

Diagnóstico tardío de atrofia muscular espinal en paciente con síndrome de Down

Late diagnosis of spinal muscular atrophy in a patient with Down syndrome

Magalí Squitín Tasende^a, Micaela Pauni^b, Romina Armando^c, Javier Muntadas^b

RESUMEN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente entre los recién nacidos vivos. La atrofia muscular espinal (AME), por su parte, es una enfermedad neuromuscular caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal que produce atrofia muscular, debilidad y parálisis.

Presentamos el caso de una niña de 6 años con síndrome de Down derivada a nuestro centro para estudio por cuadro de debilidad muscular generalizada de evolución crónica con falta de adquisición de la marcha.

Realizamos una revisión bibliográfica enfocándonos en el compromiso neurológico esperable en el síndrome de Down, la evolución de los hitos del desarrollo motor grueso estipulado para este grupo de pacientes y en los hallazgos que deben sugerir la presencia de una enfermedad neuromuscular.

Palabras clave: *síndrome de Down, atrofia muscular espinal, enfermedades neuromusculares.*

ABSTRACT

A case of a 6-year-old girl with Down's syndrome is presented. She was referred to our center due to a history of generalized muscle weakness of chronic evolution, associated to her inability to walk. Her mother claimed that the girl's muscle weakness always called her attention as well as the difficulties to the development of motor skills shown by her daughter compared to other children, whether they were healthy or with Down's

syndrome. There was information in her medical record and physical exam that strongly suggested the possibility of suffering a neuromuscular disorder. We asked for a molecular study that confirmed the spinal muscular atrophy diagnosis. We carried out a bibliographical revision focusing on the expected neurological impairment in Down's syndrome, the retardation of the gross motor skills development determined for this kind of patients and on the findings that must suggest a neuromuscular disorder.

Key words: *Down syndrome, spinal muscular atrophy, neuromuscular diseases*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e287>

Cómo citar: Squitín Tasende M, Pauni M, Armando R, Muntadas J. Diagnóstico tardío de atrofia muscular espinal en paciente con síndrome de Down. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e287-e290.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente entre los recién nacidos vivos con una incidencia de 1:800, que aumenta con la edad materna.¹ Los niños y niñas con SD presentan dismorfias reconocidas, malformaciones congénitas, discapacidad intelectual constante de grado variable y otro tipo de condiciones clínicas asociadas, que determinan un impacto diferente en cada uno de los individuos afectados.² El compromiso neurológico se refleja principalmente en la esfera cognitiva^{1,3} y, aunque el área motora suele estar también afectada,⁴ la coincidencia con una enfermedad neuromuscular (ENM) propiamente dicha es infrecuente.

La atrofia muscular espinal (AME), por su parte, es una ENM caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal que produce atrofia muscular, debilidad y parálisis. Se clasifica en distintos tipos sobre la base de la edad al debut y el máximo hito motor alcanzado.⁵ A diferencia del SD, los pacientes no suelen tener déficits cognitivos.

Describimos el inusual caso de una paciente con SD y diagnóstico tardío de AME.

- Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Sección Genética, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Magalí Squitín Tasende: magalí.squitin@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: el Dr. Javier Muntadas ha sido orador en eventos de los laboratorios Biogen, Novartis, Roche, PTC Therapeutics y Sarepta. La Dra. Micaela Pauni ha sido oradora en eventos de Biogen, Novartis y PTC; y la Dra. Squitín, en evento de Biogen. La Dra. Armando no tiene conflictos de interés para declarar.

Recibido: 30-12-2021

Aceptado: 16-5-2022

CASO CLÍNICO

Niña de 6 años con SD derivada a nuestro centro por neuropediatra del área ambulatoria para estudio por cuadro de debilidad muscular generalizada de evolución crónica asociada a falta de adquisición de la marcha.

Sus padres relataron que adquirió el sostén cefálico el segundo semestre de vida y sedestación hacia el segundo año, sin alcanzar la bipedestación independiente. Siempre les llamó la atención la debilidad muscular y las dificultades para la ganancia de pautas motoras que su hija presentaba en relación con otros niños tanto sanos como con SD. En múltiples oportunidades transmitieron esta inquietud a diversos profesionales de la salud, quienes atribuían estos déficits al SD o lo interpretaban como secuela de las interurrencias graves que la niña había padecido en etapas tempranas del desarrollo.

