



DEBILIDAD DE MIEMBROS INFERIORES: EL PAPEL DE LA GENÉTICA

MELISSA FONTALVO ACOSTA
TUTORES: ROCÍO JADRAQUE
FRANCISCO GÓMEZ

CASO CLÍNICO

- Niña de 15 años valorada por primera vez en Neuropediatría a los 5 años por debilidad muscular
- Desde el primer año presenta debilidad muscular en miembros inferiores con dificultad progresiva para correr, subir escaleras y levantarse del suelo



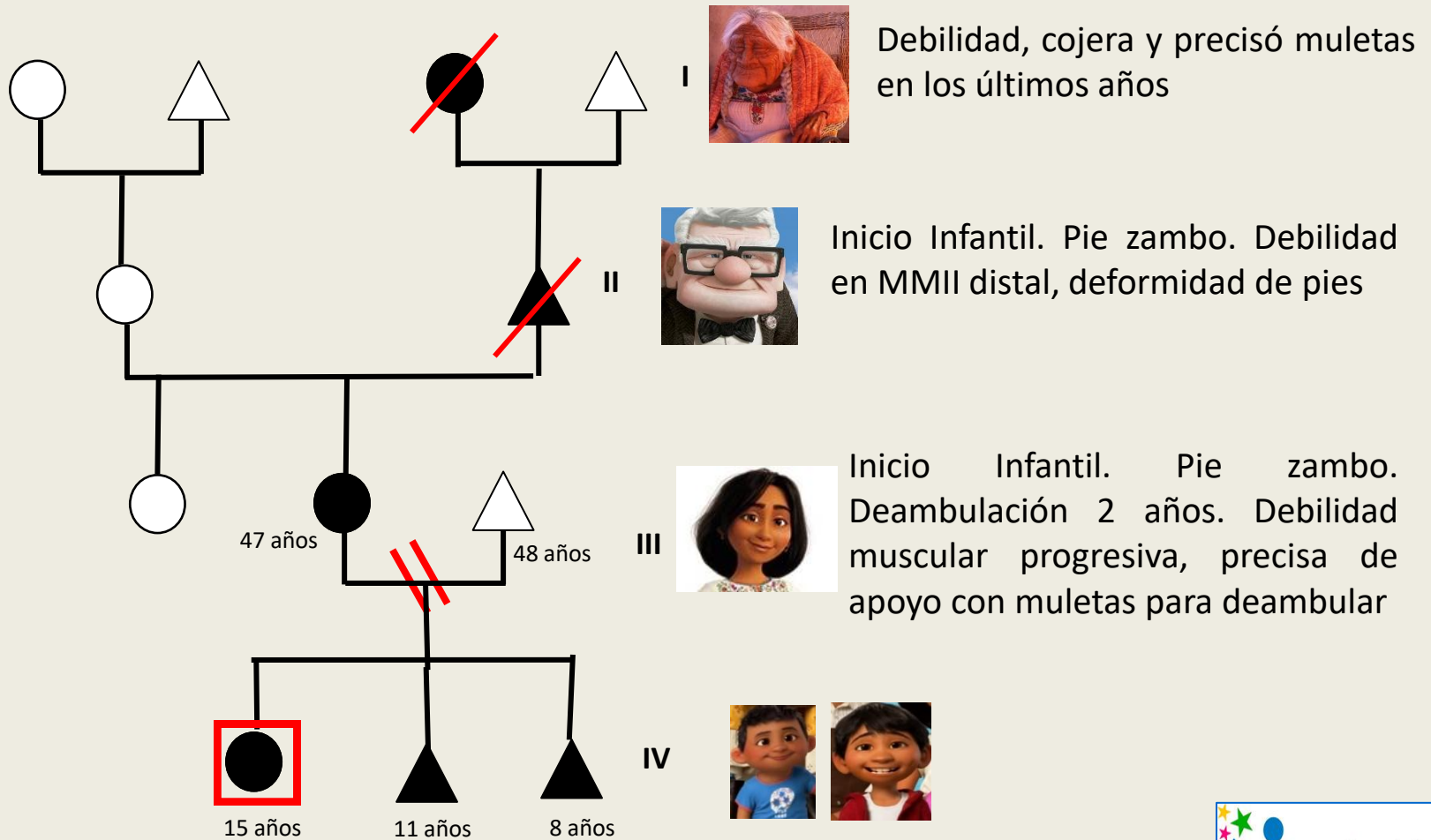
ANTECEDENTES PERSONALES

Periodo neonatal: pies zambos y displasia congénita de caderas

Desarrollo psicomotor: sedestación 8 meses; marcha libre 15 meses.

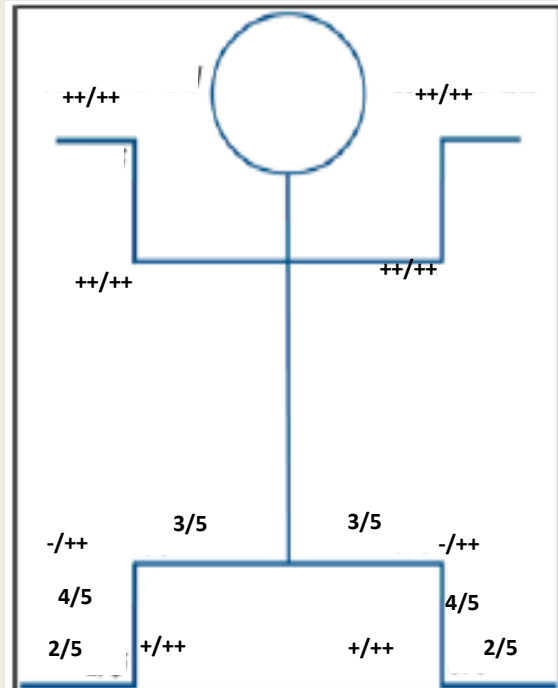


ANTECEDENTES FAMILIARES

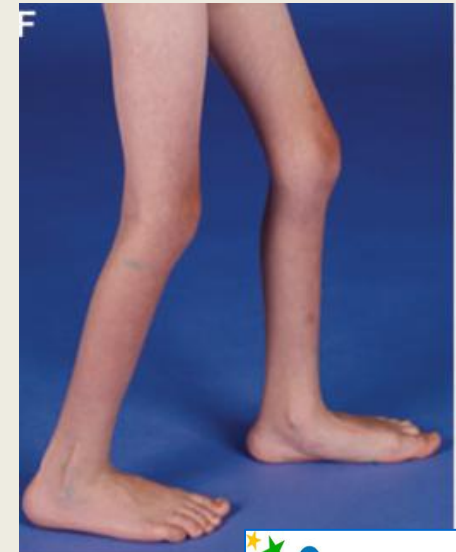




EXAMEN FÍSICO



- ✓ Hipotrofia de MMII
