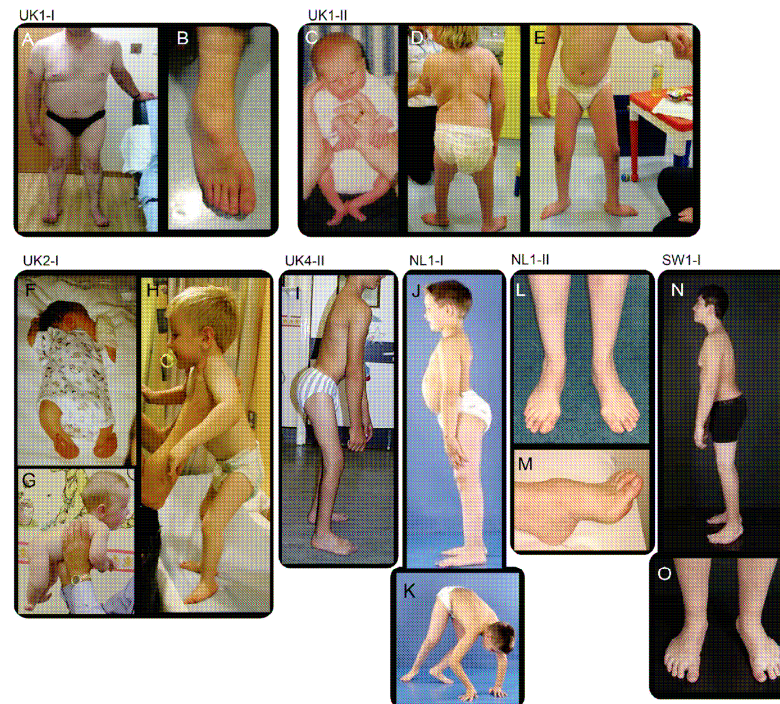




Atrofia muscular espinal no ligada al gen SMN1



Ana Camacho
Sección de Neurología Infantil

Objetivos

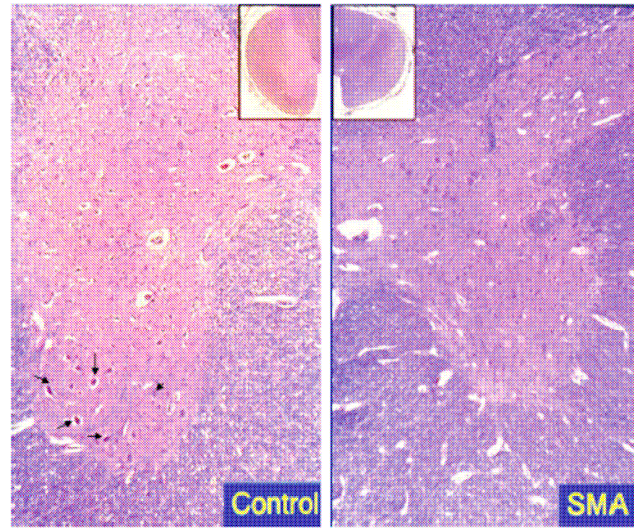
- ¿Qué es la AMS no ligada a SMN1?
- Clasificación
- Tipos principales
- Casos clínicos
- Conclusiones

Atrofia muscular espinal

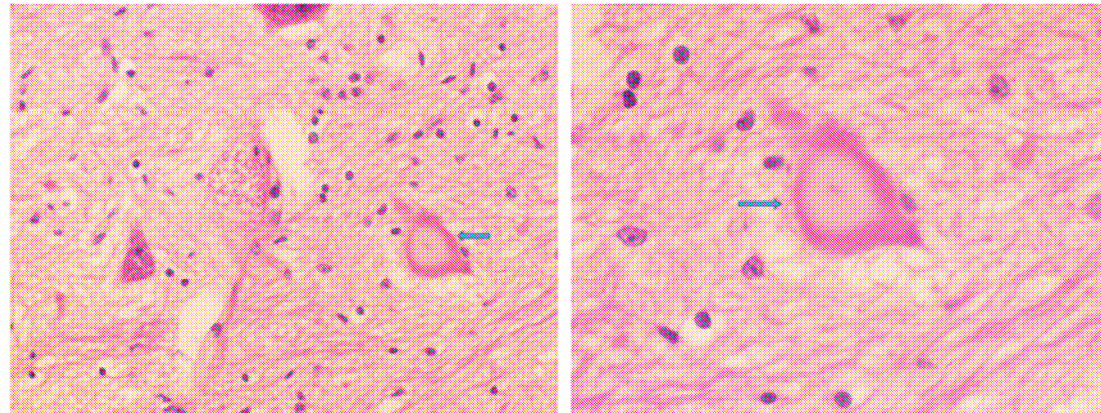
(Hoffmann, 1893; Werdnig, 1891)

- Enfermedad hereditaria
- Degeneración de motoneurona:
 - médula espinal
 - tronco cerebral
- **Deleción en homocigosis SMN1** (5q11.2–q13.3)
- CK puede estar elevada en formas crónicas de AME
- EMG y Bx muscular: patrón neurógeno

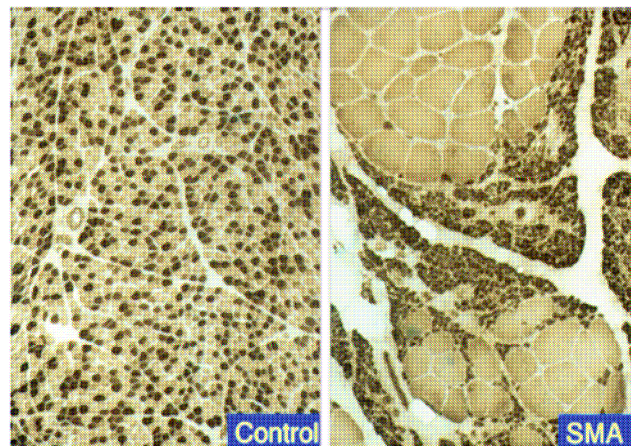
(A)



