



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ATROFIA MUSCULAR ESPINAL INFANTIL LIGADA AL
GEN SMN2. REPORTE DE CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

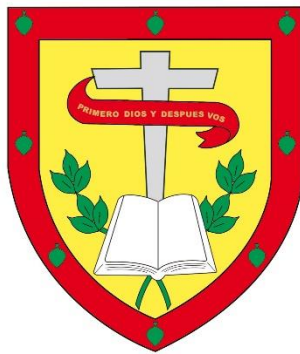
AUTOR: EMILY MARIE FERNÁNDEZ ARÉVALO

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ATROFIA MUSCULAR ESPINAL INFANTIL LIGADA AL
GEN SMN2. REPORTE DE CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: EMILY MARIE FERNÁNDEZ ARÉVALO

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Emily Marie Fernández Arévalo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0924075492**. Declaro ser el autor de la obra: “**Atrofia Muscular Espinal Infantil ligada al gen SMN2. Reporte de caso**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **20 de febrero de 2024**

F: 
Emily Marie Fernández Arévalo
C.I. 0924075492

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "ATROFIA MUSCULAR ESPINAL INFANTIL LIGADA AL GEN SMN2. REPORTE DE CASO" realizado por FERNÁNDEZ ARÉVALO, EMILY MARIE con documento de identidad No. 0924075492, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 20 de febrero de 2024



F:

Dr. Cristian Carlos Ramírez Portilla
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis queridos padres, que son las personas más importantes en mi vida, los que me han acompañado e hicieron posible, que siga esta carrera.

A mis profesores de cátedra, quienes me han dado las herramientas y conocimientos necesarios para mi desenvolvimiento.

A mi hermana y sobrinos, que son el motivo para realizar este trabajo y que han brindado su apoyo incondicional.

Esta tesis es dedicada a todas las personas que han estado en todo el camino de mi formación académica y sus principios son la base de mi persona.

Emily Fernández.

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a mis amados padres, que no me han fallado y son un pilar fundamental en mi vida.

A mi querida sobrina Isabella, que me enseñó a no rendirme nunca y siempre prevalecer en las adversidades. Gracias por tu tiempo y cariño, que siempre me motivan a seguir y ser mejor en todo lo que me propongo a hacer.

A mi querido sobrino Emiliano, en el momento que llegaste a mi vida, supe que debía superarme para poder ser tu apoyo y guía. Eres mi primer aprendizaje y confié que vamos a salir adelante contra todo pronóstico, al igual que Isabella.

A mi mejor amigo Alejandro, que siempre está conmigo, que me apoya incondicionalmente y sé que siempre me escuchará y me dará sus mejores consejos.

Emily Fernández

RESUMEN

Antecedentes: La atrofia muscular espinal es un trastorno hereditario raro causado por una mutación en los genes de supervivencia de las neuronas motoras, que afecta a las alfas motoneuronas inferiores. Puede presentarse desde el nacimiento hasta la edad adulta, siendo más agresiva y de mal pronóstico en etapas tempranas.

Descripción del caso: Paciente femenina de 4 años de edad, acude a consulta por cuadro de regresión de los hitos del desarrollo a partir del año de edad. Al cuadro se suma déficit del sostén cefálico y ataxia de la marcha de varios años de evolución, más debilidad muscular en las cuatro extremidades desde los 12 meses de edad.

Conclusión: La atrofia muscular espinal es una patología autosómica recesiva, de incidencia y prevalencia variable. Afecta principalmente a pacientes pediátricos, siendo este grupo etario el que presente las cifras más altas de mortalidad. Al ser un trastorno neurodegenerativo, se suele presentar con hipotonía, debilidad muscular generalizada y arreflexia. El tratamiento es multidisciplinario, principalmente se basa en terapia génica y fisioterapia, según el tipo de atrofia muscular que se haya diagnosticado. Además, mientras más temprano se instaure un tratamiento, mejor supervivencia tendrá el paciente.

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal Infantil; Enfermedad de la Neurona Motora; Proteínas del Complejo SMN.

ABSTRACT

Antecedents: Spinal muscular atrophy is a rare inherited disorder caused by a mutation in motor neuron survival genes, affecting the lower alpha motor neurons. It can present from birth to adulthood, being more aggressive and with a poor prognosis in the early stages.