- ✓ Marcha de ánade con Gowers presente, incapacidad para marcha de talones
- ✓ Pies cavos con primer dedo en martillo
- ✓ Hiperlordosis lumbar

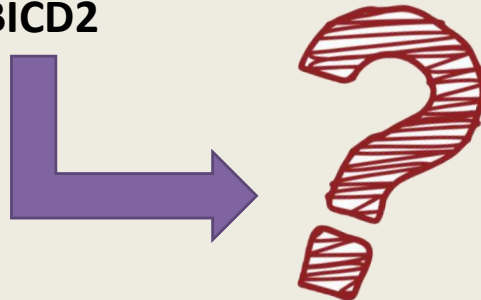


➔ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ✓ **Electromiograma:** enfermedad generalizada de la motoneurona espinal que orientaba hacia AME
- ✓ **Biopsia muscular a la madre:** no concluyente
- ✓ **RM de piernas a la paciente:** atrofia grasa de ambos tibiales, sóleos y gemelos

Estudios genéticos:

- ✓ Panel de atrofias espinales (2008) madre, hija hermano : 2 copias del gen SMN1
- ✓ Miopatía distal de Laing (2013): normal
- ✓ Genética ampliada madre (2017) **positivo para mutación en el gen BICD2**



¿QUÉ HACEMOS ANTE UN PACIENTE CON DEBILIDAD MUSCULAR?



