

11222



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL
DE LA FAMILIA**

DIRECCION DE REHABILITACION Y ASISTENCIA SOCIAL

**ATROFIA MUSCULAR ESPINAL:
ESPECIFICACION DE DIAGNOSTICO Y PLAN
TERAPEUTICO DE CASOS CLINICOS
DEL C. R. Z., 1991**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA

FISICA Y REHABILITACION

P R E S E N T A :

DRA. ROSA IRMA RIVERO HERNANDEZ

MEXICO, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
I. MARCO TEORICO	2
A. DEFINICION	2
B. ANTECEDENTES HISTORICOS	2
C. CLASIFICACION Y CUADRO CLINICO	3
D. DIAGNOSTICO	9
E. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	12
F. CONSEJO GENETICO	13
G. TRATAMIENTO	14
II. MATERIAL Y METODO	18
III. RESULTADOS	19
IV. DISCUSION	24
V. CONCLUSIONES	27
VI. TABLAS Y GRAFICAS	28
VII. FIGURAS	31
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUCCION

En la práctica médica se hace indispensable el reconocimiento clínico de la ubicación del área lesionada en una patología así como determinar en qué momento se requerirá de un apoyo diagnóstico de laboratorio y/o gabinete; así mismo es importante la investigación dirigida de los antecedentes que en primera instancia orientarán hacia un diagnóstico.

Las enfermedades neuromusculares comprenden un grupo de alteraciones que afectan la función de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, el nervio periférico, la unión neuromuscular y el músculo esquelético.

Dentro del rubro de enfermedades de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal encontramos a la Atrofia Muscular Espinal, misma que nos ocupa en el presente documento acerca de la revisión de casos clínicos del Centro de Rehabilitación Zapata para lograr integrar un diagnóstico específico y así mismo establecer un plan rehabilitatorio individualizado a cada paciente, con base en lo reportado en la literatura universal.

I. MARCO TEORICO

A. DEFINICION

Las Atrofias Musculares Espinales (AME) se encuentran conceptualizadas como un grupo de enfermedades hereditarias donde existe degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal y ocasionalmente afección de los núcleos motores bulbares (9, 14, 37, 50).

La debilidad originada por esta lesión suele afectar la musculatura proximal de las extremidades, de manera predominante la de los miembros inferiores progresando a la cintura escapular y posteriormente a la musculatura distal, variando la severidad de la evolución y el pronóstico.

B. ANTECEDENTES HISTORICOS

La enfermedad fue descrita por primera vez por Werdnig en 1891 (76) como una patología hereditaria de la infancia. Hoffmann en 1893 (32) y nuevamente Werdnig en 1894 (77) realizan reportes más específicos describiendo el inicio de la debilidad muscular progresiva durante los segundos seis meses de vida con una evolución fatal a los seis años de edad reconociendo también que la enfermedad podía iniciar al nacimiento con un pronóstico fatal en muy corto plazo.

En 1956 Kugelberg y Welander (38) reportan la forma juvenil de presentación como una patología hereditaria semejan

te a la distrofia muscular en 12 pacientes, verificando el diagnóstico mediante electromiografía y biopsia muscular.

Debido a la heterogeneidad clínica y genética de las AME surgen cuestionamientos y controversias en cuanto a la terminología y clasificación de estos pacientes. Al revisar la literatura se encontró que ya en 1898 Haushlater (27) hace el primer intento de categorizar a los pacientes de cada forma de presentación; posteriormente en 1950 Brandt en - Denmark (5); Walton en 1956 y Dubowitz en 1964, en Inglaterra; Emery en Escocia en 1971 (14), y la World Federation - of Neurology en el mismo año. Todos estos autores hacen referencia en sus clasificaciones de los diferentes tipos de AME descritos, así como de diversas patologías semejantes a la misma haciendo énfasis en el diagnóstico diferencial.

C. CLASIFICACION Y CUADRO CLINICO

Basándose en el análisis clínico y genético de 240 casos de pacientes incluidos en el English Spinal Muscular - Atrophy Study, surge en 1980 una clasificación propuesta - por Pearn (54) encaminada a manejar el pronóstico y consejo genético específicos para cada tipo de presentación de la - enfermedad. A continuación se hace descripción de la mis-
ma.