Case description: A 4-year-old female patient comes for consultation due to regression of developmental milestones from the age of one year. In addition to the case, a deficit of head support and gait ataxia of several years of evolution was observed, with muscle weakness in all four extremities since she was 12 months old.

Conclusion: Spinal muscular atrophy is an autosomal recessive pathology with variable incidence and prevalence. It mainly affects pediatric patients, presenting the highest mortality rates. As a neurodegenerative disorder, it is usually presented with hypotonia, generalized muscle weakness, and areflexia. Treatment is multidisciplinary, based mainly on gene therapy and physiotherapy, depending on the type of muscular atrophy diagnosed. Furthermore, the earlier treatment is established, the better the patient's survival.

Key words: Childhood Spinal Muscular Atrophy; Motor Neuron Disease; SMN Complex Proteins.

ÍNDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	10
REPORTE DEL CASO	11
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	11
HALLAZGOS RELEVANTES	12
EXAMEN FÍSICO	13
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	14
DIAGNÓSTICO	15
EVOLUCIÓN CLÍNICA	16
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
CONFLICTO DE INTERESES	19
BIBLIOGRAFÍA	20
GLOSARIO	23
ANEXOS	25

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es la segunda afección autosómica recesiva más común luego de la fibrosis quística y tiene una incidencia mundial de 1 caso por cada 10,000 nacidos vivos (1,2). En cuanto a la frecuencia de portadores, esta es de 1:35 a 1:50 individuos, conociendo que es una patología homocigota recesiva (3,4).

Dependiendo la región estudiada va a aumentar la prevalencia, se menciona a Arabia Saudita, con una prevalencia de 13,26 casos por cada 100,000 personas; e Italia, con una prevalencia de 6,56 casos por cada 100,000 personas menores de 20 años (2). En Canadá, la incidencia y prevalencia a los 5 años es de 1.03% por cada 100,000 personas y 9.97% por cada 100,000 personas, respectivamente (5). En cuanto a México, se reporta una incidencia nacional de 0.5 a 1 por cada 25,000 nacimientos (6).

La AME es un trastorno neuromuscular hereditario causado por una mutación o delección de los genes de supervivencia de las neuronas motoras (SMN), que producen una degeneración progresiva y crónica de las alfas motoneuronas inferiores en la médula espinal y médula oblongada (1,7). El gen SMN1 se ubica en el brazo largo del cromosoma 5 (locus 5q13.2), y produce un cuadro grave de la enfermedad, mientras que el gen SMN2 es más leve debido a que este codifica en poca cantidad la proteína SMN (1), esto se debe a que entre mayor número de copias del gen SMN2 mutado, menor será la severidad (3).

La AME se clasifica en cuatro tipos, de acuerdo a la clínica y edad de presentación. La AME tipo 0, es la forma prenatal, donde se observa disminución de los movimientos fetales, hipotonía severa y muerte precoz; la AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig-Hoffman, entre los 0-6 meses y el niño nunca logra sentarse de manera independiente; la AME tipo 2, se ve entre 6-18 meses y el paciente es capaz de sentarse pero no de caminar independientemente; la AME tipo 3 en los mayores de 18 meses que logran la sedestación y deambulación solos; por último, la AME tipo 4, es la forma adulta (>21 años) y pueden realizar la actividad diaria normalmente (2,8).

En la AME existe un empalme alternativo, donde existe una transición silenciosa de la citosina por la timina en el exón 7, interrumpiendo al potenciador de empalme exónico y creando un silenciador de empalme exónico, lo que resulta en un empalme deficiente del exón 7 de la SMN2. De la proteína producida, solo el 10% es funcional y el 90% restante, codifica una proteína disfuncional que sufre degradación rápida (3,4,9).

La proteína de supervivencia de la neurona motora se expresa en la mayoría de tejidos, siendo más representativa durante la embriogénesis, pues tiene la función de ensamblaje y empalme de ribonucleoproteínas pequeñas nucleares y regulación de las vías para la apoptosis celular, lo que explica que su reducción conlleva a la muerte en el desarrollo embrionario temprano, y que la neurodegeneración de las motoneuronas sea el proceso patológico predominante (4).

