



Serie de casos de pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal Tipo I (Werdnig-Hoffmann) en Ecuador.

Case series of patients diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Type I (Werdnig-Hoffmann) in Ecuador.

Álvaro Nicolay Astudillo Mariño^{*1}, Patricia Cecilia Erazo Noguera¹

<https://orcid.org/0000-0001-7908-1808>

1. Centro de Enfermedades Neurológicas y Nutricionales de niños y adolescentes - CENNA, Quito-Ecuador.
2. Departamento Pediatría, Hospital Axxis, Red complementaria de Salud, Quito-Ecuador.

Resumen

Introducción: La atrofia muscular espinal (AME), la principal causa genética de muerte infantil, es un conjunto heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal y del tronco encefálico, lo que resulta en hipotonía y debilidad muscular. El objetivo es la descripción de 5 casos de pacientes con diagnóstico genético de AME tipo I, todos los pacientes con número de copias para SMN2: 2 copias y Gen SMN 1 con delección Homocigótica.

Métodos: Se describen las manifestaciones clínicas y los resultados genéticos de 5 pacientes con diagnóstico de AME tipo I. Se describen además las posibilidades de tratamiento y abordaje multidisciplinario en los pacientes.

Resultados: Se incluyeron cinco pacientes con diagnóstico clínico y genético de Atrofia Muscular Espinal tipo I, dos eran del sexo masculino, tres del sexo femenino, en un rango de edad entre los 11 meses y los 22 meses. La proporción hombre: mujer fue de 2:3. El antecedente de familiar de primera línea con atrofia muscular espinal se registró en 1 de 5 pacientes. La ausencia de reflejos de estiramiento muscular (REMS) en extremidades superiores e inferiores fue un signo que compartía el 100% de los pacientes.

Conclusiones: La mayor atención al diagnóstico temprano y al manejo de la atrofia muscular espinal ha estimulado el desarrollo de guías y estándares de atención que han afectado la supervivencia y la historia natural de la enfermedad. No existe un tratamiento médico eficaz para la atrofia muscular espinal. Sin embargo, desde el descubrimiento del gen causante de la enfermedad, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de la patogénesis molecular, lo que ha llevado al desarrollo de opciones de tratamiento.

Palabras claves:

DeCS: Atrofia Muscular Espinal, Atrofias Musculares Espinales de la Infancia, hipotonía Muscular, Trastornos del Neurodesarrollo.

Recibido: 2 Enero 2022
Aceptado: 2 Marzo 2022
Publicado: 25 de Abril de 2022
Editor: Dr. Paúl Astudillo Silva.

Membrete bibliográfico:
Astudillo A, Erazo P. Serie de casos de pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal Tipo I (Werdnig-Hoffmann) en Ecuador Rev. Ecuat. Pediatr. 2022;23(1):62-70. <https://doi.org/10.52011/132>



Copyright Astudillo M, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Licencia de atribución Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original sin fines comerciales.

* Autor para correspondencia.

Abstract

Introduction: Spinal muscular atrophy, the leading genetic cause of infant death, is a heterogeneous group of diseases characterized by the degeneration of motor neurons in the spinal cord and brainstem, resulting in hypotonia and muscle weakness. The objective is the description of 5 cases of patients with a genetic diagnosis of SMA type I, all patients with copy number for SMN2: 2 copies and SMN Gene 1 with homozygous deletion.

Methods: The clinical manifestations and genetic results of 5 patients diagnosed with SMA type I are described. The possibilities of treatment and multidisciplinary approach in the patients are also described.

Results: Five patients with a clinical and genetic diagnosis of Spinal Muscular Atrophy type I were included, two were male, three female, with an age range between 11 months and 22 months. The male: female ratio was 2: 3. The history of a first-line relative with spinal muscular atrophy was recorded in 1 of 5 patients. The absence of muscle stretch reflexes in the upper and lower extremities was a sign shared by 100% of the patients.

Conclusions: Increased attention to early diagnosis and management of spinal muscular atrophy has stimulated the development of guidelines and standards of care that have affected survival and the natural history of the disease. There is no effective medical treatment for spinal muscular atrophy. However, since discovering the disease-causing gene, significant progress has been made in understanding molecular pathogenesis, leading to the development of treatment options.

Keywords:

MESH: Muscular Atrophy, Spinal; Spinal Muscular Atrophies of Childhood; Muscle Hypotonia; Neurodevelopment Disorders.

Introducción

La atrofia muscular espinal, la principal causa genética de muerte infantil, es un conjunto heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal y del tronco encefálico, lo que resulta en hipotonía y debilidad muscular [1]. La prueba de diagnóstico demuestra en la mayoría de los pacientes, la delección homocigótica del gen SMN1, que generalmente muestra la ausencia del Exón 7 de SMN1. La prueba alcanza hasta un 95% de sensibilidad y casi un 100% de especificidad [2].

Se debe considerar el diagnóstico diferencial con otros trastornos neuromusculares que no están asociados con un aumento de Creatina quinasa (CK) que se manifiesta como hipotonía infantil o como debilidad de la cintura de las extremidades que comienza más tarde en la vida [2].