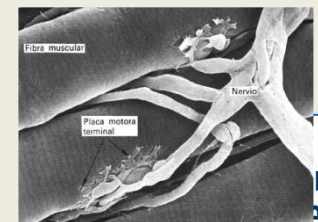
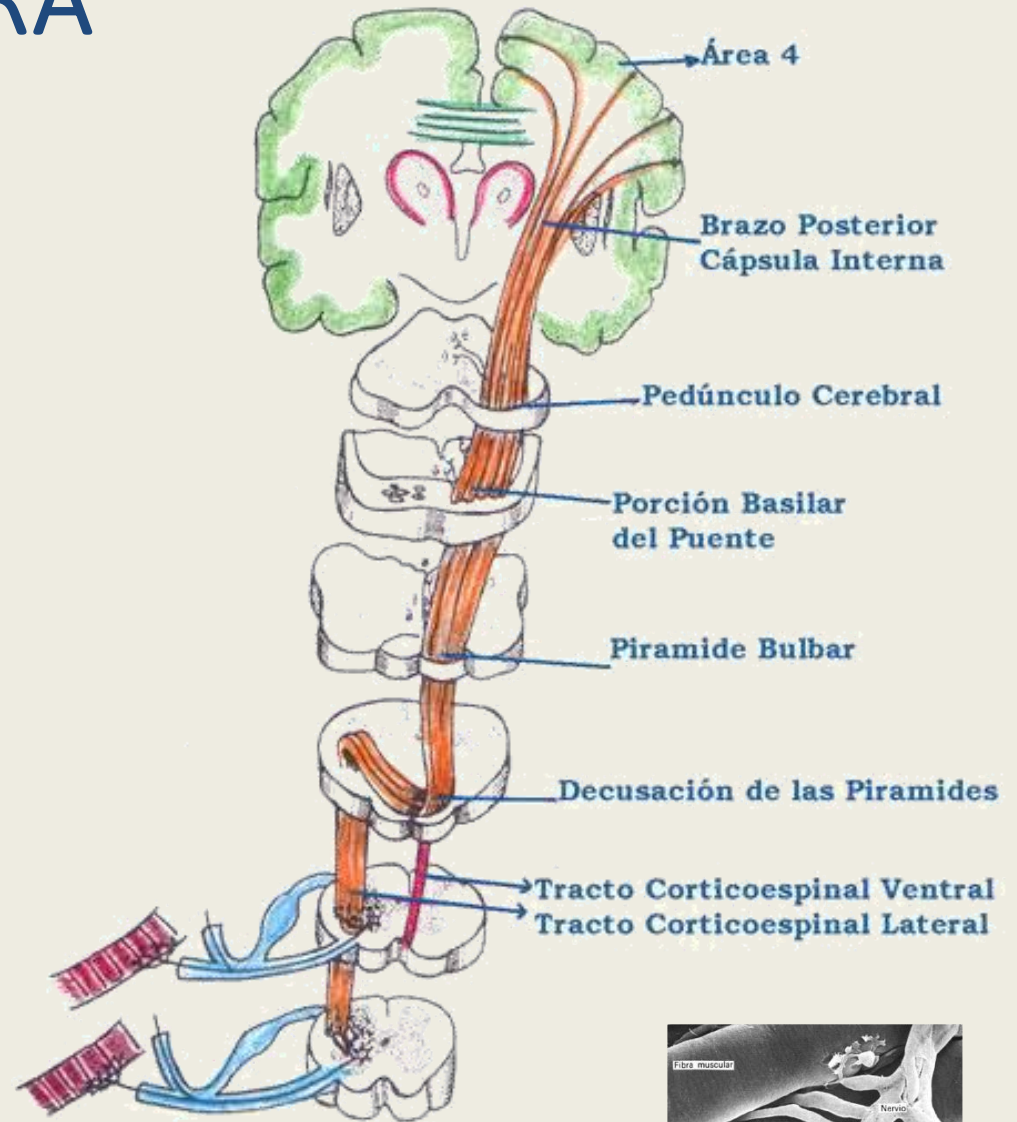
VÍA MOTORA