REPORTE DEL CASO

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 4 años de edad, de nacionalidad ecuatoriana, producto de tercera gesta, de madre de 34 años, y los padres son jóvenes no consanguíneos.

Antecedentes familiares: primo materno con distrofia muscular de Duchenne y primo paterno con hidrocefalia.

Antecedentes prenatales: padre de 42 años y madre de 34 años, ambos con grupo sanguíneo O+. La madre presenta G 3 P 1 C 1 A 1 espontáneo, Hv 2, Hm 1, y un antecedente de preeclampsia en G 1.

Antecedentes perinatales: producto nacido de la tercera gesta, a término, de 37 semanas de gestación por fecha de última menstruación. El parto fue por vía vaginal, con presentación cefálica. Las medidas antropométricas del neonato fueron peso al nacer de 3100 gr y talla 45 cm, con un APGAR de 7-9.

Antecedentes postnatales:

La madre refiere que la paciente logró la sedestación a los 5 meses, gateó a los 8 meses, se produjo la bipedestación a los 10 meses y la marcha con apoyo se logró a los 12 meses de edad, pero solo por periodos cortos de tiempo.

A los 12 meses de edad, la madre refiere que existe un retroceso en el desarrollo psicomotor de la paciente. Según el test de Denver, la paciente en el área motor grueso corresponde a una edad de 3 meses, pues solo logra alzar la cabeza 90°, alza el tórax apoyado en sus brazos, se puede sentar, pero no mantiene una cabeza firme; en el área motora fina-adaptativa corresponde a una edad de 5 meses, ya que logra coger y procurar de objetos, junta las manos, sentada busca

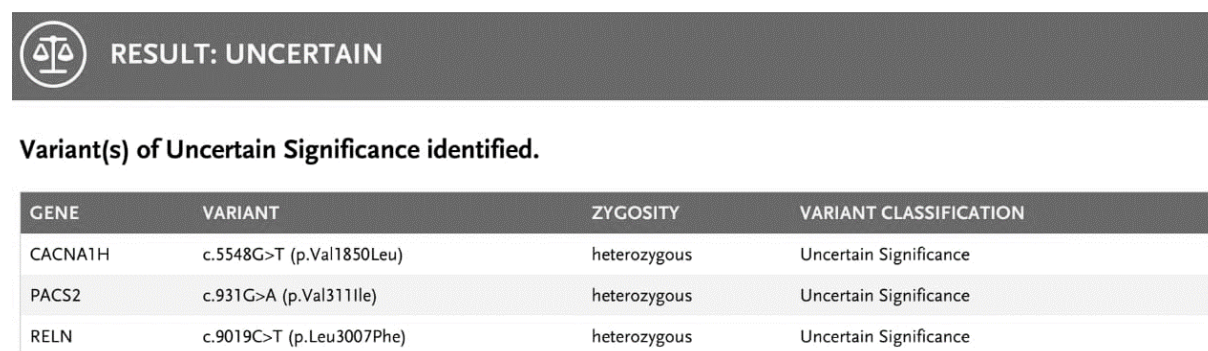
objetos, los recoge pero no transfiere cubo de una a otra mano; en el área del lenguaje, la paciente corresponde a la edad de 6 meses, pues vuelve a la voz, reacciona a una campana, emite sonidos inespecíficos (balbucea), y ríe; en cuanto al área personal-social, la paciente sonríe espontáneamente y en correspondencia, resiste al quitarle los juguetes y es tímida al principio con extraños, siendo hitos acordes a los 5 meses de edad.

Los resultados obtenidos de acuerdo al test de Denver, evidencian un desarrollo anormal, presentando hitos de 3 a 6 meses, que no corresponden a su edad cronológica de 4 años

HALLAZGOS RELEVANTES

A los 12 meses, la madre acude con la paciente a una valoración pediátrica, donde refiere un cuadro progresivo de pérdida de los hitos del desarrollo, hipotonicidad en los cuatro miembros, déficit de sostén cefálico, alteración en el ciclo del sueño y temblor fino en miembros superiores, durante la vigilia y el sueño.

A los 18 meses, se pide un electroencefalograma y una resonancia magnética, los cuales no son concluyentes. Posteriormente, se realiza un panel de epilepsia (figura 1), donde a la paciente se le diagnostica con epilepsia y se instauro tratamiento con levetiracetam 250 mg/ 5ml a dosis de 0.7 ml cada 12 horas y clonazepam en gotas 2.5 mg a dosis de 3 gotas en la mañana y 5 gotas en la noche.