La atrofia muscular espinal se divide en tres tipos clínicos sobre la base de la edad de inicio y la función motora lograda: tipo I grave; tipo intermedio II; y leve tipo III. Se ha agregado el tipo IV de inicio en la edad adulta para incluir la enfermedad muy leve [3].

La mayor atención al diagnóstico temprano y al manejo de la atrofia muscular espinal ha estimulado el desarrollo de guías y estándares de atención que han afectado la supervivencia y la historia natural de la enfermedad [4].

No existe un tratamiento médico eficaz para la atrofia muscular espinal. Sin embargo, desde el descubrimiento del gen causante de la enfermedad, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de la patogénesis molecular, lo que ha llevado al desarrollo de opciones de tratamiento [5].

Población y métodos

Diseño del estudio

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo de 5 casos en pacientes pediátricos con diagnóstico clínico y genético de Atrofia Muscular Espinal tipo I.

Escenario

El estudio fue realizado en el servicio de Neurología Pediátrica del Centro de Enfermedades Neurológicas y Nutricionales en Niños y Adolescentes (CENNA) de la Ciudad de Quito, Ecuador. El período de estudio se estableció entre octubre de 2020 a octubre de 2021.

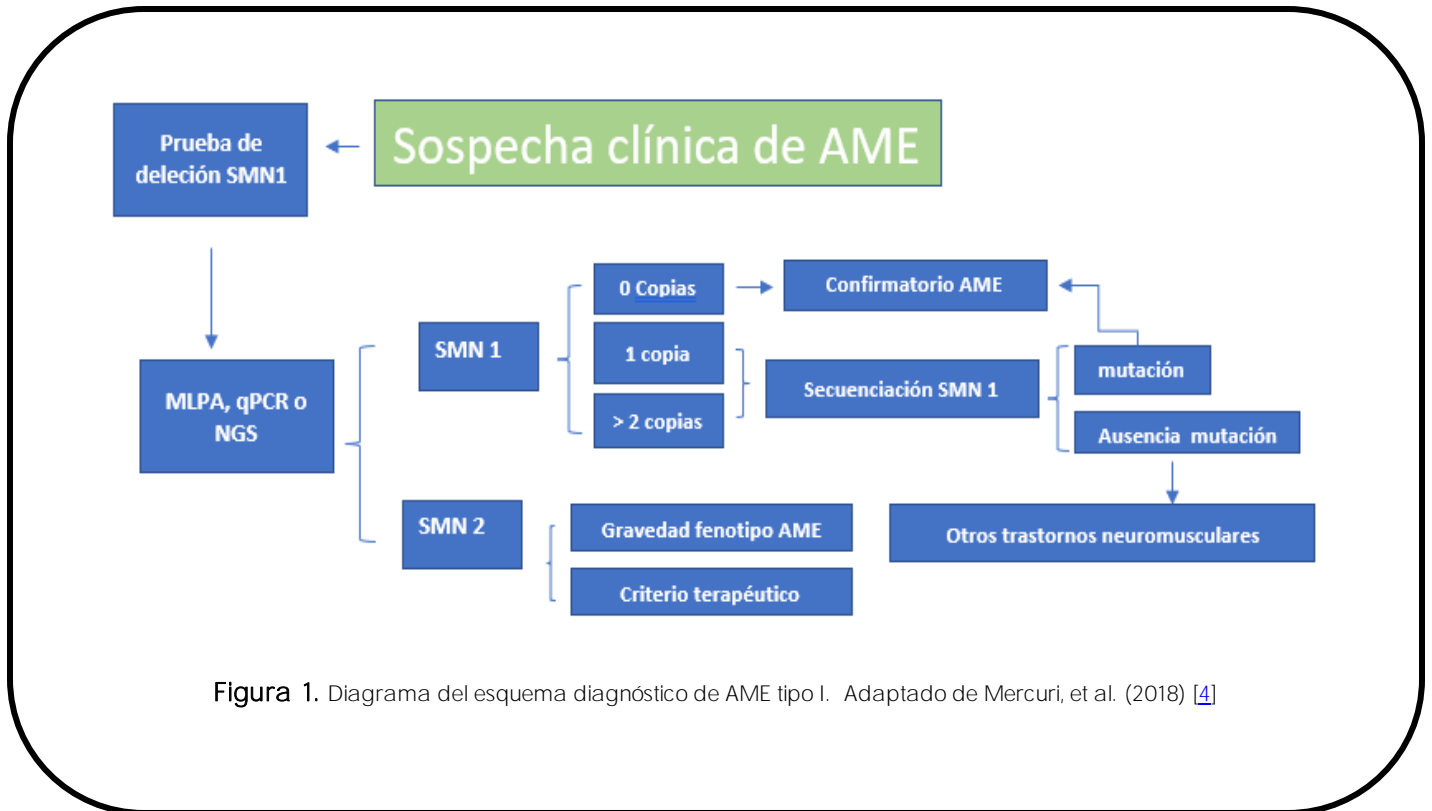


Figura 1. Diagrama del esquema diagnóstico de AME tipo I. Adaptado de Mercuri, et al. (2018) [4]

Participantes

Se realizó una valoración integral neurológica y genética de los 5 pacientes que inician con un cuadro de hipotonía y retraso del neurodesarrollo. Los 5 pacientes presentaron ausencia de reflejos de estiramiento muscular (REMS) en extremidades superiores e inferiores.