(B)



(C)



Atrofia muscular espinal

(Hoffmann, 1893; Werdnig, 1891)

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| • Tipo 1, grave (Wernig-Hoffmann) | < 6 meses |
| • Tipo 2, intermedia | < 18 meses |
| • Tipo 3, leve | > 18 meses |
| • Tipo 4, adulto (Kugelberg-Welander) | 2 ^a -3 ^a década |

ALS: Hereditary & Familial

Spinal muscular atrophy (SMA): Types

- Recessive SMA
 - SMA1: SMN 5q
 - Congenital with arthrogryposis
 - Werdnig-Hoffmann
 - Kugelberg-Welander
- Spinal muscular atrophy 2 (SMA2)
 - SMA + Congenital fractures
 - TRIP4: 15q22
 - ASCC1: 10q22
- SMA + Myoclonus Epilepsy: ASAH1: 8q22
- SMA + Pontocerebellar hypoplasia (PCH)
 - PCH1A: VRK1: 14q32
 - PCH1B: EXOSC3: 9p11
 - Other: EXOSC8: 3q13
- Mitochondrial
 - SCO2: 22q13
 - TIK2: 16q22
 - DGUOK: 2p13
- Congenital contractures
- Dominant, Proximal
 - Adult: VAPB: 20q13
 - Adult + Cramps (SMAJ): CHCHD10: 22q11
- Bulbar
 - Congenital + Legs weak: TRPV4: 12q24
 - HMSN-P (Okinawa type): TFG: 3q12
- Respiratory & Proximal arms: MAPT: 17q21
- Scapuloperoneal syndromes
- SMAED
 - 1: Leg predominant; DYNC1H1: 14q32
 - 2: Early-onset; Contractures; BICD2: 9q22
- X-linked SMA (Recessive)
 - Bulbospinal (Kennedy): AR: Xq12
 - SMA X
 - 2: Infant + Arthrogryposis; UBE1: Xp11
 - 3: Distal; ATP7A: Xq13

Bulbar syndromes

- AAA syndrome: Aladin; 12q13; Recessive
- Brown-Vialetto-van Laere
- BSMA: Dominant
- Bulbar ALS
- Fazio-Londe: Recessive or Dominant
- Kennedy (BSMA): Androgen Receptor: Xq12
- PLS, Juvenile: ALSin; 2q33; Recessive
- Worster-Drought

HMN

- 1: 7q34; Dominant
- 2
 - A: HSPB8 (HSP22); 12q24; Dominant
 - B: HSPB1 (HSP27); 7q11; Dom or Rec
 - C: HSPB3 (HSP127); 5q11; Dominant
 - D: FBXO38; 5p31; Dominant
 - 5: Upper limb predominant
 - A: GARS; 7p15; Dominant
 - B: REEP1; 2p11.2; Dominant
 - C: BSCL2; 11q13; Dominant
 - 6: IGHMBP2; 11q13; Recessive
 - 7: + Vocal cord paralysis, Dominant
 - A: SLC5A7; 2q12
 - B: Dynactin; 2p13
 - 8: Congenital, Legs: TRPV4; 12q24
 - + Upper motor neuron
 - Serataxin; 9q34; Dominant
 - 4q34; Dominant
- HMN
 - J: 9p21; Recessive
 - 2B: HSPB1; 7q11; Dominant
 - 5C: BSCL2; 11q13; Dominant
 - 7B: Dynactin; 2p13; Dominant
- SPG + Motor neuropathy
 - HMN: 11p; Recessive
 - HMN: 16p
 - CMT 2N: AARS; 16q22; Dominant
 - CMT 2O: DYNC1H1; 14q32; Dominant
- Neuromyotonia: HINT1; 5q31; Recessive
- Childhood: BICD2; 9q22

Distal SMA (DSMA; dHMN)

- General
- Recessive
 - 1 (SMARD1): IGHMBP2; 11q13
 - 2 (HMN J): 9p21
 - 3: 11q13
 - 4: PLEKHG5; 1p36
 - 5: DNAJB2 (HSJ1); 2q35
- dHMN: SIGMAR1: 9p13
 - + Ataxia telangiectasia; ATM; 11q22
- Lethal congenital contractures
 - MIND, Distal: VRK1; 14q32
- Dominant
 - Calf predominant: FBXO38; 5p31
 - Leg predominant
 - Distal Ulnar-Median
 - Childhood: BICD2; 9q22
 - + Macular Degeneration: FBLN5; 14q32
 - Scapuloperoneal: TRPV4; 12q24
 - HMN: HARS; 5q31
- X-linked
 - SMAX3: ATP7A; Xq13
 - SMARD2: LAS1L; Xq12
- Mitochondrial
 - mtATP8 ± Episodic weakness
 - mtATP8
- Conradin - Hirayama