RESULT: UNCERTAIN

Variant(s) of Uncertain Significance identified.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
CACNA1H	c.5548G>T (p.Val1850Leu)	heterozygous	Uncertain Significance
PACS2	c.931G>A (p.Val311Ile)	heterozygous	Uncertain Significance
RELN	c.9019C>T (p.Leu3007Phe)	heterozygous	Uncertain Significance

Fig. 1. Prueba del panel de epilepsia con reporte de alteración indefinida de los genes.

(Tomado de los exámenes de la paciente)

A los 24 meses de edad, la paciente tiene una revaloración con un neurólogo pediatra, el cual notifica el diagnóstico erróneo de epilepsia y suspende la medicación, observando una mejoría en los temblores y ciclo de sueño. Se solicitó una radiografía de tórax, la cual reporta una cardiomegalia importante (figura 2).

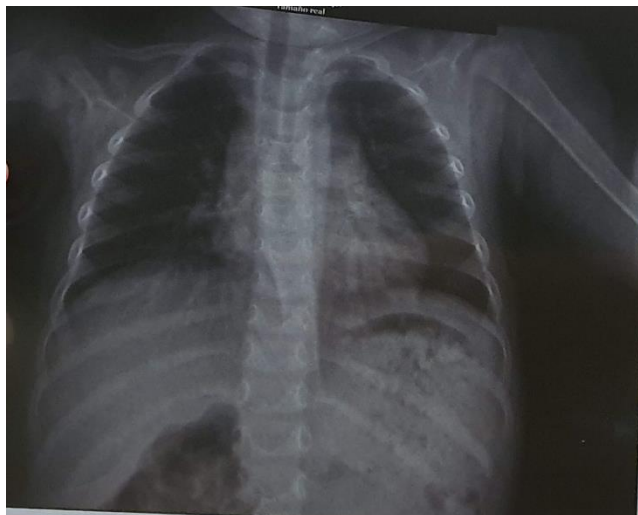


Fig. 2. Radiografía de tórax con reporte de cardiomegalia, hilios y vasos pulmonares prominentes, engrosamiento septal y peribronquial en ambos campos pulmonares. (Tomado de los exámenes de la paciente)

A los 26 meses, la paciente sigue presentando un retroceso en su desarrollo, y es referida a endocrinología, donde se solicitó un estudio molecular y se diagnostica a la paciente con hiperaldosteronismo familiar tipo 4. Sin embargo, no recibe ninguna medicación.

A los 36 meses, la paciente acude a consulta externa por primera ocasión al Hospital Francisco de Icaza Bustamante, por un retroceso del desarrollo psicomotriz, trastorno del lenguaje y ataxia de la marcha desde los 12 meses de edad. La madre refiere que la paciente pierde el equilibrio constantemente y no puede realizar actividades que antes podía, como alcanzar y sostener objetos con sus manos, no puede mantenerse sentada y de pie por largos periodos, y menciona que la paciente no puede agarrar correctamente la cuchara, impidiendo su alimentación.

EXAMEN FÍSICO

En la exploración física realizada a los 36 meses, se encuentra un perímetro cefálico 43 cm, peso 12.6 Kg, talla 88,4 cm, IP/E -1.24, IT/E -2.49 (Talla baja para la edad valorada con desviación estándar), IMC +0.57 IP/T + 0.32. Existencia de temblor fino distal en extremidades superiores y ausencia de reflejos osteotendinosos, más arreflexia en miembros inferiores.

Durante el examen se evidencia debilidad muscular de predominio proximal en tren inferior, camina y bipedesta con apoyo, la marcha es balanceante. También, se confirma el déficit de sostén cefálico.

La puntuación de escala de Hammeersmith es de 34/66, con una valoración neurológica que indica menor nivel de habilidad y funcionalidad. También, presenta pie plano con eversión y calcáneo valgo bilateral, que se pronuncia con la bipedestación. Se observa en la paciente hemihipertrofia en pierna izquierda, atrofia de los músculos plantares e hipermovilidad en las articulaciones.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Se realizan los siguientes exámenes complementarios a su ingreso:

Creatina-fosfocinasa (CPK): 365 UI/L (valores normales: 130 UI/L).

