



Volumen 13, número 1-2, 2004

Página principal	Mecanismos Moleculares y Métodos Diagnósticos de la Atrofia Muscular Espinal Infantil.
Presentación	MSc. Yuset Montejo Pujadas, Dra. Tatiana Zaldivar Vaillant.
Equipo directivo y comité científico	Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba
Información para los autores	----- Correspondencia: MSc. Yuset Montejo Pujadas, Departamento de Neurogenética, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Calle 29 esq. D. Ciudad Habana. Cuba. CP: 10400 yuset@infomed.sld.cu
INDICE	
Revistas Anteriores	
Envío de artículos	
Enlaces a revistas médicas	
Congreso virtual de neurología	
	<p>Resumen: Las atrofas musculares espinales (AME) constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por pérdida o degeneración de las neuronas del asta anterior de la médula espinal. El mal funcionamiento de las mismas hace que el impulso nervioso no pueda transmitirse correctamente de manera que los movimientos como el tono muscular se ven afectados. Las AME se clasifican en cinco grupos: AME proximal, Variantes de la infancia, no proximal, Parálisis bulbar y Espinobulbar tipo Kennedy. A su vez, La Atrofia Muscular Espinal infantil (AMEi), que es una variante de la infancia, se clasifica en tres grupos en dependencia de la edad de aparición y severidad clínica. Uno de los genes responsable de esta enfermedad se conoce como gen de la supervivencia de la neurona (SMN), se localiza en el cromosoma 5 (5q 11.2 – 13.3), presenta dos copias una en la región telomérica (SMN t ó SMN1) del cromosoma y otra en la centromérica (SMN^c o SMN2) y codifica a la proteína Smn. Hasta el momento no se conoce una terapia certera para esta enfermedad, de manera que el diagnóstico molecular resulta de gran importancia para mejorar la calidad de vida de las familias afectadas.</p> <p>Abstract: The spinal muscular atrophies are a group of disease characterized by loss or degeneration of the neurons of the horn previous of the spinal marrow. The bad operation of the same ones makes that the nervous impulse cannot be transmitted correctly so that the movements like the muscular tone are affected. The SMA is classified in five groups: SMA proximal, variants of the childhood, non proximal, paralysis bulbar and espinobulbar Kennedy type. In turn, the Infantile Spinal Muscular Atrophy (SMAi) that is a variant of the childhood, it is classified in three groups in dependence of the appearance age and clinical severity. One of the genes responsible for this disease is known as gene of the survival of the neuron (SMN), it is located in the chromosome 5 (5q 11.2 - 13.3), it presents two copies one in the region telomérica (SMN t or SMN1) of the chromosome and another in the centromérica (SMN^c or SMN2) and it codes to the protein Smn. Until the moment a good therapy is not known for this illness, so that the molecular diagnosis is of great importance to improve the quality of life of the affected families.</p> <p>Las atrofas musculares espinales (AME) constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por pérdida o degeneración de las neuronas del asta anterior de la médula espinal. El mal funcionamiento de las mismas hace que el impulso nervioso no pueda transmitirse correctamente de manera que los movimientos como el tono muscular se ven afectados (1). El músculo, al no recibir la información adecuada para su funcionamiento, se atrofia. Inicialmente, están mas afectados los músculos proximales más cercanos al tronco y la debilidad en los miembros inferiores suele ser generalmente mayor que la de los miembros superiores (2). Cuando el nivel de afectación de las neuronas es muy importante, el cuadro clínico es grave manifestándose desde el nacimiento e incluso hay disminución de los movimientos fetales durante el embarazo. En la AME infantil los niños afectados tienen una marcada disminución de los movimientos musculares y del tono muscular, y nunca llegan a sentarse. Los músculos respiratorios intercostales están atrofiados, motivo por el cual, estos pacientes mueren casi siempre antes de los dos años de edad. Otro aspecto clínico característico son las fasciculaciones de la lengua, trastornos de deglución y la alimentación (3).</p>

