

**Universidad del Sureste**

**Escuela de Medicina**

**Nombre:**

**Erick Alexander Hernández López**

**Materia:**

**Neurología**

**Tema:**

**Resumen DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL O AME**

**Dr. José Luis Gordillo Guillen**

**Lugar y fecha**

**Comitán de Domínguez Chiapas a 24/09/2020.**

## **La atrofia muscular espinal o AME**

Es un desorden genético donde las células nerviosas en la médula espinal mueren prematuramente, y esto causa que los músculos que normalmente son controlados por esos nervios se atrofien, o se degeneren, lo que a su vez causa debilidad. Cuando el cerebro quiere que un músculo se contraiga, envía una señal a través de una motoneurona superior, la cual lleva el impulso desde el cerebro a la médula espinal, y luego el impulso continúa a través de una motoneurona inferior, que va desde la médula espinal hasta la placa neuromuscular, que es donde la motoneurona inferior contacta a la célula muscular. Las motoneuronas inferiores que causan contracciones musculares voluntarias del músculo esquelético se llaman motoneuronas alfa, y estas motoneuronas alfa son las que mueren en el AME.

Sus cuerpos celulares se encuentran ubicados en el cuerno anterior, o parte frontal, de la médula espinal, y sus axones se proyectan desde la médula espinal hasta los músculos que inervan. Un grupo de estas neuronas se denomina un nervio motor. Si una motoneurona inferior muere, o si el nervio entero es dañado, la unidad motora, que incluye a la neurona y a las fibras musculares que inerva, deja de funcionar. Dependiendo de cuántas fibras musculares dejen de contraerse, puede haber una debilidad muscular generalizada, o en casos extremos, una parálisis flácida o de bajo tono. Este músculo denervado se atrofia con el tiempo, un clásico ejemplo del dicho "úsalo o piérdelo". Este fenómeno contrasta con el aumento del tono y espasticidad muscular que ocurren cuando el daño es en una motoneurona superior.

Cuando muchas de estas fibras musculares son afectadas, se pueden presentar fasciculaciones, que son contracciones musculares involuntarias y espontáneas. Las motoneuronas alfa también llevan el impulso para la contracción muscular en los reflejos tendinosos profundos como el reflejo rotuliano, y por tanto estos disminuyen o desaparecen cuando las motoneuronas alfa son dañadas.

Ahora, resulta ser que hay varios tipos y subtipos de AME. El tipo Ia, o AME congénito, es el más severo de todos, y empieza antes del parto, cuando las madres a veces notan una reducción de los movimientos fetales. El tipo Ib, también llamado AME infantil o enfermedad de Werdnig-Hoffman, es la forma clásica en la que los bebés a menudo parecen normales en el parto, y luego, en las primeras semanas de vida desarrollan hipotonía, o bajo tono muscular-

Estos niños presentan debilidad progresiva, que es peor en áreas proximales que distales, y es inicialmente más evidente en las piernas, dificultándoles actividades como incorporarse. También pueden presentar debilidad en los músculos involucrados en la succión, masticación, y deglución, y como resultado, pueden tener dificultades tomando leche, comiendo, o incluso tragando sus propias secreciones, lo que puede conducir a broncoaspiración.

La debilidad también puede afectar los músculos de la pared torácica y del diafragma, conduciendo a dificultad respiratoria, y eventualmente, a falla respiratoria. Por estos motivos, la mayoría de estos bebés sobrevive solo unos pocos años. Los AME tipo II, III y IV, son cada uno sucesivamente menos severos y tienen una mayor edad de inicio.

Adicional a la debilidad muscular, a los problemas de alimentación, y a los problemas respiratorios, los síntomas crónicos de la AME incluyen escoliosis debido al pobre soporte muscular de la columna y extremidades exageradamente delgadas debido al desgaste muscular.

Los diferentes tipos de AME resultan todos de la delección homocigótica del mismo gen de "supervivencia de motoneuronas 1" o SMN1 en el cromosoma 5, y esta mutación es heredada en un patrón autosómico recesivo. La proteína SMN del gen SMN1 es expresada en todas las células y es necesaria para que sobrevivan. Por un lado, la proteína SMN es un componente del espliceosoma, una máquina molecular que escinde los intrones de los RNAs pre-mensajeros. La SMN también bloquea caspasas, que son proteínas involucradas en la apoptosis, o muerte celular programada, de modo que la falta de SMN también puede facilitar la apoptosis. La proteínas SMN también es particularmente importante para las motoneuronas alfa, pero el mecanismo exacto que asocia a la proteína con la función de dichas células todavía no está claro.

Ahora, la genética ayuda a explicar el espectro continuo de severidad observado en el AME, y tiene que ver con el gen SMN2, el cual es un pseudogen localizado junto al gen SMN1 en el cromosoma 5. Los pseudogenes son copias mutadas de genes que han surgido durante la evolución, y son versiones menos funcionales o no funcionales de sus contrapartes. SMN2 es idéntico en más de un 99% al gen SMN1, pero tiene un importante cambio en el exón 7, denominado c.840 C>T. Y esto significa que mientras que el nucleótido n° 840 en SMN1 es una Citosina, en SMN2 es una Timina. Y esta pequeña mutación resulta en la escisión del exón 7 de casi todos los mARNs del SMN2. La ausencia del exón 7 implica que este gen SMN2 produce proteínas SMN que en su mayoría son rápidamente degradadas, dejando solo una cuantas proteínas SMN completas y funcionales en comparación al SMN1 que produce solamente proteínas SMN funcionales.

Adicionalmente, las personas a menudo tiene múltiples duplicaciones de los genes SMN, lo que puede desembocar en varias copias del SMN2, y este número de copias del SMN2 de hecho varía bastante dentro de una población. Ahora, todo esto es importante porque los pacientes con AME, no tienen copias funcionales del SMN1, y dado que el SMN2 todavía produce una pequeña cantidad de proteínas SMN funcionales, el número de copias del SMN2 determina la severidad de la atrofia muscular espinal. Más copias significa más proteínas SMN y un fenotipo menos severo de AME. De modo que, por ejemplo, un paciente con dos copias de genes SMN2 puede tener AME infantil, mientras que un paciente con cuatro copias del gen SMN2 puede tener un subtipo menos severo.

El tratamiento para la AME ha sido históricamente paliativo, como darle a los niños nutrición a través de una sonda nasogástrica, así como soporte respiratorio para ayudar con la rigidez muscular y reforzar los músculos respiratorios. Un tratamiento relativamente nuevo para el AME es denominado Nusinersen. Nusinersen es un oligonucleótido antisense que se une al pre-mARN del SMN2 y previene que el exón 7 sea removido, lo que cual permite que el mARN del SMN2 sea expresado, provocando en últimas una producción de cantidades más normales de proteína SMN. A modo de recapitulación, la atrofia muscular atrofica es un desorden autosómico recesivo en el que una delección del gen SMN1 causa la muerte de las motoneuronas alfa en la médula espinal, provocando debilidad y atrofia muscular, y en los casos más severos, falla respiratoria y muerte.