



# Hallazgo de una nueva mutación en el gen DYNC1H1 del Cr 14q32.31 que explica una atrofia muscular espinal de predominio en extremidades inferiores (SMA-LED): reporte de caso.



Marmol Karen\*, Venta J\*, Orozco M\*\*.  
\*Departamento de Neurología pediátrica CMN “20 de noviembre” ISSSTE.  
\*\*División de Investigación Biomédica CMN “20 de noviembre” ISSSTE.  
Correo: resineuro.karen@gmail.com

**Palabras clave:** atrofia muscular, gen DYNC1H1.

## Resumen

Se documenta una nueva variante probablemente patogénica del gen DYNC1H1 que explica el diagnóstico de SMA-LED en un paciente con un cuadro crónico de debilidad y atrofia de extremidades inferiores quien actualmente cuenta con un programa de rehabilitación y un pronóstico definido.

## Introducción

Las atrofas musculares espinales (AMEs) son enfermedades neurodegenerativas que comprometen la motoneurona inferior. En la clasificación, por localización cromosómica, las AMEs no 5q son poco comunes y dentro de ellas se incluye la SMA-LED que se explica por una mutación en el gen DYNC1H1 codificante de la cadena pesada de la proteína dineína citoplasmática que participa en el transporte axonal y en la unión de los microtubulos durante la hidrólisis del ATP. La alteración de las dineínas citoplasmáticas condiciona la degeneración de las motoneuronas.<sup>1</sup>

## Reporte de caso

Masculino de 15 años, estudiante de secundaria, mestizo, quien presenta un cuadro clínico crónico de debilidad en extremidades inferiores de inicio en la etapa preescolar que condicionó retraso en la adquisición de hitos motores, tropiezos, caídas frecuentes y fractura de tibia derecha que ameritó fijación interna. Niega antecedentes patológicos personales y familiares de importancia. Los hallazgos clínicos relevantes son escapulas aladas (**Fig.1**), extremidades superiores con fuerza 5/5, atrofia en extremidades inferiores (**Fig.2**), fuerza 3/5 en todos los movimientos de caderas, rodillas y ambos pies, sensibilidad conservada, marcha independiente tipo anadina y signo de gowers positivo. La debilidad ha tenido un curso mínimamente progresivo. En el abordaje diagnóstico de debilidad se realizó electroneuromiografía encontrando disfunción crónica de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal con afectación a extremidades inferiores y de predominio en músculos proximales. Se descartó AME 5 q por amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) y por medio de secuenciación de nueva generación (NGS) se identificó una nueva variante probablemente patogénica c.751 > A (p.Arg251Ser) en estado heterocigoto localizada en el gen DYNC1H1 (**Fig3**). Neuropsicología documentó una inteligencia normal mediante el test WISC-R. Se realizó consejo genético a padres y al paciente por tratarse de una enfermedad de herencia autosómica dominante. Asiste de forma regular a terapia de rehabilitación para evitar caídas y contracturas.



Fig. 1. Escápulas aladas



Fig.2 Atrofia de extremidades inferiores.

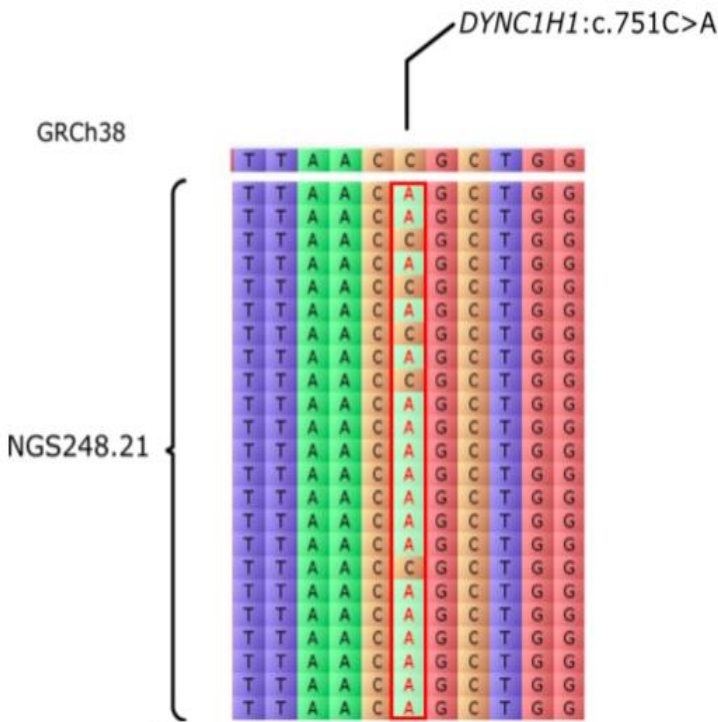


Fig.3 Variante probablemente patogénica en el gen DYNC1H1.

## Discusión

Las variantes patogénicas en el gen DYNC1H1 están asociadas a Charcot-Marie-Tooth axonal tipo 20, discapacidad intelectual autosómica dominante tipo 13 y a SMA-LED.<sup>2</sup> La variante documentada en nuestro paciente: c.751C>A no cuenta con una designación clínica reportada; no obstante, con base en los lineamientos establecidos por el Colegio Americano de medicina genética y genómica fue clasificada como variante probablemente patogénica por estar ubicada en un dominio funcional y bien establecido que no ha sido reportada en ninguna población.<sup>3</sup> La nueva mutación identificada coincide con un patrón de debilidad más marcado en la parte proximal de las extremidades inferiores con un curso mínimamente progresivo que respalda fuertemente un caso de SMA-LED sin discapacidad intelectual.<sup>4</sup> Su hallazgo nos permite definir un manejo, pronóstico y consejo genético.

**Perspectiva del paciente:** se modificó de manera favorable puesto que el pronóstico previo había sido dado con base en un diagnóstico erróneo de distrofia muscular de Duchenne.  
**Consentimiento informado:** si.

## Bibliografía

1-4. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, Tuck EP, Bell S. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. Neurology. 2012 May 29;78(22):1714-20  
2..Amabile S, Jeffries L, McGrath JM, Ji W, Spencer-Manzon M. DYNC1H1-related disorders: A description of four new unrelated patients and a comprehensive review of previously reported variants. Am J Med Genet A. 2020 Sep;182(9):2049-2057.  
3.Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015. 17(5):405-24.