Lactato deshidrogenasa (LDH): 367 U/L (valores de referencia: 150-500 U/L).

Tomografía axial computarizada de cráneo: no se visualizan lesiones, sin hallazgos significativos.

Electromiografía avanzada con velocidad de conducción nerviosa de 4 extremidades: estudio neurofisiológico con valores dentro de límites normales para la edad del paciente.

Motor Nerve Conduction Studies

Stim Site	NR	Onset (ms)	Norm Onset (ms)	O-P Amp (mV)	Norm O-P Amp	Site1	Site2	Delta-0 (ms)	Dist (cm)	Vel (m/s)	Norm Vel (m/s)
Left Median Motor (Abd Poll Brev) MEDIANO IZQUIERDO											
Wrist		2.5	<4.2	2.9	>5	Elbow	Wrist	2.5	9.0	36	>50
Elbow		5.0		1.4							
Right Median Motor (Abd Poll Brev) MEDIANO DERECHO											
Wrist		2.7	<4.2	1.5	>5	Elbow	Wrist	2.4	10.0	42	>50
Elbow		5.1		1.0							
Left Peroneo Motor Run #1 (tobillo/ fosa poplitea) PERONEO IZQUIERDO											
Ankle		2.7	<6.1	1.6	>3.0	Knee	Ankle	2.2	10.0	45	>44
Knee		4.9		1.8							
Left Peroneo Motor Run #2 (tobillo/ fosa poplitea) PERONEO DERECHO											
Ankle		2.8	<6.1	0.4	>3.0	Knee	Ankle	2.7	12.0	44	>44
Knee		5.5		0.6							
Right Peroneo Motor (tobillo/ fosa poplitea) PERONEO DERECHO											
Ankle		4.2	<6.1	0.8	>3.0	Knee	Ankle	1.6	11.0	69	>44
Knee		5.8		0.7							
Left Tibial Motor (Tib Ant) TIBIAL IZQUIERDO											
Ankle		3.6	<6.1	0.8	>3.0	Knee	Ankle	2.3	14.0	61	>44
Knee		5.9		1.6							
Right Tibial Motor (Tib Ant) TIBIAL DERECHO											
Ankle		2.9	<6.1	1.0	>3.0	Knee	Ankle	3.6	13.0	36	>44
Knee		6.5		0.9							
Left Ulnar Motor (Abd Dig Minimi) CUBITAL IZQUIERDO											
Wrist		2.4	<4.2	2.5	>3	B Elbow	Wrist	1.7	8.0	47	>53
B Elbow		4.1		2.4							
Right Ulnar Motor (Abd Dig Minimi) CUBITAL DERECHO											
Wrist		2.2	<4.2	0.7	>3	B Elbow	Wrist	1.9	10.0	53	>53
B Elbow		4.1		0.6							

Fig. 3. Velocidad de conducción motora en nervio mediano motor derecho e izquierdo con amplitud del potencial de acción muscular complejo (CMAP) disminuida. (Tomado de los exámenes de la paciente)

DIAGNÓSTICO

A la paciente se le realizaron una serie de estudios a lo largo de 3 años, para poder establecer la causa de su sintomatología. Durante el transcurso de su padecimiento, la paciente recibió varios diagnósticos, entre ellos están leucomalacia periventricular, epilepsia, trastorno del sueño, hipotonía e hiperaldosteronismo familiar tipo 4. De todas ellas, solo recibió tratamiento para la epilepsia y el insomnio, con levetiracetam y clonazepam, respectivamente.

Se reportó en una radiografía de tórax simple, una cardiomegalia importante (figura 2), sugestivo a cardiopatía dilatada por consumo prolongado del anticonvulsivante. Este tratamiento duró más de un año, el cual fue suspendido por no reportar mejoría en el cuadro.

Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y clínica asociada, se pudo llegar al diagnóstico definitivo de atrofia muscular espinal tipo 2. De acuerdo a la patología, se decidió que la paciente recibiera una atención multidisciplinaria y se optara por la terapia de reemplazo génico con Nusinersen.