TIPO	SINONIMOS	DATOS CLINICOS	TIPO DE HERENCIA
AME TIPO I	Ent. de Werdnig-Hoffmann AME Infantil AME Aguda	30% inicio prenatal 80% a los 3m de edad Promedio de vida hasta los 7m (oscilaciones hasta los 4a de edad).	Autosómica recesiva
AME TIPO II	AME Intermedia AME Crónica	De 3m a 3a de edad con severidad variable. Promedio de vida hasta los 10a (algunos pacientes sobreviven hasta los 18a).	90% autosómica recesiva 10% autosómica dominante
AME DISTAL	AME Tipo Charcot-Marie-Tooth	Inicia al nacimiento o infancia temprana. Muy lentamente progresiva. Promedio de vida semejante a la población total.	Autosómica recesiva
AME TIPO III	AME Juvenil Ent. de Kugelberg-Welander	De 3a a 8a de edad. Progresión lenta. Promedio de vida hasta la 3a década	Autosómica recesiva 90% Autosómica dominante 10%
AME DE ADOLESCENTE CON IMPERTROFIA DE GEMELOS		A los 10a o vida adulta. Muy lentamente progresiva.	Autosómica dominante
AME ESCAPULOPERONAL		Inicia en la 2a o 3a década. En casos esporádicos se inicia en la infancia. Progresiva, relativamente rápida y generalizada	Autosómica dominante Autosómica recesiva o ligada al cromosoma X ocasionalmente
AME DEL ADULTO TIPO III'		Promedio de inicio a los 37a. Progresión lenta con tendencia a pararse la evolución proximal. Expectativa de la vida semejante a la población total.	Autosómica dominante 90% Autosómica recesiva Ligada al X

Como puede observarse, existe una gran variedad de formas de presentación que han sido descritas en la literatura pero que en algunos casos no se han determinado el promedio de inicio de signos clínicos o el tipo de herencia predominantes, o inclusive los datos característicos de cada forma de presentación, aunque es de mencionarse que principalmente es con base en tales datos -clínicos y genéticos-, que continúan estudiándose cada uno de los tipos de AME.

A la fecha se cuenta con la determinación específica y confirmada de la AME Infantil, AME Intermedia y AME Juvenil, encontrándose estas formas de presentación en el Catálogo de la Herencia Humana de McKusick (47).

A continuación se anotan las características clínicas estudiadas hasta la fecha de cada uno de los tipos de AME:

AME Infantil. Cuando el inicio es prenatal, para la madre es notoria la falta o disminución de movimientos fetales en los últimos meses del embarazo. Más de la mitad de los pacientes al nacimiento se observan sin movimientos activos y su llanto es como un maullido; la dificultad respiratoria es aparente por la afección importante de los músculos respiratorios dependientes del bulbo siendo necesaria la intubación casi inmediata. En otros casos se observa al niño con la típica actitud hipotónica descrita, aunque también se ha reportado que otros pueden parecer normales al principio y posteriormente iniciar con disminución de la motilidad gen

ral de predominio proximal, llanto débil, la succión y deglución se encuentran alteradas y esto llega a contrastar con una facies alerta; faltan los reflejos osteotendinosos, la sensibilidad es normal y la respiración es paradójica. En un promedio menor al 10% pueden detectarse fasciculaciones en la lengua sin observarse en músculo esquelético de las extremidades o tronco (6, 9, 39, 46, 56-60).

Diversos reportes (12,60) han descrito que si el inicio es más tardío, la sobrevida también se prolonga aunque el descenso es inevitable.

La complicación más común es neumonía con falla respiratoria.

Se menciona que menos del 10% llegan a presentar Luxación congénita de cadera o algún tipo de contractura. Así mismo se han llegado a reportar casos de AME infantil asociados a presencia de fractura de huesos largos sin encontrarse datos sugestivos de otra alteración, como Osteogénesis Imperfecta (2).

