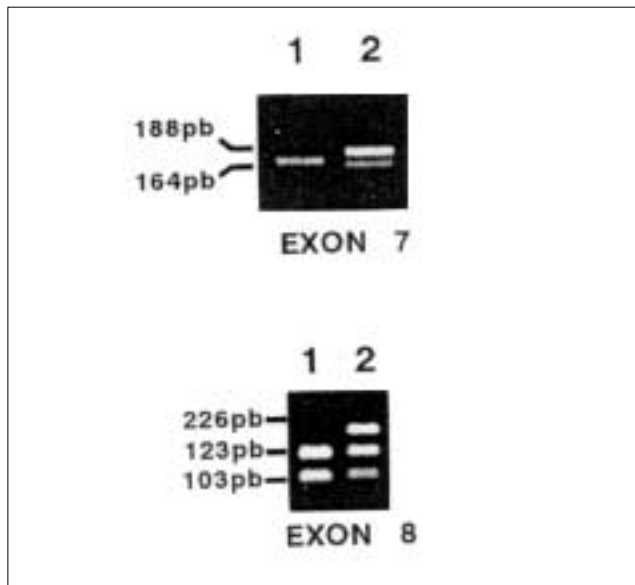
### Caso clínico

Recién nacido, de sexo femenino, sin antecedentes familiares de interés. En el embarazo destaca la escasez de movimientos fetales que se intensifica a partir del séptimo mes. Parto por cesárea a las 35 semanas de gestación por diagnóstico de CIR (31 semanas ecográficas), y sufrimiento fetal agudo (test basales patológicos). Nace con un peso de 2.100 gramos y llanto espontáneo de breve duración, con Apgar de 4/6, precisando reanimación tipo III. A su ingreso destacó microcefalia y marcada depresión neurológica. A las 72 horas de vida, superados los problemas iniciales y sin medicación supresora del sistema nervioso central, la exploración física evidenció severa hipotonía axial y de extremidades, con arreflexia universal y ausencia de movilidad espontánea y provocada, salvo mínimos movimientos de los dedos de las manos; fenotipo y mímica facial normales, con reactividad facial y llanto obtenidos fácilmente ante estímulos dolorosos en extremidades; temblor lingual fino y desviación cubital de las manos.

Entre las exploraciones complementarias practicadas destacó la normalidad de enzimas musculares, amonio, láctico, pirúvico, cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, serología de lúes, hepatitis, VIH, EEG, ecografía transfontanelar y cariotipo. En el EMG se apreció actividad espontánea en forma de fibrilación y potenciales polifásicos, sin lograrse patrón de esfuerzo. El estudio anatomopatológico de biopsia muscular realizada a los tres meses de vida, evidenció un músculo esquelético desestructurado con atrofia de casi la totalidad de sus fibras, preservándose aisladas fibras de diámetro normal; las técnicas histoquímicas mostraron pérdida de la diferenciación de tipos. El estudio genético realizado en ADN extraído de leucocitos de sangre periférica, detectó la presencia de delección homocigota en el exón 7 y 8 del gen SMN, confirmando el diagnóstico de AME (Fig. 1).

Durante la evolución el perímetro cefálico continuó creciendo por debajo del percentil 3 y a partir del mes de vida se fue instaurando una diplejía facial progresiva: boca permanentemente abierta con mandíbula inferior caída, labio superior en carpa, mofletes caídos, trigeminofacial pobre y escasa mímica facial al estímulo táctil doloroso (Fig. 2). Persistió la parálisis flácida arrefléxica generalizada que hizo inútiles los sucesivos intentos de extubación, hasta los 4 meses en que fue éxitus.

Servicio de Pediatría. <sup>1</sup>Sección de Neonatología. <sup>2</sup>Sección de Genética. <sup>3</sup>Servicio de Genética, H. Sta. Creu i Sant Pau. <sup>4</sup>Sección de Neuropediatría  
Correspondencia: Dr. Javier López-Pisón, Sección de Neuropediatría.  
Hospital Infantil Miguel Servet, paseo Isabel la Católica, 1-3.  
50009 Zaragoza.  
Recibido: Julio 1997  
Aceptado: Marzo 1998



**Figura 1.** Estudio molecular por análisis de los exones 7 y 8 del gen SMN mediante PCR y posterior digestión. Los fragmentos de 188 y 164 pares de bases identifican el exón 7 del gen SMNtel y SMNcen respectivamente. El fragmento de 226 pares de bases corresponde al exón 8 del gen SMNtel y los de 123 y 103 pares de bases al exón 8 del gen SMNcen. Nótese en la paciente<sup>(1)</sup> la ausencia de los fragmentos correspondientes al gen telomérico (2= control).