Multisystem disorders

- Recessive
 - AAA syndrome: Aladin; 12q13
 - ANE: RBM28; 7q31; Recessive
 - Chediak-Higashi: LYST; 1q42
 - Hexosaminidase A: HEXA; 15q23; Recessive
 - Leukoencephalopathy: SCP2; 1p32
 - MIND + Dementia & Ophthalmoplegia
 - MPAN: c19orf12; 9q12
- Dominant
 - Cataracts & Skeletal abnormalities
 - DDPAC: MAPT; 17q21
 - Machado-Joseph: Ataxin-3; 14q32
 - Myopathy + Paget: HNRNP2B1; 7p15
- X-linked
 - Cabezas: CUL4B; Xq23
 - Neuroaxonal dystrophy 2
 - Polyglucosan body: GBE1; 3p12
 - Mitochondrial: SCO2
 - Sporadic: Camera-Marugo-Cohen
 - Spastic paraparesis
 - Spastic paraparesis + Motor neuropathy

Distal SMA

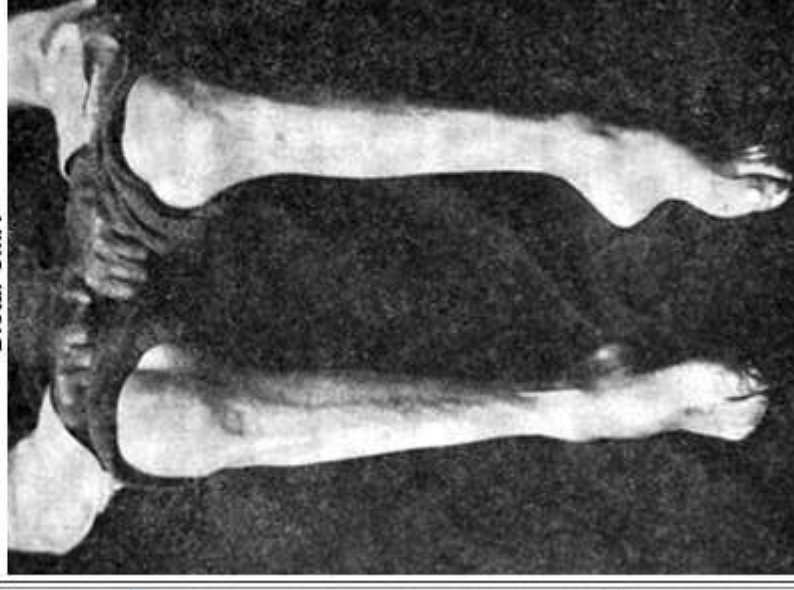


Fig. 3. The neurotic form of muscular atrophy.

Atrofia muscular espinal

4% SMN1-negativas



CASO CLÍNICO 1

3 meses

- RNPT (35sem, 1500g). CIR
- Bronquiolitis con 2 meses → fracaso en la extubación y debilidad
- Bradicardia y episodios de sudoración

Bien conectado

Pares craneales normales

Tetraparesia distal

Arreflexia global

No fasciculaciones

-CK normal

-RX tórax: parálisis diafragmática

-EMG: n. motora desmielinizante



Atrofia muscular espinal distal con distrés respiratorio: SMARD1

(Grohmann 2001)

- AR
- Gen: *IGHMBP2*, 11q13
- Manifestaciones clínicas:
 - CIR/prematuridad
 - **< 1 año: insuficiencia respiratoria por parálisis diagramática**
 - Debilidad distal
 - Acúmulos adiposos en primera falange
 - EMG: neuropatía axonal/mixta: sensitivo-motora
 - Disautonomía
 - Supervivencia marcada por ventilación mecánica
 - Fenotipos variables

Atrofia muscular espinal distal con distrés respiratorio: SMARD1

(Grohmann 2001)

- AR
- Gen: *IGHMBP2*, 11q13
- Manifestaciones clínicas:
 - CIR/prematuridad
 - **< 1 año: insuficiencia respiratoria por parálisis diagramática**
 - Debilidad distal
 - Acúmulos adiposos en primera falange
 - EMG: neuropatía axonal/mixta: sensitivo-motora
 - Disautonomía
 - Supervivencia marcada por ventilación mecánica
 - Fenotipos variables

Nacen bien

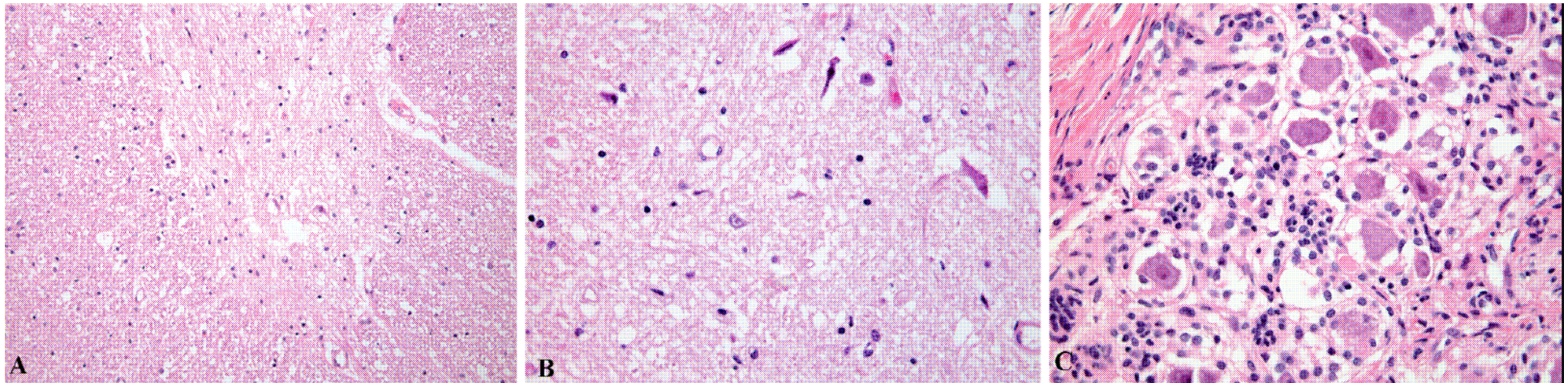
No fx congénitas

No cardiopatía

Spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1)