Este tratamiento consistió en una fase de carga, que fue repartida en 4 dosis por cada mes, la cual completó la paciente el día 25 de agosto, debido a un cuadro respiratorio aislado. Se siguió con la fase mantenimiento, con la primera dosis el día 7 diciembre, conociendo que la frecuencia es cada 4 meses. La paciente sigue en tratamiento, a la espera de su segunda dosis de mantenimiento en abril del 2024.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al momento la paciente se encuentra estable y no ha presentado ningún efecto adverso de la medicación. Se reporta una mejoría significativa en cuanto a la parte musculoesquelética, pues se observa fortalecimiento muscular en los cuatro miembros, mantiene un sostén cefálico correcto, ha logrado la bipedestación por 10 minutos y caminata autónoma por 3 minutos.

En referencia a la marcha, ya no es balanceante. También, la paciente logra subir las escaleras, con necesidad de apoyo, sin embargo, persiste la hipermovilidad articular.

Por otro lado, la paciente no presenta alteraciones en el ciclo de sueño ni temblor fino en las extremidades.

La paciente sigue un régimen diario de terapias físicas, uso de órtesis como zapatos ortopédicos y andador, terapia del lenguaje, equinoterapia e hidroterapia. Está en seguimiento con casa de salud pública.

DISCUSIÓN

La AME es un trastorno raro con patrón de herencia autosómico recesivo, cuyas manifestaciones clínicas son la degeneración neuronal, en específico de las motoneuronas alfa de las astas anteriores de la médula espinal y tronco encefálico. Esta enfermedad es progresiva y se considera la principal causa de muerte infantil de origen genético (5,6).

El conocimiento de la edad de presentación de la enfermedad, es fundamental para el diagnóstico y tratamiento oportuno. Se relaciona que, la edad de inicio de los síntomas es desde 6.3 meses, 20.7 meses y 50.3 meses para la AME tipo 1, tipo 2 y tipo 3, respectivamente. Además, el diagnóstico se hace a los 2.5 meses, 8.3 y 39 meses, para la AME tipo 1, 2 y tipo 3, respectivamente (8).

En nuestro caso, la atrofia muscular espinal comenzó a los 12 de edad y se logró llegar al diagnóstico definitivo, a los 36 meses. Se observa cierta discordancia con los valores encontrados en diversos artículos, pues la paciente tuvo una edad de presentación tardía de la patología.

En cuanto a la clínica de la AME tipo 2, la mayoría de autores concuerdan que estos pacientes pueden sentarse, pero nunca logran caminar independientemente. También, se ha documentado que la AME tipo II cursa con debilidad predominantemente proximal, hipotonía, fasciculaciones linguales, polimioclonus, hiporreflexia, temblor postural de manos, habilidades intelectuales promedio y escoliosis (1,6,10,11). En este reporte de caso, se identifica un cuadro inusual, debido a que la paciente presentó la sintomatología típica de la enfermedad, pero, si logró caminar de manera independiente hasta el primer año de vida.

Esta entidad es difícil de diagnosticar y solo con el entrenamiento adecuado se puede lograr. Bolaño C et al., describe que los familiares reciben varios diagnósticos antes de llegar a la atrofia muscular espinal. Se suele plantear los diagnósticos de hipotonía, luxación de cadera, hiperlaxitud, distrofia muscular, síndrome de Guillain-Barré, retraso madurativo, entre otros (1).

Durante este proceso de diagnóstico, se relata que la mediana de consultas médicas realizadas hasta la sospecha clínica para la AME tipo 2 es de 4 (RIC 3-4, R: 2-15) y la solicitud de un estudio molecular, por parte del neurólogo, es del 95,8% (n=46) (1). En el caso de nuestra paciente, ella tuvo distintos diagnósticos erróneos, se atendió en más de 3 hospitales, tanto públicos como privados, y tuvo más de 7 consultas con varios especialistas.

Los exámenes complementarios más solicitados son la tomografía axial computarizada de cerebro, resonancia magnética nuclear, electroencefalograma, electromiografía, creatinina-cinasa (CPK), radiografía de tórax/ cadera, cariotipo, biopsia muscular/nervio, entre otros (10–12). El gold standart para el diagnóstico, es el estudio molecular, siendo el RT-PCR, el más específico (8).