Figura 2.

## Discusión

El cuadro clínico inicial de nuestra paciente era compatible con una forma severa de atrofia muscular espinal tipo I, ya que mostraba parálisis flácida arrefléxica y fasciculaciones linguales con sensibilidad y mímica facial conservadas. Sin embargo, durante la evolución clínica el crecimiento del perímetro cefálico por debajo del percentil 3, y, sobre todo, la instauración progresiva de signos de diplejía facial marcada, cuestionaron el diagnóstico de sospecha inicial, ya que, pese a que algunos autores señalan que puede existir una leve afectación facial<sup>(8,9)</sup>, la existencia de una evidente alteración de la mímica facial se considera un criterio de exclusión de la AME tipo I, como ya ha quedado comentado<sup>(4)</sup>. Ante el riesgo de fallecimiento, se decidió realizar la biopsia muscular por si el estudio genético no fuera diagnóstico. La existencia de severa atrofia neurógena no es, sin embargo, exclusiva de la AME. Se ha descrito en una miopatía mitocondrial un cuadro clínico y patológico superponible a la AME<sup>(10)</sup>. Sólo la identificación de la deleción en los exones 7 y 8 del gen SMN permitió confirmar la sospecha clínica de enfermedad de Werdnig- Hoffmann.

El interés del estudio genético es incuestionable porque establece el diagnóstico de certeza. Permite, además, el análisis familiar (que puede realizarse a partir de muestras de sangre periférica) y con ello la posibilidad de realizar un adecuado asesoramiento genético y diagnóstico prenatal en caso de futuros embarazos, mediante análisis del ADN fetal aislado en la biopsia corial<sup>(11-13)</sup>.

Por último, es preciso tener en cuenta que los pacientes con la forma tipo I fallecen, por lo general, durante el primer año de vida, por lo que es importante disponer de una muestra de ADN del afectado que permita estudios posteriores de la familia.

## Bibliografía

- 1 Zerrer K, Rudnik-Schoneborn. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol* 1995; **52**:518-523.
- 2 Emery A, Hausmanowa-Petrusewicz I, Davie A, et al. International collaborative study of the spinal muscular atrophies. *J Neurol Sci* 1976; **29**:83-94.
- 3 Munsat TL. Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromusc Dis* 1991; **1**:81.
- 4 Covent JM, Visser M, Scheffer H, et al. Confirmation of clinical diagnosis in requests for prenatal prediction of SMA type I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; **56**:319-321.
- 5 Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification an characterization of a Spinal Muscular Atrophy- Determining gene. *Cell* 1995; **80**:155-165.
- 6 Bussaglia E, Clermont O, Tizzano E, et al. A frame-shift deletion in the survival motor neuron gene in Spanish spinal muscular atrophy patients. *Nat Genet* 1995; **11**:335-337.

- 7 Velasco E, Valero C, Valero A, Moreno F, Hernández Chico C. Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in Spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of CDCD 541 and SMA phenotype. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:257-263.
- 8 Behrman RE: Nelson. Textbook of Pediatrics, 14a edition. Nueva York/St Louis/S Francisco: Interamericana-Mc Graw-Hill 1992:1889-1890.
- 9 Lyon G: Neuropédiatrie, la edición. París: Masson, S.A. 1990:274-276.
- 10 Pons R, Andretta F, Wang CH, et al. Mitochondrial Myopathy simulating Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol* 1996; **15**:153-158.
- 11 Hernández Chico C, Velasco Sampedro E, Uclero Quirós C, García Patiño E, Moreno Herrero F. Diagnóstico prenatal de atrofia muscular espinal. *An Esp Pediatr* 1995; **42**:429-435.
- 12 Bussaglia E, Tizzano E, Baiget M. Atrofia Muscular Espinal: Diagnóstico prenatal mediante análisis directo del gen SMN. *Progresos Diagnóstico Prenatal* 1997; **9**:397-404.
- 13 Cobben JM, Scheffer H, De Visser M, et al. Prenatal Prediction of Spinal Muscular Atrophy. *Eur J Hum Genet* 1996; **4**:231-236.