Report of a Spanish case with extended clinicopathological follow-up

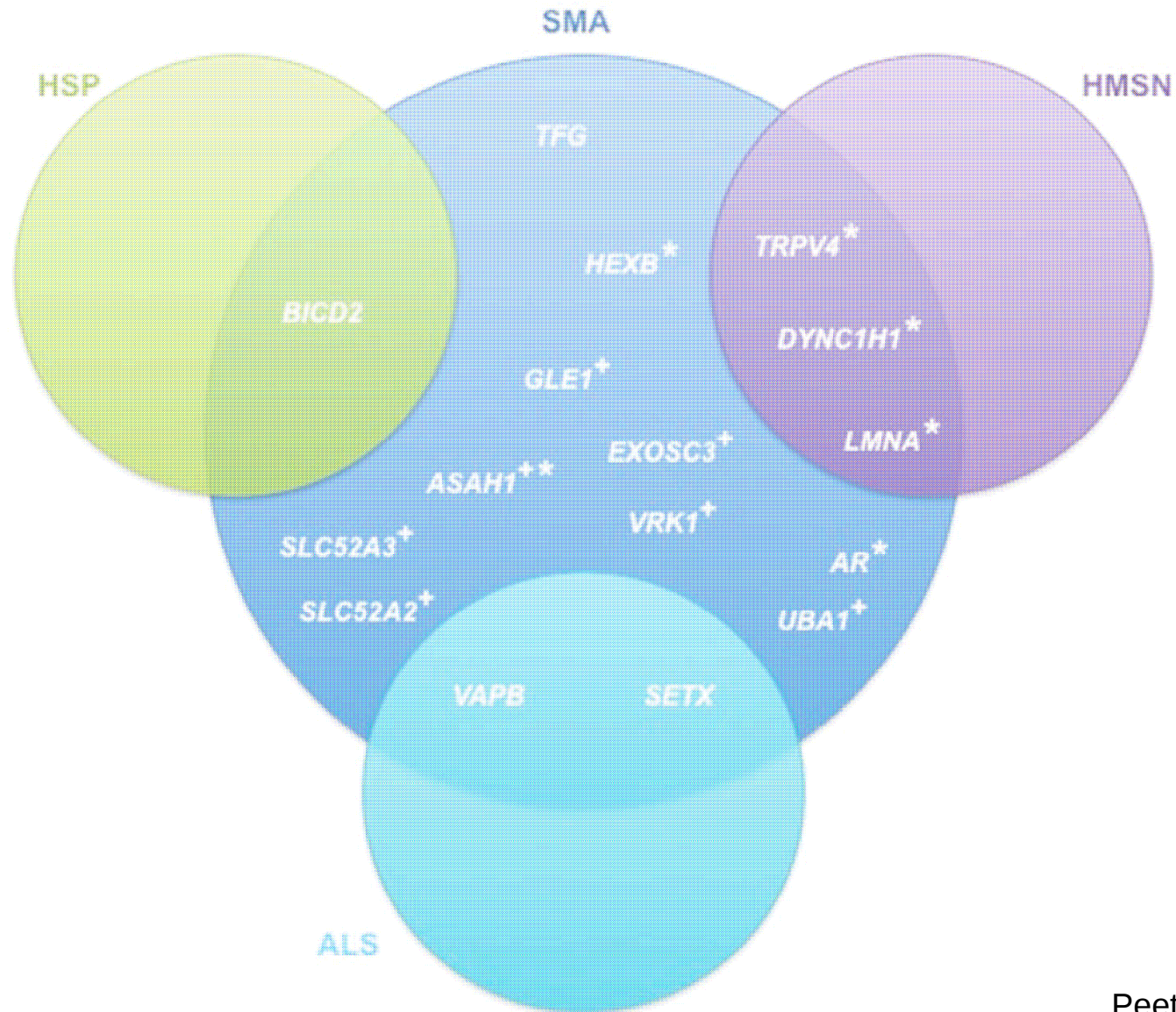
Beatriz San Millan^{1,4}, Jose M. Fernandez^{2,4}, Carmen Navarro^{1,4}, Alfredo Reparaz³, and Susana Teijeira^{1,4}



Degeneración:

- Motoneuronas del asta anterior medular
- Células ganglionares del ganglio dorsal
- Axonal, nervios periféricos

Formas proximales



Atrofia muscular espinal proximal

- En inicio precoz investigar:
 - Artrogriposis
 - Hipoplasia pontocerebelosa
 - Epilepsia mioclónica
 - Distribución de la debilidad
 - Hipoacusia neurosensorial

AME tipo IA (tipo 0)

- **Deleción en homocigosis SMN1** (1 copia SMN2)
- Debut neonatal
 - hipotonía y debilidad graves
 - diparesia facial
 - arreflexia
 - fallo respiratorio
 - contracturas articulares
- EMG y Bx: neurógeno
- Muerte precoz (<6 meses)

“AME con artrogriposis” (*≈AME IA plus*)

- Debut pre/neonatal
 - hipotonía y debilidad graves
 - arreflexia
 - fallo respiratorio
 - contracturas articulares
- EMG y Bx: neurógeno
- Muerte precoz

+/- fracturas congénitas
+/- dismorfia facial
+/- SNC
+/- alteraciones cardio
....