En el reporte de caso, a la paciente se la sometió a varias pruebas de laboratorio y de imagen, entre ellas destacan el electroencefalograma, CPK, electromiografía y el RT-PCR, siendo este último, el que mostró las 3 copias del gen SMN2 y confirmó el diagnóstico presuntivo.

En lo referente al tratamiento, se ha ido modificando en los últimos años, pero la terapia estándar es con el fármaco denominado Nusinersen. Este es un oligonucleótido antisentido que se une al sitio de silenciamiento de empalme intrónico en el intrón 7 de SMN2, dando como resultado un aumento de la proporción de ARNm de SNM2 con el exón 7 y de la proteína SNM2 funcional (11–13).

Por tanto, Nusinersen (Spinraza) es un medicamento que se administra vía intratecal, la dosis es 12 mg repartida en 4 en los primeros 2 meses y se continua con una dosis cada 4 meses. Este medicamento aumenta la expectativa de vida de los pacientes con tratamiento precoz y en etapas presintomáticas. Cabe mencionar, que es muy costoso y el precio asciende a los 500 000 dólares (14,15).

Existen otros fármacos, también aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos), como el Onasemnogene Abeparvovec, usado en pacientes menores de 2 años, por su diana específica con la proteína SMN1(14–16). También llamado Zolgensma, esta droga se administra por vía intravenosa en infusión por 60 minutos, a dosis única. Se resalta que, si el tratamiento fue administrado en la etapa postsintomática, los niños no perderán las habilidades motoras ya adquiridas (17–20).

Otro medicamento aprobado es Risdiplam, que su mecanismo de acción es regular el empalme alternativo de SMN2 (18,20,21). Se administra por vía oral y la dosis debe ser diariamente. Es el primer fármaco que se puede administrar de forma ambulatoria y se cataloga como tratamiento de elección en la AME tipo 1 (15,17,21).

CONCLUSIONES

La atrofia muscular espinal o enfermedad de Dubowitz es el trastorno neuromuscular poco común, con una elevada morbimortalidad. Sin embargo, su tasa de supervivencia es alta, en comparación con la atrofia muscular espinal tipo I. Esta enfermedad presenta riesgo de recurrencia en los siguientes embarazos, por lo que la asesoría genética debe ser fundamental para las familias.

Este reporte de caso demuestra la importancia de un diagnóstico precoz y la implementación de una historia clínica completa más exámenes idóneos. En Ecuador, esta enfermedad es rara y son necesarios más datos estadísticos.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de interés por parte de los investigadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolaño Díaz C, Morosini M, Chloca F, et al. El difícil camino al diagnóstico del paciente con atrofia muscular espinal. Arch Argent Pediatr. 2023; 12(2): e202102542. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02542>
2. Verhaart I, Robertson A, Wilson I, et al. Prevalence, incidence and carries frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 124. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
3. Riessland M. Is there hope for spinal muscular atrophy synthetic pharmacotherapy?. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20(9): 1049-52. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1595585>
4. Jing Yeo C, Darras B. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. Pediatr Neurol. 2020; 109: 12-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003>
5. Chen G, Sharif B, Gerber B, et al. Epidemiology, healthcare resource utilization and healthcare costs for spinal muscular atrophy in Alberta, Canada. J Med Econ. 2021; 24(1): 51-9. doi: <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.2013676>
6. Urrutia M, Ruiz M. Perfil demográfico y clínico de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 31 pacientes. Act Pediatr Mex. 2020; 41(2): 47-57. doi: <http://dx.doi.org/10.18233/APM41No2pp47-572010>
7. Annoussamy M, Seferian A, Daron A, et al. Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. Ann Clin Transl Neurol. 2021; 8(2): 359-73. doi: <https://doi.org/10.1002%2Facn3.51281>
8. Friedman L, Kwon J. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. Neoreviews. 2019; 20(8): 437-51. doi: <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e437>
9. Cardona N, Ocampo S, Estrada J, Mojica M, Porras G. Caracterización clínica y funcional de pacientes con atrofia muscular espinal en el centro-occidente colombiano. Biomed. 2022; 42(1): 89-99. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.6178>