Los cinco pacientes fueron evaluados con una historia clínica neurológica completa, examen neurológico, y se realizó la amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) para diagnóstico genético de AME.

Fuente de datos

Se tomó la información de la historia clínica de cada uno de los pacientes evaluados. La información proviene del Sistema de Registro de Historias Clínicas de la Institución Centro. Se revisó el resultado genético de cada uno de los pacientes con la valoración específica del número de copias de SMN2.

Resultados

Participantes

La presente serie de casos incluye 5 pacientes con un antecedente en común de hipotonía y retraso del neurodesarrollo. Sus edades de presentación se encuentran entre los 11 meses y los 22 meses. La proporción hombre: mujer fue de 2:3. Se evaluaron los hallazgos clínicos y genéticos, así como

las comorbilidades que se presentaron en el tiempo tanto neurológicas, como nutricionales y de deglución.

Características de la población estudiada

Fueron 5 casos, de éstos, 3 casos (60%) corresponde pacientes mujeres y 2 casos (40%) fueron hombres. La edad de los pacientes se encuentra entre los 11 meses y los 22 meses. Cuatro de los 5 pacientes requirieron hospitalización por complicaciones respiratorias. Tres de los 5 pacientes requirieron unidad de cuidados intensivos. Dos de los cinco pacientes fallecieron durante el seguimiento.

Resultados principales

Se incluyeron cinco pacientes con diagnóstico clínico y genético de Atrofia Muscular Espinal tipo I, dos eran del sexo masculino, tres del sexo femenino, en un rango de edad entre los 11 meses y los 22 meses. La proporción hombre: mujer fue de 2:3. El resultado genético en todos los pacientes fue de dos variantes patogénicas identificadas en SMN1. Número de copia SMN2 = 2. El antecedente de familiar de primera línea con atrofia muscular espinal se registró en 1 de 5 pacientes. La ausencia de reflejos de estiramiento muscular (REMS) en extremidades superiores e inferiores fue un signo que compartía el 100% de los pacientes. Todos los pacientes presentaron hipotonía y retraso del neurodesarrollo. Solo una de las pacientes logró sostén cefálico. Todos los pacientes eran originarios de Ecuador, pertenecientes a Quito,

Cuenca, Ambato y Portoviejo. La edad al inicio de las manifestaciones clínicas tuvo una media de 3 meses, con mínimo de 1 mes y máximo 6 meses. Todos los pacientes iniciaron con hipotonía y retraso del neurodesarrollo. El diagnóstico se estableció en promedio a los 7 meses (mediana 7 meses, mínimo 2 meses y máximo 10 meses).

A todos los pacientes se les realizó valoración nutricional y neumológica. Una de nuestras pacientes tenía un grado de desnutrición, los 4 restantes resultaron eutróficos. Se estudiaron las comorbilidades asociadas con los pacientes con atrofia muscular espinal. Se encontró que 3 de los pacientes tenían neumopatía crónica y 3 se asociaron con alteración de la mecánica de la deglución. Todos los pacientes con AME I tuvieron comorbilidad con infecciones respiratorias o desnutrición. Tres de nuestros pacientes requirieron traqueostomía y dos necesitaron botón gástrico. Cuatro de nuestros pacientes tenían antecedente de alguna hospitalización secundaria a complicaciones respiratorias. La media del tiempo de estancia fue de 150 días y 1 de los 5 pacientes hospitalizados cumplieron con una estancia de más de 180 días en cuidados intensivos pediátricos. De nuestros 5 pacientes con atrofia muscular espinal tipo I, 2 fallecieron, un paciente masculino y una paciente femenina, secundario a insuficiencia respiratoria.

Tabla 1. Hipotonía de origen central vs hipotonía periférica.

Hipotonía de Origen Central	Hipotonía de Origen Periférico
Antecedentes prenatales: RCIU, Embrazo patológico.	Dificultad para movilizar secreciones (toser).
Dismorfias, estigmas genéticos, Macro-microcefalia.	Debilidad de la musculatura facial y bulbar.
Déficits sensoriales	Debilidad de la musculatura axial.
Falta de respuesta a estímulos.	Respiración diafragmática.
Crisis epilépticas, movimientos involuntarios, distonias, etc.	Debilidad de músculos apendiculares.
Hiperrreflexia.	Presión plantar y palmar disminuidas.
Compromiso de otros sistemas.	Llanto débil.
Déficit sensitivos	Trastorno de la deglución.

^a Adaptado de Avaria, M., Kleinstauber, K. & Pinto, A. (2014).

Discusión

La atrofia muscular espinal es uno de los trastornos más devastadores en la infancia, con una incidencia de aproximadamente uno de cada 10 mil nacidos vivos con una frecuencia de portadores de uno de cada 50 [3, 6]. Relacionado al AME tipo I, la incidencia se ha calculado en 1 en 6700 [7].

