

los husos musculares. El resto de las células pequeñas del asta anterior son las *intemeuronas*.

Las motoneuronas alfa se encuentran entre las neuronas más grandes del sistema nervioso. Cada una tiene un único axón que se dirige a su blanco-diana muscular y un número de grandes dendritas que establecen un extenso campo receptor. La unidad motora es la unidad más pequeña del sistema motor y consta de una motoneurona alfa, su axón y todo el conjunto de fibras musculares a las que se dirige.

Signos y síntomas de las enfermedades de las motoneuronas inferiores

Pérdida de fuerza muscular (debilidad)

La pérdida de una MNI puede conducir a la desnervación de su unidad motora, mientras que el deterioro de una MNI puede originar una activación anormal o alterada de su unidad motora. En cada caso, el número de unidades motoras funcionales totales disminuye y, por ello, se reduce la fuerza de contracción de todo el músculo.

En una enfermedad que cause la reducción crónica de la unidad motora, los axones de la vecindad pertenecientes a motoneuronas sanas pueden reinervar las fibras musculares denervadas pertenecientes a la unidad motora afectada por reinervación colateral. Así pues, las motoneuronas se están modificando continuamente frente a las pérdidas persistentes de axones motores para mantener al máximo la fuerza muscular. Por ejemplo, entre los pacientes que se han recuperado de una poliomielitis aguda, se ha encontrado que más del 50% de las MNI acostumbran a estar deterioradas antes de que la debilidad muscular se pueda detectar clínicamente. Los individuos sanos tienen suficientes unidades motoras disponibles para compensar una pérdida inesperada de motoneuronas (Tabla 78.4).

Atrofia muscular e hiporreflexia. La desnervación de la fibra muscular causa atrofia de la fibra muscular y, de forma progresiva, el deterioro de las MNI conduce a una reducción del tamaño y volumen de la masa muscular. La hiporreflexia se presenta en las enfermedades de las MNI porque la pérdida de unidades motoras activas reduce la fuerza de contracción del músculo; de esta manera, los reflejos de estiramiento muscular causan menos tensión (reflejos disminuidos) o no existe contracción visible (ausencia de reflejos).

Hipotonía o flacidez muscular

Hipotonía o flacidez significa descenso o pérdida completa de la resistencia normal del músculo a la manipulación pasiva. En contraste con la espasticidad, el músculo permanece inerte y flácido.

Signos y síntomas de trastornos de las motoneuronas inferiores
Pérdida de fuerza muscular (debilidad de moderada a grave)
Atrofia muscular
Hiporreflexia
Hipotonicidad o flacidez muscular
Fasciculaciones
Calambres musculares

Fasciculaciones

Las fasciculaciones son contracciones espontáneas de las fibras musculares pertenecientes a una única (o parte de ella) unidad motora. Clínicamente, las fasciculaciones aparecen en la superficie del músculo como contracciones sutiles, rápidas, parpadeantes y, a veces, vermiculares que surgen irregularmente en cuanto a tiempo y localización. El impulso para la fasciculación parece originarse en cualquier punto del curso de los axones motores hiperexcitables. Las fasciculaciones pueden presentarse tanto en pacientes sanos como en pacientes con deterioro de las MNI, de modo que las fasciculaciones en sí mismas no indican enfermedad de las MNI.

En general, cuanto mayor es el tamaño de la fibra muscular mayor es la intensidad de la fasciculación, aunque el tamaño de la unidad motora también es un factor a tener en cuenta. En los músculos de la lengua, por ejemplo, las fasciculaciones producen pequeños movimientos vermiculares en la superficie. Habitualmente, las fasciculaciones no causan ningún desplazamiento articular, pero cuando aparecen en los músculos que mueven los dedos se pueden producir movimientos de las articulaciones (minipolimioclonos). Las grandes fasciculaciones se pueden ver en los extensos músculos que experimentan procesos de reinervación de larga cronicidad, como la atrofia muscular espinal crónica (SMA) y el síndrome pospoliomielítico.

Calambres musculares

Los calambres musculares son frecuentes en la población general y representan otros síntomas comunes de las enfermedades de las MNI y de muchas enfermedades neuromusculares. La patogénesis de los calambres en las enfermedades de las MNI es poco conocida, lo mismo que los que ocurren en individuos normales. Los calambres y las fasciculaciones comparten, probablemente, un mecanismo patológico común, como una hiperexcitabilidad de las motoneuronas. Los calambres musculares se definen clínicamente como acortamientos bruscos, involuntarios y dolorosos de los músculos, que se acompañan de nudosidades visibles o palpables, a menudo con posición anormal de la articulación afectada; se pueden resolver con estiramientos y masaje.

Pruebas de laboratorio de las enfermedades de las motoneuronas inferiores

Examen electrodiagnóstico

El examen electrodiagnóstico (EDX) consiste en estudios de la conducción nerviosa y pruebas con electrodos de aguja (v. Capítulo 36B). La pérdida de unidades motoras se refleja en la pérdida de las amplitudes del potencial de acción muscular compleja (CMAP). En un proceso desmielinizante primario existe un enlentecimiento de la velocidad de conducción, y en casos graves bloqueo de la conducción. En el proceso primario de pérdida axonal, acostumbra a existir solamente un discreto grado de enlentecimiento de la velocidad de conducción, de forma proporcional a la pérdida de grandes axones mielinizados. Los estudios de conducción nerviosa sensitiva son normales en los trastornos simples de las MNI.

El examen con electrodo de aguja es esencial para comprobar electrográficamente la afectación de las unidades motoras en las enfermedades de las MNI. Las fibras musculares que están denervadas activamente descargan una actividad eléctrica espontánea, como potenciales de fibrilación y ondas positivas. También se pueden detectar

potenciales de fasciculación, aunque acostumbran a ser hallazgos de EDX aislados y no constituyen evidencia suficiente de pérdida axonal. En los procesos neurógenos, el patrón de reclutamiento en la activación muscular voluntaria también está alterado, con un número reducido de unidades motoras que tienen aumentado el índice de descarga; esto refleja un esfuerzo compensador de las unidades motoras supervivientes para el mantenimiento de la fuerza individual.

Como la deservación de las fibras musculares desencadena un proceso de reinervación, las unidades motoras están renovándose continuamente. Al principio, en el proceso de reinervación, las uniones neuromusculares nuevamente formadas son eléctricamente inestables, y los potenciales de acción de las fibras musculares varían de amplitud. Más adelante, los axones nuevamente regenerados que reinervan las fibras musculares denervadas tienen tendencia a presentar velocidad de conducción lenta, originando un tiempo de conducción prolongado dentro de la unidad motora. Todos estos cambios alteran la configuración del potencial de la unidad motora, que se vuelve irregular y polifásico. En un proceso de reinervación crónica, las unidades motoras supervivientes pueden reinervar un gran número de fibras musculares, produciéndose un potencial de duración mayor y de mayor amplitud. Por tanto, la forma característica de potencial de la unidad motora neurogénica crónica es polifásica, de duración aumentada y gran amplitud.

La estimación del número de unidades motoras (MUÑE) constituye un instrumento neurofisiológico especial que puede calcular el número de unidades motoras que persisten en funcionamiento en los procesos neurológicos progresivos.

Biopsia del músculo

Aunque el EDX proporciona habitualmente suficientes indicios de enfermedad de las MNI, la biopsia muscular descubre también, de una forma precoz, la existencia de deservación de fibras musculares y descarta otras causas de debilidad muscular. Las fibras musculares denervadas son pequeñas, anguladas y se tiñen intensamente con las enzimas oxidativas y tinciones de esterasa no específica. Cuando el proceso de deservación progresa, pueden aparecer pequeños grupos de fibras musculares atrofiadas (grupo atrofico). En el músculo humano normal, los diferentes tipos de fibras musculares, que se distinguen usando la tinción con la ATPasa, aparecen con una distribución aleatoria, a veces mal llamada «patrón en tablero de ajedrez». En las enfermedades deservantes crónicas, la deservación repetida y la reinervación ocasional conducen a la pérdida de este patrón aleatorio, y en muchos procesos neurógenos crónicos (como SMA) en grandes áreas de la biopsia se observa precisamente un tipo de fibras musculares llamado *agrupamiento por tipos de fibras*. Sin embargo, en un trastorno relativamente rápido de pérdida de unidades motoras como la ELA, no hay tiempo suficiente para desarrollar la agrupación acusada de un tipo de fibras.

Poliomielitis aguda

La poliomyelitis (poliomyelitis anterior aguda) es una de las enfermedades más graves entre las causantes de disfunción aguda de las MNI. Esta enfermedad está ocasionada por un poliovirus, un enterovirus con un filamento único de ARN que pertenece a la familia de los picornavirus. Hay tres subtipos; el tipo I es la causa de la mayoría de casos de enfermedad paralítica epidémica. Antes de la introducción de la vacuna oral contra los poliovirus, a finales de la década de 1950, las epidemias de parálisis poliomiélica eran relativamente

frecuentes en zonas templadas, y afectaban principalmente a niños y adultos jóvenes (parálisis infantil). En 1988 la Organización Mundial de la Salud resolvió erradicar la poliomyelitis en todo el mundo. No obstante, todavía no se ha conseguido completamente. El modo de difusión es a través de la vía oral-fecal. El virus entra primero en el tejido linfático y luego penetra en el torrente sanguíneo en dirección al SNC. La vacuna de la poliomyelitis oral con virus vivos por sí misma pocas veces puede causar poliomyelitis y otros no poliovirus pueden causar un síndrome paralítico tipo poliomyelitis. Por tanto, incluso en el mundo desarrollado, aún es importante que los médicos estén familiarizados con este síndrome.

Características clínicas

Después de un período de incubación breve de 3-6 días se produce una viremia, durante la cual aproximadamente el 90% de individuos permanecen asintomáticos. Del 10% restante muchos desarrollan una enfermedad aguda de tipo gripal con tos, malestar, diarrea, mialgias, cefalea y fiebre. Esta polio «abortada» autolimitante dura normalmente 2-3 días, y los pacientes no llegan a desarrollar una debilidad muscular aguda. El 2-3% de pacientes desarrollan meningitis aséptica, caracterizada por cefaleas intensas por irritación meníngea. Ésta es clásicamente autolimitante y se resuelve entre 7 y 14 días. Menos del 1% de los pacientes que han ingerido poliovirus desarrollan el síndrome de parálisis aguda, caracterizado por fasciculaciones localizadas, mialgias intensas, hiperestesias y habitualmente parálisis focales fulminantes y asimétricas y fiebre. Se puede afectar cualquier músculo, incluidos el diafragma y los músculos intercostales; los músculos de las piernas son los afectados con más frecuencia (Howard, 2005).

El examen físico revela debilidad muscular grave tipo MNI con los reflejos tendinosos profundos hipoactivos o ausentes, disminución del tono muscular y fasciculaciones. Al progresar la enfermedad aparecen atrofas musculares. Los signos objetivos de pérdida sensitiva no son característicos. El riesgo de enfermedad paralítica parece aumentar con la edad del paciente y con la virulencia del virus. La mayoría de pacientes con enfermedad paralítica recuperan bastante fuerza muscular. La mejoría puede iniciarse incluso en la primera semana después del comienzo de la parálisis, y se ha calculado que el 80% de la recuperación se obtiene en 6 meses. La mejoría posterior puede ser moderada, pero puede continuar durante 18-24 meses. Cerca de dos terceras partes de pacientes quedan con cierto grado de afectación funcional.