Reseña histórica

Durante las últimas décadas del siglo XIX aparecieron las primeras referencias relacionadas con AME. En 1891 fueron realizadas las primeras observaciones de AME por Guido Werdnig, quien describió un caso de distrofia muscular con afectaciones en la médula espinal así como mencionó las características clínicas de la forma más severa (4). Ese mismo año, Johann Hoffmann utiliza los términos de Atrofia Muscular Espinal y describió la enfermedad en niños de una misma familia con los mismos rasgos clínicos (5). Desde entonces se conoce como Atrofia Muscular Espinal Infantil tipo I o Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Más tarde Wohlfart et. al., en 1955 así como Kugelberg et. al., en 1956, identificaron una forma menos severa que la de Werdnig- Hoffman que se iniciaba entre los 12 y 17 años (6,7). La gran mayoría de los estudios de incidencia se ha realizado en poblaciones europeas. Pearn en 1978, expone en su trabajo una incidencia de 4/100 000 nacidos vivos lo que sugiere una frecuencia de portadores de 1/80 (8). En 1992 Alemania mostró una incidencia de 10/100 000 nacidos vivos con un valor de 1/50 portadores (9). Un estudio en Islandia en 1999 reportó una incidencia de 13.7/100 000 nacidos vivos (10).

Clasificación de las Atrofia Musculares Espinales (AME) (Tabla 1)

AME tipo I: Conocida como enfermedad de Werdnig-Hoffman, forma más severa, es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1:10 000. Puede comenzar desde la vida intrauterina, al nacimiento o en los primeros meses de la vida y mueren frecuentemente por fallo respiratorio antes de los dos años (3). Estos niños tienen una hipotonía y debilidad severa. Puede ser que no tengan movimientos espontáneos excepto en manos y pies. Una característica muy común es la presencia de temblor fino de los dedos, denominado polyminimyoclonus. Adoptan la posición de "ancas de rana" con abducción de las caderas, flexión de las rodillas y rotación externa de los pies (3). Los músculos intercostales se encuentran débiles lo que implica una respiración diafragmática, dando como resultado una respiración deficiente y deformidad del tórax pectus excavatum, alargado y estrecho en forma de campana. La parálisis del diafragma puede ser una manifestación (12). Son comunes las fasciculaciones de la lengua. Los recién nacidos afectados se cansan rápidamente durante la lactancia y la pérdida de peso se hace evidente. Las funciones cerebrales son normales incluyendo la capacidad intelectual (13).

AMEi tipo II: Es una forma intermedia, con aparición entre los seis y 18 meses de vida. Los niños con este tipo de atrofia llegan a sentarse e incluso se pueden poner de pie, siempre con ayuda, pero no deambulan por sus propios medios. Su evolución puede ser desfavorable durante la infancia o la adolescencia (3). La toma de los reflejos tendinosos puede ser variable. Los polyminimyoclonus pueden ser prominentes en estos niños, el origen fisiopatológico de estos movimientos es desconocido, aunque la fasciculaciones de los músculos intrínsecos de las manos puede ser un factor contribuyente. La edad de la muerte es bastante variable desde los 7 meses hasta los 7 años. Muchos pacientes sobreviven hasta la tercera o cuarta década, el mayor de los pacientes en un estudio prospectivo vivió hasta los 72 años de edad (14).

AMEi tipo III: Conocida por enfermedad de Kugelberg-Welander, es la menos severa de todas, aparece después de los 18 meses e incluso puede comenzar en la adolescencia o en etapas tempranas de la vida adulta. Los pacientes pueden sentarse y deambular por sus propios medios con un tipo de marcha anadeante y, llegan casi todos a la edad adulta (15). Puede ser confundida con una distrofia muscular circunscrita a un miembro. En estos pacientes podemos encontrar un elevado nivel de creatin- quinasa en el suero. Se diferencia del Werdnig -Hoffmann por la aparición tardía y la supervivencia (16). Además se distingue de la Esclerosis Lateral Amiotrófica por el curso benigno y la ausencia de implicación del tracto córtico espinal. Estos pacientes, además, tienen lordosis lumbar y un abdomen protuberante. Pueden ser demasiado delgados, como una vara. Los reflejos tendinosos profundos pueden o no aparecer, pero nunca tienen hiperactividad patológica (17). Prior y Russman en el año 2003 plantearon un cuarto tipo de AMEi que se expresa ya en edades adultas, alrededor de los 30 años, lo que constituye un ejemplo de heterogeneidad alélica (18). Los daños son similares a los descritos para el tipo III, implicando la afectación de motoneuronas, fasciculaciones, depresión de reflejos tendinosos y sensación normal (19-21). Este sistema de clasificación basado en la edad de aparición y niveles de los síntomas es muy usado en el diagnóstico y manejo de la enfermedad. La AMEi en general tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

Las tres primeras formas se encuentran en el brazo largo del cromosoma 5 (5q 11.2-13.3) (22). Esta región es compleja con secuencias repetitivas, pseudogenes, retroposones, deleciones e inversiones duplicadas.