10. Keinath M, Prior D, Prior T. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl Clin Genet.* 2021; 14: 11-25. doi: <https://doi.org/10.2147%2FTACG.S239603>
11. Nicolau S, Waldrop M, Connolly A, Mendell J. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2021; 37: 100878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100878>
12. Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy: A retrospective observational study. *Neurology.* 2019; 93(13): 1241-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000008166>
13. Schorling D, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications of Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(1): 1-13. doi: <https://doi.org/10.3233%2FJND-190424>
14. Gowda V, Fernández M, Jungbluth H, Wraige E. New treatments in spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child.* 2023; 108(7):511-7. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323605>
15. Nishio H, Eko E, Saito T, et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(15): 11939. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241511939>
16. McMillan H, Proud C, Farrar M, et al. Onasemnogene abeparvovec for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Opin Biol Ther.* 2022; 22(9): 1075-90. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2066471>
17. Day J, Howell K, Place A, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr.* 2022; 22(632). doi: <https://doi.org/10.1186%2Fs12887-022-03671-x>
18. Erazo Torricelli R. Actualización en tratamientos de la atrofia muscular espinal. *Medicina.* 2022; 82(3): 76-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054863/>
19. Aslesh T, Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells.* 2022; 11(3): 417. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11030417>

20. Yang DL. Recent research on the treatment of spinal muscular atrophy. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2022; 24(2): 204-9. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2110041
21. Aponte Ribero V, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literatura review and indirect treatment comparison. J Comp Eff Res. 2022; 11(5): 347-70. doi: <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>

GLOSARIO

Arreflexia: ausencia de reflejos

Autosómico recesivo: patrón de herencia donde existe dos copias del gen mutado, lo cual pone de manifiesto a la enfermedad. La afección genética se presenta cuando la variante está en ambos alelos de un gen determinado.

Calcáneo valgo: también llamado talo-valgo, que se caracteriza por una dorsiflexión y eversión del pie con valgo de tobillo.

Delección: reordenamiento genético a través de la pérdida de segmentos de ADN o ARN, acercando secuencias que normalmente están separadas. Esta delección puede detectarse mediante técnicas citogenéticas y también puede inferirse del fenotipo, lo que indica una delección en un locus específico.

Empalme: proceso durante el cual primero se produce la separación de los intrones (regiones no codificantes de los genes) del transcrito de ARN mensajero primario, y luego los intrones se unen con los exones (regiones codificantes) para generar el ARN mensajero maduro que sirve como modelo para la síntesis de una proteína específica.

Empalme alternativo: proceso celular en el que los exones del mismo gen se unen en diferentes combinaciones que resultan en transcritos de ARN mensajeros (ARNm) diferentes pero relacionados. Estos ARNm pueden traducirse para producir distintas proteínas con estructuras y funciones bien diferenciadas, aunque todas vengan de único gen.

Escala de Hammersmith: Escala Motora Funcional de Hammersmith (HFMSE) es una medida clínica funcional, psicométrica y clínica para evaluar el espectro de habilidades físicas de pacientes con AME desde el no ambulante más débil hasta los pacientes ambulantes más fuertes.

Escoliosis: deformidad en la columna vertebral con una desviación lateral.

Fasciculaciones: contracciones involuntarias, focales, aleatorias, de corta duración y baja frecuencia, en una porción del músculo.

Hemihipertrofia: afección por la que un lado del cuerpo o una parte de un lado del cuerpo son más grandes que la otra, es decir, que existe un crecimiento excesivo.

Hiperlaxitud: mayor flexibilidad o exagerada movilidad de las articulaciones por el aumento de distensibilidad de los ligamentos y cápsula articular.

Hiporreflexia: disminución de la respuesta motora o de la amplitud de los reflejos.

Hipotonía: Una disminución del tono del músculo esquelético marcada por una disminución de la resistencia al estiramiento pasivo.

Homocigoto: se refiere a tener las mismas versiones (alelos) heredadas de un marcador genómico de cada progenitor biológico. Por tanto, un individuo homocigoto para un marcador genómico tiene dos versiones idénticas de ese marcador.

Polimioclonus: mioclonías multifocales de poca intensidad, conociendo que las mioclonías son espasmos rápidos y súbitos de un musculo o grupo de músculos.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO
INFORMADO

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Emily Marie Fernández Arévalo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0924075492**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Atrofia Muscular Espinal Infantil ligada al gen SMN2. Reporte de caso**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **20 de febrero de 2024**

F:

Emily Marie Fernández Arévalo
C.I. 0924075492