Pruebas de laboratorio

Los estudios de conducción nerviosa motora realizados a los 21 o más días después del comienzo (v. Capítulo 35B) pueden revelar CMAP de baja amplitud. No existe evidencia de desmielinización significativa relacionada con el enlentecimiento motor o el bloqueo de la conducción. Los potenciales de acción nerviosa (SNAP) son normales. Cuando se practica una exploración con electrodo de aguja en la fase aguda, se puede detectar la pérdida profusa de axones en forma de ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación. Asimismo, las fasciculaciones pueden ser importantes. Cuando la pérdida de axones motores progresa, se pueden detectar cambios en el potencial de las unidades motoras. El LCR característico muestra una pleocitosis con predominio de células polimorfonucleares en las fases agudas, y con predominio de linfocitos en fases más avanzadas de la enfermedad. Las concentraciones de proteínas del LCR están leve

o moderadamente aumentadas. La identificación en LCR del anticuerpo de la inmunoglobulina M (IgM), específica del poliovirus, proporciona el diagnóstico definitivo. Los cultivos de heces, al décimo día de la enfermedad, dan positivo para los poliovirus en cerca del 90% de los pacientes. El diagnóstico se establece por la comprobación del aumento, cuádruple o mayor, del título de anticuerpos contra los virus en el suero, comparando la fase aguda con la fase de convalecencia. La PCR es ahora la mejor técnica para diagnosticar el subtipo de poliovirus, además de determinar si la enfermedad está relacionada con la enfermedad inducida por la vacuna de la poliomieltis oral de Sabin o es natural.

Diagnóstico diferencial

La parálisis aguda causada por otros virus, como flavivirus del Nilo Occidental, flavivirus de la encefalitis japonesa, enterovirus 71 y virus coxsackie A7, se manifiestan de la misma forma que la poliomieltis aguda. El único camino para obtener un diagnóstico correcto es el aislamiento del virus en medios de cultivo o la confirmación del aumento de los títulos de anticuerpos neutralizantes de estos virus, comparando la fase aguda con la convaleciente. Aunque la parálisis poliomieltica aguda tiene una presentación clínica distinta, otras patologías, como síndrome de Guillain-Barré, neuropatía axonal motora aguda, lesión aguda de la médula espinal y botulismo, pueden parecer una poliomieltis paralítica. También se debe tener en cuenta la miastenia gravis, la amiotrofia neurálgica, la porfiria intermitente aguda, la parálisis periódica, el tic paralítico y la rabdomiólisis aguda.

Tratamiento

El tratamiento de la poliomieltis paralítica aguda consiste en medidas terapéuticas generales intensas. La mayoría de pacientes precisarán hospitalización en unidades de cuidados intensivos para conseguir una monitorización óptima de la ventilación y de la función cardiovascular. Una vez pasada la fase aguda de la enfermedad, la rehabilitación dinámica será la piedra angular en la continuación del tratamiento. Todo el personal sanitario que trata a pacientes con una poliomieltis paralítica aguda ya debería estar vacunado contra la enfermedad.

Vacunación

En último término, el mejor cuidado para la polio es la prevención. Se encuentran disponibles dos vacunas, la Sabin (virus vivos atenuados) y la Salk (virus inactivados). La vacuna poliovirus oral trivalente Sabin se ha usado extensamente desde la década de 1960 y contiene los tres serotipos de poliovirus vivos atenuados. Es efectiva casi al 100% en la prevención de la poliomieltis paralítica aguda. Los adultos que tienen previsto viajar a zonas donde la poliomieltis tiene prevalencia, deberían recibir una dosis extra de esta vacuna. Sin embargo, la vacuna oral de poliovirus por sí misma es responsable de casos muy ocasionales de poliomieltis paralítica aguda en el mundo desarrollado, con un riesgo de 1 caso por 2,5 millones de vacunas ingeridas. Los individuos inmunodeprimidos y sus contactos directos no vacunados tienen un riesgo especial de sufrir esta infrecuente complicación. Por consiguiente, en Norteamérica, Japón, Europa, Nueva Zelanda y Australia, donde la infección por el virus natural casi se ha erradicado completamente, ha habido un cambio reciente de política para usar la vacuna inactivada de Salk en los programas de vacunación (Alexander et al, 2004).

Síndrome pospoliomieltico/atrofia muscular pospoliomieltica progresiva

Solamente en Estados Unidos se estima que 250.000-640.000 personas sobrevivieron a la última epidemia de poliomieltis aguda ocurrida en 1952. Muchos años después de la recuperación de la poliomieltis aguda, algunos pacientes presentaron deterioro funcional progresivo con fatiga muscular, dolor, alteraciones del sueño, intolerancia al frío, depresión, disfagia y disartria, el llamado *síndrome pospoliomieltico*. Si existe debilidad muscular progresiva y atrofia, en este caso se usa el término *atrofia muscular progresiva pospoliomieltica* (AMPP). El registro de la incidencia de síndrome pospoliomieltico/AMPP entre los supervivientes de la poliomieltis está entre el 28,5 y el 64,0%; se desconoce la existencia de un cálculo preciso de la incidencia. Por definición, los pacientes con síndrome pospoliomieltico/AMPP son pacientes que se han recuperado de una poliomieltis aguda cuyo curso se ha mantenido estable al menos durante 10 años después de la recuperación. Existen pruebas de que a mayor déficit neurológico original después de una poliomieltis aguda, mayor es la probabilidad de desarrollar síntomas de debilidad progresiva tardía, aunque se desconoce cómo se comparan los sujetos con una población de envejecimiento normal (Sorenson et al, 2005) (Tabla 78.5).

Etiología

La etiología del síndrome pospoliomieltico/AMPP todavía no está establecida. Numerosos estudios no han conseguido identificar de forma convincente poliovirus persistentes crónicos en la AMPP y no hay pruebas sólidas que incluyan un mecanismo inmunitario persistente. El «modelo de desintegración periférica» es la teoría más ampliamente aceptada. Entre las consecuencias inmediatas de la parálisis poliomieltica aguda está el *sprouting* excesivo de nuevos axones terminales en las MNI supervivientes. Esta reinervación distal compensadora aumenta el tamaño de las unidades motoras y proporciona una función muscular eficaz, y así se estabiliza la fuerza muscular durante muchos

TABLA 78.5	
Principales características de la atrofia muscular progresiva pospoliomieltica	
HISTORIA MÉDICA	
Recuperación de una poliomieltis aguda	
Curso francamente estable, al menos de 10 años	
Signos y síntomas	
Debilidad progresiva habitualmente en músculos previamente afectados	
Acompañada de dolores musculares al esfuerzo y de artralgias	
PRUEBAS DE LABORATORIO	
El EMG es útil para identificar la infección previa por la polio	
No hay pruebas específicas para la AMPP	
DIAGNÓSTICO	
Exclusión de otras enfermedades que tienen tratamiento	
TRATAMIENTO	
Cuidados sintomáticos y de soporte	

AMPP: atrofia muscular pospoliomieltica; EMG: electromiograma.

años. Sin embargo, esta reinervación colateral aumenta también el consumo metabólico de las MNI supervivientes, de manera que al cabo de muchos años un proceso sin identificar causa primero la disfunción terminal del nervio, en forma de fatiga, y posteriormente la desintegración terminal nerviosa, en forma de debilidad muscular y atrofia. Es posible que la pérdida neuronal normal relacionada con la edad sea el proceso que cause esta última degeneración.

Características clínicas

Los pacientes que desarrollaron un síndrome pospoliomielítico/AMPP previamente siguieron un curso estable muchos años después de la infección poliomielítica aguda. Entonces experimentan una nueva debilidad muscular progresiva y atrofia en los músculos previamente afectados y, a veces, en músculos que aparentemente no estaban dañados por la poliomielitis original. El examen con electrodo de aguja revela que los músculos que no estaban afectados clínicamente por la poliomielitis aguda tienen muchas veces evidencia de padecer enfermedad previa. Los calambres musculares y las fasciculaciones pueden aparecer con la nueva debilidad, pero muchas veces también se presentan en los músculos estables. La fatiga generalizada es un acompañante característico, a veces conocida como *polio wall*. Otros síntomas comunes incluyen dolor, fatiga generalizada, calambres, fasciculaciones, trastornos del sueño, intolerancia al frío, disfagia y disartria. El examen neurológico revela debilidad y atrofia muscular asimétrica y focal, pero puede resultar difícil determinar cuál es la debilidad y atrofia nueva y progresiva y cuál es la remota y estacionaria. En el examen con EMG, las fasciculaciones pueden ser inusualmente groseras y grandes en relación con las unidades motoras gigantes.

Pruebas de laboratorio

El EMG proporciona la prueba definitiva de poliomielitis antigua y descarta las enfermedades que asemejan la AMPP, por ello es indispensable realizar esta prueba cuando se sospeche una AMPP, aunque no puede confirmar el diagnóstico de AMPP. En los pacientes con AMPP, los estudios de conducción motora nerviosa pueden presentar alteraciones (CMAP de baja amplitud) cuando se registran en los músculos afectados. El examen con electrodo de aguja de los músculos debilitados muestra generalmente un número reducido de unidades motoras, y potenciales de unidades motoras neurogénicos crónicos. Pueden existir unidades motoras gigantes, que indican deservación y reinervación crónica. Asimismo, en los músculos afectados se puede observar escasa fibrilación y fasciculaciones ocasionales. Los estudios de conducción nerviosa sensitiva son normales. Las muestras de biopsias musculares acostumbran a mostrar atrofia neurógena aguda y crónica, y muchas veces un marcado agrupamiento por tipos de fibras; no obstante, estos hallazgos biopsicos no son diagnósticos de la AMPP.

Diagnóstico

Para diagnosticar la AMPP es requisito absoluto una historia de estabilidad clínica de al menos 10 años después de la recuperación de una poliomielitis aguda. Si se ha cumplido este requisito, el diagnóstico de la AMPP es entonces de exclusión. Todas las enfermedades que potencialmente puedan causar debilidades asimétricas, focales y progresivas deben quedar descartadas. Mielopatía, radiculopatía, alteraciones electrolíticas, enfermedades endocrinas, amiotrofia diabética, trastornos del tejido conjuntivo, neuropatías por atrapamiento, miositis inflamatoria, neuropatía inflamatoria y vasculitis se encuentran entre las enfer-

medades que se deben descartar con estudios de laboratorio adecuados. Los síntomas de debilidad muscular focal progresiva en la AMPP pueden plantear la posibilidad de la variante de atrofia muscular progresiva (AMP) de la ELA, y este último diagnóstico debe abordarse con gran precaución en caso de antecedentes de poliomielitis parálitica.

Tratamiento

No existe farmacoterapia específica para el síndrome pospoliomielítico y, hasta ahora, el tratamiento se ha centrado en el alivio de los síntomas. Sin embargo, en un reciente ensayo aleatorizado controlado de inmunoglobulina intravenosa (Ig i.v., dos tandas a una dosis de 90 g por tanda en 3 días, con un intervalo de 3 meses) se observó una mejoría significativa de la fuerza muscular, pero no de la calidad de vida en 135 pacientes (González et al, 2006). Está justificado realizar más ensayos en grupos de pacientes más grandes. El planteamiento terapéutico se debe centrar en evitar las actividades fatigantes que agraven los síntomas, modificación de las actividades laborales con el fin de conservar la energía y reducción del peso corporal para aquellos que presenten sobrepeso y tratar los trastornos médicos subyacentes que reducen el bienestar general. Es importante explorar detenidamente la presencia de apnea del sueño y de depresión.

