

ENFERMEDADES RARAS ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

La parálisis de la neurona motora

■ Laura D. Ródenas

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta a los músculos voluntarios implicados en acciones como caminar, mantener la cabeza erguida o deglutir. "Se trata de un trastorno ocasionado por la pérdida y degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal", explica Eduardo F. Tizzano, del Servicio de Genética del Hospital San Pablo, de Barcelona.

"Es un desorden raro, aunque relativamente común, con una incidencia en torno a un afectado por cada 6.000-10.000 nacimientos", precisa Tizzano. En España, en concreto, hay más de 1.000 familias afectadas. "Según su patrón de herencia, se necesitan dos copias del gen alterado para que la enfermedad se manifieste". Ese gen es el *Survival Motor Neuron 1* (SMN1), que se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13). Cuando ambos padres son portadores la probabilidad de que un descendiente herede la enfermedad es de un 25 por ciento.

"Según la gravedad de su manifestación, más evidente es el diagnóstico", señala el genetista. En este sentido, existen tres formas clínicas. Una grave o tipo I, que aparece en los recién nacidos y se asocia con una alta tasa de mortalidad durante los primeros dos años de vida por complicaciones respiratorias. Una intermedia o tipo II, que suele confinar a los pacientes a una silla de ruedas de por vida. Y una más leve, que ocasiona la pérdida progresiva de la capacidad de deambular.

Normalmente se manifiesta en edades tempranas, aunque también es posible que se desarrolle en la etapa adulta. "Ante un lactante



Eduardo F. Tizzano, junto a su equipo: Eva López, Ivon Cuscó, Montserrat Baiget y Carolina Soler.

Ante un lactante con hipotonía y arreflexia o un niño que no progresa en pautas motoras se debería sospechar la enfermedad

con hipotonía y arreflexia o un niño que no progresa en pautas motoras, el profesional de atención primaria debería sospechar la enfermedad. El diagnóstico lo con-

firma el neurólogo por clínica, y el genetista con la comprobación de la carencia o la mutación del gen SMN1". Una electromiografía o una biopsia muscular pueden ser de utilidad. Asimismo, conviene averiguar si hay antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular.

Amplia sintomatología

Cada niño puede presentar distintos síntomas, lo cual se convierte en un problema añadido a la hora de diagnosticar la enfermedad.

Los bebés con atrofia tipo

I nacen con muy poco tono muscular, por lo que tienen una movilidad muy limitada y manifiestan problemas para sostener la cabeza así como para tragar. "unas consecuencias en conjunto devastadoras que les impiden gatear o alimentarse de manera normal", apunta Tizzano. Estos pacientes ni siquiera pueden sentarse por sí mismos. Pero, sin duda, el signo más grave es la dificultad para respirar; es posible que los pulmones no se desarrollen completamente.

Por otra parte, en niños con los tipos II y III se observa debilidad muscular generalizada y signos de torpeza. A menudo, la debilidad se deja notar primero en los músculos de los hombros y en los músculos proximales de las piernas y empeora con el tiempo hasta hacer al paciente dependiente de algún aparato ortopédico que le ayude a desplazarse. Además, pueden tener dificultad para toser y respirar profundamente mientras duermen y escoliosis.

En la forma adulta o tipo IV de la enfermedad, los sín-

tomos suelen aparecer entre los 30 y los 40 años, y la progresión tiende a ser muy lenta. La pérdida de la función motora se produce a medida que envejecen y los músculos bulbares raramente son afectados. La principal complicación es la dificultad para caminar.

Expectativas

La AME no tiene cura, lo que hace de las estadísticas un dato desolador, pues el tiempo estimado de supervivencia para los pacientes con atrofia muscular espinal tipo I no supera los 2 ó 3 años de vida. Para los pacientes con tipo II la barrera suele estar en los 30. Sólo el tipo leve de la enfermedad permitiría al afectado llegar a la edad adulta, pero, en cualquier caso, todas las formas de la enfermedad producen una flojera cada vez mayor.

Es recomendable la asesoría genética para los futuros padres con antecedentes familiares de AME. Sin embargo, hay esperanza. Y es que, según Tizzano, "en los últimos años los casos crónicos han mejorado gracias a la fisioterapia y los cuidados respiratorios". Además, se está investigando cómo aumentar la cantidad de proteína SMN a partir de otro gen complementario, el SMN2, presente en todos los pacientes con AME.

Los cuidados complementarios son la base de la actuación profesional. Hay que prestar atención al sistema respiratorio para prevenir posibles complicaciones, dado que los afectados tienden a tener problemas para eliminar las secreciones. Y la terapia física es importante para prevenir contracciones musculares. "Lo que está claro es que desde su nacimiento el paciente queda vinculado a un seguimiento médico muy estricto".

SÍNTOMAS

El cuadro clínico básico se caracteriza por una debilidad muscular proximal progresiva, arreflexia y cierta dificultad para respirar y alimentarse, especialmente en el caso de los recién nacidos con el tipo I de la enfermedad. En este sentido, las infecciones respiratorias se hacen cada vez más frecuentes y severas y el paciente tiende a adoptar una postura corva, siendo la escoliosis un problema asociado muy común. Otras posibilidades son la ausencia de control de la cabeza, fasciculaciones en la lengua y un fino temblor en los dedos al estirarlos. La manifestación de estos síntomas así como su gravedad dependen del paciente así como del tipo de AME.

CENTRO DE REFERENCIA

Según Tizzano, "no hay ningún centro de referencia oficialmente reconocido, aunque algunos trabajan coordinadamente para el seguimiento y estudio de pacientes en Barcelona, entre ellos el Hospital San Juan de Dios, San Pablo y el Valle de Hebrón". Los estudios genéticos se refieren a cuatro centros: el San Pablo de Barcelona, el Ramón y Cajal de Madrid, La Fe de Valencia y el Virgen del Rocío de Sevilla.

EL PROYECTO GENAME

"Por primera vez existe un macroproyecto exclusivo de la AME con más de 16 grupos investigadores", se felicita Tizzano. Se trata del proyecto Gename, una iniciativa de la Fundación Genoma España que tiene por objetivo la validación de marcadores biológicos para detener la evolución de la enfermedad o evitar su aparición. A través del análisis de modelos animales, pretenden determinar las influencias genéticas que afectan a la abundancia de la proteína SNM así como su papel en la neurona motora. Buscan obtener moldes *in vitro* de neuronas motoras y, si los resultados son positivos, investigarán nuevas maneras de llegar a estas neuronas en tejidos humanos en desarrollo y protegerlas.