

Diagnóstico diferencial de enfermedades de la motoneurona: caso clínico de atrofia bulbo espinal ligada al X

Differential diagnosis of motor neuron disease: a clinical case of X-linked spinal bulb atrophy

Steven Vargas-Cañas,* Elizabeth León-Manríquez,[‡]
David Gilberto Zúñiga-García[‡]

* Clínica de Nervio y Músculo,
Departamento de Neurología.
[‡] Curso de Alta Especialidad
en Nervio y Músculo.

Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía Manuel Velasco
Suárez, México, D.F., México.

Dirección para correspondencia:
Edwin Steven Vargas Cañas
Clínica de Nervio y Músculo,
Departamento de Neurología,
Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez, México,
D.F., México
Insurgentes Sur No. 3877
Colonia La Fama, 14269, Tlalpan,
México D.F.
Tel +52 (55) 56063822 ext. 5018
E-mail: Stevenvc@hotmail.com

Recibido:
7 de julio de 2015.
Aceptado:
14 de septiembre de 2015.

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rtd>

Palabras clave: Atrofia
muscular bulbo espinal
ligada al X, enfermedades
de la motoneurona,
diagnóstico diferencial,
atrofia muscular espinal,
esclerosis lateral amiotrófica.

Key words: X-linked
bulbosplinal muscular atrophy,
motor neuron diseases,
differential diagnosis,
spinal muscular atrophy,
amyotrophic lateral sclerosis.

Resumen

La atrofia muscular bulbo espinal es una rara entidad nosológica con patrón de herencia ligada al X, siendo el gen que codifica para el receptor de andrógeno el único descrito que produce el fenotipo en cuestión. Se caracteriza por una degeneración lenta y progresiva de las neuronas de los núcleos motores de nervios craneales bulbares así como de médula espinal, lo que le confiere las manifestaciones propias de neurona motora inferior. Los primeros síntomas están relacionados con hipersensibilidad a los andrógenos, siendo la ginecomastia el signo clínico más relevante. En este trabajo se presenta un caso clínico de atrofia bulbo espinal en el que se aportan características de su aparición clínica y observaciones neurológicas. El objetivo de este artículo es ejemplificar un protocolo diagnóstico de pacientes con enfermedades de la motoneurona, en el que lo más importante es reconocer el diagnóstico sindromático y topográfico, a partir del cual se establecen los diagnósticos diferenciales a estudiar, partiendo de las entidades más frecuentes que expliquen razonablemente los síntomas del paciente.

Abstract

The bulbospinal muscular atrophy is a rare disease entity with X-linked inheritance pattern, being the gene coding for the androgen receptor the only one described that produces the phenotype in question. It is characterized by a slow, progressive degeneration of neurons in the bulbar motor nuclei of cranial nerves and spinal cord, which gives the manifestations of lower motor neuron. The first symptoms are associated with hypersensitivity to androgens, gynecomastia being the most important clinical sign. In this paper we present a case of spinal atrophy bulb in which characteristics of clinical appearance and neurological observations are reported. The aim of this article is to exemplify a diagnostic protocol for patients with motor neuron disease, in which the most important is to recognize the syndromic and topographic diagnosis from which the differential diagnoses to study are established, based on the most frequent entities that reasonably explain the patient's symptoms.

Introducción

Las enfermedades de motoneuronas (EMN) se refieren a un amplio y heterogéneo grupo de entidades clínicas que se caracterizan por degeneración progresiva de la motoneurona superior y/o inferior, de evolución variable y que comparten entre sí diferentes grados de paresia que pueden involucrar músculos de inervación bulbar, extremidades y musculatura respiratoria, en la mayoría de los casos con desenlace fatal.¹ De manera frecuente, aunque imprecisa, el término EMN se ha utilizado como sinónimo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), considerado como el fenotipo clínico de EMN más común; sin embargo, la correcta disección semiológica permite establecer tres grandes grupos de las EMN de acuerdo con la manifestación clínica dominante (*Cuadro I*).