La fisioterapia se basará en ejercicios aeróbicos que no causen fatiga, el ejercicio modesto isométrico o isocinético y las maniobras de estiramiento. El ejercicio de bajo impacto en agua caliente puede ser especialmente útil y también parece ayudar a controlar la fatiga y el dolor. En pacientes con deterioro funcional más grave se pueden prescribir aparatos y dispositivos adaptativos adecuados para poder mantener las actividades de la vida diaria. Sin embargo, en un estudio de 15 años de seguimiento de 38 casos, más del 85% de los casos no requiere ortesis, ayudas para caminar ni modificaciones en el domicilio (Sorenson y Winderbank, 2005). Los enfermos con insuficiencia respiratoria deben ser evaluados por especialistas neumólogos para descartar una enfermedad pulmonar primaria y prevenir o tratar infecciones torácicas. También se estudiará la posibilidad de emplear ventilación asistida con presión positiva no invasiva. Los pacientes cuya ocupación o estilo de vida suponga la realización de un ejercicio físico considerable deberán plantearse la modificación sustancial de sus deberes laborales, incluso de otras actividades.

Virus del Nilo Occidental

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un flavivirus transmitido por artrópodos que puede causar epidemias de meningitis, encefalitis y, en algunos casos, parálisis flácida tipo poliomielitis. El brote de 1999 en Nueva York se siguió de una epidemia que se extendió por el continente norteamericano, máxima en 2002-2003. También se han descrito epidemias en Israel, Rumania, Caribe y Latinoamérica. El VNO es un patógeno zoonótico que ha pasado de las aves a los humanos. El principal vector es el mosquito *Culex*, y la propagación de la enfermedad parece haber seguido la migraciones de las poblaciones de aves (Kilpatrick et al, 2006). Una de las presentaciones más llamativas es una parálisis flácida aguda y asimétrica en un paciente febril, con o sin meningitis, encefalitis y neuropatías craneales (como pérdida auditiva). La parálisis con frecuencia se acompaña de dolores en los miembros afectados, pero la pérdida sensitiva real no es un signo. Puede producirse insuficiencia respiratoria y muerte, y hasta un tercio de los pacientes tiene disfunción vesical e intestinal. La recuperación es muy lenta y a partir de las pruebas disponibles, incompleta. Los factores de riesgo de muerte de infección por VNO incluyen nefro-

patía crónica, inmunodepresión, presencia de encefalitis (frente a meningitis) y edad avanzada (Tyler et al, 2006). El diagnóstico de VNO del SNC puede confirmarse por la detección de anticuerpo IgM específico del VNO en el suero de un paciente con LCR anormal y enfermedad neurológica aguda. Se están desarrollando técnicas de PCR muy sensibles para detectar y cuantificar el ARN del VNO (Tang et al, 2006). El diagnóstico también puede confirmarse por ELISA de captura de anticuerpo IgM específico de VNO en el LCR. Las proteínas del LCR están elevadas (100 mg/dl o más y con frecuencia más alta en la encefalitis que en la meningitis), la glucosa suele ser normal y existen cifras aumentadas de leucocitos (media de unos 220/mm³ con -45% de neutrófilos). El número de eritrocitos es variable y puede ser más alto en la encefalitis (Tyler et al, 2006). La neuroimagen del cerebro suele ser normal, pero la de la médula espinal puede mostrar un aumento de la señal en las astas anteriores. Los estudios electrodiagnósticos revelan un trastorno agudo de las células del asta anterior, con pérdida aguda de unidades motoras en los miotomos afectados. El tratamiento es sintomático y de apoyo.

Neuropatía motora multifocal

La neuropatía motora multifocal se describe con detalle en el Capítulo 80. Se piensa que es un trastorno de naturaleza autoinmunitaria y en la mayoría de casos se encuentran signos de desmielinización focal en los nervios periféricos (neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción [NMMBC], similar a la neuropatía periférica desmielinizante inflamatoria crónica. Sin embargo, la presentación clínica es por afectación pura de las MNI. El trastorno entra en el diagnóstico diferencial de la amiotrofia focal benigna y la variante de AMP de la ELA. Es importante buscar este trastorno, dado que se trata con infusiones de dosis altas de inmunoglobulinas u otra inmunoterapia.

Amiotrofia focal benigna

Para describir un trastorno caracterizado por enfermedad de las MNI clínicamente limitada a una extremidad se usan los términos *amiotrofia focal benigna*, *amiotrofia monomélica braquial*, *amiotrofia benigna de la pantorrilla*, *enfermedad de Hirayama* y *atrofia muscular segmentaria juvenil*. La etiología es desconocida. Las autopsias revelan que la médula espinal cervical afectada está aplanada; el asta anterior sufre una marcada atrofia y las células gliales y numerosas motoneuronas grandes y pequeñas están reducidas. Hirayama, quien estableció la entidad, cree que es un trastorno inducido mecánicamente, resultado de la compresión local de la duramadre y la médula espinal contra las vértebras durante una flexoextensión repetida del cuello. Sin embargo, la descompresión quirúrgica no altera el curso de la enfermedad y esta teoría no tiene mucha aceptación. Otra hipótesis es que se trata de una SMA segmentaria determinada, quizá genéticamente.

La enfermedad acostumbra ser benigna en los últimos decenios de la vida, pero en muchos casos se puede presentar en la década de los 40. Más del 60% de los pacientes son hombres. Originalmente se describió en hombres de India y Japón, aunque actualmente existe en todo el mundo. La presentación más frecuente es la de una atrofia y debilidad muscular idiopática de progresión lenta e indolora en la mano o antebrazo. La distribución de la debilidad muscular varía considerablemente en cada caso, pero una característica específica es que la alteración se limita solamente a unos pocos miotomos de la extremidad afectada. El patrón más común es la atrofia unilateral de los músculos inervados de C7 a DI, con conservación del braquiorradial (el patrón de «atrofia oblicua»). Los reflejos musculares están

invariablymente hipoactivos o ausentes en los músculos inervados por los segmentos medulares afectados, pero están normales en otras partes. No se presentan signos de alteración de las MNS. Aproximadamente el 20% tienen hipoestesia al pinchazo y al tacto en el dorso de la mano. Los nervios craneales, fascículos piramidales y los nervios del sistema autónomo están respetados. La debilidad y la atrofia pueden progresar de forma continua en los primeros 2-3 años, pero aproximadamente el 75% de los pacientes se estabilizan dentro de los 5 años. El brazo se afecta aproximadamente en el 75% de los pacientes, y las piernas en el 25% restante (amiotrofia benigna de la pantorrilla). Puede extenderse levemente a la extremidad contralateral en menos del 20% de los casos (Gourie-Devi y Nalini, 2003) y algunos pacientes desarrollan posteriormente un cuadro similar a la ELA.

No existen pruebas de laboratorio ni electrodiagnósticas patognomónicas de este trastorno. El principal método es la exclusión de los diagnósticos alternativos. Los estudios de conducción de los nervios motores pueden ser normales o revelar solamente una ligera reducción en los CMAP, y los SNAP están discretamente reducidos en un tercio aproximado de los pacientes. El examen con EMG revela alguna fibrilación y potenciales de fasciculación, y los cambios neurogénicos crónicos importantes de las unidades motoras. Los miotomos C5 a DI son los dañados más comúnmente cuando los brazos están afectados. El examen EMG cuidadoso puede mostrar cambios neurogénicos en el lado contralateral. La concentración de creatinina del suero (CK) puede estar moderadamente elevada, pero las otras pruebas habituales de laboratorio están normales. La RM cervical revela atrofia segmentaria de la médula espinal y ocasionalmente un área con aumento de señal en las imágenes ponderadas en T2 del ensanchamiento de la médula espinal cervical. Antes de establecer el diagnóstico de amiotrofia focal benigna se deberán evaluar cuidadosamente las imágenes de RM por la posibilidad de una espondilosis «incidental» o una estenosis del canal.

Diagnóstico diferencial

Hay dos enfermedades a diferenciar en el diagnóstico de la amiotrofia focal benigna: la ELA, que es casi siempre una enfermedad terminal inexorablemente progresiva, y la NMMBC, que es una neuropatía motora periférica tratable. Una pequeña proporción de ELA se presenta como una enfermedad monomélica de las MNI, si bien se trata de una población de pacientes de edad más avanzada. Solamente con un examen de seguimiento se pueden hacer aparentes la extensión del deterioro a las células del asta anterior y la aparición de signos de las MNS. Los reflejos tendinosos profundos son casi siempre anormales (hiperactivos) desde el principio de la evolución de la ELA. Además, el hallazgo electrodiagnóstico de pérdida de motoneuronas crónica y aguda extensa y generalizada distingue la ELA de la afectación segmentaria de las motoneuronas de la amiotrofia focal benigna. La debilidad focal de evolución lenta que es característica de la amiotrofia focal benigna también se puede presentar con un cuadro clínico de MMN, pero los estudios meticulosos de conducción nerviosa motora y las pruebas de laboratorio en suero con los títulos elevados de anticuerpos anti-GM₁ pueden distinguir estas dos enfermedades.

La radiculopatía cervical o lumbosacra puede manifestarse de forma algo semejante a la amiotrofia focal benigna. Sin embargo, los dolores radicales y el deterioro sensitivo se presentan generalmente en las radiculopatías. La amiotrofia neurálgica/síndrome de Parsonage-Turner, antes del comienzo de la debilidad y atrofia, va clásicamente precedida de un dolor intenso en la distribución predominantemente de los nervios motores derivados de los plexos braquiales. También

puede afectar a determinados nervios sensitivos. Muchos casos son monofásicos y no progresan a lo largo de los años, como la amiotrofia focal benigna, aunque la amiotrofia neurálgica hereditaria se puede presentar como episodios recurrentes de plexopatía braquial. La siringomielia cervical y los tumores benignos que afectan a las raíces motoras de la médula espinal pueden ser causa asimismo de debilidad progresiva de forma monomélica. Las pruebas correctas de EMG y las neuroimágenes diferenciarán estas enfermedades.

Tratamiento

El término «benigno» en la *amiotrofia focal benigna* se emplea para distinguirla de la enfermedad «maligna» de las motoneuronas, como se ve en la ELA. Aunque esta situación no constituye una amenaza para la vida, deteriora gravemente la función motora de la extremidad dañada (aunque la mayoría de pacientes se adaptan muy bien a su discapacidad). El tratamiento de soporte consiste en terapia ocupacional y física y el empleo eficaz de dispositivos adaptativos y de asistencia (ferulizaciones y abrazaderas) como elementos principales. En determinados pacientes con debilidad focal de un grupo muscular cuya actividad sea esencial para determinadas actividades de la vida diaria, se tendrá en cuenta la posibilidad de utilizar la transferencia de tendones.