PRIMERA MOTONEURONA

- Corteza cerebral motora
- Tracto vía piramidal

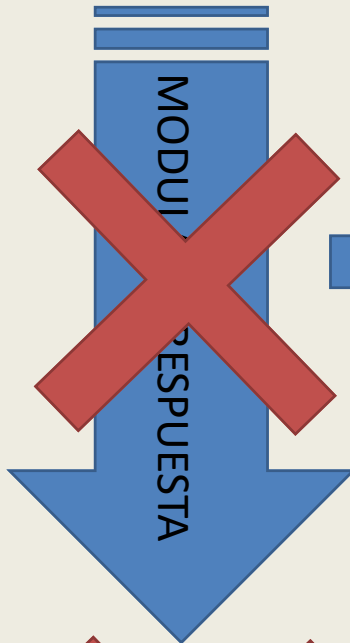
SEGUNDA MOTONEURONA

- Células del asta anterior de la médula espinal
- Nervio periférico
- Unión neuromuscular
- Músculo





MOTONEURONA SUPERIOR



MOTONEURONA INFERIOR

SÍNDROME DE MOTONEURONA SUPERIOR

- Disminución de la fuerza muscular
- Espasticidad
- Reflejos osteotendinosos exaltados
- Hipotrofia leve (por desuso)
- Desaparición de los reflejos cutáneos
- Babinski (+)

SÍNDROME DE MOTONEURONA INFERIOR

- Disminución de la fuerza muscular
- Flacidez
- Reflejos disminuidos o ausentes
- Hipotrofia marcada
- Fasciculaciones

ETIOLOGÍA CRÓNICA

DEBILIDAD

MUSCULAR

CORTEZA CEREBRAL	Tumor cerebral Esclerosis Lateral Amiotrófica Desordenes neurodegenerativos
CÉLULAS DEL ASTA ANTERIOR	Atrofia muscular espinal Esclerosis Lateral Amiotrófica
NERVIO PERIFÉRICO	Parálisis de Erb Neuropatías congénitas periféricas
UNIÓN NEUROMUSCULAR	Miastenia Gravis
MÚSCULO	Miopatías congénitas Distrofias musculares congénitas Distrofia miotónica Deratomiositis

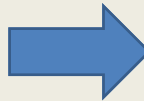
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

- La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal
- Cursa con debilidad proximal simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares

Autosómica **RECESIVA**



Cromosoma **5q13**



95% de los casos



CLASIFICACIÓN

FORMAS CLÁSICAS

- AME 1 (Enfermedad de Werdnig-Hoffmann)
- AME 2 (Enfermedad de Dubowitz)
- AME 3 (Enfermedad de Kugelberg-Welander)
- AME 4

**AFECTACIÓN DEL
GEN SMN1**

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL NO RELACIONADAS CON EL 5Q

- Múltiples y raras
- Clínica y genética muy heterogénea
- Se clasifican según patrón de herencia y distribución de la debilidad muscular (distal, proximal o bulbar)