Estudios complementarios

Otros estudios que ayudan en el diagnóstico de esta enfermedad son los enzimáticos mediante la determinación de la enzima Fosfocreatin-quinasa (CPK) en sangre. A pesar de no ser un indicador muy característico se ha observado que individuos con AME tipo I presentan niveles normales de esta enzima en sangre, no así los que presentan tipo II y III (23). En la biopsia de músculo se ha observado degeneración de fibras musculares. Esto es típico de la AME tipo I y II, así como la variación en el tamaño de las fibras. En estados tempranos de la enfermedad se pueden encontrar fibras pequeñas en el tipo I y II lo que hace el diagnóstico histológico bastante difícil (3,24,25,25,26). La electromiografía nos ha permitido interpretar los mecanismos de daño a nivel celular. Se han observado denervación, disminución de la amplitud del potencial de acción motora y actividad regular de la unidad motora, esta última característica muy particular de esta enfermedad principalmente para AME tipo I y en ocasiones para la tipo II y III. Un reducido patrón de interferencia se ha observado bajo esfuerzo máximo así como ondas polifásicas, onda "sharp" positiva y fibrilaciones (27,28).

Bases moleculares

Mapeo del locus: En 1990 fueron cartografiados en el cromosoma (5q 11.2 – 13.3) las formas I, II y III mediante el empleo del análisis de ligamiento. Esta región del cromosoma 5q tiene una compleja organización genómica que contiene numerosas secuencias repetitivas, entre ellas marcadores y genes (29-32).

Características y funciones de los genes involucrados: Cuatro genes han sido identificados en 5q 11.2-13.3. Ellos son el gen de la supervivencia neuronal (SMN, del inglés Survival Motor Neuron gene), el gen de la proteína inhibitoria de la muerte neuronal programada (NAIP, del inglés gene for Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein), el gen p44, subunidad del factor de transcripción basal BTFp44t y BTFp44c y una proteína nueva cuya función no se conoce todavía, la H4F5 (33-35).

Gen SMN: El gen SMN fue identificado en 1995. Se encuentra en doble dosis, el SMN1 en el telómero que contiene 9 exones y el gen SMN2 en el centrómero que es la copia. Los individuos sanos tienen una copia telomérica (SMNt) del gen SMN y una copia centromérica (SMNc). Otro término para identificar al SMNt es SMN1 y para SMNc tenemos al SMN2. Ambos, SMNt y SMNc contienen nueve exones y difieren sólo en ocho nucleótidos, cinco son intrónicos y tres exónicos, localizados dentro de los exones 6, 7 y 8 (36). SMN1 y SMN2 pueden ser distinguidos por enzimas de restricción o análisis de polimorfismo conformacional en simple cadena (37-40). El gen SMN1 se diferencia del SMN2 en cinco nucleótidos, uno en el intrón 6, otro en el exón 7, dos en el intrón 7 y uno en el exón 8. La principal diferencia es el cambio de bases que existe en la posición +6 del exón 7 donde hay una transición de Citosina por Timina (41-43).

El proceso de splicing o procesamiento del ARN mensajero para dar lugar a la proteína Smn es algo complejo donde intervienen numerosos elementos entre los que podemos encontrar los elementos estimuladores del splicing del exón (ESE), proteínas ricas en Arginina y Serina denominadas proteínas SR, pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (44). Los ESE sirven como sitio de unión para la regulación de los factores activadores en trans, las proteínas SR. Estas proteínas facilitan el splicing a través de una serie de interacciones proteína- proteína, y proteína- ARN y garantizan la unión de las pequeñas ribonucleoproteínas U2AF. Los ESE se han localizado en exones delimitados por regiones ricas en polipirimidinas (45-47).

El hecho de que ocurra un cambio de bases hace que toda la maquinaria explicada anteriormente se desacople y se excluya el exón del proceso de splicing, de manera que el transcripto obtenido no está completo es decir, carecerá de este exón y por lo tanto se producirá la formación de una proteína truncada e inestable [38].

El exón 7 del gen SMN1 no se detecta en el 96% de los pacientes. Esto puede ser porque el gen SMN1 presenta deleción ó

por la conversión de la secuencia del gen SMN1 al gen SMN2 (48).