La Atrofia muscular espinal es el segundo trastorno autosómico recesivo mortal más común después de la fibrosis quística [8], y el segundo trastorno neuromuscular más frecuente en la infancia, siendo el primero la Enfermedad de Duchenne [4].

La AME más común, con más del 95% de los casos, resulta de una delección o mutación homocigótica en el gen de supervivencia 5q13 de la neurona motora (SMN1) [9].

Mediante un estudio epidemiológico a diferentes grupos étnicos en América del Norte, se determinó la frecuencia de portadores (Markowitz et al. 2012). La frecuencia de portadores fue más alta en los caucásicos, siendo de 1 de cada 37 (2.7%) y más baja en los hispanos, de 1 de cada 125 (0.8%). Los judíos de 1 de cada 46 (2.2%) y los afroamericanos, 1 de cada 56 (1.8%) tenían una frecuencia intermedia. A pesar de la alta frecuencia de portadores, la incidencia de atrofia muscular espinal fue menor de lo esperado. Este hallazgo puede reflejar que algunos fetos tienen un genotipo 0/0 SMN1 / SMN2 (es decir, no hay proteína SMN presente), que en otras especies se sabe que es letal para el embrión [10].

En Ecuador no se cuenta con datos epidemiológicos de pacientes con Atrofia Muscular Espinal. En nuestro país se encuentra catalogado dentro de las Enfermedades raras o de baja prevalencia (1 por cada 10 mil personas).

Diagnóstico

El proceso diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal se encuentra orientado por los signos clínicos encontrados (Figura 1).

Estos pacientes se presentan característicamente hipotónicos, con debilidad progresiva simétrica y proximal que afecta más a sus piernas que a sus brazos, respetando los músculos faciales. Además, debilidad en los músculos intercostales con preservación del diafragma, dando como resultado un tórax campaniforme típico y un patrón de respiración paradójico [11].

La AME es causada por la ausencia homocigótica de los exones 7 y 8 del gen SMN1 o, en algunos casos, solo del exón 7 [12].

El diagnóstico de AME se basa en pruebas genéticas moleculares de SMN1 / SMN2 que representan la primera línea ante la sospecha clínica [12].

Dentro de estas pruebas genéticas se encuentran: la amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA), reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa (qPCR) o secuenciación de próxima generación (NGS) [13].

La electromiografía no se encuentra dentro de la primera línea de pruebas para diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal. Puede ser de ayuda cuando el fenotipo es menos llamativo. Los niveles séricos de CK no ayudan en el diagnóstico ya que suelen ser normales o ligeramente elevados [13]. La hipotonía central versus periférica puede orientar (Tabla 1).

Clasificación y diagnóstico clínico

AME tipo 0

Edad de inicio: Prenatal o al nacimiento. Nunca logran la sedestación sin apoyo, nunca logran el control cefálico. Esperanza de vida menor a 1 mes. Clínicamente presentan: contracciones articulares, defecto cardíaco, diplejía facial, insuficiencia respiratoria inmediata después del nacimiento. Copias de SMN2 estimadas: 1 copia de SMN2 en el ~100% de los pacientes.

AME tipo I (Enfermedad de Werdnig-Hoffman)

Es la AME grave o aguda. Edad de inicio entre 0-3 meses de vida. Clínicamente se caracterizan por hipotonía y debilidad muscular generalizada, con mayor afectación crural y muscular proximal. REMS abolidos. En el recién nacido se puede identificar la postura en «libro abierto» o «ancas de rana». La succión y deglución son débiles. Se presentan con respiración diafragmática con el típico tórax campaniforme. En su evolución destaca la marcada debilidad de la musculatura axial, no logrando el sostén cefálico ni la sedestación sin apoyo. Es rápidamente progresiva, los niños fallecen antes de los 2 años por insuficiencia respiratoria que suele ser agravada por infecciones respiratorias recurrentes. [14]. Copias de SMN2 estimadas: 1 o 2 copias de SMN2 en el ~80% de los pacientes.

Se ha descrito una subclasificación de AME Tipo I [15]:

1A: Inicia menor al 1 mes, generalmente a las 2 semanas, ausencia de sostén cefálico. Esperanza de vida <6 meses. Características clínicas similares al AME tipo 0.

1B: Inicio 1-3 meses; sostén cefálico deficiente o ausente. Esperanza de vida <2 años. Características clínicas: fasciculación de la lengua, dificultad para tragar, insuficiencia respiratoria precoz.

1C: Inicio 3-6 meses; sostén cefálico logrado. Esperanza de vida <2 años. Características clínicas: fasciculación de la lengua, dificultad para tragar, insuficiencia respiratoria precoz.

AME tipo II (Enfermedad de Dubowitz).