“AME con artrogriposis” (≈AME IA *plus*)

Tipos	Herencia	Gen
AME prenatal con fracturas congénitas	AR	<i>TRIP4</i> , 15q22 <i>ASCC1</i> , 10q22
AME y artrogriposis letal	AR	<i>GLE1</i> , 9q34.11
AME ligada a X	Lig X	<i>UBA1</i> , Xp11.23
AME congénita con artrogriposis		?

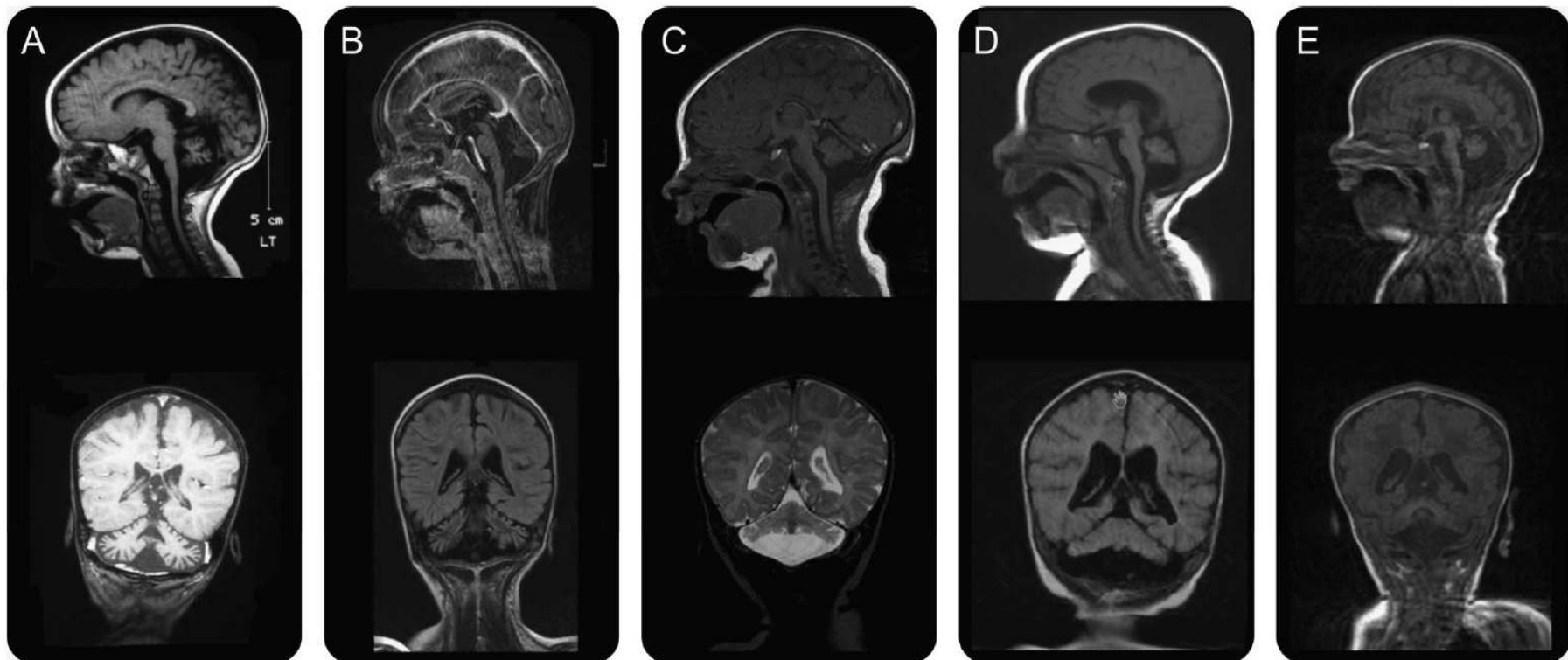
Tipos	Herencia	Gen
Hipoplasia pontocerebelosa 1A	AR	<i>VRK1</i> , 14q32.2
Hipoplasia pontocerebelosa 1B	AR	<i>EXOSC3</i> , 9p13.2

Pontocerebellar hypoplasia type 1

Clinical spectrum and relevance of *EXOSC3* mutations

Neurology® 2013;80:438-446

N=37

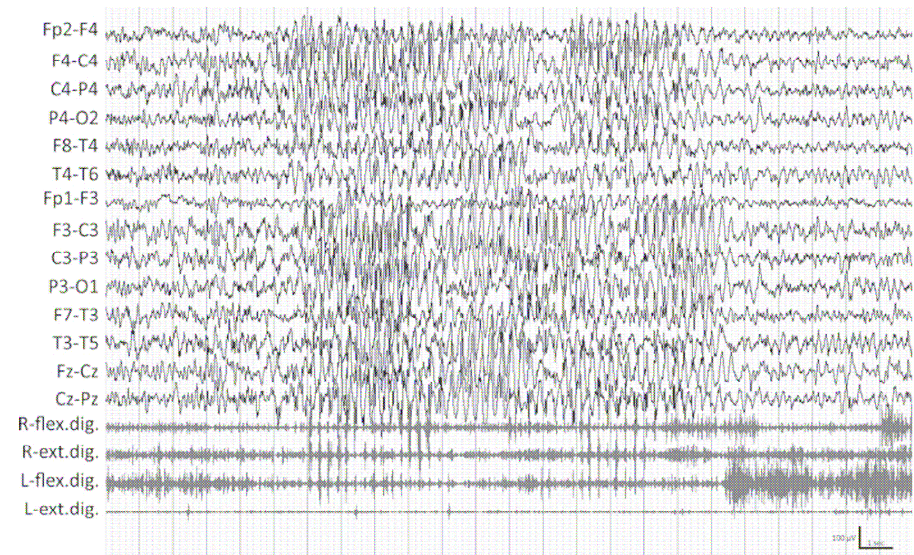


Atrofia muscular espinal y epilepsia mioclónica progresiva (Zhou 2014)