El gen SMN codifica a la proteína SMN de 294 amino ácidos que se localiza en unos compartimentos subcelulares llamados "gems" junto a los cuerpos coloides los cuales contienen componentes de la maquinaria del proceso de maduración del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (49,50). Otros autores han planteado que dicha proteína tiene un importante papel en la maduración de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (51).

Un pequeño número de pacientes con AMEi que presentan deleciones en heterocigosis poseen mutaciones en el exón 6 del gen SMN1. Estas mutaciones disminuyen las asociaciones de la proteína, propiedad relacionada con la severidad de la enfermedad (52,53).

Aunque las dos copias del gen SMN, codifican diferentes isoformas de la proteína SMN, la que proviene del SMN2 difiere en el extremo carboxilo terminal de la que codifica el gen SMN1. Los exones 6 y 7 del gen SMN contienen un dominio funcional que permite la oligomerización de la proteína SMN (54).

Los individuos enfermos que presentan deleción del gen SMN1 no sintetizarán la proteína que codifica ese exón sino solo la que proviene del gen SMN2. Los niveles de proteínas SMN están significativamente reducidos en tejidos de pacientes con AME tipo I y moderadamente reducidos en pacientes con AME tipo II y III. Se ha observado que esta proteína juega un papel importante en el splicing del pre-ARNm (55-57).

Gen NAIP: Este gen está formado por 16 exones. Presenta residuos de Metionina que están localizados en el exón 5, a una distancia de 30 pb del codón de parada y codifica a una proteína de 140 kDa (58-61). En 1996 se descubrió que la proteína codificada por el gen NAIP, y otros miembros de la familia de proteínas inhibitoras de la apoptosis tenían funciones anti-apoptóticas in células mamíferas. Esta proteína se expresa en neuronas motoras y no en neuronas sensoriales, actuando como un regulador negativo de la apoptosis de estas (62). El gen NAIP se ha encontrado delecionado en dos tercios de los cromosomas de los pacientes con AMEi tipo I y hasta en un 20% de aquellos con tipo II y III. Se considera un modificador de la enfermedad (63,64).

Gen p44: Es una subunidad del factor de transcripción basal TFIIH. Este gen se encuentra delecionado en el 73% de los pacientes con AME tipo I. La ocurrencia de deleciones en pacientes y sujetos controles de este gen, no juega un papel importante en la patología de la enfermedad. Además, la proteína que codifica este gen no tiene afectada su estructura a pesar de estar delecionado el gen P44 de la región telomérica (65).

La región AME contiene duplicaciones e inversiones de 500kb en la mayoría de individuos normales. Esta unidad de repetición puede variar de 0-4 copias por cromosoma lo que le confiere gran inestabilidad al gen. La alta tasa de nuevas mutaciones encontradas en el 2% de pacientes con AME se debe a un desigual crossing-over de las unidades repetidas durante la meiosis.

La conversión del gen SMN1 en el gen SMN2 es otro mecanismo de la ausencia de SMN1 y ha sido descrito como un evento nuevo en pacientes con AME. Esto produce un incremento en el número de copias del gen SMN2 lo cual ha sido determinado por análisis cuantitativo y electroforesis en campo pulsante (66-68).

Los estudios de biología molecular han sido muy útiles para el estudio de esta enfermedad al no existir métodos terapéuticos de manera que es muy importante su prevención secundaria. La caracterización molecular de las nuevas familias y la realización de los diagnósticos prenatales garantiza el nacimiento de niños sanos.

Se comienza detectando la pérdida parcial o total de los exones 7 y 8 en el gen SMN conocido por método directo, que no detecta otras mutaciones intragénicas. Alrededor del 95% de los individuos con AMEi son homocigóticos para SMN1 y alrededor del 5% son heterocigóticos. Así la presencia de los alelos en individuos sintomáticos es diagnosticada como AMEi (69-71).

El estudio para la detección de portadores se basa en la determinación del número de copias del gen SMN1, lo que posibilita la detección de portadores sin necesidad de un estudio de la familia. Sin embargo, los resultados obtenidos a través de este método son difíciles de interpretar porque el 2% de los pacientes con AMEi presentan eventos mutacionales

de novo y algunos portadores tienen dos copias del gen SMN1 en un cromosoma (72).

El estudio de portadores por haplotipo, aunque es un método más largo y caro por la cantidad de reactivos que se necesitan, es más seguro ya que podemos determinar el cromosoma afectado en una familia y por análisis de su segregación ver cuáles son los miembros afectados.