Es la AME intermedia. Inicio entre los 3 a los 12 meses. Neurodesarrollo normal hasta los 6 meses, logran sedestación sin apoyo. No logran nunca deambulación independiente. Se caracterizan por la presencia de debilidad simétrica y proximal, con mayor afectación de extremidades inferiores y REMS abolidos. Presencia de fasciculaciones, atrofia lingual y temblor fino de manos. Afectación moderada de músculos intercostales. Esperanza de vida entre los 10 y los 40 años. Presencia de contracturas y deformidades frecuentes, siendo la más importante la escoliosis [14]. Copias SMN2 estimadas: 3 copias SMN2 en >70% de pacientes.

Se ha descrito también una subclasificación para AME tipo II [15]:

2A: Sedestación independiente, puede perder la capacidad de sentarse más adelante en la vida.

2B: Se sienta de forma independiente, mantiene la capacidad de sentarse según el nivel funcional.

Historia natural: Tanto el tipo 2A como el 2B tienen una esperanza de vida mayor a 2 años, con ~70% vivos hasta los 25 años.

AME tipo III (Enfermedad de Kugelberg-Welander)

Es la AME juvenil, de inicio insidioso a partir de los 2 años. Logran la deambulación independiente. Se caracterizan por debilidad progresiva de la cintura pelviana, hiporreflexia, caídas frecuentes, dificultad para levantarse y subir escaleras. El compromiso de la cintura escapular se hace presente en los últimos estadios de la enfermedad. El temblor de manos es frecuente, no así las fasciculaciones de la lengua. Estos niños alcanzan la vida adulta y conservan la deambulación durante años, con una esperanza de vida indeterminada [14]. Copias de SMN2 estimadas: 3 o 4 copias de SMN2 en el ~95% de los pacientes.

Subclasificación AME tipo III [15]:

3A Inicio entre los 18 y 36 meses. Por lo general caracterizados por pérdida temprana de la deambulación.

3B: Comienzo > 3 años. Historia natural: supervivencia hasta la edad adulta.

AME tipo IV

Edad de inicio: 10-30 años, generalmente >21 años. Logran pararse y caminar. Historia natural: supervivencia hasta la edad adulta. Se caracteriza porque se conserva la capacidad para caminar. Copias estimadas de SMN2: 4 o más copias de SMN2 en un ~90% [15].

Bases Genéticas

El ARN mensajero es el encargado de transmitir la información del ADN para la síntesis de proteínas. Este proceso tiene dos etapas: la transcripción y la traducción. La primera etapa consiste en la síntesis de ARNm a partir de ADN y la segunda, en la síntesis de proteínas por los ribosomas a partir del ARNm.

La copia de una de las dos cadenas del ADN da como resultado el pre-mRNA, que tiene regiones que deben ser eliminadas, conocidas como intrones, así como elementos a incorporar para su estabilización [16].

Los intrones son eliminados mediante el splicing, dejando sólo los exones, que se empalman unos a otros formando el ARN mensajero que interviene en la síntesis proteica.

En el cromosoma 5q13 están presentes dos genes SMN (Survival Motor Neuron): el gen telomérico o SMN1,

determinante de la atrofia muscular espinal, y el gen centromérico o SMN2.

La secuencia codificante de SMN2 difiere de la de SMN1 por un solo nucleótido que da como resultado un corte y empalme alternativo del exón 7. Debido a este proceso, los genes SMN2 producen una reducida cantidad de transcripciones de longitud completa y proteína, y una cantidad variable de ARNm que carece del exón 7 y que dan lugar a una proteína truncada e inestable. A diferencia del SMN1 ζ , que es completo, la gran mayoría de proteína que produce SMN2 es incompleta sin la parte del exón 7 que la hace parcialmente funcional y rápidamente degradable [7].

La pérdida de SMN1 es esencial para la patogenia de la AME, mientras que la gravedad de la enfermedad está relacionada principalmente con el número de copias de SMN2. La mayoría de los pacientes con AME de tipo I tienen dos copias de SMN2, tres copias de SMN2 suelen estar presentes en la AME de tipo II, mientras que los de tipo III y IV generalmente tienen tres o cuatro [16].

Los genes SMN codifican la proteína SMN que se expresa en las neuronas motoras de la médula espinal. Dentro del núcleo, la proteína SMN se concentra en estructuras llamadas "gemas". Aunque la función de la proteína SMN es desconocida, las células de pacientes con atrofia muscular espinal contienen menos gemas en comparación con los controles y los portadores.

Se han postulado dos hipótesis que podrían explicar la patogénesis de la atrofia muscular espinal:

1. SMN está involucrada en la biogénesis de las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) y en el empalme del ARNm.

La proteína SMN es necesaria para el ensamblaje de las proteínas centrales de la clase Smith en los snRNP ricos en uridina. Los U snRNP son los componentes principales de los esliceosomas, las partículas celulares que ejecutan el empalme previo al ARNm. Se ha sugerido que la proteína SMN podría desempeñar un papel clave en las funciones celulares exclusivas de las neuronas motoras [2].

2. SMN tiene una función específica de neurona motora, independiente del ensamblaje de snRNP, como el transporte de ARNm a lo largo del axón.