AME típica

+

EMP típica



Atrofia muscular espinal y epilepsia mioclónica progresiva (Zhou 2014)

- AR
- Gen: *ASAH1* 8p22
- Alélica con enf. Farber (cermidasa ácida lisosomal)
- Manifestaciones clínicas:
 - Debilidad en la primera infancia (3-4 años). Variable
 - +
 - Epilepsia generalizada en la 2ª década: ausencias y mioclonías (sólo en un paciente la epilepsia precede a la debilidad)
 - Retraso mental posible
 - Curso progresivo
 - Muerte precoz por complicaciones respiratorias

Atrofia muscular espinal y epilepsia mioclónica progresiva (Zhou 2014)



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders ■■■ (2015) ■■■-■■■



www.elsevier.com/locate/nmd

Case report

Uniparental disomy as a cause of spinal muscular atrophy and progressive myoclonic epilepsy: Phenotypic homogeneity due to the homozygous c.125C>T mutation in *ASAH1*

Beatriz G. Giráldez ^{a,b,1}, Rosa Guerrero-López ^{a,b,1}, Laura Ortega-Moreno ^{a,b}, Alfonso Verdú ^c,
M. Carmen Carrascosa-Romero ^d, Óscar García-Campos ^e, Susana García-Muñozguren ^e,
José Manuel Pardal-Fernández ^f, José M. Serratosa ^{a,b,*}

^a Neurology Lab and Epilepsy Unit, Department of Neurology, IIS- Fundación Jiménez Díaz, UAM, Madrid, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain

^c Neuropediatric Unit, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain

^d Neuropediatric Unit, Complejo Universitario Hospitalario de Albacete, Albacete, Spain

^e Department of Neurology, Complejo Universitario Hospitalario de Albacete, Albacete, Spain

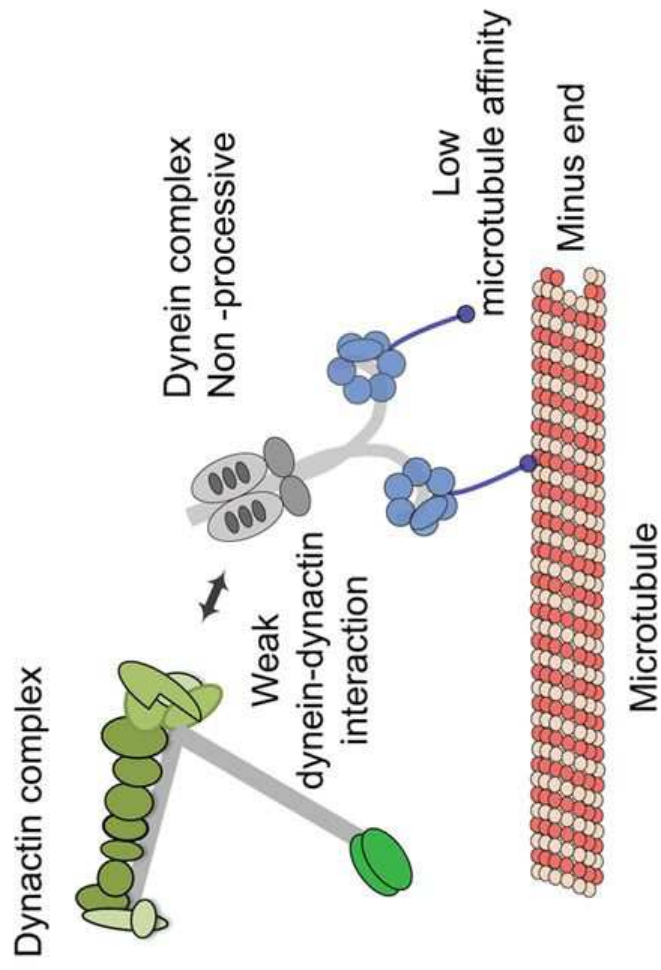
^f Department of Neurophysiology, Complejo Universitario Hospitalario de Albacete, Albacete, Spain

Received 1 July 2014; received in revised form 9 October 2014; accepted 18 November 2014