El diagnóstico prenatal, a pesar de ser complejo desde el punto de vista manipulativo y bioético, tiene gran importancia porque se evita la interrupción innecesaria de embarazos reduciendo el número de mujeres expuestas al aborto.

En estos casos es necesario e importante tener el consentimiento informado por escrito de las personas que solicitan el servicio y es decisión de ellos una vez conocido el resultado de la prueba la decisión a tomar en el caso de que se obtenga que el feto esté enfermo.

El gen SMN1, al tener una elevada frecuencia de delección en homocigosis y estar directamente involucrado en la enfermedad, ha permitido confirmar el diagnóstico clínico a través del método directo, garantizando así un resultado certero y rápido lo que garantiza que se pueda brindar asesoramiento genético a familias portadoras, mejorando su calidad de vida. No obstante, realizar este estudio por el método indirecto (análisis de ligamiento), sirve como control de la calidad del diagnóstico.

Conclusiones

El descubrimiento del gen SMN en 1995, revolucionó el diagnóstico molecular de la Atrofia Muscular Espinal. Esto ha permitido realizar la caracterización molecular de pacientes enfermos así como estudio de portadores y diagnósticos prenatales, lo que ha contribuido a mejorar la calidad de vida de las familias en riesgo.

En la actualidad, se trabaja en busca de una terapia certera para combatir este defecto. Se han realizado numerosas investigaciones en busca de la sustitución del gen afectado o la conversión de un gen por otro que ayude al menos, a prolongar la salud y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

REFERENCIAS

1. Devriendt K., Lammens M., Schollen E., Van Hole C., Dom R., Devlieger H., Cassiman J.J., Fryns J.P., Matthijs G. Clinical and molecular genetic features of congenital spinal muscular atrophy. *Ann.Neurol.* 1996; 40(5):731-738
2. Biros I.,Forrest S. Spinal muscular atrophy: untangling the knot? *J.Med.Genet.* 1999; 36(1):1-8
3. Iannaccone S.T. Spinal muscular atrophy. *Semin.Neurol.* 1998; 18(1):19-26
4. Werdnig G. Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis. 1891. *Arch.Neurol.* 1971; 25(3):276-278
5. Hoffmann J. Ueber chronische spinale muskeltrophie im Kindesalter auf familiärer basis. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1891; 3:427-470
6. WOHLFART G., FEX J., ELIASSON S. Hereditary proximal spinal muscular atrophy, a clinical entity simulating progressive muscular dystrophy. *Acta Psychiatr.Neurol.Scand.* 1955; 30(1-2):395-406
7. KUGELBERG E.,WELANDER L. Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *AMA.Arch.Neurol.Psychiatry* 1956; 75(5):500-509
8. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J.Med.Genet.*

1978; 15(6):409-413

9. Thieme A., Mitulla B., Schulze F., Spiegler A.W. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Hum.Genet.* 1993; 91(3):295-297

10. Ludvigsson P., Olafsson E., Hauser W.A. Spinal muscular atrophy. Incidence in Iceland. *Neuroepidemiology* 1999; 18(5):265-269

11. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 26-4-1980; 1(8174):919-922

12. Panigrahi I., Kesari A., Phadke S.R., Mittal B. Clinical and molecular diagnosis of spinal muscular atrophy. *Neurol.India* 2002; 50(2):117-122

13. Panigrahi I., Kesari A., Phadke S.R., Mittal B. Clinical and molecular diagnosis of spinal muscular atrophy. *Neurol.India* 2002; 50(2):117-122

14. Russman B.S., Iannaccone S.T., Samaha F.J. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch.Neurol.* 2003; 60(11):1601-1603

15. Burghes A.H. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am.J.Hum.Genet.* 1997; 61(1):9-15

16. Rudnik-Schoneborn S., Forkert R., Hahnen E., Wirth B., Zerres K. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 1996; 27(1):8-15

17. Kroksmark A.K., Beckung E., Tulinius M. Muscle strength and motor function in children and adolescents with spinal muscular atrophy II and III. *Eur.J.Paediatr.Neurol.* 2001; 5(5):191-198

18. Prior T.W., Russman B. *The Spinal Muscular Atrophies.* 2003;

19. Brahe C., Clermont O., Zappata S., Tiziano F., Melki J., Neri G. Frameshift mutation in the survival motor neuron gene in a severe case of SMA type I. *Hum.Mol.Genet.* 1996; 5(12):1971-1976