AME Intermedia. En estos casos, el niño es capaz de mover los brazos y piernas y sostener la cabeza en posición prona, pudiendo en una tercera parte de los casos rodarse. Puede ser capaz de sentarse independientemente por breves períodos de tiempo e incluso lograr la bipedestación momentáneamente. Al segundo o tercer año de vida requieren de silla de ruedas. La debilidad de los músculos faciales sólo se presenta en algunos casos. Por lo menos en la mitad de los

mismos hay fasciculaciones en la lengua, cursando rara vez - con alteraciones en la deglución. La debilidad proximal de las extremidades es marcada y predomina en las inferiores. Es común observar temblor fino en las manos. El curso de la enfermedad puede permanecer estático después de la debilidad muscular inicial alternándose con periodos de franca progresión. Generalmente llegan a presentar xifoesciosis y es frecuente encontrar contractura en cadera y rodillas (6, 8, 12, 14, 19, 25, 29, 30, 48, 55, 57, 74).

La insuficiencia respiratoria debida a la deformidad torácica y la debilidad de los músculos respiratorios es la complicación principal (6, 14, 46).

AME Juvenil. El inicio es gradual y la evolución es lenta aunque se llegan a presentar ocasionalmente exacerbaciones súbitas. La musculatura de la cintura pélvica es la primera en afectarse provocando dificultad para la marcha al principio, marcha de ánade y posteriormente el niño utiliza la maniobra de Gower presentando ya en esta etapa debilidad a nivel de la cintura escapular. Dado que el curso de la enfermedad es muy variable no hay un lapso específico que haga presuponer la falta de bipedestación o deambulación. Se ha reportado que hasta 10 a 20 años posterior al inicio de la - enfermedad pueden lograr la bipedestación con dificultad llegando a requerir de silla de ruedas alrededor de los 30 años de edad (algunos autores describen que desde lo 20 años) (38, 78). En cuanto a alteraciones esqueléticas es común ob-

servar la hiperlordosis lumbar compensatoria, pero no en etapas tempranas. La xifoescoliosis y contractura de articulaciones afectadas por la inmovilidad se presenta en etapas tardías (21, 69).

En la mitad de los casos hay fasciculaciones en alguna etapa de la enfermedad. Los reflejos osteotendinosos se encuentran disminuidos principalmente a niveles bicipital y patelar.

Tanto en ese tipo de AME como en la forma infantil e intermedia no se ha encontrado déficit en el coeficiente intelectual, (6, 14, 46, 47). 20% presentan pseudohipertrofia de gemelos, sin ser común la contractura de los mismos.

AME Distal. Se ha descrito que en estos pacientes la debilidad muscular es de predominio distal en dos o más extremidades, predominantemente en las inferiores, simétrica, sin alteración de la sensibilidad, de nervios craneales ni presencia de fasciculaciones (13, 51). Meadows en 1969 (43) reportó tres casos de hermanos en la séptima década de la vida quienes desde la infancia presentaron sólo debilidad muscular predominantemente en extremidades inferiores cursando con exacerbación de la debilidad alrededor de los 70 años de edad pero sin agregarse otros signos clínicos.

Se ha descrito un tipo de presentación de la enfermedad con afección de predominio distal sólo en extremidades superiores (26, 31, 52, 63, 67, 68, 70). En estos casos no llega a haber afección de extremidades inferiores, la sensibilidad

se conserva al igual que en la anterior, los reflejos osteo-tendinosos sólo se disminuyen cuando la extremidad se afecta en su totalidad y por lo menos un 30% tiene afección limitada a una extremidad.

AME del adolescente con hipertrofia de gemelos. Se presenta debilidad proximal aunque hay casos descritos con fuerza muscular normal e hipertrofia de gemelos, reflejos osteo-tendinosos disminuidos y atrofia de extremidades inferiores (79, 80). Se ha descrito que cursan con debilidad proximal de muy lenta progresión, encontrándose algunos casos sólo con la hipertrofia de gemelos y ocasionalmente fasciculaciones, en quienes se ha comprobado enfermedad de neuronas motoras del asta anterior (4, 8, 10, 41, 61).