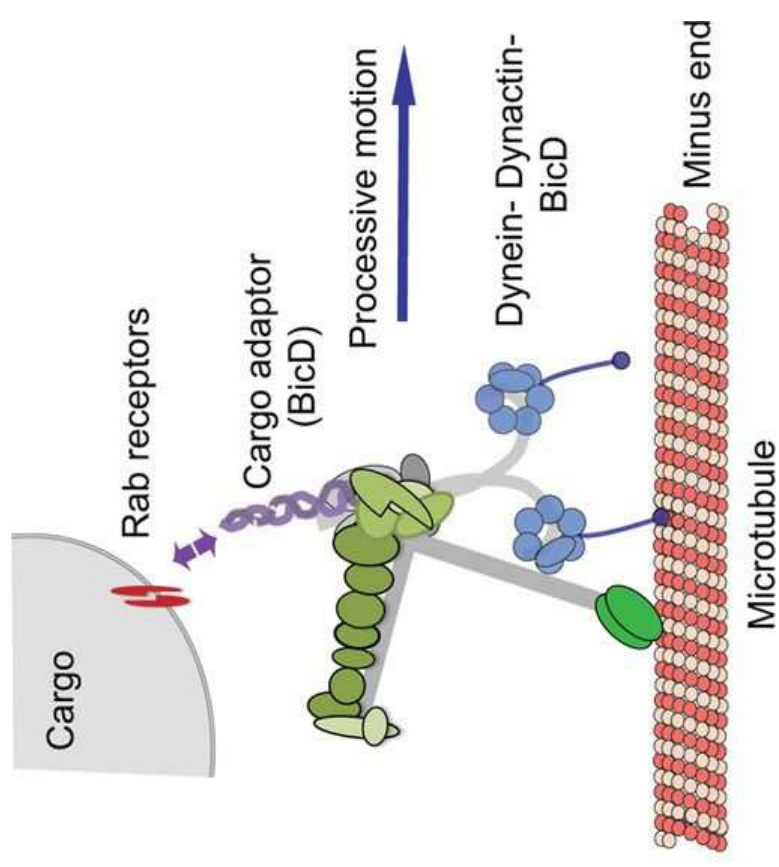
SMALED

- **AD:** genes ***DYNC1H1*** (Weedon 2011, Harms 2012) y ***BICD2*** (Neveling 2013)
- Inicio precoz:
 - < 5 años
 - congénito/artrogriposis
 - adulto
- Debilidad en m. inferiores → retraso en la marcha
- Contracturas
- Deformidades en el pie y atrofia distal, pero debilidad proximal
- Curso estático; suelen mantener la marcha
- No problemas respiratorios

Absence of cargo adaptors:



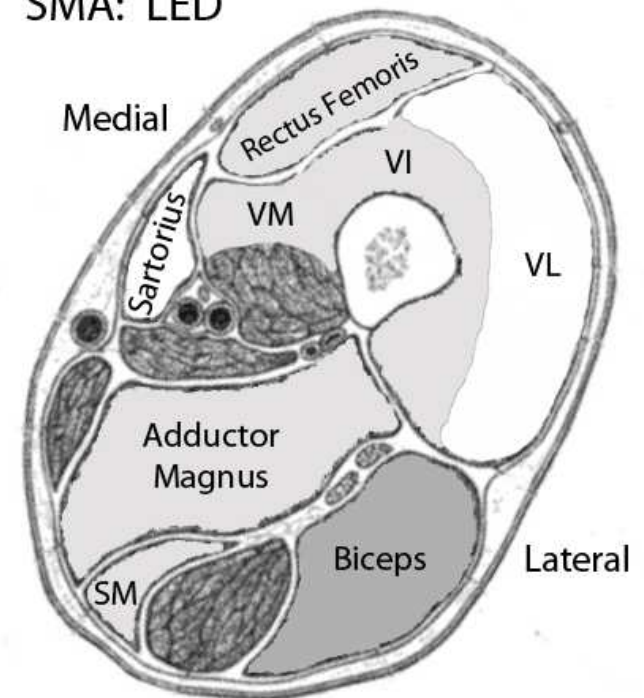
Presence of cargo adaptors:



SMALED

- EMG: denervación crónica + VC N
- Bx muscular: denervación crónica
 - cambios neurógenos y tejido conectivo excesivo
 - cambios pseudomiopáticos y *core-like*
- RMN muscular:
 - Afectación precoz VL y sartorio
 - Hipertrofia AL y ST

SMA: LED



Hypertrophy: Adductor Longus; Semitendinosus

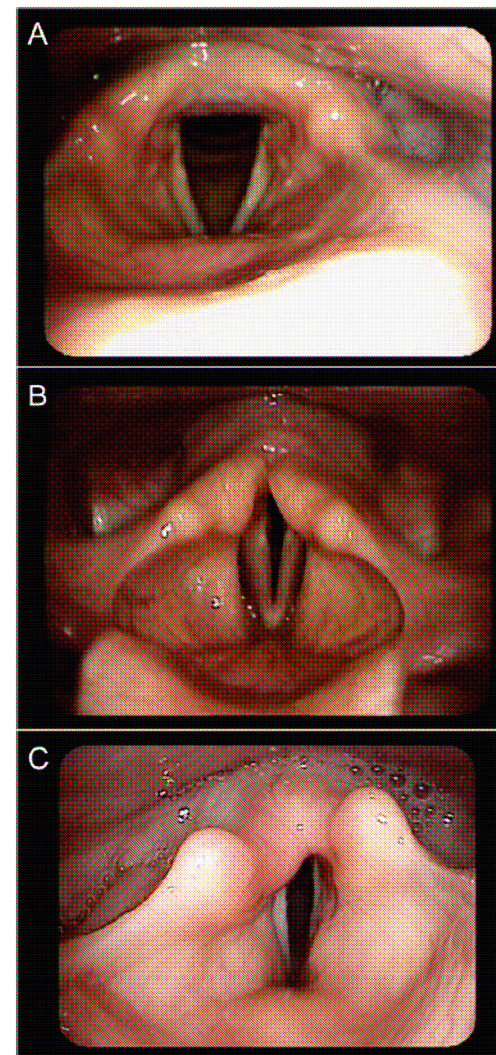
SMALED

- ***DYNC1H1*** (14q32.31)
 - Fenotipos:
 - **SMALED tipo1**
 - CMT2O
 - retraso mental AD con trastorno de la migración
- + SNC
- 1/3 retraso mental y/o TDAH

- ***BICD2*** (9q22.31)
 - Fenotipos:
 - **SMALED tipo2**
 - SPG
- + contracturas
- + escápula alada
- + signos 1ª motoneurona