La sospecha diagnóstica de todas las EMN se establece a partir de tres grandes ejes que deben considerarse para analizar a cada paciente:

1. Hallazgos clínicos, electrofisiológicos y/o histopatológicos de lesión de la motoneurona superior y/o inferior que en el caso de la ELA no necesariamente deben coexistir al momento de la valoración del paciente.
2. Progresión de los síntomas en términos de diseminación temporal y espacial, esto hace referencia a que los síntomas empeoran a medida que transcurre el tiempo, así como el compromiso escalonado de los diferentes segmentos corporales (bulbar, cervical, torácico y lumbar) hasta llegar a la generalización. Mención especial deben recibir en este apartado las formas «monomiélicas» de las ENM, en las que los síntomas se encuentran confinados en una sola extremidad sin evidencia clínica, aunque probablemente sí electrofisiológica y/o histopatológica.
3. Ausencia de otra condición clínica que explique la sintomatología. Este punto es importante para descartar cualquier otra afección.

Debido a la alta variabilidad de la expresión clínica de las EMN, a propósito de un caso, se presenta un ejercicio clínico de abordaje diagnóstico de este grupo de enfermedades.

Caso clínico

Se trató de paciente masculino, 43 años de edad, sin antecedentes personales ni patológicos relacionados con su padecimiento actual, con historia de cuatro años de evolución, refirió debilidad para las actividades de la vida diaria tales como dificultad para caminar rápidamente, subir pendientes, disminución progresiva del perímetro de la marcha y tiempo de bipedestación sin apoyo, subir escaleras, levantarse del suelo, incorporarse de la taza del baño o de una silla, cuanto más pequeña la silla mayor la dificultad referida. De forma simultánea, mostró síntomas en extremidades superiores tales como levantar cosas pesadas por arriba de la altura de los hombros, sujetar firmemente objetos con las manos, requerir el apoyo de ambas manos para cargar una jarra mediana de agua, abrir botellas, girar la llave, entre otras actividades, todo lo anterior acompañado de pérdida progresiva de masa muscular, fasciculaciones generalizadas y de manera interesante refirió la aparición de disartria, disminución de la potencia y cambios en el tono de la voz tres meses antes de la valoración. La exploración física general no mostró nada que destacar, no obstante en la neurológica la observación corroboró pérdida importante de masa muscular tanto proximal como distal de las cuatro extremidades siendo más evidente en hombros de forma simétrica, fasciculaciones (*Figura 1*) espontáneas generalizadas incluyendo lengua, en la que además se apreció atrofia aunque no muy marcada. La fuerza muscular se graduó en 4/5 para músculos deltoides, bíceps, tríceps, cuádriceps, psoas, psoas-iliaco y 4+/5 para extensores y flexores de muñeca, extensores y flexores de dedos, oponente del pulgar, interóseos, tibiales, peroneo

Cuadro I. Clasificación de las enfermedades de motoneurona.

Neurona motora superior	Neurona motora superior e inferior	Neurona motora inferior
Esclerosis lateral primaria	Esclerosis lateral amiotrófica	Atrofia muscular espinal Atrofia bulbo espinal ligada al X Neuronopatía motora distal Síndrome de neurona motora inferior asociada a anticuerpos

y gastrocnemios, sensibilidad conservada en todas sus modalidades, reflejos de estiramiento muscular abolidos, marcha precautoria, sin abasia ni astasia. No presentó otros datos relevantes en la exploración.