Se trata de la segunda hija de una pareja sana no consanguínea, sin antecedentes de abortos, producto de un embarazo espontáneo. En la semana 20 el scan fetal muestra signos indirectos que podrían corresponderse con el diagnóstico de SD, pero, dado el estadio avanzado de la gesta, la familia decide no recurrir a otros métodos diagnósticos. Movimientos fetales presentes. Cesárea en la semana 34, peso al nacer 2000 g. Permaneció internada 1 mes en la unidad de cuidados intensivos neonatales para recuperación nutricional sin otras interurrencias de relevancia en este período. No requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM), pero sí, apoyo para alimentación enteral con sonda nasogástrica que fue retirada previo al alta. La pesquisa neonatal fue normal y el cariotipo fue 47,XX,+21 en 20 metafases compatible con una trisomía 21 libre.

A los 2 años fue internada por neumonía con requerimiento de ARM prolongada. Ante la imposibilidad de extubación, se le realizó traqueostomía que porta hasta la actualidad. Allí también se evidenció trastorno deglutorio y se decidió confeccionar botón de gastrostomía. Un año más tarde presentó otras dos interurrencias respiratorias con requerimiento de ARM, luego tuvo ingresos por cuadros más leves. Sin soporte ventilatorio al momento de la evaluación.

Tiene el antecedente de una comunicación interauricular cerrada espontáneamente, sin otras malformaciones mayores asociadas al SD.

De los estudios diagnósticos y valoraciones que habían sido realizadas hasta nuestra

evaluación se destacan: 1) potenciales evocados auditivos de tronco normales; 2) evaluación oftalmológica: leve astigmatismo; 3) resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro y médula espinal normal; 4) RMN corporal de músculo con infiltración adiposa difusa del tejido muscular en ambos muslos y piernas, brazos y antebrazos con signos de edema en la secuencia STIR, además del compromiso de músculos de la cintura escapular y pélvica, músculos del abdomen, iliopsoas y paravertebrales.

La exploración física reveló una paciente con facies características de SD, eutrófica, que lograba sedestación estable. Se constató debilidad muscular de predominio proximal con mayor compromiso de cintura escapular y de la región glútea, los reflejos osteotendinosos estaban ausentes y se advertían tanto fasciculaciones linguales como temblor distal en ambas manos, hallazgos relevantes ante la sospecha de AME. El tórax adoptaba una configuración “en campana” y se descubría una escoliosis dorsolumbar grave (*Figura 1*). Al examen neuroortopédico, las caderas impresionaban luxadas y se evidenciaban retracciones en ambos miembros inferiores. La bioquímica básica, incluida creatina-cinasa (CPK), estaba dentro del rango normal.

Ante estos hallazgos y la sospecha clínica de AME, se tomó muestra en saliva para estudio molecular, cuyo resultado arrojó una delección homocigota para el gen *SMN1* con 3 copias del gen *SMN2*, lo que confirmó el diagnóstico de AME tipo II contemplando la edad de inicio de los síntomas y la sedestación como el máximo hito motor alcanzado.

DISCUSIÓN

La hipotonía de origen central es una característica universal en el SD, pero, en nuestra paciente en particular, la debilidad muscular, las fasciculaciones linguales, la atrofia muscular y la ausencia de reflejos osteotendinosos marcan la existencia de un componente periférico asociado, que no siempre es tan evidente en esta entidad (*Tabla 1*).⁶

Además, las retracciones musculares, la configuración torácica acampanada y la escoliosis grave de inicio temprano son hallazgos que, sumados a la historia de infecciones respiratorias graves en los primeros años de vida con requerimiento de ARM y el trastorno deglutorio, sugieren fuertemente la posibilidad de una ENM.^{6,7}

Por otra parte, si bien es cierto que la hipotonía

y la hiperlaxitud características del SD traen aparejado un retraso en la adquisición de pautas motoras y niveles de actividad física disminuida respecto a los niños sanos,⁸ un estudio

observacional publicado en 2018 mostró que los pacientes con SD deambulan en promedio a los 23 meses (13-48) contra un promedio de 13 meses (9-17) para la población general pediátrica.⁹

FIGURA 1. Espinograma frente en el que se observa tórax “en campana” y curvatura escoliótica dorsolumbar grave



Tabla 1. Comparación entre hipotonía central y periférica

Características	Hipotonía central	Hipotonía periférica
Debilidad	Ausente	Presente
Reflejos osteotendinosos	Aumentados	Disminuidos o ausentes
Signo de Babinski	Presente	Ausente
Fasciculaciones	Ausentes	Pueden estar presentes
Atrofia	Ausente	Presente
Reflejos primitivos	Aumentados (persistente)	Disminuidos
Encefalopatía, convulsiones, movimientos anormales	Pueden estar presentes	Ausente, aunque pueden estar presentes en algunas ENM con compromiso SNC.
Dismorfias	Pueden estar presentes	Raras
CPK total	Normal o transitoriamente elevada en el RN	Elevada o normal