Atrofia muscular espinal

Las SMA son un grupo de trastornos causados por degeneración de células del asta anterior y, en algunos subtipos, de neuronas motoras bulbares. Casi todos los casos están determinados genéticamente, y la mayoría son autosómicos recesivos por deleciones homocigotas del gen de la motoneurona de la supervivencia (*SMN*) en el cromosoma 5. Tradicionalmente, la SMA se clasifica en uno de cuatro tipos según la edad de inicio: SMA tipo 1 (SMA infantil o síndrome de Werdnig-Hoffman); SMA tipo 2 (SMA intermedia); SMA tipo 3 (SMA juvenil o enfermedad de Kugelberg-Welander) y SMA tipo 4 (SMA del adulto, SMA pseudomiopática) (Tabla 78.6). Se calcula que la incidencia de SMA recesiva juvenil e infantil es de 1/6.000, con una frecuencia de genes aproximada de 1/35 en la población general. Es la causa genética más común de mortalidad infantil. La enfermedad real del adulto explica probablemente menos del 10% de todos los casos de SMA, con una prevalencia estimada de 0,32/100.000. La edad media de inicio se sitúa entre los 30 y 40 años, pero oscila entre los 20 y los 40 avanzados. Hasta el 95% de todos los casos infantiles se deben a deleciones del gen de la motoneurona de la supervivencia (*SMN1*, *SMN* telomérico, *SMN*) localizado en el cromosoma 5q1.2-13.3. Los casos restantes se deben a pequeñas mutaciones *SMN* (más que deleciones plenas).

El *SMN1* se localiza en una duplicación génica invertida, la otra mitad está ocupada por el gen *SMN2* casi idéntico (*SMN*, *SMN⁺*). La proteína *SMN1* está funcionalmente ausente en la inmensa mayoría de casos (95-98%) de SMA con mutación de *SMN*, y se encuentran pequeñas cantidades en los casos restantes. La proteína *SMN2* se encuentra en todos los pacientes. Sólo del 1 al 2% de los casos de SMA infantil no están relacionados con el *locus SMN* en el cromosoma 5. Se ha descrito una de estas formas en una familia africana consanguínea relacionada con el cromosoma 1 (Maystadt et al, 2006).

La proteína *SMN1* es un polipéptido de 38 kDa importante en el procesamiento de los transcritos primarios de otros genes. Aunque es una proteína ubicua, se expresa sobre todo en las motoneuronas espinales, y es por ello que el trastorno se manifiesta como una enfermedad de la motoneurona. Se asocia a los complejos nucleares y citoplásmicos que intervienen en el corte y empalme del ARN mensajero e interaccionan con otras proteínas importantes en la regulación del procesamiento y modificación del ARN ribosómico. Dentro del núcleo, la *SMN1* forma complejos macromoleculares con otras proteínas nucleares que son importantes en el ensamblaje de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas espicerosomales. La proteína *SMN2* es casi idéntica a la *SMN1*, pero sólo tiene un 10% de la actividad de la proteína *SMN1* por la transición C a T en el exón 7 que altera el corte y empalme. El transcrito de *SMN1* tiene una longitud total de 9 exones, mientras que el 90% de los transcritos de *SMN2* carecen del exón 7. Por tanto, sólo el 10% de la producción de *SMN2* es el transcrito *SMN* completo, el resto es inestable y se degrada rápidamente. Las motoneuronas sanas requieren al menos el 23% de la longitud completa de la proteína *SMN*. El genoma *SMN* es bastante inestable y, en consecuencia, puede haber un mayor número de copias de *SMN2*, posible por un proceso de conversión del gen *SMN1* a *SMN2*. Esto tiene grandes consecuencias para el fenotipo clínico; la forma del lactante es muy grave porque la mayoría de niños no tienen *SMN1* y sólo dos copias de *SMN2*, produciendo un 9% del transcrito funcional de longitud completa, mientras que los pacientes de inicio juvenil tienen de tres a cuatro copias de *SMN2* y, por tanto, producen un 18% de proteína *SMN* (Hirth et al, 2005; Monani, 2005). En algunos hermanos, el fenotipo de enfermedad varía considerablemente, a pesar de una base genética idéntica (la misma cantidad de *SMN1* y *SMN2*), lo que sugiere la influencia de genes modificadores aún desconocidos en la expresión de la enfermedad.

La mayoría de SMA de tipo 4 del adulto son autosómicas recesivas, alélicas con SMA de tipo 1, 2 y 3 y se deben a mutaciones o deleciones del gen *SMN1*. Recientemente se han descrito los episodios de conversión génica en algunos pacientes con SMA tipo 3, por lo que el *SMN1* se «convierte» en *SMN2*. Los casos restantes de SMA de inicio adulto son autosómicos dominantes, autosómicos recesivos (pero no relacio-

TABLA 78.6 Atrofias musculares espinales del niño y el adulto

TIPO SMA	EDAD DE COMIENZO	PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA	HERENCIA	GEN DEFECTUOSO
SMA infantil (Werdnig-Hoffmann)	Nacimiento a los 6 meses	Muerte a los 2 años	AR	Gen <i>SMN</i>
SMA intermedia	Antes de los 18 meses	No prospera, edad adulta	AR	Gen <i>SMN</i>
Juvenil (Kugelberg-Welander)	Después de los 18 meses	Edad adulta	AR	Gen <i>SMN</i>
SMA de inicio en la edad adulta (SMA pseudomiopática)	Después de los 20 años (mayoría > 30 años)	Progresión lenta Proximal o distal	AR, AD «esporádica»	Gen <i>SMN</i> , VAPB, dinactina, desconocido, superposición distal con HMN-5

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; HMN: neuropatía motora hereditaria; SMA: atrofia muscular espinal; SMN: motoneurona superviviente.

nados con el cromosoma 5) o aparentemente esporádicos. Se han identificado algunos genes en algunos de estos trastornos. Un buen ejemplo es el observado en una gran familia de Brasil causado por una mutación de sentido erróneo en la proteína VAPB de tráfico de vesículas (proteína B de membrana asociada a sinaptobrevina/proteína de membrana asociada a vesículas) que puede manifestar una ELA clásica o una SMA de inicio tardío (Nishimura et al, 2004).

Características clínicas

Atrofia muscular espinal tipo 1, forma infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann). La enfermedad puede comenzar antes del nacimiento, en el mismo momento (alrededor de un tercio de las madres nota un descenso de los movimientos fetales hacia el final del embarazo) o en los primeros meses de vida. Por definición, los niños con SMA tipo 1 no son capaces de sentarse sin ayuda. Los síntomas se manifiestan con hipotonía intensa, llanto débil, dificultad respiratoria. Estos niños no pueden levantar la cabeza cuando se ponen en decúbito prono y muestran un retraso grave de la cabeza cuando se pasan de decúbito supino a sentado (Fig. 78.1). El bebé en reposo adopta una postura característica «en piernas de rana», con los muslos en rotación y abducción exagerada y las rodillas flexionadas (un bebé hipotónico). La debilidad de las extremidades es intensa, generalizada y peor proximalmente. El niño es incapaz de sentarse y de levantar los brazos y las piernas de la mesa de exploración, pero pueden existir movimientos antigravitatorios de las manos y movimientos temblorosos de los pies. Los reflejos de estiramiento muscular acostumbran a estar ausentes y el examen sensitivo es normal. La observación de los dedos puede revelar movimientos involuntarios, finos, de pequeña amplitud llamados *minipoli mioclonia*. En las primeras fases no suele haber contracturas, pero pueden aparecer después de varios meses de inmovilización. La debilidad de los músculos bulbares hace difícil la alimentación, produciendo un gorgoteo continuo y, finalmente, una neumonía por aspiración. Las fasciculaciones de la lengua se registran aproximadamente en el 50% de los niños afectados. En contraste con los músculos bulbares y de las extremidades, los músculos faciales solamente están algo afectados, y a veces ocasionan en estos niños una expresión de alerta. Los movimientos extraoculares siempre son normales. Los músculos intercostales están intensamente debilitados, pero la fuerza diafragmática está preservada. Este desequilibrio de la función muscular ventilatoria causa un ensanchamiento patente de la caja torácica inferior y motiva una deformidad torácica en forma de campana. La muerte por insuficiencia respiratoria, neumonía y desnutrición suele producirse antes de los 2 años de edad.

Una forma infrecuente de SMA atípica del lactante, *SMARD*, se asocia a distrés respiratorio, miocardiopatía y acidosis láctica. Este trastorno no se debe a una delección *SMN1*, sino que está causado por mutaciones en el gen de la proteína 2 de unión a la inmunoglobulina M.

Atrofia muscular espinal tipo 2 (forma intermedia; atrofia muscular espinal crónica). Los signos y síntomas de la SMA tipo 2 empiezan normalmente entre los 6 y los 18 meses de vida. Los hitos motores retrasados con frecuencia son el primer signo de deterioro neurológico, y la debilidad de las piernas es más importante que la de los brazos. Un temblor fino de las manos por *minipolimioclonia* sugiere el diagnóstico. La distribución, el patrón y la progresión de la debilidad son similares a las halladas en la SMA tipo 1, pero la enfermedad tipo 2 es cuantitativamente mucho más leve y la progresión es más lenta. Muchos niños, en ocasiones, son capaces de revolcarse y sentarse sin ayuda, pero rara vez consiguen andar por sí solos.

La debilidad de los músculos del tronco produce una cifosis redonda característica en posición sentada y, a medida que se debilitan los hombros, el niño está cada vez más inmovilizado y acaba en una silla de ruedas. Ocasionalmente pueden aparecer contracturas de caderas y rodillas, pies zambos, escoliosis grave y luxación de las caderas. El pronóstico a largo plazo varía considerablemente: algunos mueren en la infancia por insuficiencia respiratoria, pero muchos otros sobreviven hasta la tercera o cuarta décadas de la vida.

La enfermedad de Fazio-Londe es otra forma infrecuente de SMA de inicio infantil, distinta de la SMA 2. Es una forma de parálisis facial y bulbar progresiva de la infancia, esporádica, autosómica dominante o autosómica recesiva. Los niños afectados son normales al nacer pero desarrollan parálisis bulbar progresiva (PBP) y, al final, insuficiencia respiratoria, con poca o sin afectación de otras motoneuronas y con motilidad extraocular habitualmente normal. El diagnóstico diferencial incluye una lesión estructural del tronco encefálico, miastenia gravis y la variante de Miller Fisher del síndrome de Guillain-Barré. El diagnóstico exacto es importante por las consecuencias para el pronóstico y el tratamiento.