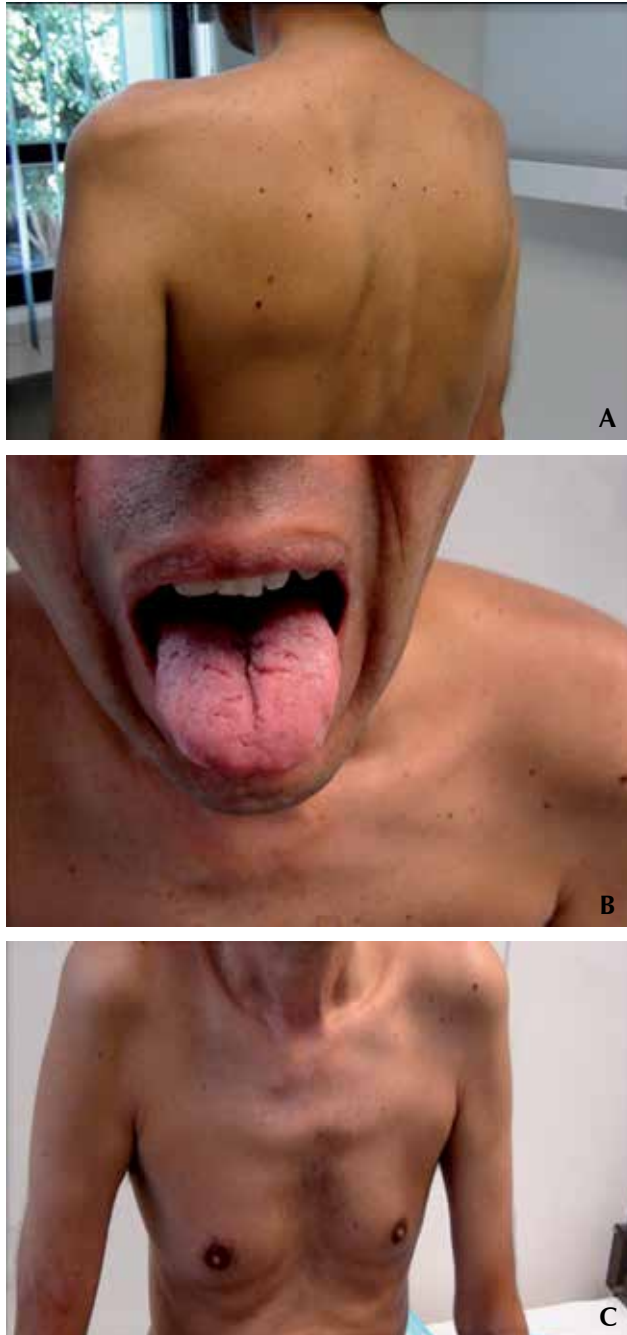


Figura 1. Características físicas del caso clínico. **A)** Se observa la presencia de atrofia proximal de cintura escapular; **B)** atrofia lingual y de músculo maletero; y finalmente, **C)** Se observa la presencia de ginecomastia.

Abordaje diagnóstico y análisis clínico

A continuación se describe el procedimiento para descartar diversos padecimientos que pueden confundir un diagnóstico específico, el cual se llevó a cabo considerando diversas etapas:

- 1. Definir el síndrome neurológico:** existen diferentes formas de abordar el caso para establecer un diagnóstico sindromático, consideramos que la paresia constituyó el síntoma cardinal del paciente, además la presencia de atrofia, fasciculaciones y ausencia de reflejos constituyó evidentemente un síndrome de neurona motora inferior.
- 2. Definir la topografía de la lesión:** la neurona motora inferior está constituida de cuatro componentes, los cuales pueden provocar paresia como denominador común **(a) soma de la neurona motora; b) nervio periférico; c) placa neuromuscular y d) músculo)**. Inicialmente, considerando la distribución proximal en mayor medida que la distal se sugirió un patrón miopático, que se reforzó por la ausencia de síntomas sensitivos, pero la presencia de fasciculaciones no apoya esta topografía, igualmente podría argumentarse con enfermedades de placa neuromuscular, pero el carácter progresivo y no fluctuante, incluso desde el inicio de los síntomas, así como la presencia de fasciculaciones aleja la posibilidad de placa neuromuscular. La topografía en nervio periférico podría explicar las fasciculaciones, pero nuevamente la ausencia de síntomas sensitivos, la paresia más importante proximal que distal y los síntomas bulbares no la apoyan como primera posibilidad diagnóstica, aunque dichas características son mucho más razonables que un origen en placa o músculo. Por lo tanto, la motoneurona fue la mejor posibilidad, ya que explica la dominancia de los síntomas motores y fasciculaciones, la ausencia de síntomas sensitivos, la afección de nervios craneales bulbares y el patrón de atrofia, así como la debilidad proximal en mayor medida que la distal. Es importante hacer notar que la toma temprana, como el caso del paciente, de cintura pélvica y escapular fue un claro indicio de EMN y es una clave clínica en el diferencial con enfermedades de nervio periférico. Estos datos nos sugirieron que el caso estaba asociado a una EMN.
- 3. Diagnósticos etiológicos:** de acuerdo con la topografía de la lesión pueden tenerse tres opciones etiológicas como la ELA con predominio de neurona motora inferior, la atrofia muscular espinal o la atrofia bulbo espinal ligada al X (enfermedad de Kennedy).

Una vez que se estableció la sospecha diagnóstica, es posible recurrir a una amplia gama de instrumentos diagnósticos que pueden solicitarse para argumentar la sospecha diagnóstica. El orden y número de pruebas depende de qué tan familiarizado esté el médico con este grupo de enfermedades; sin embargo tres son los pilares diagnósticos que deben considerarse:

- A. Estudios de neurofisiología. Probablemente es la prueba más útil para confirmar la sospecha diagnóstica, no sólo para confirmar la naturaleza neuronopática de la enfermedad y excluir neuropatías, enfermedades de placa y miopatías, sino que permite obtener comportamientos electrofisiológicos que distinguen si corresponde a una enfermedad de motoneurona inferior pura o bien con claros datos de afección a motoneurona superior que aún no hayan cruzado el horizonte clínico, pero que con el tiempo el comportamiento puro de motoneurona inferior involucre la neurona motora superior y se construya el diagnóstico de ELA. Es importante recalcar que este estudio es «operador dependiente», es decir, la certeza de los resultados depende de que el médico que realiza el procedimiento no sólo conozca la técnica y los hallazgos electrofisiológicos en enfermedad de motoneurona, sino que esté familiarizado con el cuadro clínico y la diversidad de fenotipos de las EMN, incluyendo las variantes clínicas de cada una de ellas, al ser las EMN poco frecuentes en la práctica cotidiana y dependiendo del perfil de orientación del electrofisiólogo es posible que no todo estudio de electrofisiología se interprete adecuadamente, aunque sea técnicamente apropiado.
- B. Estudios de imagen. Sin duda la imagen de resonancia magnética (IRM) tiene un papel relevante en el protocolo diagnóstico, ya que permite excluir otras etiologías que pudieran simular síntomas de motoneurona: clásicamente se describen lesiones estructurales a nivel del canal cervical, este concepto aplica principalmente cuando se estudia el diagnóstico diferencial en ELA, en condiciones en las que signos de motoneurona superior están generalizados, los de motoneurona inferior se encuentran únicamente en extremidades superiores y no existen síntomas bulbares, la explicación es que la motoneurona superior es una unidad estructural continua desde la corteza cerebral hasta el músculo que efectúa el movimiento, por lo que una lesión a cualquier nivel produce signos de lesión de motoneurona superior, en tanto la neurona motora inferior tiene una topografía segmentaria

sin intercomunicación entre cada uno de dichos segmentos, por lo que una lesión estructural únicamente producirá síntomas de motoneurona inferior en el segmento medular afectado, así por ejemplo un canal cervical estrecho por hernias discales producirá síntomas de neurona motora superior en las cuatro extremidades, síntomas de neurona motora inferior en las extremidades superiores y sin síntomas bulbares. Estos datos son de gran relevancia para la interpretación de nuestro caso clínico, ya que un estudio de IRM no sería rentable dado que las fasciculaciones generalizadas (como dato de motoneurona inferior) no se explican por un canal cervical estrecho, ni por ningún tipo de lesión estructural a nivel cervical.