20. Clermont O., Burlet P., Lefebvre S., Burglen L., Munnich A., Melki J. SMN gene deletions in adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 23-12-1995; 346(8991-8992):1712-1713

21. Clermont O., Burlet P., Lefebvre S., Burglen L., Munnich A., Melki J. SMN gene deletions in adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 23-12-1995; 346(8991-8992):1712-1713

22. Biros I., Forrest S. Spinal muscular atrophy: untangling the knot? *J.Med.Genet.* 1999; 36(1):1-8

23. Stewart H., Wallace A., McGaughran J., Mountford R., Kingston H. Molecular diagnosis of spinal muscular atrophy. *Arch.Dis.Child* 1998; 78(6):531-535

24. Andreassi C., Patrizi A.L., Monani U.R., Burghes A.H., Brahe C., Eboli M.L. Expression of the survival of motor neuron (SMN) gene in primary neurons and increase in SMN levels by activation of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor. *Neurogenetics.* 2002; 4(1):29-36

25. Gergont A., Kacinski M., Steczkowska-Klucznik M. [Diagnostic progress in spinal muscular atrophy]. *Przegl.Lek.* 2001; 58(11):989-991

26. Andreassi C., Patrizi A.L., Monani U.R., Burghes A.H., Brahe C., Eboli M.L. Expression of the survival of motor neuron (SMN) gene in primary neurons and increase in SMN levels by activation of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor. *Neurogenetics.* 2002; 4(1):29-36

27. Hausmanowa-Petrusewicz I. Phenotype and genotype correlation in childhood spinal muscular atrophy. *Neurol.Neurochir.Pol.* 2001; 35 Suppl 3:29-35

28. Rowinska-Marcinska K., Karwanska A. [Double discharges of motor unit -- importance in electromyographic diagnosis]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1994; 28(5):665-672
29. Acevedo-Lopez A.M., Zaldivar-Vaillant T., Hernandez-Chico C., Moreno F., Rosich-Capablanca G., Guerra-Badia R. [Werdnig-Hoffmann disease. The first prenatal diagnosis in Cuba]. *Rev. Neurol.* 16-12-1999; 29(12):1172-1175
30. Melki J., Sheth P., Abdelhak S., Burlet P., Bachelot M.F., Lathrop M.G., Frezal J., Munnich A. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The French Spinal Muscular Atrophy Investigators. *Lancet* 4-8-1990; 336(8710):271-273
31. Ogino S., Wilson R.B. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Hum. Genet.* 2002; 111(6):477-500
32. Velasco E., Valero C., Valero A., Moreno F., Hernandez-Chico C. Molecular analysis of the SMN and NAIP genes in Spanish spinal muscular atrophy (SMA) families and correlation between number of copies of cBCD541 and SMA phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5(2):257-263
33. Burglen L., Seroz T., Miniou P., Lefebvre S., Burlet P., Munnich A., Pequignot E.V., Egly J.M., Melki J. The gene encoding p44, a subunit of the transcription factor TFIIH, is involved in large-scale deletions associated with Werdnig-Hoffmann disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60(1):72-79
34. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S., Clermont O., Burlet P., Viollet L., Benichou B., Cruaud C., Millasseau P., Zeviani M., . Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 13-1-1995; 80(1):155-165
35. Ma H., Wang Y., Mi Z., Wu Y., Zhao P., Zhao S., Jiang M., Li Y. [Study of NAIP gene in spinal muscular atrophy]. *Zhonghua Yi. Xue. Yi. Chuan Xue. Za Zhi.* 1999; 16(2):97-98
36. Biros I., Forrest S. Spinal muscular atrophy: untangling the knot? *J. Med. Genet.* 1999; 36(1):1-8
37. DiDonato C.J., Ingraham S.E., Mendell J.R., Prior T.W., Lenard S., Moxley R.T., III, Florence J., Burghes A.H. Deletion and conversion in spinal muscular atrophy patients: is there a relationship to severity? *Ann. Neurol.* 1997; 41(2):230-237
38. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S., Clermont O., Burlet P., Viollet L., Benichou B., Cruaud C., Millasseau P., Zeviani M., . Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 13-1-1995; 80(1):155-165
39. Rodrigues N.R., Owen N., Talbot K., Patel S., Muntoni F., Ignatius J., Dubowitz V., Davies K.E. Gene deletions in spinal muscular atrophy. *J. Med. Genet.* 1996; 33(2):93-96
40. van der S.G., Grootsholten P.M., Cobben J.M., Zappata S., Scheffer H., den Dunnen J.T., van Ommen G.J., Brahe C., Buys C.H. Apparent gene conversions involving the SMN gene in the region of the spinal muscular atrophy locus on chromosome 5. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59(4):834-838
41. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 25-5-1999; 96(11):6307-6311
42. Ma S., Yuan L., Liu T., Yang T., Zhou W., Wu H. [Survival motor neuron gene and neuronal apoptosis inhibitory protein gene deletion in patients with spinal muscular atrophy]. *Zhongguo Yi. Xue. Ke. Xue. Yuan Xue. Bao.* 2000; 22(6):551-554
43. Monani U.R., McPherson J.D., Burghes A.H. Promoter analysis of the human centromeric and telomeric survival motor neuron genes (SMNC and SMNT). *Biochim. Biophys. Acta* 9-6-1999; 1445(3):330-336
44. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 25-5-1999; 96(11):6307-6311
45. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 25-5-1999; 96(11):6307-6311