La proteína SMN podría mantener la supervivencia de las neuronas motoras al permitir el transporte axonal normal y mantener la integridad de las uniones neuromusculares. Las concentraciones bajas de proteína SMN podrían ser específicamente perjudiciales para las neuronas motoras debido a la longitud de los axones ya sus interacciones únicas con los músculos esqueléticos. La proteína SMN podría estar involucrada en el transporte de complejos de ribonucleoproteínas que contienen β -actina o ARNm específicos [2].

Modo de Herencia y Recurrencia

La atrofia muscular Espinal es una enfermedad con un patrón de herencia autosómico recesivo. Este patrón de herencia se produce cuando ambos progenitores de individuos afectados por la enfermedad son portadores heterocigotos. Una cuarta parte de los hijos de dos heterocigotos serán homocigotos no afectados, la mitad serán portadores heterocigotos sin afectación fenotípica y una cuarta parte serán homocigotos afectados por la enfermedad. La herencia autosómica recesiva se aprecia como aparición horizontal del rasgo, con múltiples hermanos afectados, pero sin transmisión de padres a hijos. En ocasiones, los heterocigotos pueden manifestar un fenotipo suave, lo que se denominó herencia semidominante. Si el fenotipo heterocigoto es muy leve o solo es detectable con técnicas de fenotipificación sofisticada y sensibles, se considera que el rasgo tiene un patrón de herencia autosómico recesivo [17]. El riesgo de recurrencia en parejas que previamente hayan tenido un hijo afectado con AME, es del 25%. La enfermedad se observa normalmente en uno o más hijos, pero no en generaciones anteriores. Los hombres y las mujeres están afectados en la misma proporción. Una cuarta parte de los hijos de dos portadores heterocigotos estarán afectados por el trastorno. La consanguinidad está presente con mayor frecuencia en las genealogías con enfermedades autosómicas recesivas que en las que implican otros tipos de herencia [18].