- C. Estudios de histopatología. Estos estudios a la fecha son controversiales para las ENM con lesión de neurona motora superior pura (esclerosis lateral primaria) o ELA, los actuales criterios no requieren el uso de biopsia muscular en enfermedades con predominio de la motoneurona inferior, la biopsia podría ser útil para confirmar la naturaleza pura de la EMN inferior o bien para detectar cambios sugerentes de neurona motora superior tales como fibras diana en la tinción de NADH. En el caso que nos ocupa, podría ser de utilidad en caso de que estudios previos menos invasivos no concluyeran el diagnóstico definitivo o indiquen la necesidad de biopsia muscular.

Con base en lo anterior, para nuestro caso clínico lo conducente es un estudio de neurofisiología de cuatro extremidades con electromiografía. El reporte de neurofisiología mostró un electrodecremento de los potenciales de acción musculares compuestos de nervio mediano, cubital, tibial y peroneo, con velocidades de conducción nerviosa y latencias distales en el límite de la normalidad, en cuanto a los sensitivos sólo se reportó la disminución de amplitud de nervio sural, la persistencia y latencia de ondas F dentro de parámetros normales, mientras que en la electromiografía se documentó un patrón de inestabilidad de membrana (fibrilación, fasciculación y ondas positivas) y patrón de reclutamiento incompleto.

Todos estos hallazgos nos llevaron a corroborar el predominio de la neurona motora en el caso índice. El electrodecremento con franco predominio motor y axonal orientó a ENM más que a neuropatía, la fibra sensitiva al ser más delgada es más vulnerable que la fibra motora de mayor diámetro, por lo que un electrodecremento de predominio motor nos orienta a EMN y excluye neuropatías. Finalmente, la ausencia clínica y

ahora electrofisiológica de lesión de neurona motora superior nos dejó entre las posibilidades diagnósticas las ENM inferiores puras por excelencia como la atrofia muscular espinal de inicio tardío o la atrofia bulbo espinal ligada al X.

Un comportamiento relativamente benigno en su evolución nos hizo pensar primero en atrofia bulbo espinal ligada al X antes que atrofia muscular espinal, por lo que se solicitó estudio molecular, el cual confirmó una expansión de 52 repetidos del triplete CAG en la región del gen del receptor de andrógeno que ha sido descrito en pacientes con enfermedad de Kennedy.

Discusión de caso

La atrofia bulbo espinal ligada al X es una rara entidad nosológica que se caracteriza por una degeneración lenta y progresiva de las neuronas de los núcleos motores de nervios craneales bulbares así como de médula espinal, lo que le confiere las manifestaciones propias de neurona motora inferior.²

Su prevalencia se estima en 1 en 50,000 hombres, ocurre con frecuencia en poblaciones con ascendencia europea y asiática y son muy escasos los reportes en población africana.²

Aunque la mayoría de los pacientes inicia su protocolo de estudio una vez iniciados los síntomas motores, hay suficientes argumentos para sospechar que los primeros síntomas están relacionados con hipersensibilidad en los andrógenos, siendo la ginecomastia el signo clínico más relevante. Es una enfermedad con patrón de herencia ligada al X, siendo el gen que codifica para el receptor de andrógeno el único descrito que produce el fenotipo en cuestión. Todos los individuos normales tienen una expansión de trinucleótidos CAG menor o igual a 34 repetidos, se ha descrito una penetrancia completa de la enfermedad en pacientes con expansión igual o mayor a 38 repeticiones CAG. Se ha descrito un rango de penetrancia reducida cuando la expansión es de 37 trinucleótidos y no hay consenso en la significancia de 35 y 36 trinucleótidos.³ Los síntomas neurológicos inician entre los 30 y 50 años y de forma excepcional en la adolescencia, estos síntomas empiezan habitualmente en miembros pélvicos, con dificultad para actividades físicas como practicar deportes, en la medida en que la enfermedad progresa, los síntomas se manifiestan en actividades de la vida diaria como caminar, subir en pendiente, subir escaleras, caminar en lo plano con peso, aparecen las fasciculaciones y pérdida de masa muscular, sin que ésta sea tan pronunciada como en los sujetos con atrofia muscular espinal (*Figuras 1 A y B*).^{4,5} La debilidad puede progresar hasta la pérdida de

