



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada, Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: ATI120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseducacionpoliticayvalores.com/>

Año: X

Número: Edición Especial.

Artículo no.:48

Período: Diciembre 2022.

TÍTULO: Diagnóstico de la Atrofia Muscular Espinal en la consulta de genética. Un caso de estudio.

AUTORES:

1. Esp. Héctor Paul Quintero Montaña.
2. Esp. Vanessa Monserrate Cedeño Zavalu.
3. Máster. Jacqueline Mera Chica.
4. Méd. Michelle Jara Santana.

RESUMEN: La atrofia muscular espinal corresponde al conjunto de enfermedades de base genética que afecta las neuronas de la asta anterior de la médula espinal. Se presenta el caso de paciente referida de neuropediatría por presentar fenotipo clínico compatible con Atrofia Muscular Espinal tipo 2. Después de la evaluación clínica se procede a tomar muestra para estudio molecular del gen SMN1 mediante técnica MLPA. Los resultados confirman diagnóstico sospechado. De manera más específica, se identificó una delección en homocigosis de dos sondas (L30891- L29983) para los exones 7 y 8 del gen SMN1. Se detectó delección homocigótica para el exón 5 del gen NAIP (sonda L00811). Con estos resultados se procedió al asesoramiento genético de los familiares con riesgo genético incrementado.

PALABRAS CLAVES: Mendeliana, heterocigoto, homocigoto, mutación, delección.

TITLE: Diagnosis of spinal muscular atrophy in the genetics consultation. A case study.

AUTHORS:

1. Spec. Héctor Paul Quintero Montaña.
2. Spec. Vanessa Monserrate Cedeño Zavalu.
3. Master. Jacqueline Mera Chica.
4. MD. Michelle Jara Santana.

ABSTRACT: Spinal muscular atrophy corresponds to the group of genetically based diseases that affects the neurons of the anterior horn of the spinal cord. We present the case of a patient referred from neuropediatrics for presenting a clinical phenotype compatible with Spinal Muscular Atrophy type 2. After clinical evaluation, a sample is taken for molecular study of the SMN1 gene using the MLPA technique. The results confirm the suspected diagnosis. More specifically, a homozygous deletion of two probes (L30891-L29983) was identified for exons 7 and 8 of the SMN1 gene. Homozygous deletion was detected for exon 5 of the NAIP gene (probe L00811). With these results, we proceeded to genetic counseling of relatives with increased genetic risk.

KEY WORDS: Mendelian, heterozygous, homozygous, mutation, deletion.

INTRODUCCIÓN.

La Atrofia Muscular Espinal (AME) fue descrita originalmente por Guido Werning y Johann Hoffmann entre 1891 y 1900, y un siglo después, los avances genéticos permitieron la localización e identificación del gen SMN1 como causante de la enfermedad (Tizzano, 2018).

Este es un trastorno autosómico recesivo y la consecuencia de mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora tipo 1 (SMN1) provoca una deficiencia funcional y degeneración neuronal (Urrutia-Osorio & Ruiz-García, 2020).

En edades pediátricas se conocen 3 formas clínicas de AME:

1. La Enfermedad de Werdnig-Hoffmann tipo 1, que es la forma más grave; antes de los 6 meses.
2. La Enfermedad de Werdnig-Hoffmann tipo 2 (moderada), entre los 6 y 18 meses.
3. La Enfermedad de Kugelberg Welander tipo 3 es la forma benigna, y en la cual los pacientes afectados pueden llegar a caminar, aunque con dificultad (Padrón-Arredondo, & López-Gómez, 2007).

Se presenta el caso de una paciente que acude a la consulta de genética referida desde la consulta de neuropediatría por presentar fenotipo clínico compatible con la Atrofia Muscular Espinal, dado que la paciente presentó las primeras manifestaciones clínicas posterior a los 6 meses de vida, que resulta válido considerar en ella una atrofia muscular espinal tipo 2, pues como se acaba de expresar en el párrafo precedente, la diferencia entre los distintos fenotipos responde a criterios meramente clínicos relacionados con la edad de presentación, independientemente del tipo de mutación causal.