AME escapulooperoneal. Como lo describe su terminología, la afección es de predominio en cintura escapular y músculos peroneos. Puede haber debilidad en músculos faciales y no hay alteración sensorial. Su evolución es variada abarcando desde progresión lenta hasta ser ocasionalmente rápidamente progresiva (15, 64, 71).

Otra forma de presentación de AME es la denominada Facio escapulo humeral, que aunque no se incluye en la clasificación de Pearn (54), se ha descrito como alteración de motoneuronas del asta anterior semejante a la distrofia muscular del mismo nombre, pero en cuyos pacientes se ha demostrado una lesión neurogénica. Clínicamente hay debilidad en los músculos de la expresión facial y cintura escapular con atrofia

muscular de la misma distribución, y presencia de fasciculaciones (20, 34).

AME del adulto. Existe debilidad proximal de las extremidades de muy lenta progresión, ocasionalmente hay afección de los núcleos motores bulbares elevación moderada de CPK con un pronóstico bueno. Su presentación clínica no difiere con mucho de la del adolescente (35,40, 62, 72).

En los casos de herencia ligada al cromosoma X se ha visto que cursan con fasciculaciones faciales unilaterales, disartria, disfagia y marcha limitada cuando se presenta en el adulto joven, temblor fino de manos, sin datos de afección piramidal pero se acompaña de alteraciones endócrinas - como atrofia testicular, ginecomastia y presencia de hipobetalipoproteinemia (1, 28, 66, 75).

Aunque pertenecientes a un mismo grupo de enfermedades por el tipo de lesión existente, es notable la diversidad de manifestaciones que pueden confundir al clínico y por lo tanto orientar hacia un diagnóstico equivocado. Es necesario - entonces el tener en mente las posibilidades existentes para poder ofrecer al paciente una mejor atención.

D. DIAGNOSTICO

Los puntos que ayudan a la determinación del diagnóstico son:

- a) Historia de antecedentes heredofamiliares (árbol genealógico o pedigree), que nos orienta de manera directa acerca de la forma como se hereda el caso en estudio.
- b) Edad y forma de inicio de signos clínicos.
- c) Patrón de afección muscular (proximal o distal).
- d) Patrón de actividad eléctrica neuromuscular.

Aunado definitivamente a los datos clínicos, el estudio electromiográfico apoya el diagnóstico de una manera importante para confirmar la presencia de lesión degenerativa de motoneuronas del asta anterior.

Es común encontrar valores normales de las velocidades de conducción motoras y sensitivas, aunque puede haber una leve disminución de la velocidad de neuroconducción motora. Al estudio de aguja, durante el reposo pueden encontrarse descargas espontáneas del tipo fibrilaciones, ondas positivas y/o fasciculaciones. A la actividad, el patrón de reclutamiento se encuentra disminuido; los potenciales de unidad motora se encuentran aumentados en duración un 30%. Aunque la disminución en la amplitud de los potenciales de unidad motora conforma junto con lo anteriormente mencionado una afección neuropática, en estos pacientes la amplitud de los potenciales llega a ser hasta 5 veces mayor a la normal con presencia de potenciales polifásicos, (33, 36, 65).

Algunos autores han reportado en sus casos de estudio que en etapas iniciales (principalmente en la AME intermedia) la duración de los potenciales se encuentra disminuída y la amplitud y frecuencia aumentados, pero que posteriormente predomina la disminución del patrón de reclutamiento y la presencia de potenciales polifásicos y gigantes, así como las fasciculaciones (63).

En la forma escapuloperoneal se ha encontrado disminución en la amplitud de los potenciales, con corta duración, fibrilaciones y ondas positivas, sin alteración de las velocidades de conducción sensitivas ni motoras. (36).

En cuanto a estudios de laboratorio, los niveles de enzimas musculares con generalmente normales con excepción de la CPK. Esta enzima puede estar levemente elevada en las formas infantiles habiéndose encontrado que en la juvenil más del 50% de los pacientes tienen por lo menos tres veces más el nivel normal, cifra que no es como la encontrada en la Distrofia muscular, pero han llegado a reportarse elevaciones de hasta cincuenta veces el valor normal. (11, 69). Por lo anteriormente mencionado, no es determinante el estudio enzimático para el diagnóstico, así como la biopsia muscular, que resulta innecesaria al tener la corroboración electrodiagnóstica.

E. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Clinicamente, y basándose en los antecedentes del padecimiento podrá diferenciarse ésta de otras patologías, apoyándose en su caso en estudios complementarios.

Esencialmente en la forma infantil se incluyen las causas de niño hipotónico, incluyendo amiotonía congénita, atetosis, síndromes cerebelares congénitos y algunas diplegias que presentan marcada hipotonía.

Las enfermedades de neurona motora incluyen la poliomielitis y disgenesias congénitas. Las afecciones como neuropatía periférica y Síndrome de Guillain-Barré pueden excluirse con los estudios de conducción nerviosa así como las alteraciones propias de la unión neuromuscular y músculo propiamente dicho, principalmente síndromes miasténicos y distrofias musculares. (14, 54, 59).

F. CONSEJO GENETICO

El curso progresivo y el curso fatal de la mayoría de las formas de presentación de AME hace necesaria la intervención interdisciplinaria para el manejo del paciente. Entre ésta, el especialista en Genética juega un papel importante ya que ante el nacimiento de un bebé afectado que se esperaba sano, surge la duda del riesgo de repetición en futuros embarazos.

Debe tenerse en cuenta que los padres, la mayoría de las veces, cursan por una etapa de ansiedad y tensión asociada a sentimientos de culpa que van a afectar la dinámica familiar si no se tiene la orientación adecuada, tomando en cuenta que aún con el apoyo en la etapa de duelo, no es rara la separación de la pareja.

Encontrándose bien determinada el tipo de herencia en la AME infantil, AME intermedia y AME juvenil, puede otorgarse el consejo genético con base en el tipo de herencia autosómica recesiva.

El riesgo de repetición en una pareja no consanguínea con un hijo afectado es de 1 en 4. Para un hermano de un paciente afectado hay riesgo de repetición de 1 a 400 si en la familia del cónyuge no se conocen datos positivos. Lo anterior se ha estimado principalmente para las AME infantiles, ya que para el tipo juvenil se ha reportado un riesgo de repetición de 1 en 12 aproximadamente (30). Cuando existe consanguinidad el riesgo de presentación aumenta en 5% aproximadamente (59, 60).

Se ha calculado que existe una frecuencia de portadores del 1 en 80 para AME infantil en la población inglesa y en la americana, (58); con una incidencia de cerca de 1 en 15 000 a 1 en 20 000 nacidos vivos (59).

Pueden llegar a presentarse diferentes tipos clínicos de AME en un mismo pedigré, por lo cual se ha sugerido que puedan existir múltiples alelos para un mismo locus para AME

(3, 81). Estudios recientes mencionan que el locus para AME se ha encontrado en el cromosoma 5, lo cual en un momento dado puede hacer posible el diagnóstico prenatal (49,44, 22) continuando lo anterior aún en estudio, dándose por el momento principalmente atención a la genética de las AME infantiles.

G. TRATAMIENTO

No existe a la fecha terapia medicamentosa, aunque se han intentado manejos a base de medidas dietéticas y aporte vitamínico, sin que se haya comprobado su total efectividad.

El tipo de progresión y el pronóstico de estos pacientes va a ser determinante para establecer su plan de manejo.

En la AME Infantil, dado su pobre pronóstico, se ha propuesto la instrucción adecuada a los padres principalmente acerca de la alimentación y manejo postural. Los puntos que deben observarse son:

a) Vigilar y evitar la distensión intestinal o estomacal aguda, lo cual puede aumentar el esfuerzo respiratorio por compresión directa al diafragma.

b) Evitar la constipación intestinal, lo cual es frecuente en estos pacientes, mediante masaje abdominal y, en su caso aplicación de laxantes o supositorios.

c) Manejo de secreciones por medio de succión de las mismas y drenaje postural.

d) Se sugiere colocar juguetes: cercanos al niño que le permita su manipulación.

e) Cambios de posición frecuente y alineación postural. Estos niños frecuentemente no toleran la posición prona o - decúbitos laterales por tiempo prolongado.