Atrofia muscular espinal y escápulo-peroneal precoz (Deng 2010)

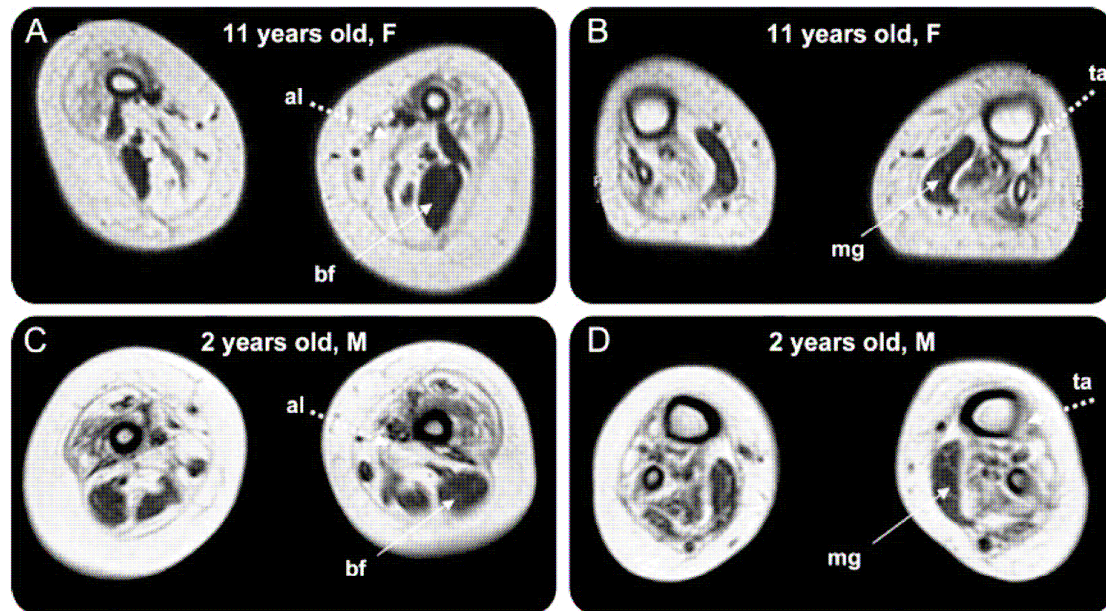
- AD
- Gen: *TRPV4* 12q24.11
- Alélica con CMT2C
- Manifestaciones clínicas:
 - inicio congénito/en la infancia
 - debilidad escápulo-peroneal
 - parálisis de cuerdas vocales
 - poco progresivo
- EMG y Bx: neurógeno



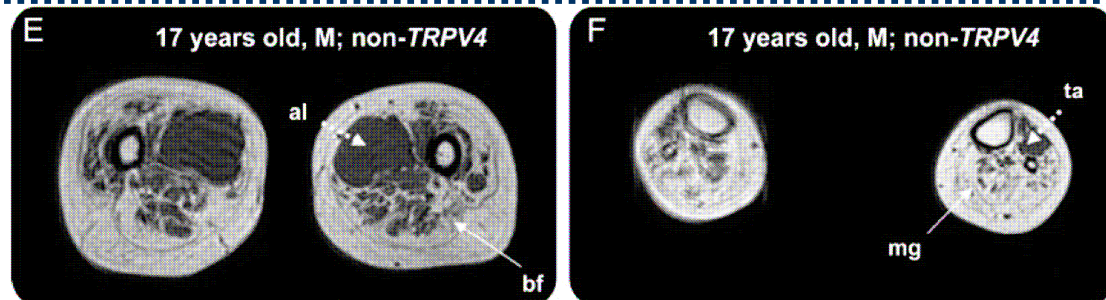
Muscle MRI in *TRPV4*-related congenital distal SMA

Figure Transverse T1-weighted MRI of thighs and calf muscles in distal spinal muscular atrophy (dSMA) patients harboring mutations in transient receptor potential vanilloid 4 (*TRPV4*)

TRPV4



no TRPV4



Parálisis bulbar

**Parálisis
bulbar
progresiva**

**Parálisis
bulbar
progresiva**

+

**Sordera
neurosensorial**

Fazio Londe

**Brown-Vialetto-
van Laere**

Parálisis bulbar

Fazio Londe

- **SLC52A3**; 20p13; AR

Brown-Vialetto-van Laere

- **SLC52A3**; 20p13; AR
- **SLC52A2**; 8q24; AR
- **UBQLN1**; 9q21; AD



transportador de la riboflavina

FL-BVVL

- Inicio en la infancia
- Debilidad bulbar/pares craneales:
 - ptosis
 - paresia facial
 - disartria, disfagia
 - afectación respiratoria
- Debilidad puede extenderse a extremidades (MMSS)
- BVVL: hipoacusia neurosensorial que precede a la debilidad
- Curso progresivo
 - +/- atrofia óptica
 - +/- ataxia sensorial
 - +/- escoliosis

FL-BVVL

- EMG: PNP axonal sensitivo motora
- Perfil de acilcarnitinas $\approx$ déficit múltiple de CoA deshidrogenasa
- Tratamiento: riboflavina a altas dosis (10-50mg/kg/día)

Conclusiones

- Neronopatía ↔ neuropatía
- Importancia de las manifestaciones clínicas
- Importancia de neuroimagen:
 - RMN craneal: AME pre/neonatal
 - RMN muscular: SMALED y AME escápulo-peroneal
- ¡Consultar con frecuencia <http://neuromuscular.wustl.edu/>!