la marcha en un promedio de 20 años en un tercio de los pacientes,⁶ éstos pueden igualmente desarrollar degeneración de las raíces dorsales de la médula espinal afectando el soma de la neurona sensitiva, en proporción mucho menor, por supuesto, que la neurona motora, por lo que algunos pacientes reportan síntomas sensitivos o bien los estudios de electrofisiología indican reducción de los potenciales sensitivos.⁷ Calibrados los síntomas neurológicos, mismos que motivaron la consulta, y establecido el diagnóstico debe realizarse un perfil endocrinológico completo y al igual que otras entidades neurológicas asociadas a expansión de tripletes de poliglutamina, la enfermedad tiene claros síntomas «extraneurológicos» tales como ginecomastia y oligo/azoospermia con reducción de la fertilidad (*Figura 1 C*).⁶

El seguimiento de estos pacientes se basa en proporcionar información amplia y sólida sobre la naturaleza genética de la enfermedad y en establecer las necesidades derivadas de los síntomas neurológicos, la rehabilitación física y de lenguaje así como terapia respiratoria. El abordaje integral ayuda a mantener las condiciones locomotoras óptimas el mayor tiempo posible, mejorando la calidad de vida del paciente y reduciendo posibles complicaciones como neumonías por broncoaspiración. Asimismo, los pacientes deben integrarse a un programa de vacunación para neumococo e influenza de acuerdo con el perfil epidemiológico de su zona de residencia para reducir complicaciones pulmonares que, como en cualquier otro paciente neuromuscular, conduce a un claro aumento de la morbimortalidad.

El presente caso ejemplifica un protocolo diagnóstico en pacientes con ENM. Lo más importante es reconocer un diagnóstico sindromático y topográfico, a partir del cual se establecen los diagnósticos diferenciales a estudiar, partiendo de las entidades más frecuentes que expliquen razonablemente los síntomas del paciente.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wood-Allum C, Shaw PJ. Motor neurone disease: a practical update on diagnosis and management. *Clinical Medicine*. 2010; 10 (3): 252-258.
2. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991; 352: 77-79.

3. Kuhlenbäumer G, Kress W, Ringelstein EB, Stögbauer F. Thirty-seven CAG repeats in the androgen receptor gene in two healthy individuals. *J Neurol*. 2001; 248: 23-26.
4. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*. 2006; 129: 1446-1455.
5. Rhodes LE, Freeman BK, Auh S, Kokkinis AD, La Pean A, Chen C et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain*. 2009; 132: 3242-3251.
6. Nagashima T, Seko K, Hirose K, Mannen T, Yoshimura S, Arima R et al. Familial bulbo-spinal muscular atrophy associated with testicular atrophy and sensory neuropathy (Kennedy-Alter-Sung syndrome). Autopsy case report of two brothers. *J Neurol Sci*. 1988; 87: 141-152.
7. Sobue G, Matsuoka Y, Mukai E, Takayanagi T, Sobue I, Hashizume Y. Spinal and cranial motor nerve roots in amyotrophic lateral sclerosis and X-linked recessive bulbospinal muscular atrophy: morphometric and teased-fiber study. *Acta Neuropathol*. 1981; 55: 227-235.