Los pacientes afectados por la AME Intermedia pueden - ser ambulatorios o no, lo cual determinará el tipo de manejo. Para los no ambulatorios se hace hincapié en la alineación - postural enfocada a la prevención de deformidades musculoesqueléticas y los ejercicios respiratorios. Se recomienda el uso de órtesis como pueden ser las férulas nocturnas para to billos y la adaptación de aditamentos que mejoren la alineación del tronco en posición sedente e incluso los que por - cortos periodos asistan la bipedestación. Se recomienda así mismo el uso de aditamentos para su autocuidado, que compen sen la debilidad de las extremidades superiores. Cuando - coexiste luxación de cadera debe valorarse la intervención quirúrgica correctora de la misma si tal alteración conlleva aumento de la deformidad en columna, pero en primer lugar de berá intentarse el manejo conservador en el que actualmente se incluye el uso de corsé, suspensión torácica o faja. Es de mencionar que la tolerancia del paciente y la utilidad real de las órtesis para escoliosis en estos pacientes aún es tema de discusión. La estabilización espinal mediante diferentes técnicas requiere de la valoración conjunta con el Orto-

pedista especializado en este tipo de afección, (17, 45). Los pacientes ambulatorios, como se mencionó con anterioridad pueden en primera instancia desarrollar hiperlordosis lumbar antes que escoliosis, por lo cual se ha sugerido la utilización de órtesis cadera-rodilla-tobillo-pié que compensen la debilidad de las extremidades inferiores; aunque también ha sido motivo de discusión la elaboración de una órtesis que retrase la formación de escoliosis y que a la vez no limite la movilidad de manera importante.

Debe realizarse un monitoreo pulmonar y cardiológico periódico para detectar alteraciones a estos niveles.

Es importante la motivación hacia actividades recreativas como deportes en silla de ruedas en tanto esto sea posible. En diversos estudios se ha reportado que estos pacientes llegan a tener por lo menos un grado de escolaridad de secundaria y que algunos otros han logrado una carrera profesional, (16, 17, 24, 53).

En la AME juvenil por la lenta progresión de la enfermedad el manejo estará enfocado a mantener la fuerza muscular de los segmentos menos afectados que conllevará también la conservación del período ambulatorio en mejores condiciones de independencia del paciente, acudiendo al manejo ortésico en su caso. Las actividades recreativas son en estos casos un punto importante ya que la sobrevida de los mismo es de gran ayuda. El realizar un programa terapéutico de actividades físicas y ocupacionales a manera de entretenimientos o

juegos sin que provoquen la fatiga será de gran ayuda en el aspecto psicológico. (16, 18, 42, 46).

Para el resto de las formas de AME se ha sugerido un manejo semejante al de la forma juvenil, con sus variantes como la de tipo distal, pero definitivamente el mejor pronóstico de estas otras variantes también mejora los resultados del manejo.

II. MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes del archivo clínico, de no viembre de 1978 a marzo de 1991, de pacientes con alteracio nes neuromusculares elaborando para cada caso detectado con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal una hoja de captación de datos que incluyó: historia de antecedentes heredofamilia res y prenatales, así como desarrollo psicomotor enfocado principalmente al aspecto de motor grueso; edad y forma de inicio de signos clínicos y patrón de afección muscular; ex ploración física y resultado de reporte electromiográfico en su caso.

Para la realización del presente estudio se contó con las áreas de consulta externa y electromiografía del Centró de Rehabilitación Zapata.

Se incluyeron en el estudio los casos bajo los siguien tes criterios.

1. Casos detectados con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal.
2. Pacientes activos que aceptarán participar en el estudio, previa sensibilización acerca del mismo.
3. Caso no activos en los que se hubieran cubierto las variables a estudiar; historia de antecedentes here dofamiliares, edad y forma de inicio de signos clíni cos, patrón de afección muscular y patrón de activi

dad eléctrica muscular; estos casos por la posibilidad de de tectar casos de pacientes fallecidos o actualmente sin manejo por parte del Centro de Rehabilitación pero en quienes se hubiera concluido su estudio.