46. Ma S., Yuan L., Liu T., Yang T., Zhou W., Wu H. [Survival motor neuron gene and neuronal apoptosis inhibitory protein gene deletion in patients with spinal muscular atrophy]. *Zhongguo Yi.Xue.Ke.Xue.Yuan Xue.Bao.* 2000; 22(6):551-554
47. Monani U.R., McPherson J.D., Burghes A.H. Promoter analysis of the human centromeric and telomeric survival motor neuron genes (SMNC and SMNT). *Biochim.Biophys.Acta* 9-6-1999; 1445(3):330-336
48. Acevedo-Lopez A.M., Zaldivar-Vaillant T., Hernandez-Chico C., Moreno F., Rosich-Capablanca G., Guerra-Badia R. [Werdnig-Hoffmann disease. The first prenatal diagnosis in Cuba]. *Rev.Neurol.* 16-12-1999; 29(12):1172-1175
49. Devriendt K., Lammens M., Schollen E., Van Hole C., Dom R., Devlieger H., Cassiman J.J., Fryns J.P., Matthijs G. Clinical and molecular genetic features of congenital spinal muscular atrophy. *Ann.Neurol.* 1996; 40(5):731-738
50. Fischer U., Liu Q., Dreyfuss G. The SMN-SIP1 complex has an essential role in spliceosomal snRNP biogenesis. *Cell* 19-9-1997; 90(6):1023-1029
51. Fischer U., Liu Q., Dreyfuss G. The SMN-SIP1 complex has an essential role in spliceosomal snRNP biogenesis. *Cell* 19-9-1997; 90(6):1023-1029
52. Lefebvre S., Burglen L., Frezal J., Munnich A., Melki J. The role of the SMN gene in proximal spinal muscular atrophy. *Hum.Mol.Genet.* 1998; 7(10):1531-1536
53. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 25-5-1999; 96(11):6307-6311
54. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 25-5-1999; 96(11):6307-6311
55. Fischer U., Liu Q., Dreyfuss G. The SMN-SIP1 complex has an essential role in spliceosomal snRNP biogenesis. *Cell* 19-9-1997; 90(6):1023-1029
56. Liu Q., Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J.* 15-7-1996; 15(14):3555-3565
57. Pellizzoni L., Charroux B., Dreyfuss G. SMN mutants of spinal muscular atrophy patients are defective in binding to snRNP proteins. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 28-9-1999; 96(20):11167-11172
58. Akutsu T., Nishio H., Sumino K., Takeshima Y., Tsuneishi S., Wada H., Takada S., Matsuo M., Nakamura H. Molecular genetics of spinal muscular atrophy: contribution of the NAIP gene to clinical severity. *Kobe J.Med.Sci.* 2002; 48(1-2):25-31
59. al Jumah M., Majumdar R., al Rajeh S., Awada A., Chaves-Carbello E., Salih M., Al Shahwan S., Al Subiey K., Al Uthaim S. Molecular analysis of the spinal muscular atrophy and neuronal apoptosis inhibitory protein genes in Saudi patients with spinal muscular atrophy. *Saudi.Med.J.* 2003; 24(10):1052-1054
60. Ma H., Wang Y., Mi Z., Wu Y., Zhao P., Zhao S., Jiang M., Li Y. [Study of NAIP gene in spinal muscular atrophy]. *Zhonghua Yi.Xue.Yi.Chuan Xue.Za Zhi.* 1999; 16(2):97-98
61. Tsai C.H., Jong Y.J., Hu C.J., Chen C.M., Shih M.C., Chang C.P., Chang J.G. Molecular analysis of SMN, NAIP and P44 genes of SMA patients and their families. *J.Neurol.Sci.* 15-9-2001; 190(1-2):35-40
62. Liston P., Roy N., Tamai K., Lefebvre C., Baird S., Cherton-Horvat G., Farahani R., McLean M., Ikeda J.E., MacKenzie A., Korneluk R.G. Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. *Nature* 25-1-1996; 379(6563):349-353
63. Matsumoto K., Nakayama T., Sakai H., Tanemura K., Osuga H., Sato E., Ikeda J.E. Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) may enhance the survival of granulosa cells thus indirectly affecting oocyte survival. *Mol.Reprod.Dev.* 1999; 54(2):103-111