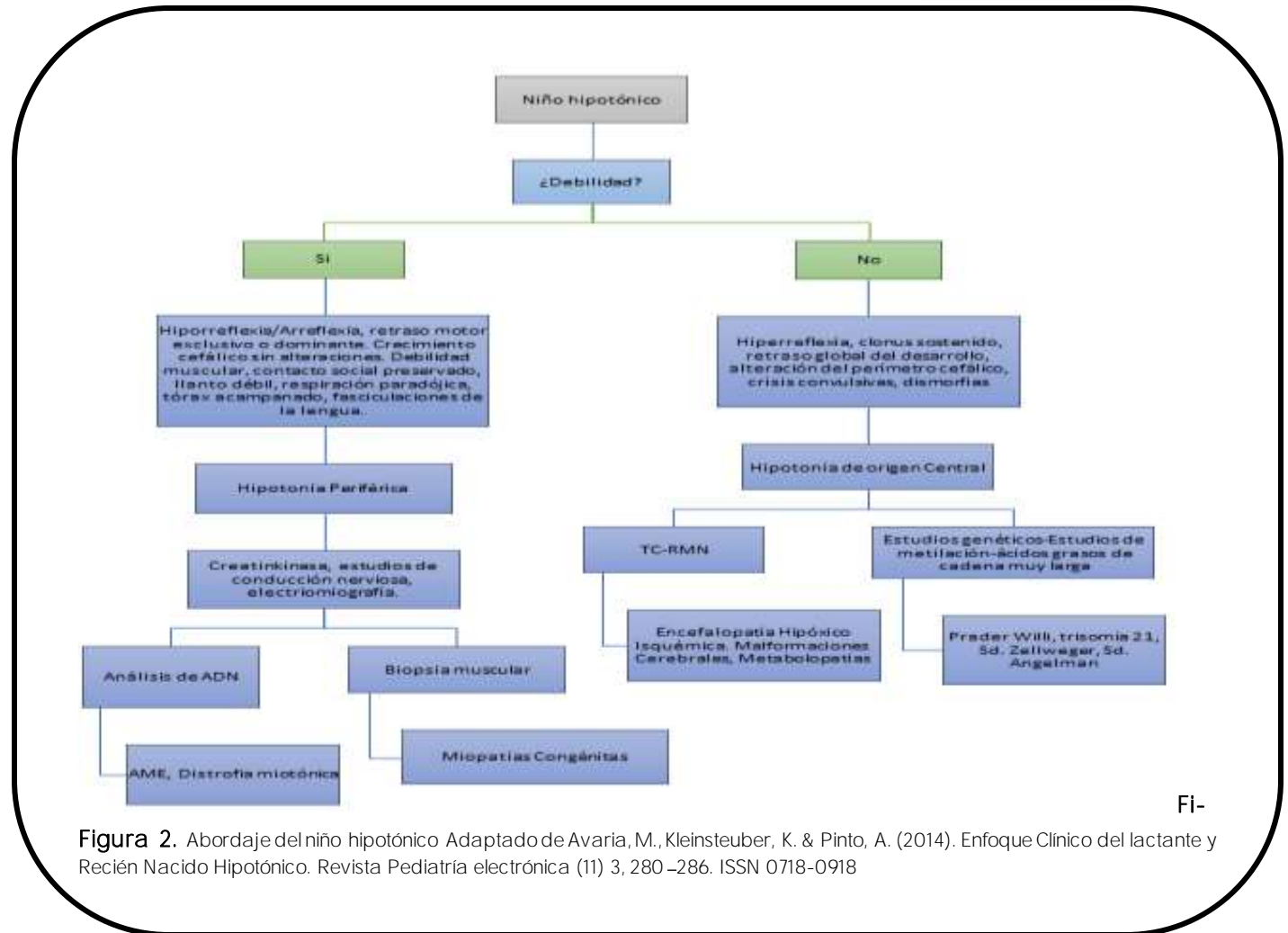
Riesgo de Recurrencia

El emparejamiento más frecuente en la enfermedad recesiva es el de los progenitores portadores de heterocigosis [18]. Una cuarta parte de los hijos serán homocigotos para el gen de la enfermedad y estarán afectados. El riesgo de recurrencia de las enfermedades autosómicas recesivas es del 25%. La herencia cuasidominante, con un riesgo de recurrencia del 50% se da cuando un homocigoto afectado se empareja con un heterocigoto [18].

Enfoque Diagnóstico

El signo de disfunción neurológica más frecuente en el recién nacido es la hipotonía. La investigación ordenada de este signo, así como de sus acompañantes, permite determinar la etiología y orientar el abordaje inicial para un diagnóstico oportuno.

1. Anamnesis: Definir signos y síntomas que acompañan la enfermedad. Se debe destacar los antecedentes familiares como consanguinidad y familiares afectados por patologías neuromusculares o genéticas. Conocemos que la AME es un trastorno con un patrón de herencia autosómico recesivo en el cual la consanguinidad está presente con mayor frecuencia. Podemos encontrar



Fi-

Figura 2. Abordaje del niño hipotónico Adaptado de Avaria, M., Kleinsteuber, K. & Pinto, A. (2014). Enfoque Clínico del lactante y Recién Nacido Hipotónico. Revista Pediatría electrónica (11) 3, 280–286. ISSN 0718-0918

antecedentes de hermanos afectados, pero sin transmisión de padres a hijos [19].

2. Examen físico: Establecer la localización anatómico-funcional. La hipotonía se manifiesta por posturas inusuales (en rana o en libro abierto), disminución de la resistencia a la movilización pasiva, aumento del rango articular y habitualmente disminución de movimientos espontáneos. Se puede valorar mayor afectación crural y muscular proximal, así como REMS abolidos. Se debe diferenciar entre una hipotonía de origen central de una hipotonía de origen periférico. En el siguiente cuadro se pueden apreciar las características a tomar en cuenta en cada uno de los casos

3. Plantear estudios iniciales Cuando la etiología no es evidente, se deben realizar estudios que permitan descartar las causas más frecuentes.

4. Definir la causa específica.

Importancia de los hallazgos

La presente serie de casos permite valorar el mapeo multidisciplinario en los pacientes con diagnóstico definitivo

de AME tipo I. La importancia de un abordaje integral en cada paciente y la implementación de terapia de neurorrehabilitación, terapia de deglución, terapia respiratoria y valoración subsecuente de las especialidades de neuropediatría, neumología pediátrica y nutrición (Figura 2).

Estudios con hallazgos relacionados

Se encuentran documentados en la literatura médica series de casos de pacientes con atrofia muscular espinal tipo I, siendo estos de baja prevalencia, causa de muerte y de comorbilidades, principalmente respiratorias. Nuestra cohorte de pacientes es menor a la de otros estudios reportados. Las manifestaciones clínicas son muy similares de paciente a paciente y sus estudios genéticos reportan hallazgos similares.

Relevancia clínica de los hallazgos

El diagnóstico de atrofia muscular espinal debe considerarse como una urgencia médica que requiere

abordaje genético inmediato para sentar las bases del tratamiento. El retraso en el diagnóstico de AME tipo I disminuye la esperanza y calidad de vida de los pacientes. Es trascendental que los pacientes puedan acceder a las terapias necesarias que permitan retrasar la progresión de la enfermedad.

Limitaciones del Estudio

El tamaño de la muestra puede ser considerado como una cohorte no significativa, pero debe considerarse que se trata de una enfermedad de baja prevalencia.

Futuras investigaciones

En la actualidad se dispone de algunos tratamientos que podrían modificar la enfermedad. El inicio temprano del tratamiento evitaría la progresión de la enfermedad y mejoraría el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, siendo modificadores de la función motora. Las investigaciones futuras se encontrarán centradas en el desarrollo de terapia génica.

Recomendaciones

La mayor atención al diagnóstico temprano y al manejo de la atrofia muscular espinal ha estimulado el desarrollo de guías y estándares de atención que han afectado la supervivencia y la historia natural de la enfermedad. No existe un tratamiento médico eficaz para la atrofia muscular espinal. Sin embargo, desde el descubrimiento del gen causante de la enfermedad, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de la patogénesis molecular, lo que ha llevado al desarrollo de opciones de tratamiento.