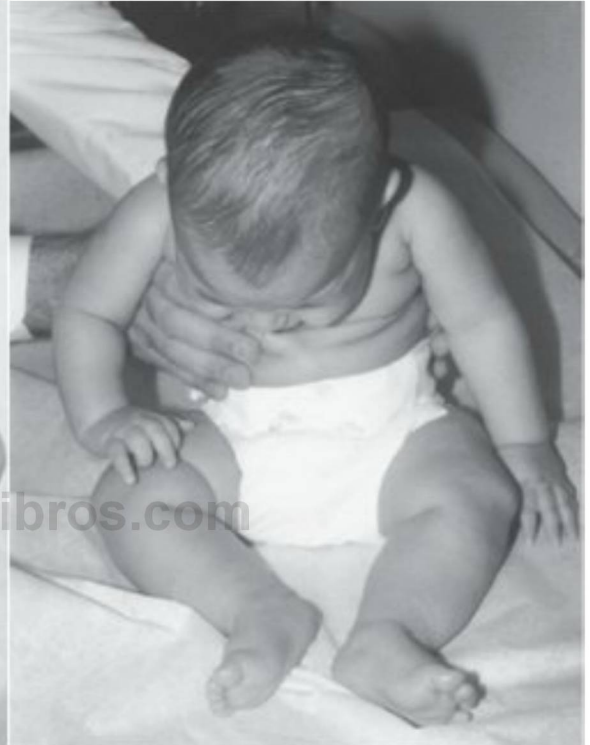
Atrofia muscular espinal tipo 3, forma juvenil (enfermedad de Kugelberg-Welander). El comienzo de la forma juvenil de la SMA es generalmente antes de los 18 meses de edad (normalmente entre 5 y 15 años), y habitualmente se presenta con dificultad de la marcha. Los pacientes en los que se inicia antes de los 3 años se subclasifican como SMA tipo 3a y cuando se produce después de los 3 años, como SMA tipo 3b. El trastorno tiene un aspecto que no es distinto de una distrofia muscular de la cintura de los miembros. A medida que aumenta la debilidad en los músculos de la cintura pelviana, el niño desarrolla un andar de pato (Trendelenburg), con una lordosis lumbar exagerada y problemas al subir las escaleras. Al progresar la debilidad, el paciente empieza a utilizar la maniobra de Gower para ponerse en pie desde la posición supina. A veces se presenta pseudohipertrofia de los músculos de la pantorrilla, pero puede tratarse simplemente de una ilusión a causa de la preservación relativa de los músculos de la pantorrilla en comparación con los músculos del muslo. Eventualmente, aparecen atrofia y debilidad del cuello, hombros y brazos, pero la debilidad en las extremidades inferiores es casi siempre más intensa que en las extremidades superiores. Las fasciculaciones son más frecuentes que en la SMA1 y SMA2, y es habitual un fino temblor intencional. Los reflejos están reducidos uniformemente o ausentes, y la exploración sensitiva es normal.

El curso clínico de la SMA3 es de debilidad lentamente progresiva en la cintura pelviana y escapulohumeral, pero con largos periodos de estabilidad que duran años. Es difícil predecir el grado final de discapacidad, pero si se inicia después de los 2 años, es probable que el paciente pueda seguir caminando hasta la quinta década de la vida.

Atrofia muscular espinal, tipo 4, del adulto. La mayoría de casos de SMA del adulto autosómica recesiva parecen afectar a los músculos proximales. La presentación clínica característica es una debilidad de la cintura de los miembros, lentamente progresiva, que produce problemas para caminar, subir escaleras y levantarse de una silla o del suelo. Las fasciculaciones son un hallazgo importante y se produce en el 75% de los pacientes. La debilidad del cuádriceps es con frecuencia una manifestación importante. Pueden producirse calambres musculares, pero no son importantes. Los signos bulbares, las deformidades óseas como la escoliosis y la debilidad respiratoria son infrecuentes. En muchos casos, la distribución de la debilidad recuerda las distrofias musculares de la cintura de los miembros, llevando



A



B



C



D

FIGURA 78.1 Bebé de 6 meses con enfermedad de Werdnig-Hoffmann. A, El bebé tiene una postura característica en «piernas de rana». La boca tiene forma triangular y la expresión de la cara sugiere debilidad facial. B, En posición sentada, no puede mantener la cabeza erguida. C, Cuando se levanta al bebé por los brazos, la cabeza cae hacia atrás. D, Al mantener el cuerpo en posición supina, la cabeza y las extremidades caen por la acción de la gravedad y no hay movimientos activos del cuerpo. (Cortesía de Neil Friedman, Cleveland Clinic Foundation.)

al término más antiguo de SMA seudomiopática (Fig. 78.2). Muchos casos de SMA del adulto autosómica dominante (también conocida como SMA tipo Finkel) son clínicamente similares a la forma recesiva descrita anteriormente. La SMA tipo Finkel suele empezar en la tercera década de la vida, es de distribución proximal, de progresión muy lenta y afecta antes a las piernas que a los brazos. La mayoría de pacientes siguen ambulatorios durante décadas antes del inicio clínico. Es genéticamente distinto de la SMA autosómica recesiva asociada a *SMN1*, aunque no se han descrito los genes causales en la mayoría de familias. Una mutación en sentido erróneo autosómica dominante recientemente descrita que causa una SMA tipo Finkel del adulto afecta a la proteína VAPB de tráfico vesicular. Es interesante señalar que algunos pacientes con esta mutación desarrollan los signos clínicos de la ELA en vez de una SMA (Nishimura et al, 2004).

Recientemente ha aparecido una nueva clase de SMA del adulto y a veces se conoce como SMA tipo 5 para ayudar a distinguir un patrón más distal que proximal de atrofia muscular lentamente pro-

gresiva. Se observan varios patrones hereditarios, como autosómico dominante, autosómico recesivo y recesivo ligado al cromosoma X, pero algunos carecen de un patrón hereditario aparente. La SMA del adulto, de predominio distal y algunas de las formas neuronales de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) parecen superponerse clínica y genéticamente; en efecto, la diferencia puede ser puramente semántica. Las variantes de CMT predominantemente motoras, como la neuropatía motora hereditaria tipo 5 (HMN-5), por sí mismo un grupo heterogéneo de patologías, se manifiestan con un trastorno predominante de MNI, lentamente progresivo, que afecta a los músculos distales de las extremidades. Por ejemplo, se han descrito mutaciones en el gen de la glicil-ARNt sintetasa (*GARS*) en numerosas familias del mundo. Los pacientes suelen tener debilidad simétrica o asimétrica indolora, torpeza y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano (con predilección concreta por los músculos tenares), en ausencia de debilidad proximal o sensitiva. Existe poca discapacidad funcional (Del Bono et al, 2006; Dubourg et al, 2006). Las mutaciones en la subunidad p150Glued del gen de dinactina, una proteína microtubular importante en el transporte axonal, causan otro trastorno atrofico de predominio distal, también con predilección por los músculos tenares. A diferencia del trastorno asociado a *GARS*, pueden afectarse la cara y las cuerdas vocales (Puls et al, 2005).

Pruebas de laboratorio

La investigación de primera línea en las SMA proximales autosómicas recesivas (tipos 1-4) es el análisis genético molecular para identificar delecciones homocigotas en el gen *SMN* en el cromosoma 5q y, de confirmarse, no se necesitan más pruebas. Sin embargo, si no se detecta una delección homocigota de *SMN1* en un paciente con un cuadro clínico compatible con SMA, puede estudiarse la combinación de la delección de un alelo *SMN* en un gen y una mutación puntual en el otro. La PCR puede distinguir el cambio de un nucleótido en el exón 7 que determina el *SMN2* del *SMN1*. También debería medirse por su importancia pronóstica. Debe recordarse que no todas las SMA se relacionan con la región del cromosoma 5 que lleva *SMN*. La CK sérica puede estar elevada hasta 10 veces por encima de los niveles normales en la SMA tipo 3, pero suele ser normal en los tipos infantil e intermedio. El EDX es valioso para apoyar el diagnóstico, aunque puede estar técnicamente limitado en los niños por la necesidad de realizar la prueba con sedación consciente. La neurografía motora muestra potenciales de baja amplitud con latencias y velocidades conservadas. La neurografía sensitiva es normal. La exploración con electrodo de aguja puede revelar la existencia de una deservación aguda (potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas), junto con potenciales de fasciculación y la evidencia de remodelación de unidades motoras, debido a un proceso crónico de deservación y reinervación. El patrón de reclutamiento reducido de las unidades motoras grandes polifásicas es característico, aunque la activación voluntaria total puede verse entorpecida por la sedación. Las descargas repetitivas complejas son una característica electrodiagnóstica de la SMA3. La biopsia muscular revela un patrón muy característico llamado atrofia fascicular agrupada (especialmente en la SMA clásica de Werdnig-Hoffmann); se atrofian fascículos enteros o grupos de fascículos, mientras que los fascículos vecinos (con frecuencia formados totalmente por fibras de tipo 1) están formados por fibras hipertrofiadas. Es importante recordar que las alteraciones por deservación crónicas, como la SMA de la infancia, se pueden complicar con cambios miopáticos que incluyen variaciones en el tamaño de las fibras, particiones de las fibras, integración de núcleos y fibrosis.



FIGURA 78.2 Paciente con atrofia muscular espinal proximal leve de comienzo en el adulto y atrofia muscular acusada de la cintura humeral. Obsérvense la subluxación de ambas articulaciones escapulo-humerales y la notable atrofia del músculo deltoides.

Si bien las concentraciones séricas de CK y aldolasa con frecuencia son normales en adultos con SMA tipo 4, pueden estar elevadas a valores de menos de 10 veces los normales. Los estudios de conducción nerviosa motora muestran velocidades de conducción normales y reducción de CMPP en presencia de SNAP normales. Los estudios con electrodos de aguja muestran cambios acusados de unidad motora neurogénica crónicos y signos moderados o ausentes de deservación aguda. También son comunes los cambios miopáticos por cambios degenerativos miopáticos secundarios en unidades motoras. Pueden encontrarse potenciales de fasciculación en los músculos afectados. La biopsia muscular muestra signos de deservación crónica similar a la descrita en la SMA tipo 3, pero con cambios más frecuentes de miopatía secundaria.

Diagnóstico diferencial

En la SMA1, se deben descartar todas las causas de hipotonía infantil, incluida la enfermedad de Pompe, la miopatía centronuclear, la miopatía por hebras de nemalina, la distrofia muscular congénita, la enfermedad central core y la distrofia miotónica congénita o infantil. Para los niños mayores con sospecha de SMA tipos 2 y 3 el diagnóstico diferencial incluye la miastenia gravis, varias distrofias musculares, miopatías inflamatorias y diversas miopatías estructurales, metabólicas y endocrinas. Las características clínicas, de laboratorio y la biopsia muscular distinguen normalmente estos trastornos con relativa facilidad. Puede ser difícil distinguir entre distrofia muscular de cinturas y SMA proximal del adulto: puede ser autosómica recesiva, se inicia con frecuencia en la vida adulta y afecta predominantemente a los músculos proximales. El patrón de debilidad muscular es con frecuencia una señal para el diagnóstico de, por ejemplo, SMA del adulto, los tríceps pueden ser más débiles que los bíceps, situación opuesta a la distrofia muscular de cinturas. Aunque en este caso la biopsia muscular revela una miopatía primaria más que un proceso neurogénico, debemos saber que pueden producirse cambios miopáticos secundarios en la SMA crónica. La inmunohistoquímica y la inmunotransferencia de la biopsia muscular permiten distinguir la SMA de las distrofinopatías, sarcogluconopatías, calpainopatías y disferlinopatías. Otras miopatías que hay que considerar son la poliomiositis y la deficiencia de maltasa ácida del adulto.

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) puede parecer una SMA por la debilidad muscular crónica proximal, pero los reflejos tendinosos normalmente están difusamente ausentes en la CIDP, mientras que algunos están conservados en la SMA. Los estudios electrodiagnósticos en la CIDP muestran una polirradiculoneuropatía desmielinizante y las concentraciones de proteínas en el LCR son mayores de lo normal. La NMMBC es un trastorno infrecuente causado por bloqueos de conducción en los nervios motores que puede presentarse con una enfermedad de las motoneuronas inferiores esporádica, que se manifiesta con debilidad en la distribución de los nervios motores periféricos de una extremidad. Con frecuencia se encuentran autoanticuerpos anti-GMj y el EDX revela regiones reveladoras de desmielinización focal.