64. Bach N.D., Sadewa A.H., Takeshima Y., Sutomo R., Khanh T.V., Dao N.T., Hoan N.T., Dung V.C., Hong D.D., Harada Y., Nishio H., Matsuo M. Deletion of the SMN1 and NAIP Genes in Vietnamese Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Kobe J.Med.Sci.* 2003; 49(3):55-58
65. Tsai C.H., Jong Y.J., Hu C.J., Chen C.M., Shih M.C., Chang C.P., Chang J.G. Molecular analysis of SMN, NAIP and P44 genes of SMA patients and their families. *J.Neurol.Sci.* 15-9-2001; 190(1-2):35-40
66. Jablonka S., Sendtner M. Molecular and cellular basis of spinal muscular atrophy. *Amyotroph.Lateral.Scler.Other Motor Neuron Disord.* 2003; 4(3):144-149
67. Wirth B., Herz M., Wetter A., Moskau S., Hahnen E., Rudnik-Schoneborn S., Wienker T., Zerres K. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am.J.Hum.Genet.* 1999; 64(5):1340-1356
68. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum.Mutat.* 2000; 15(3):228-237
69. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S., Clermont O., Bulet P., Violette L., Benichou B., Cruaud C., Millasseau P., Zeviani M., . Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 13-1-1995; 80(1):155-165
70. Parsons D.W., McAndrew P.E., Iannaccone S.T., Mendell J.R., Burghes A.H., Prior T.W. Intragenic telSMN mutations: frequency, distribution, evidence of a founder effect, and modification of the spinal muscular atrophy phenotype by cenSMN copy number. *Am.J.Hum.Genet.* 1998; 63(6):1712-1723
71. Talbot K., Ponting C.P., Theodosiou A.M., Rodrigues N.R., Surtees R., Mountford R., Davies K.E. Missense mutation clustering in the survival motor neuron gene: a role for a conserved tyrosine and glycine rich region of the protein in RNA metabolism? *Hum.Mol.Genet.* 1997; 6(3):497-500
72. McAndrew P.E., Parsons D.W., Simard L.R., Rochette C., Ray P.N., Mendell J.R., Prior T.W., Burghes A.H. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *Am.J.Hum.Genet.* 1997; 60(6):1411-1422

Tabla 1. Clasificación de las Atrofias Musculares Espinales

Atrofias Musculares Espinales proximales (80- 90%).

Atrofia Muscular Espinal autosómica recesiva.

Atrofia Muscular Espinal infantil.

Atrofia Muscular Espinal del adulto.

Atrofia Muscular Espinal autosómica dominante (forma juvenil y adulta).

Atrofias Musculares Espinales variantes de la infancia.

Atrofia Muscular Espinal diafragmática (insuficiencia respiratoria).

Atrofia Muscular Espinal con hipoplasia cerebelar

Atrofia Muscular Espinal con Artrogriposis y fracturas óseas.

Atrofias Musculares Espinales no proximales.

Atrofia Muscular Espinal distal.

Atrofia Muscular Espinal con parálisis de las cuerdas vocales.

Atrofia Muscular Espinal tipo Hiramaya o distal juvenil (esporádica).

Atrofia Muscular Espinal escapulooperoneal.

Atrofia Muscular Espinal cervical

Parálisis bulbar.

Adulto con ataques de parálisis bulbar.

Parálisis bulbar progresiva de la infancia tipo Fazio – Londe.

Parálisis bulbar con sordera.

Atrofia muscular espinobulbar tipo Kennedy.

Esta página está hospedada en www.medicosecuador.com



MEDICOS ECUADOR

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? [Búsquela en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)

Buscar