Conclusiones

La mayor atención al diagnóstico temprano y al manejo de la atrofia muscular espinal ha estimulado el desarrollo de guías y estándares de atención que han afectado la supervivencia y la historia natural de la enfermedad. No existe un tratamiento médico eficaz para la atrofia muscular espinal. Sin embargo, desde el descubrimiento del gen causante de la enfermedad, se ha logrado un gran progreso en la comprensión de la patogénesis molecular, lo que ha llevado al desarrollo de opciones de tratamiento.

Abreviaturas

AME: Atrofia Muscular Espinal.

Información suplementaria

No se declara materiales suplementarios.

Agradecimientos

Se reconoce el trabajo del personal del Centro de Enfermedades Neurológicas y Nutricionales en Niños y Adolescentes (CENNA) declarados.

Contribuciones de los autores

AA, PE: Idea de investigación, escritura del artículo, análisis crítico, correcciones editoriales.

AA, PE: Compilación de los datos, Revisión bibliográfica.

AA: análisis crítico, correcciones editoriales.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los recursos fueron provistos por los autores.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica razonable.

Declaraciones

Aprobación de comité de ética y consentimiento para participar

No fue requerido.

Consentimiento de publicación

El permiso de publicación por parte de los tutores de los pacientes fue conseguido en forma escrita y está disponible a requerimiento del editor.

Conflictos de interés

Los autores no reportan conflicto de interés alguno.

Información de los autores

Álvaro Nicolay Astudillo: Médico Pediatra (UCE Ecuador), Neurólogo Pediatra (UNAM México), Máster en Trastorno del Espectro del Autismo y Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad. (USJZ España), Certificado LINCA en tratamiento médico del Trastorno del espectro del autismo. (Lima -Perú). Administración de los Servicios de la Salud (Ecuador), Director Médico-Administrativo del Centro de Enfermedades Neurológicas y Nutricionales de niños y adolescentes (CENNA). Ex-Director de la Dirección Distrital de Salud 18D02, zonal 3. Médico tratante de neurología pediátrica asociado a Hospital Clínica Axis, Quito. Médico tratante de neurología pediátrica asociado a Hospital de los Valles, Quito. Ex-Médico Tratante de Neurología Pediátrica del Hospital San Francisco de Quito, del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS. Miembro de la Sociedad Europea de Neurología Pediátrica. Profesor Universitario de la UCE y PUCE.

 <https://orcid.org/0000-0001-9839-4965>

Patricia Cecilia Erazo: Médico Cirujano (PUCE Ecuador). Médico Residente Asistencial de Neurología Pediátrica del Centro de Enfermedades Neurológicas y Nutricionales de niños y adolescentes - CENNA.

 <https://orcid.org/0000-0001-7908-1808>.

Referencias

1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2120-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6. PMID: [18572081](#).
2. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 2;6:71. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71. PMID: [22047105](#); PMCID: PMC3231874.
3. Ogino S, Leonard DG, Rennett H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet*. 2002 Jul 15;110(4):301-7. DOI: 10.1002/ajmg.10425. PMID: [12116201](#).
4. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):443-52. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3. PMID: [22516079](#).
5. Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2009 Jan;19(1):69-73. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.10.004. Epub 2008 Oct 31. PMID: [18951794](#).
6. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet*. 1980 Apr 26;1(8174):919-22. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)90847-8. PMID: [6103267](#).
7. Burd L, Short SK, Martsof JT, Nelson RA. Prevalence of type I spinal muscular atrophy in North Dakota. *Am J Med Genet*. 1991 Nov 1;41(2):212-5. doi: 10.1002/ajmg.1320410216. PMID: [1785637](#).
8. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):1027-49. doi: 10.1177/0883073807305788. PMID: [17761659](#).
9. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004. PMID: [26515624](#); PMCID: PMC4628728.
10. Antes TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Detección de recién nacidos y portadores de atrofia muscular espinal. *American Journal of Medical Genetics*, 152 (7): 608-616.
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: [29290580](#).
12. Cao YY, Zhang WH, Qu YJ, Bai JL, Jin YW, Wang H, Song F. Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Simple Method for Quantifying the Relative Amount of Survival Motor Neuron Gene 1/2 Using Sanger DNA Sequencing. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Dec 20;131(24):2921-2929. doi: 10.4103/0366-6999.247198. PMID: [30539904](#); PMCID: PMC6302647.
13. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol*. 2012 Jan;46(1):1-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.001. PMID: [22196485](#).
14. Verdú A. (2021). *Manual de Neurología Infantil* (2.ª ed.). Editorial Médica Panamericana S.A. de C.V.
15. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):946-51. DOI: 10.1177/0883073807305673. PMID: [17761648](#).
16. Tizzano EF. (2018). La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(5), 512-520. DOI: [10.1016/j.rmcl.2018.08.001](#)
17. Goldman L., (2019). *Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set (Cecil Textbook of Medicine)* (26th ed.). Elsevier.
18. Jorde LB. (2019). *Medical Genetics* (6th ed.). Elsevier.
19. Suárez, B., & Araya, G. (2018). Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(5), 502-511. DOI: [10.1016/j.rmcl.2018.07.003](#).

DOI: Digital Object Identifier PMID: PubMed Identifier SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.