Se realizó estudio genético-molecular, el cual evidenció una delección en homocigosis de dos sondas (L30891- L29983) para los exones 7 y 8 del gen SMN1. Se detectó una delección homocigótica para el exón 5 del gen NAIP (sonda L00811).

Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, los padres de la paciente son heterocigotos obligados. Los heterocigotos (portadores) son asintomáticos y no corren el riesgo de desarrollar el trastorno.

Siendo coherentes con el patrón de herencia mendeliano, se recomendó el estudio de segregación de la delección en progenitores y familiares cercanos, cuyos hallazgos han de ser interpretados por un especialista dentro del contexto clínico y la historia familiar de la paciente en conjunto con otros hallazgos de laboratorio, por lo que se recomendó asesoramiento genético a ser brindado por el genetista clínico a todos los miembros de la familia con riesgo genético incrementado.

DESARROLLO.

Presentación del caso.

Se trata de una paciente con debilidad muscular generalizada, a predominio proximal, con antecedentes prenatales de movimientos escasos durante el embarazo, no antecedentes de amenaza de aborto, y no antecedentes de exposición a agentes teratógenos químicos, físicos ni biológicos.

El paciente nace pre-término, a las 35SG, con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), apgar 9/10, internada posteriormente por haber presentado cuadro de Taquipnea transitoria, con requerimientos de oxígeno por halo cefálico (información otorgada por los padres), producto del 7mo embarazo de la madre (5 abortos previos de etiología no precisada), hija de padres aparentemente sanos no consanguíneos, hermana de 20 años con patología de cadera inespecífica en fase de estudio. En lo referente a los hitos del desarrollo, la paciente presentó como logros motores alcanzados sostén cefálico antes de los 3 meses, línea media 4 meses, y sedestación con apoyo antes de los 7 meses.

Los padres refieren haber notado pérdida progresiva de sus pautas madurativas y deciden consultar con Neurología Infantil al año 1 mes de vida. En la consulta de neurología infantil, se observó a la exploración física debilidad muscular generalizada, postura en libro abierto, ausencia de sostén cefálico, no rola, y dificultades en la deglución.

En miembros superiores, se constató a nivel proximal movimientos de contracciones en el plano 1/5, distal vence gravedad 3+/5, miembros inferiores proximal 0/5 distales movimientos en el plano y retiro al estímulo 2+/5, ROT abolidos, y fasciculaciones linguales.

Dado que el cuadro clínico era compatible con una atrofia muscular espinal tipo 2 (AME TIPO 2), se brinda orientación a los padres respecto a los estudios a realizar. Al 1 año 6 meses de vida, es internada en un hospital de tercer nivel por cuadro respiratorio que requirió Ventilación Mecánica Asistida Permanente.

A los 18 meses de vida, se realiza toma de muestra para la realización de diagnóstico etiológico mediante estudio molecular del gen SMN1. La metodología utilizada fue Extracción de ADN a partir de la muestra recibida, MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification), y Salsa Probemix P021-B1-SMA (MRC-Holland), que contiene sondas que hibridan sobre el gen SMN1 y pseudogen SMN2, así como una sonda para el gen NAIP. Las sondas y reactivos utilizados en este ensayo son de uso experimental. Análisis mediante electroforesis capilar (ABIPrism3130) y el software Coffalyser (MRC-Holland) que compara cada muestra con controles de forma semicuantitativa.

Las deleciones detectadas en pacientes afectados se confirman a partir de una nueva extracción de ADN. El estudio realizado detectó grandes deleciones patogénicas en las regiones incluidas en el análisis, asociadas a la Atrofia Muscular Espinal. De manera más específica, se identificó una deleción en homocigosis de dos sondas (L30891- L29983) para los exones 7 y 8 del gen SMN1.