La deficiencia de Hex-A en adultos puede tener un fenotipo similar a la SMA del adulto, pero normalmente hay síntomas no motores. En ausencia de historia familiar de SMA, puede ser más difícil distinguir la SMA predominante distal del adulto de la variante de AMP de la ELA. Sin embargo, la SMA del adulto progresa muy lentamente, mientras que la AMP progresa de forma relativamente rápida (aunque más lenta que la ELA clásica). Además, la biopsia muscular y la evaluación por EXD en la SMA del adulto revelan una enfermedad

crónica, mientras que los hallazgos de la AMP son compatibles con una deservación más subaguda y, por tanto, signos más moderados de remodelación de la unidad motora neurogénica. Aún no se sabe si algunos casos de SMA de predominio distal e inicio en la vida adulta son realmente distintos de algunas formas de HMN-5.

Tratamiento

Aún no se dispone de farmacoterapia específica de la enfermedad para ninguna forma de SMA. Sin embargo, se están investigando varios fármacos con capacidad para aumentar la expresión de *SMN2*, como tobramicina, amikacina, valproato, hidroxiurea y fenilbutirato. Otras áreas que formarán parte del futuro tratamiento de los pacientes con SMA incluyen la terapia génica y la terapia con células madre. La piedra angular del tratamiento actual consiste en soporte y ayuda, que incluye la fisioterapia, la atención respiratoria, el soporte nutricional, la ortótica y las intervenciones ortopédicas. La enfermedad de Werdnig-Hoffmann clásica es desgraciadamente fatal a la edad de 2 años. Sin embargo, como algunos niños afectados sobreviven pasada la infancia, el tratamiento intensivo con fisioterapia y terapia respiratoria es esencial en todos los casos.

Los objetivos del tratamiento en los niños jóvenes con la forma intermedia es doble: 1) mantener la movilidad activa y la independencia tanto tiempo como sea posible y 2) prevenir la aparición de contracturas y cifoescoliosis. Algunos aparatos, incluso las tablas deslizantes, pueden ser útiles para conservar la movilidad. Como todos los pacientes inexorablemente acaban en una silla de ruedas, sería conveniente proporcionarles una silla de ruedas eléctrica. Sin embargo, el tiempo de empleo de la silla de ruedas es crítico porque su uso acelera el desarrollo de las contracturas y la escoliosis. Los ejercicios de estiramiento en las grandes articulaciones deben formar parte de las actividades habituales del paciente.

Los pacientes con SMA tienen una inteligencia normal, incluso aumentada. Asisten al colegio y cuando alcanzan la edad adulta a menudo pueden trabajar fuera del hogar. Es esencial un planteamiento multidisciplinario bien coordinado para optimizar las funciones residuales especialmente en los periodos de progresión de la enfermedad. La fisioterapia, la ergoterapia, la evaluación ortopédica y el apoyo emocional son esenciales.

El mantenimiento de la posición erguida retrasa el desarrollo de la escoliosis. Por consiguiente, la evaluación especializada para escoger la silla de ruedas adecuada y el planteamiento clínico completo es de suma importancia. Una contención de la espalda puede retrasar potencialmente la aparición de escoliosis, pero la aplicación de abrazaderas en estos pacientes es controvertida. La sujeción con abrazaderas probablemente retarda poco el comienzo o la progresión de la escoliosis, y realmente puede impedir la función en muchos pacientes porque la contención reduce la flexibilidad de la columna y la capacidad respiratoria vital. Entre los beneficios potenciales de las abrazaderas se encuentran la reducción de la incomodidad de la espalda y la posibilidad de permanecer sentados durante largos periodos.

La escoliosis progresiva finalmente requiere corrección quirúrgica en muchos pacientes con SMA juvenil. En general, la cirugía debe demorarse hasta que se ha completado el crecimiento. Sin embargo, en algunos pacientes que no pueden andar o que han perdido la deambulación muy pronto, la intervención quirúrgica para corregir la escoliosis grave se podrá tener en cuenta incluso antes de completar la edad de crecimiento. Entre los beneficios se encuentran la mejoría estética, el equilibrio y la comodidad al sentarse; sin embargo, después de la cirugía pueden aparecer pérdida de flexibilidad corporal,

reducción de la función pulmonar y declive general del conjunto de la función motora. Los pros y los contras de la cirugía de la escoliosis se deben discutir abiertamente con el paciente, aunque los beneficios acostumbra superar a las desventajas. La programación de fisioterapia pre y postoperatoria y la terapia ocupacional son pasos críticos para el paciente que observa la deformación de su columna a medida que progresa la escoliosis en la SMA.

Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal

La SMA es una de las enfermedades más devastadoras de la infancia y los padres y parientes de los niños afectados deben recibir asesoramiento genético que incluya al portador de los genes *SMN*. Las pruebas para la detección del posible portador determinan la dosificación del gen *SMN1* y *SMN2* del individuo, y lo mejor es comprobarlo en toda la familia cuando se ha encontrado previamente una delección *SMN* en un individuo afectado, o en un individuo que se va a casar con un portador conocido de una delección conocida de *SMN*. Los no portadores pueden tener una copia única del *SMN1* normal en cada cromosoma, mientras que los portadores tendrán solamente uno normal y otro gen *SMN*. Determinar la dosis de gen *SMN2* en caso de una delección *SMN* tiene importancia pronóstica concreta: a más copias de *SMN2*, mejor pronóstico.

Enfermedad de Kennedy (neuronopatía bulboespinal recesiva ligada al cromosoma X)

En 1968, Kennedy et al registraron una nueva SMA recesiva ligada al cromosoma X con implicación bulbar y ginecomastia. Se pensó que la patología primaria residía en las MNI, pero más tarde se reconoció la afectación del sistema sensitivo, que originó un término nuevo: *neuronopatía bulboespinal*. La investigación en genética molecular ha demostrado que la enfermedad de Kennedy es una enfermedad por la repetición de un trinucleótido. Si bien infrecuente, es más habitual que la SMA del adulto. Clínicamente, la enfermedad de Kennedy se puede confundir fácilmente con la ELA, por lo que es muy importante el diagnóstico de esta enfermedad ya que su pronóstico es mucho mejor que el de la ELA (Tabla 78.7).

Patogénesis

En 1991, La Spada et al encontraron el gen responsable de la alteración de la enfermedad de Kennedy, la expansión de repeticiones de trinucleótidos citosina-adenina-guanina (CAG) en el gen receptor de andrógenos localizado en el cromosoma X. En los individuos normales, la repetición varía entre 17 y 26 en esta región codificadora, mientras que en los pacientes con enfermedad de Kennedy la repetición varía entre 40 y 65. Hay dos componentes independientes de los síntomas de la enfermedad de Kennedy, uno andrógeno dependiente y otro andrógeno independiente. La ginecomastia y la atrofia testicular que se observan en la enfermedad de Kennedy pueden estar asociadas con la función clásica del receptor de andrógenos y, así, la gravedad de los síntomas estaría relacionada directamente con la afinidad de los receptores para el andrógeno. Los estudios de cultivos de fibroblastos de la piel del escroto han señalado que la fijación directa de la dehidrotestosterona de alta afinidad está disminuida en algunos pacientes. La expansión anormal de repetidores CAG afecta al primer exón, un dominio transactivador aminoterminal de la proteína del receptor de andrógenos. La expansión de repetidores CAG en un receptor de andrógenos causa una disminución longitudinal en la función de transactivación, pero no eli-

TABLA 78.7

Principales características de la enfermedad de Kennedy

PATOGENESIS

Herencia recesiva ligada al cromosoma X
Expansión anormal de CAG en el gen que codifica la proteína receptora de andrógenos

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Debilidad muscular en la cintura pélvica y escapulohumeral de progresión lenta
Temblor precoz
Disfunción bulbar moderada de progresión lenta
Calambres musculares y fasciculaciones importantes
Fasciculaciones faciales

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Ginecomastia (60-90%)
Alteraciones endocrinas (atrofia testicular, feminización, infertilidad)
Diabetes mellitus

PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas de conducción sensitiva nerviosa destacadamente anormales
Creatinincasa en suero elevada
Niveles de hormonas sexuales anormales
Repeticiones CAG anormales en el gen del receptor de andrógenos

mina completamente la actividad del receptor de andrógenos. La actividad del receptor de andrógenos residual es suficiente para asegurar el desarrollo normal en el hombre de las características sexuales primarias y secundarias, como queda patente por el hecho de que el hombre afectado es fenotípicamente masculino y habitualmente fértil.

El sutil deterioro de la transactivación del receptor de andrógenos puede conducir ocasionalmente a la pérdida de integridad de algunos tejidos que requieren niveles de andrógenos continuamente elevados. Los andrógenos son esenciales para el desarrollo masculino normal de las motoneuronas en los núcleos espinales y bulbocavernosos de la rata, y para la regeneración de las motoneuronas faciales en ratas y hámsters. Por tanto, la función continua del receptor andrógeno puede ser esencial para mantener la función normal de las motoneuronas durante toda la vida.

Como ocurre con otros trastornos por expansión de repeticiones de trinucleótidos, como la enfermedad de Huntington y algunas SCA, la mutación por expansión de repeticiones de trinucleótidos parece conferir una ganancia tóxica de función en el gen productor, más que una pérdida de función. De hecho, la ausencia completa del receptor de andrógenos conduce a un trastorno completamente diferente llamado *síndrome de intensificación andrógena*. El receptor de andrógenos mutante altera la interacción del receptor-ADN o del receptor-proteína, que interfiere la función neuronal. La repetición de CAG codifica un tramo de poliglutamina, inusualmente largo, en la proteína del receptor de andrógenos, que según parece altera la mitad de la proteína resultante en un agregado de proteína mutante, que, a su vez, puede interferir en la descomposición proteosómica de otras proteínas celulares y/o interferir en el transporte celular mediado por la tubulina.

Características clínicas

Con la misma frecuencia que se observa en el síndrome ligado al cromosoma X, es un trastorno que se produce en hombres que siguen

estando asintomáticos hasta después de los 30 años. Las primeras manifestaciones son el temblor de manos y una leve alteración del habla, que van seguidas de debilidad muscular de la MNI que afecta inicialmente a los músculos extensores proximales de la cintura pélvica o escapular, y se asocia a reflejos reducidos o ausentes, atrofia muscular y, ocasionalmente, pseudohipertrofia de la pantorrilla. La enfermedad de Kennedy no suele causar debilidad de los músculos respiratorios. Las fasciculaciones musculares groseras, con frecuencia con calambres, pueden ser importantes en tronco y extremidades. Se encuentran fasciculaciones faciales y periféricas en más del 90% de los pacientes. La lengua muestra atrofia crónica, con frecuencia como un surco longitudinal en la línea media. Sin embargo, a pesar de la debilidad de los músculos de la cara y la lengua, los síntomas bulbares significativos normalmente son una manifestación relativamente tardía. La exploración neurológica del sistema sensitivo puede mostrar una alteración sólo moderada. La progresión es muy lenta y la mayoría de casos no necesitan dispositivos de ayuda hasta el final de la quinta década de la vida (Atsuna et al, 2006). Si la disfunción bulbar es grave, el pronóstico no es tan favorable. La ginecomastia es una de las manifestaciones características de la enfermedad de Kennedy y se encuentra en el 60 al 90% de los pacientes (Fig. 78.3).



FIGURA 78.3 Hombre con atrofia muscular bulboespinal recesiva ligada al cromosoma X (enfermedad de Kennedy) que muestra ginecomastia.