La reducción en la actividad física, a su vez, acarrea un deterioro de la masa ósea, tendencia a la obesidad y dificultades para desarrollar y mantener la masa muscular. También, es frecuente que los cuidadores y el personal de salud tengan expectativas inapropiadamente bajas respecto de la actividad física y motora, lo que retroalimenta este ciclo. Tal es el caso de nuestra paciente, que al momento de la consulta tenía 6 años y 7 meses, y aún no había adquirido la marcha. En este sentido, es importante que los pediatras involucrados en el cuidado de los pacientes con SD estén familiarizados con las tablas para la evaluación del desarrollo motor grueso específicas para esta patología,¹⁰ de modo de poder identificar tempranamente alteraciones en el desarrollo y realizar una intervención oportuna.

Mientras que dentro del compromiso neurológico asociado al SD se ha incluido la hipotonía, la discapacidad intelectual, los trastornos de la conducta, la demencia de inicio precoz, la epilepsia y la patología vascular cerebral en menor frecuencia,^{3,11} las ENM no parecen formar parte de esta entidad. Sin embargo, se han descrito casos en la literatura donde estas coexisten e incluso un único caso en el que a un paciente con trisomía 21 también se le realizó el diagnóstico de AME.¹²

Desde el aspecto genético, la paciente presenta dos entidades. Por un lado, una anomalía cromosómica numérica, como es el caso del SD por trisomía 21, y, por otro lado, una enfermedad génica de herencia autosómica recesiva. Por consiguiente, existe un bajo riesgo de recurrencia para el SD, por tratarse de una trisomía 21 libre, y el 25 % de riesgo en cada nueva gestación por tratarse la AME de una entidad autosómica recesiva. Si bien es una asociación rara, no hemos encontrado referencias acerca de la probabilidad exacta de que ambas patologías coexistan.

Por último, es preciso señalar que en los últimos años ha habido grandes avances en el desarrollo de los cuidados estándar y en el tratamiento farmacológico tanto de la AME como de otras ENM que han cambiado su historia natural.¹³ Por consiguiente, un diagnóstico y tratamiento precoz no solo se asocia a mejores resultados terapéuticos, sino que también permite estimar un pronóstico, anticiparse a las posibles complicaciones y realizar un asesoramiento genético oportuno.

CONCLUSIÓN

Si bien la probabilidad de que ambas patologías estén presentes en un mismo individuo es baja, a través de este caso queremos resaltar cómo la anamnesis detallada y un examen físico minucioso fueron factores clave para caracterizar adecuadamente el cuadro clínico y lograr una correcta orientación diagnóstica. Del mismo modo, se destaca la importancia de realizar una derivación oportuna cuando el paciente presenta signos sintomatología que no puede ser totalmente explicada por su enfermedad de base. ■

Agradecimientos

Al Dr. Julio Busaniche por la revisión del manuscrito y su apoyo e incentivo para la publicación.

REFERENCIAS

1. Cooley WC, Graham JM Jr. Down syndrome--an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1991; 30(4):233-53.
2. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361(9365):1281-9.
3. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol*. 2010; 9(6):623-33.
4. Malak R, Kostiukow A, Krawczyk-Wasielewska A, Mojs E, Samborski W. Delays in Motor Development in Children with Down Syndrome. *Med Sci Monit*. 2015; 21:1904-10.
5. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012; 11(5):443-52.
6. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15(1):10-20.
7. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev*. 2009; 30(9):e66-e76.
8. Chang CL, Kubo M, Ulrich BD. Emergence of neuromuscular patterns during walking in toddlers with typical development and with Down syndrome. *Hum Mov Sci*. 2009; 28(2):283-96.
9. Foley C, Killeen OG. Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. 2019; 104(5):482-7.
10. Winders P, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. A schedule of gross motor development for children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2019; 63(4):346-56.
11. Gaete B, Mellado C, Hernández M. Trastornos neurológicos en niños con síndrome de Down. *Rev Méd Chile*. 2012; 140(2):214-8.
12. Gulcan H, Uzum I, Dayangac D, Gurses I. A newborn infant with infantile spinal muscular atrophy associated with trisomy 21 and congenital hypothyroidism. *Genet Couns* 2005; 16(1):113-4.
13. Dowling JJ, D Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A* 2018; 176(4):804-41.