Se detectó una deleción homocigótica para el exón 5 del gen NAIP (sonda L00811), y en cuanto a la interpretación de los resultados, se llegó a la conclusión de que eran compatibles con el diagnóstico genético de Atrofia Muscular Espinal (AME), ya que no presentó ninguna copia de los exones 7 y 8 del gen SMN1. La paciente tampoco presentó ninguna copia del exón 5 del gen NAIP, lo que podría indicar una forma más grave de AME, y presentó 3 copias del pseudogen SMN2. Este estudio permitió la detección de deleciones y duplicaciones en los exones 7 y 8 del gen SMN1 (Lucendo et al. 2019).

Discusión.

Hace un siglo, los avances genéticos permitieron la localización e identificación del gen SMN1 como causante de la enfermedad. Este gen ha recibido el nombre de SMN por «survival motor neuron». Los humanos tienen 2 copias casi idénticas que han sido llamadas SMN1 y SMN2. Existe una sola diferencia en el nucleótido a principios del exón 7 (C para el SMN1 y T para el SMN2), que es

importante para el empalme o splicing del SMN-ARN. Se desconoce, porque esta proteína ubicua provoca esta enfermedad neuronal tan selectiva (Rodríguez et al. 2015).

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta las neuronas motoras de la asta anterior de la médula espinal (Castiglioni et al. 2011). Es un trastorno autosómico recesivo, y como ya se mencionará, es consecuencia de mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora tipo 1 (SMN1), que provoca una deficiencia funcional y degeneración neuronal (Urrutia-Osorio et al. 2020).

Desde el punto de vista molecular, la atrofia muscular espinal responde a una delección específica de los exones 5, 6 o 7 en el gen SMN1 en el cromosoma 5q13, con el consecuente defecto en la transcripción del gen SMN1. Si bien los genes SMN1 y SMN2 codifican la misma proteína, la mayoría del segmento mensajero del exón 7 del ARN mensajero del producto del gen SMN2 no es funcional (Giménez & Atlagic, 2019). Es importante destacar, que a pesar de que la mayor parte de los pacientes presentan más frecuentemente delecciones en los exones antes mencionados, la paciente aquí analizada presentó además delección en el exón 8 del gen SMN1.

La Atrofia Espinal tipo 0 (forma prenatal) es la forma más severa, y usualmente los niños fallecen en el período postnatal, entre los 2 y 6 meses de edad. Puede haber síntomas durante el embarazo, dados por la disminución de los movimientos fetales hacia las semanas 30-32, y los niños suelen presentar artrogriposis, debilidad de la musculatura facial e hipotonía evidente al nacimiento.

La Atrofia Muscular Espinal tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann), es el tipo más común según varias series, y representa aproximadamente el 50% de los pacientes. Clásicamente, se manifiesta como debilidad muscular grave antes de los seis meses de edad, y los bebés presentan al nacimiento tono muscular muy disminuido, además de la debilidad muscular, la incapacidad para el control de la cabeza, poco movimiento espontáneo, alteraciones en los patrones de respiración, pobre succión y

problemas de alimentación, y posteriormente, se evidencia alteración notable en el neurodesarrollo. Otros síntomas que se han documentado incluyen fasciculaciones en lengua, temblores y calambres. La Atrofia Muscular Espinal tipo II suele comenzar entre los 6 y 18 meses de vida, aunque previamente puede presentarse hipotonía; los pacientes logran la capacidad de sentarse sin apoyo, pero la mayoría no adquieren la bipedestación independiente y su neurodesarrollo se estanca.

La Atrofia Muscular Espinal tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander) es una forma más leve con inicio más tardío hacia los 18 meses de edad. Son pacientes, que en general, logran realizar deambulación independiente, presentan alteraciones articulares por sobreuso, escoliosis que se presenta de forma más tardía, reflejos miotendinosos variables (ausentes o disminuidos), marcada debilidad proximal, atrofia de la cintura escapular y la protuberancia abdominal (Bolaños, 2020).

Dado que la paciente presentó las primeras manifestaciones clínicas posterior a los 6 meses de vida, es válido considerar en ella una Atrofia Muscular Espinal tipo 2, pues como se acaba de expresar en el párrafo precedente, la diferencia entre los diferentes fenotipos responde a criterios meramente clínicos relacionados con la edad de presentación, independientemente del tipo de mutación causal.