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL NO RELACIONADAS CON EL 5Q

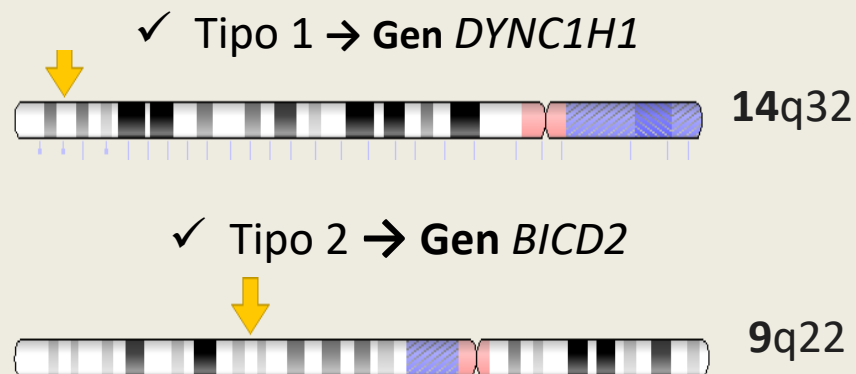
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL PROXIMAL (+/-) COMPONENTE DISTAL

SMA with late-onset, Finkel type	AD	VAPB
SMA, Jokela type	AD	CHCHD10
Congenital SMA with contractures/SMA, congenital, nonprogressive, with lower limb predominance	AD	TRPV4
Scapuloperoneal SMA	AD	TRPV4
Charcot-Marie-Tooth, Type 2C	AD	TRPV4
SMA with lower extremity predominance 1 (early onset)	AD	DYNC1H1
SMA with lower extremity predominance 2 (early onset)		BICD2
Hereditary motor and sensory neuropathy, Okinawa type	AD	TFG

Atrofia muscular espinal de predominio en extremidades inferiores (SMALED)

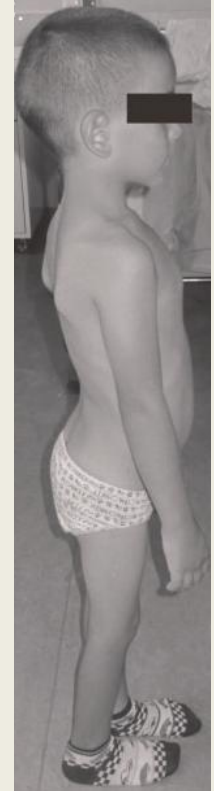
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL DE PREDOMINIO EN EXTREMIDADES INFERIORES (SMALED)

- Afecta preferentemente a las motoneuronas lumbares inferiores
- Herencia Autosómica **DOMINANTE**
- Se Clasifica en dos subtipos según el gen afectado



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- ✓ Inicio muy precoz
- ✓ Periodo pre y post neonatal:
 - Movimientos fetales disminuidos
 - Artrogriposis, displasia o luxación congénita de cadera, pie Zambo
- ✓ Retraso en el desarrollo motor: alcanzan la deambulación
- ✓ Debilidad y atrofia muscular proximal y distal predominio miembros inferiores. afectación leve o ausente de extremidades superiores
- ✓ Pérdida de reflejos distales
- ✓ Deformidades esqueléticas:
 - Hiperlordosis lumbar
 - Escapula alada
 - Contracturas y deformidades articulares de miembros inferiores
 - Luxación grave de cadera



No afectación sensitiva, bulbar ni cognitiva

Progresión muy lenta → Preservan la deambulación

DIAGNÓSTICO

- Sospecha clínica
- **ELECTROMIOGRAFÍA Y BIOPSIA MUSCULAR:**
 - Fueron una parte estándar en la evaluación del AME
 - Indican patrón de denervación y reinervación crónicos
 - Rara vez se necesitan ahora que las pruebas genéticas moleculares están ampliamente disponibles

**LA CLAVE
ESTÁ EN EL
ESTUDIO
GENETICO**



TRATAMIENTO

- No existe cura hasta la fecha
- Tratamiento es sintomático y de soporte
- Rehabilitación y terapia física puede disminuir y enlentecer la atrofia muscular



CONCLUSIONES

Debido al avance en las tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético, es posible identificar un mayor número de mutaciones asociadas a otras formas de AME

Las formas de AME no relacionadas con 5q son raras, con clínica y genética muy heterogéneas

SMALED es una variante de la atrofia muscular espinal de mejor pronóstico debido a su lenta progresión sin alteraciones sensoriales ni cognitivas

Mejor calidad de vida a largo plazo conservando en la mayoría de los casos la deambulación.