Los trastornos endocrinos incluyen atrofia testicular, feminización e infertilidad en aproximadamente el 40% de los pacientes. También se encuentra diabetes mellitus en el 10-20% de los pacientes. Recientemente se ha identificado que las portadoras pueden manifestar ligeros déficits neurológicos como una disfunción bulbar de inicio tardío.

Existe una relación inversa entre el número de repeticiones CAG y la edad de inicio; a mayor número de repeticiones, más temprana es la edad de inicio. Este es un ejemplo de anticipación genética. Sin embargo, el número de repeticiones no se correlaciona con otras manifestaciones, igual que la gravedad de la debilidad, la concentración sérica de CK y la presencia o ausencia de ginecomastia, impotencia o neuropatía sensitiva. La expresión fenotípica varía acusadamente en intrafamiliares e interfamiliares.

Pruebas de laboratorio

Los exámenes genéticos moleculares son útiles para identificar la expansión anormal de repeticiones de CAG en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos del cromosoma X. Las concentraciones de CK pueden estar elevadas hasta diez veces por encima del valor normal. Las concentraciones de andrógenos en sangre pueden ser normales o estar disminuidas, mientras que en algunos pacientes las concentraciones de estrógenos están elevadas. Asimismo, la relación estrógenos/andrógenos aumenta en algunos pacientes; sin embargo, no existen hallazgos coherentes en cuanto a los niveles de hormonas sexuales, y los signos de resistencia androgénica parcial pueden no desarrollarse durante años después del inicio de la enfermedad.

Generalmente, y según los estudios, la conducción nerviosa motora es normal, aunque un tercio de pacientes tienen reducción de la amplitud de los CMAR. Los resultados del EMG de estos pacientes son siempre anormales y muestran cambios por deservación aguda y crónica importante en las unidades motoras. El EDX revela una neuropatía sensitiva en el 95% de los pacientes (Ferrante y Wilbourn, 1997). Otro cambio característico es la presencia de potenciales de fasciculación predominantes en la cara (especialmente en la región perioral) y extremidades.

La biopsia muscular muestra una mínima deservación, una acusada reinervación y un agrupamiento por tipos de fibras, un hallazgo histológico que coincide con el tipo de deservación de la SMA crónica. La biopsia del nervio sural externo revela una pérdida acusada de fibras mielinizadas.

Diagnóstico diferencial

Las características clínicas, como la progresiva debilidad muscular escapular y pelviana, los signos bulbares, los calambres musculares y las fasciculaciones acusadas, se parecen a las características de la ELA, pero la exploración física detallada proporcionará datos suficientes para distinguir una forma de la otra. Los signos más característicos son ginecomastia, pseudohipertrofia de la pantorrilla y temblor de manos. Generalmente la ELA progresa muy rápido, mientras que la enfermedad de Kennedy es un trastorno muy lento. El EDX de la enfermedad de Kennedy muestra una conducción nerviosa sensitiva anormal, muy poco frecuente en las enfermedades de las motoneuronas. La enfermedad de Kennedy se puede confundir fácilmente con la SMA del adulto, porque en ambas existe debilidad de progresión lenta en la cintura escapular y pelviana, pero la participación bulbar es muy poco frecuente en la SMA. La neuropatía sensitivomotora hereditaria, la distrofia de cinturas y la distrofia muscular facioescapulohumeral se asemejan asimismo a la enfermedad de Kennedy. Una exploración física cuidadosa,

EDX y las biopsias del nervio y el músculo contribuyen a distinguir estos trastornos. En último término, el estudio genético molecular para identificar las repeticiones CAG anormales en el gen del receptor de andrógenos nos dará la respuesta.

Portadores heterocigotos

Todas las hijas de un hombre afectado son portadoras obligadas, así como la madre (excepto en los casos infrecuentes en que se produzca una mutación nueva). Los niños varones hijos de individuos afectados no pueden heredar el gen mutante en el cromosoma X. Las hermanas de un paciente afectado tienen el 50% de probabilidades de llevar el gen alterado en el cromosoma X. A través de un proceso conocido como *inactivación del cromosoma X sesgado* (lionización), las mujeres portadoras pueden presentar síntomas neuromusculares, como dolor muscular al esfuerzo, calambres y disfunción bulbar tardía, y el EDX puede detectar deservación crónica leve en los músculos de las extremidades superiores e inferiores.

Tratamiento

La clave del tratamiento está en las medidas de soporte y ayuda y en la terapia sintomática, tal como se ha descrito en la SMA del adulto. Los calambres musculares pueden ser problemáticos, pero se combaten con sulfato de quinina, baclofeno o vitamina E. Los pacientes con diabetes sintomática requieren además el tratamiento médico apropiado.

En la enfermedad de Kennedy, la disartria y la disfagia pueden causar una discapacidad importante. Si bien la pérdida intensa de la función bulbar es infrecuente en la enfermedad de Kennedy, en caso necesario se adoptarán medidas rehabilitadoras de logopedia, así como dispositivos adecuados para el transporte y la comunicación. Asimismo, son importantes las medidas nutricionales. La alimentación entérica mediante gastrostomía es el método más práctico y eficaz para mantener los requerimientos de alimentos y fluidos. El asesoramiento genético es importante para los pacientes, los portadores potenciales y los hermanos de sexo masculino.

Atrofia muscular progresiva

La AMP fue descrita por primera vez por Aran en 1850. Se trata de una enfermedad que afecta exclusivamente a las MNI durante todo el curso clínico, y comprende aproximadamente el 8% de todas las enfermedades de las motoneuronas de comienzo en el adulto. Aunque la AMP se produce en ambos sexos, afecta algo más a los hombres que a las mujeres. La AMP se inicia de promedio una década antes que la ELA y la enfermedad progresa más lentamente, de forma que la supervivencia media es significativamente más larga. La enfermedad duró una media de 159 meses en una serie de casos y, en otro estudio, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 63,7% en la AMP frente al 36,8% en la ELA. Un subgrupo de AMP parece progresar más rápidamente, con signos patológicos de afectación adicional de los tractos corticoespiniales. La mayoría de pacientes con ELA de mayor duración tienen la variante de AMP (Murray, 2006).

Se ha cuestionado si la AMP es una enfermedad independiente o si representa un extremo del espectro de la ELA. Sin embargo, la descripción reciente de presentaciones de AMP de progresión rápida en algunos casos de ELAF y los hallazgos patológicos en el fascículo piramidal en autopsias esporádicas de casos de AMP mantienen la convicción, en algunos, de que la AMP es una variante de la ELA (Cervenakova et al, 2000; Tsuchiya et al, 2004). Además, la espec-

troscopia por resonancia magnética de un vóxel y la estimulación magnética transcraneal han mostrado signos de afectación de la MNS en hasta el 63% en una serie de 30 casos de AMP (Kaufman et al, 2004). Según las investigaciones clínicas y terapéuticas, la AMP se puede distinguir claramente de la ELA y ni siquiera está incluida en la revisión de criterios de El Escorial. Sin embargo, la AMP puede considerarse idéntica en todos los aspectos que conciernen a la atención y cuidados diarios del paciente.

Etiología

Todas las hipótesis sobre las causas de la ELA también son aplicables a la AMP (v. «Etiología» dentro de «Esclerosis lateral amiotrófica», más adelante en este capítulo).

Manifestaciones clínicas

Por definición, los signos y síntomas de la AMP, durante todo el curso clínico, son del tipo de las MNI. Generalmente se acepta que no es hasta 3 años después del inicio de la enfermedad (algunos grupos usan 4 años como punto de corte) que se puede concluir que es improbable que se propague para afectar las MNS. Una presentación corriente es en forma de debilidad muscular focal asimétrica, en las zonas distales de las extremidades, con expansión generalizada a otros músculos contiguos. La debilidad y la atrofia muscular es puramente del tipo MNI, y eventualmente se pueden afectar las extremidades superiores e inferiores. Una presentación menos corriente es la de una debilidad muscular más proximal que distal. En ocasiones existe participación bulbar y respiratoria, pero en los estadios precoces no es tan frecuente como en la clásica ELA «espinal».

Pruebas de laboratorio

La concentración de CK puede alcanzar valores diez veces superiores a los normales, especialmente si los pacientes están físicamente activos. Los pacientes con AMP no tienen títulos altos de anticuerpos anti-GM₁. Los hallazgos de la EMG revelan una afectación difusa de la neurona motora inferior, hallazgo que resulta muy útil para descartar otras posibilidades diagnósticas, como la CIDP. La NMMBC o las miopatías. La biopsia muscular muestra atrofia por deservación, pero normalmente es innecesario practicarla, a no ser que las características clínicas sean tan poco habituales que requieran un diagnóstico alternativo.

Diagnóstico diferencial

Normalmente la AMP es una enfermedad de desenlace fatal y no tiene cura. Por consiguiente, el diagnóstico de AMP debe establecerse con mucha cautela y una vez se hayan descartado otras enfermedades definidas y potencialmente tratables. En una revisión reciente, en 17 de 89 pacientes originalmente diagnosticados de AMP se demostró que existían otras alternativas diagnósticas, entre las que se encontraban NMMBC, CIDP, miopatías inflamatorias y miastenia gravis (Visser et al, 2002). Entre las patologías que pueden manifestar debilidad focal y asimétrica en ausencia de signos de MNS, la NMMBC es la más importante. La forma clásica se asocia a signos en el EDX de bloqueos de conducción de desmielinización multifocal y valores elevados de anticuerpos antigangliósidos GM₁. Clínicamente, los pacientes desarrollan debilidad muscular multifocal lentamente progresiva, pero menos atrofia muscular importante. El tratamiento de elección es la inmunoglobulina intravenosa humana (Van den Berg-Vos et al, 2000). La CIDP se

diferencia rápidamente basándose en los hallazgos clínicos y electrodiagnósticos que demuestran participación sensitiva, altas concentraciones de proteínas en LCR y respuesta a la inmunoterapia. Las señales más importantes para sospechar la miositis con cuerpos de inclusión (IBM) son la elevación de las concentraciones de CK en sangre mayor de la que se espera en la AMP característica, y una debilidad selectiva de los músculos flexores de la muñeca, flexores de los dedos y cuádriceps. La EMG de la IBM mostrará la presencia de una miopatía necrosante primaria con o sin cambios neurogénicos adicionales, pero se puede necesitar el EMG cuantitativo para identificar con claridad la naturaleza miopática de este trastorno (Dabby et al, 2001). La biopsia muscular revela franjas de vacuolas características e inclusiones nucleares. La SMA del adulto es un trastorno mucho más lento que la AMP, y el proceso crónico de desnervación y reinervación de la SMA da lugar a una agrupación por tipos de fibras observable en las biopsias musculares, que no es característica de la menos lenta AMP. Es importante llevar a cabo exámenes de seguimiento en todos los pacientes de AMP para detectar cualquier signo de participación de las MNS que sugeriría un diagnóstico de ELA. Las formas de neuropatía motora pura de CMT (especialmente HMN-5) manifiestan un patrón distal lentamente progresivo de debilidad y atrofia, sin cambios sensitivos. Suele haber signos de un patrón familiar y las pruebas genéticas pueden revelar mutaciones en diferentes genes como *GARS* o seipina. Se ha descrito una neuropatía motora paraneoplásica con signos clínicos similares a la AMP, aunque con una progresión más rápida y el desarrollo posterior de signos no motores. Muchos de estos casos tienen anticuerpos anti-Hu neuronales en caso de cánceres sólidos (especialmente cáncer de pulmón de célula pequeña). También puede producirse una presentación subaguda similar en pacientes con linfoma u otros trastornos linfoproliferativos, aunque puede haber evidencias de disfunción de los tractos corticoespinales en más del 50% de los casos. El inicio del linfoma puede coincidir o no con el inicio de los signos motores.