Se presenta el diagnóstico de la Atrofia Muscular Espinal (AME) realizado en el laboratorio de Genética Molecular mediante estudio de MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) con la Salsa P060-B2 (MRC-Holland®, Netherlands); además existe la Salsa P021 como prueba confirmatoria.

Esta técnica permitió conocer el número de copias de los genes de la supervivencia de la neurona motriz (SMN1 y SMN2) de una manera rápida y fiable (sensibilidad 95% y especificidad 100%). Es un método diagnóstico muy interesante, puesto que existe un tratamiento específico para la AME-I y II (Lucendo et al. 2019). El tratamiento incluye un abordaje multidisciplinar. Tras la aprobación del oligonucleótido antisentido Nusinersen, basado en los resultados de dos estudios pivotaes: ENDEAR (AME de inicio temprano) y CHERISH (AME de inicio tardío), que han demostrado mejorías

significativas tanto en la supervivencia como en la función motora de los pacientes con AME, se ha producido un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad. Además, existen nuevas líneas de investigación con terapia génica, aprobándose recientemente por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA), AVXS-101 (Zolgensma®), una nueva terapia de reemplazo génico (Marina et al. 2020).

Por tratarse de una enfermedad de origen genético, su abordaje debe realizarse en el contexto de los principios de la genética médica y clínica. A pesar de que ambos términos se emplean indistintamente, la genética médica se define como “la ciencia que estudia la variación y la herencia biológica, aplicada a la salud y a la enfermedad”, y la genética clínica como “la parte de la genética médica que se ocupa del diagnóstico, prevención y manejo de los trastornos genéticos. La consulta de genética clínica es, por tanto, la vía de acceso a un servicio de genética médica que incluye los laboratorios donde se realizan estudios genéticos (de citogenética, genómica, genética molecular y genética bioquímica), con fines diagnósticos o predictivos. El genetista clínico es, por definición, “un médico que se encarga del diagnóstico, atención y seguimiento de pacientes con enfermedades genéticas. El asesoramiento genético es la actividad fundamental de la genética clínica” (García-Miñaur, 2014).

La American Society of Human Genetics define el asesoramiento genético como un proceso de comunicación que trata con los problemas asociados con la aparición o con el riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia. El proceso de asesoramiento genético requiere la participación de uno o varios profesionales formados en este campo, para ayudar al individuo o familia (Gelpí, 2018):

1. La integración de la historia familiar (genealogía) y médica del paciente, para identificar la etiología de la enfermedad.
2. La educación acerca de mecanismos de herencia, estudios moleculares, manejo, prevención, recursos de apoyo e investigación.

3. La promoción de decisiones informadas y adaptación al riesgo o condición (Gómez, 2017).
4. Comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico, el curso probable de la enfermedad, y el manejo disponible.
5. Apreciar la forma en que los factores hereditarios contribuyen al riesgo de recurrencia en parientes específicos.
6. Elegir el curso de acción, que parezca apropiado para ellos, en vista de sus riesgos, objetivos familiares, sus principios éticos y religiosos.
7. Ajustarse lo mejor posible a un miembro de la familia afectado y/o al riesgo de recurrencia (Lantigua, 2004).

Como parte del proceso de asesoramiento brindado a la familia, posterior a la obtención de los resultados del estudio molecular, se tuvieron en cuenta las siguientes etapas, lo cual permitió ofrecer un abordaje estructurado y organizado basado en los siguientes principios:

1. Componentes básicos: diagnóstico, estimación del riesgo, comunicación y soporte o basamento.
2. Los aspectos prácticos.
3. Los aspectos psicológicos,
4. Los aspectos éticos (Lantigua, 2004).

CONCLUSIONES.

Se presentó el caso de una paciente con un cuadro clínico compatible con Atrofia Muscular Espinal tipo 2, confirmada posteriormente mediante métodos de genética molecular.

Al tratarse de una enfermedad con patrón de herencia autosómica recesiva, se considera a los padres como heterocigotos obligados, y por tanto, portadores asintomáticos.

En este contexto se procede a brindar asesoramiento genético a los familiares con riesgo genético incrementado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Bolaños Camacho, X. E. (2020). Caracterización funcional de pacientes con Atrofia Muscular Espinal valorados en instituto de rehabilitación de Bogotá, Colombia, entre los años 2009 a 2019. Repositorio de la Universidad Nacional de Colombia. <http://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/75621/1049605916.2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Castiglioni, C., Levicán, J., Rodillo, E., Garmendia, M. A., Díaz, A., Pizarro, L., & Contreras, L. (2011). Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Revista médica de Chile*, 139(2), 197-204.
3. García-Miñaúr, S. (2014). Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal. *Pediatría Integral*, 18(8), 507-14.
4. Gelpí, J. B. (2018). Módulo II Principios del Asesoramiento Genético. https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/cancerHere_ditarario/IIEdicion/modulo2.pdf
5. Giménez, G. C., & Atlagic, F. J. P. (2019). Clasificación de Sub-tipos de Atrofia Espinal Tipo 1 y 2 según Capacidad Vital y Evaluaciones respiratorias específicas. *Medicina Clínica y Social*, 3(3), 73-81.
6. Gómez, R. M. (2017). *Manual de asesoramiento genético en Oncología*. México: Ediciones Permanyer.
7. Lantigua, A. (2004). *Introducción a la genética médica*. La Habana: ECIMED.
8. Lucendo, I. M. P., Moral, V. M., Peinado, A. M., de Análisis Clínicos, U. G. C., & Sofía, C. (2019). Importancia del diagnóstico molecular rápido para enfermedades genéticas con tratamiento. *Laboratory Medicine at a glance*, 11, 11-14.

[https://www.aebm.org/images/activos/Revistaimagenes/volumen11/03.-Articulo-3-Vol.-11---
Diagnostico-Molecular-Rpido.pdf](https://www.aebm.org/images/activos/Revistaimagenes/volumen11/03.-Articulo-3-Vol.-11---Diagnostico-Molecular-Rpido.pdf)

9. Marina, L. J., Santiago, P. G., & Carrasco, J. Á. G. (2020). Atrofia muscular espinal: nuevos paradigmas terapéuticos. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*, 5(1), 82-85.
10. Padrón-Arredondo, G., & López-Gómez, L. (2007). Atrofia muscular espinal infantil tipo 1. Presentación de un caso presuntivo y revisión de la literatura. *Salud en Tabasco*, 13(3), 700-703.
<https://www.redalyc.org/pdf/487/48713305.pdf>
11. Rodríguez, A. M., Martínez, P. M., Fernández, J. R., Cardona, A. U., & Antón, J. M. (2015). Infantile spinal atrophy: our experience in the last 25 years. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 82(3), 159-165.
12. Tizzano, E. F. (2018). La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(5), 512-520.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300993>
13. Urrutia-Osorio, M. E., & Ruiz-García, M. (2020). Perfil demográfico y clínico de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 31 pacientes. *Acta Pediátrica de México*, 41(2), 47-57.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93170>

DATOS DE LOS AUTORES.

1. **Héctor Paul Quintero Montaña.** Especialista de Primer grado en Genética Clínica. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. ULEAM Manta-Ecuador. E-mail: hectorpaulqm18@gmail.com
2. **Vanessa Monserrate Cedeño Zavalu.** Médico Especialista en Alergia e Inmunología. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. ULEAM Manta-Ecuador. E-mail: vaneceza@yahoo.es

3. Jacqueline Narciza Mera Chica. Magíster en Gerencia Educativa. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. ULEAM Manta-Ecuador. E-mail: jacquelinemerach@hotmail.com

4. Jara Santana Lurien Michelle. Médico Cirujano. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. ULEAM Manta-Ecuador.

RECIBIDO: 1 de octubre del 2022.

APROBADO: 30 de octubre del 2022.