Tratamiento

El tratamiento de la AMP es idéntico al de la ELA, que se describe más adelante en este capítulo.

Neuronopatías motoras subagudas en las enfermedades linfoproliferativas

En los pacientes con Hodgkin o con linfoma no Hodgkin se puede presentar, en escasas ocasiones, un síndrome subagudo de las motoneuronas, progresivo e indoloro con o sin paraproteinemia (Rowland, 2006; Rudnicki y Dalmau, 2000). El linfoma puede coincidir o no temporalmente con el trastorno de las motoneuronas y primero puede presentarse uno u otro trastorno. Aunque los signos de MNS pueden desarrollarse más adelante en más de la mitad de los casos, es característico el síndrome que se inicia en las MNI, con debilidad y atrofia muscular irregular y asimétrica predominante en las piernas. La neuropatología muestra una pérdida de células del asta anterior y de las fibras nerviosas de la raíz ventral; en algunos casos existe una inflamación en las astas anteriores de la médula espinal, y la mitad tienen una degeneración de los tractos corticoespinales. En determinados pacientes la enfermedad puede ser relativamente benigna; el índice de progresión de la debilidad muscular y la atrofia tiende a hacerse más lento con el tiempo y, en raras ocasiones, el síndrome motor responde al tratamiento del trastorno linfoproliferativo subyacente. No obstante, el pronóstico es menos favorable en los casos que presentan trastornos conjuntos de las MNS y las MNI. Hasta el momento,

el 20% de casos registrados con participación de las motoneuronas en el marco de una enfermedad linfoproliferativa tenían mieloma o macroglobulinemia (Rowland y Shneider, 2001). La patogénesis de este trastorno tipo ELA no está determinada, pero podría intervenir un mecanismo autoinmunitario; pequeñas series de pacientes y casos registrados revelan que algunos pacientes que desarrollan este síndrome de MNI pueden presentar varios anticuerpos (como el anticuerpo antisulfatida), paraproteinemia, aumento de las proteínas del LCR y/o bandas oligoclonales.

Síndrome de las motoneuronas inferiores postirradiación

La radiación directa sobre la zona periaórtica retroperitoneal para el tratamiento del cáncer testicular puede causar un síndrome puro de MNI en las extremidades inferiores, que aparece varios años después de la irradiación. Son infrecuentes las alteraciones sensitivas y la disfunción de los esfínteres, y los hallazgos EDX coinciden con un trastorno de la cola de caballo (los SNAP están respetados). Las descargas mioeléctricas y los bloqueos de conducción no resueltos son signos electrodiagnósticos característicos. La enfermedad progresa habitualmente en los primeros años posteriores al comienzo, pero después se detiene (Bowen et al, 1996). Se mantiene el debate en cuanto al mecanismo exacto.

ENFERMEDADES DE LAS MOTONEURONAS SUPERIORES E INFERIORES

Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida que afecta primariamente a la población de motoneuronas en la corteza motora, el tronco encefálico y la médula espinal. Es progresiva y muchos pacientes fallecen finalmente por insuficiencia respiratoria. La primera descripción detallada en la bibliografía se debe a Jen Martin Charcot, quien en 1869 enumeró las características clínicas y patológicas de «la sclérose latérale amyotrophique», un trastorno que afecta simultáneamente a las MNI y MNS (Goetz, 2000). La ELA se conoce con otros nombres, como enfermedad de Charcot, enfermedad de las motoneuronas y «enfermedad de Lou Gehrig» en Estados Unidos en recuerdo del famoso «Caballo de hierro» del béisbol, que fue diagnosticado de ELA a finales de la década de 1930. (V. **Videos 78.1 a 78.7**, disponibles en www.niep.com.) jlf

El World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disorders ha clasificado la ELA como una enfermedad de las motoneuronas de causa desconocida, en la que se reconocen varias variantes. En este grupo se incluyen la ELP y la PBP Como se ha mencionado anteriormente, se considera que la AMP es una variante de la ELA a pesar de su exclusión según los criterios de las investigaciones clínicas actuales. Es importante tener en cuenta que la ELA es una enfermedad dinámica progresiva. Algunos casos se presentan con la combinación habitual de signos de las MNI y las MNS, pero en otros casos el comienzo puede ser de las MNS, de las MNI, o de tipo bulbar, y sólo más adelante manifiestan signos de afectación de otras partes del sistema motor (Tabla 78.8).

Entre el 5 y el 10% de las ELA son familiares, más que esporádicas, y el patrón de herencia más frecuente es el autosómico dominante. De esta manera, se emplean los términos de *ELA esporádica* (ELAE) y *ELAF*.

TABLA 78.8

Clasificación práctica de la esclerosis lateral amiotrófica

ELA esporádica o adquirida
ELA clásica (comienzo espinal)
Variante hemipléjica de Mills
Presentación pseudoartrítica
Presentación en brazo flotante
Presentación monomiélica
Comienzo en las MNS
Comienzo en las MNI
Comienzo bulbar
Comienzo con disnea
Atrofia muscular progresiva
Esclerosis lateral primaria
Parálisis bulbar progresiva
ELA del Oeste del Pacífico
ELA familiar
Autosómica dominante
ELA 1: mutaciones de sentido erróneo <i>SOD1</i> (cromosoma 21q-22.1)
ELA 3: relacionada con el cromosoma 18q21
ELA 4: gen <i>senataxina</i> (cromosoma 9q34); inicio juvenil
ELA 6: relacionada con el cromosoma 16q12
ELA 7: relacionada con el cromosoma 20ptel
ELA 8: mutación del gen <i>VAPB</i> (cromosoma 20)
Autosómica recesiva
Mutación de <i>SOD1</i> (Asp90-Ala)
ELA 2: mutaciones de <i>ALSIN</i> (cromosoma 2q33); Inicio juvenil
ELA 5: relacionada con el cromosoma 15q15; inicio juvenil
ELA dominante ligada al cromosoma X
ELA hereditaria por mutaciones infrecuentes (p. ej., mutación de la subunidad p150 de <i>dlnactina</i> , mutación del gen de la citocromo oxidasa, mutación del gen de la cadena pesada NF, periferina, mutación del gen nucleasa APEX, mutación del gen <i>angiogenina</i>)
DFT-ELA relacionada con 17q sin mutaciones tau, pero con cuerpos de inclusión tau
Síndrome de superposición de ELA-DFT relacionado con el cromosoma 9q y el cromosoma 9p
Complejo desinhibición, demencia, parkinsonismo, amiotrofia (CDDPA) + mutación del gen 14 tau; cromosoma 17q21

DFT: demencia frontotemporal; ELA: esclerosis lateral amiotrófica;
MNI: motoneuronas inferiores; MNS: motoneuronas superiores.

Otras pocas patologías tienen una expresión fenotípica semejante a la de la ELA, entre las que se incluyen el complejo demencia-Parkinson-ELA del Pacífico Occidental (PDC) (o ELA de Guam) y la ELA juvenil.

Los índices de prevalencia e incidencia de la ELA no del Pacífico Occidental son sorprendentemente uniformes en todo el mundo. Se calcula que la incidencia es de 0,86 a 2,4/100.000 (-2/100.000 en Estados Unidos) y la prevalencia es de unos 6/100.000. Varios estudios epidemiológicos sugieren que la incidencia de las ELA se ha incrementado en las 2 décadas pasadas y que se trata de un hallazgo de tipo específico patológico, más que de factores relacionados con la mejoría de la salud nacional, la prosperidad económica o el aumento de los casos diagnosticados. En la ELA espinal esporádica, los hombres se afectan más que las mujeres con una relación de 1,2-1,4; 1. Sin embargo, varios trabajos clínicos han demostrado que existe una ligera predominancia femenina en la variedad de comienzo bulbar, y que parece no existir un patrón sólido de predominancia de género en

las formas familiares de la enfermedad. La ELA puede presentarse en la segunda década de la vida, pero análisis recientes de múltiples estudios revelan una incidencia máxima en el intervalo de 65 a 74 años de edad (McGuire y Nelson, 2006). La duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta la muerte es de aproximadamente 3 años, pero aproximadamente 1 de cada 5 pacientes sobrevive 5 años y 1 de cada 10 pacientes, 10 años (Murray, 2006). Ningún factor medioambiental, laboral o físico se ha relacionado con certeza absoluta a un mayor riesgo de ELA. Las áreas de interés incluyen exposición crónica a campos electromagnéticos, niveles altos de actividad física, ingesta dietética alta de glutamato, toxinas ambientales, tabaquismo e historia de servicio militar en la Guerra del Golfo Pérsico. Se han evaluado una multitud de elementos medioambientales como posibles desencadenantes de la ELA, incluidos el selenio, aluminio, hierro, manganeso, cobre, cinc, cadmio y plomo, pero no se ha obtenido la evidencia concluyente de que ninguno de ellos tenga una importancia especial en la patogénesis de la ELA.

Etiología

Se han propuesto varias hipótesis, como la de la infección vírica, la activación del sistema inmunitario, las toxinas exógenas y los trastornos hormonales. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que implique alguna de estas causas como productora principal de la degeneración de las motoneuronas de la ELA. Quizá la aproximación más significativa en el conocimiento de la causa de las ELA (sea esporádica o familiar) la dieron Rosen et al, en 1993, cuando identificaron las mutaciones en el gen que codifica una enzima llamada superóxido dismutasa cobre/cinc-dependiente (*SOD1*) en pacientes con ELAF. Las mutaciones de *SOD 1* se han identificado actualmente en casi el 20% de todos los pacientes con ELAF. En una forma de ELA de comienzo juvenil, de origen norteafricano, heredada recesivamente, se han identificado mutaciones en un gen que codifica una nueva proteína llamada alsina. Esta proteína comparte una homología estructural con el factor de cambio del nucleótido guanina, lo cual sugiere que juega un papel importante en la alteración de la señalización de células (Shaw, 2001). Sigue debatiéndose la importancia de *SOD1* y *ALSIN* en la patogenia de la ELAE.

La nueva teoría sobre la patogénesis de la ELA ha recibido un fuerte soporte de un grupo de estudios clínicos básicos. Esta teoría propone la lesión de las motoneuronas selectivas como consecuencia de una cadena compleja de agresiones que comprenden las excitotoxinas, el estrés oxidativo, la disfunción de las neurofibrillas, la homeostasis de calcio alterada, la disfunción mitocondrial, la intensificación de la apoptosis y las citocinas proinflamatorias (Cleveland y Rothstein, 2001). También se ha propuesto la existencia de un número de genes de susceptibilidad a la ELA, incluidos *APOE*, *SMN*, periferina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y paraoxonasa. La siguiente consideración se centra en la importancia de las excitotoxinas, radicales libres, alteraciones en los neurofilamentos, activación de la inmunidad, inflamación y genes candidatos aplicados a la patogénesis de la ELA. La importancia de las mutaciones de *SOD1* y la alsina mutante en la patogénesis de la enfermedad se comenta con más detalle en las secciones que tratan de la ELAF y la ELA juvenil.

Patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica esporádica

Agresiones por radicales libres y excitotoxicidad por el glutamato. El glutamato es el aminoácido más abundante del SNC, y uno de los