Se tuvieron como criterios de eliminación:

- a) Casos activos en quienes no pudieran cubrirse las variables de estudio. Los pacientes externos o alumnos de las escuelas anexas al Centro de Rehabilitación - que por falta de datos o situaciones personales espe ciales no fueron susceptibles de completar su estu-- dio.
- b) Casos no activos en quienes no se hubiera sustentado el diagnóstico de AME, por deserción, fallecimiento u otra situación incluyendo el haberse descartado el diagnóstico inicial de AME.

Se realizaron entrevistas con los padres de familia y - maestros (en caso de pacientes escolares) y valoraciones clí nicas y electromiográficas, en determinados casos, y se pro-- gramaron y realizaron valoraciones por el Médico Genetista - del Centro de Rehabilitación.

III. RESULTADOS

Entre noviembre de 1978 y marzo de 1991 se captaron 16 expedientes de casos clínicos con diagnóstico de Atrofia Mus

cular Espinal, de los cuales uno se eliminó por no haberse concluido su estudio por inasistencia del paciente, encontrándose sólo tres casos clasificados en el tipo de AME: dos tipo intermedia y uno tipo Kugelberg-Welander.

Se detectaron un total de 11 pacientes activos de la consulta externa: 2 alumnos del jardín de niños, 2 de la escuela primaria, 4 de la escuela secundaria, y 3 egresados de la secundaria; todos de las escuelas anexas al Centro de Rehabilitación.

Hubo 4 pacientes no activos, de los cuales 2 fueron deserciones y 2 bajas por fallecimiento.

De los pacientes activos, fue necesaria la realización de electromiografía en 5 casos por no contarse con el reporte o por encontrarse éste incompleto, concluyéndose en todos los casos en lesión degenerativa de motoneuronas del asta anterior.

Al realizar la especificación diagnóstica de los 15 casos revisados se obtuvo lo siguiente:

AME INFANTIL	2 casos (fallecidos)
AME INTERMEDIA	13 casos
(TOTAL)	15 casos

Se trazaron 14 árboles genealógicos (uno de los 15 casos revisados fue hijo adoptivo ignorándose sus antecedentes) encontrándose en el 100% de los mismos tipo de herencia autosómica recesiva. Sólo hubo 2 casos con antecedentes de un

hermano afectado; uno por AME infantil (fallecido) y uno por AME intermedia (paciente también incluido en el estudio).

En 8 casos, correspondiendo al 61.5% de los pacientes estudiados, se detectaron antecedentes de familiares (hermanos, o tíos de primer grado) fallecidos por diversas causas al nacer o en los primeros seis meses de vida: Neumonía, Agfixia o causa no determinada pero con antecedente de ser niños hipotónicos.

Todos los embarazos fueron de término con un promedio de inicio de movimientos fetales para el tipo infantil: uno al séptimo mes y para AME intermedia: seis al cuarto mes y dos al sexto mes de gestación. El resto se ignora. En todos los casos se encontró referido un curso de embarazo normal, en cuanto a otras manifestaciones. Se mencionó en los casos en que se obtuvo el dato de inicio de movimientos fetales, que éstos estuvieron disminuidos en intensidad y frecuencia sin llegar a desaparecer por completo, en la totalidad de los casos.

La edad de inicio para AME infantil fue a los 6 meses en el 100%. Para AME intermedia, como se reporta en la clasificación de Pearn, el inicio fue entre los 3 meses y 3 años de edad, en el 100% de los casos, con la siguientes distribución: antes del año de edad 61.5%, de 1 a 2 años de edad 30.7% y de 2 a 3 años 7.6%.

La forma de inicio de signos clínicos se detectó como se anota a continuación: para AME infantil en el 100% de los

casos, hipotonía generalizada con debilidad proximal de las 4 extremidades, reflejos osteotendinosos disminuidos, sensibilidad sin alteración ni presencia de fasciculaciones. En uno de los casos se detectó posteriormente luxación de cadera derecha. Para AME intermedia el 100% cursó con hipotonía y debilidad proximal, en las cuatro extremidades 53.8% y de predominio en extremidades inferiores 46.1%, reflejos osteotendinosos disminuidos en 84.6% y ausentes en 15.3%, sensibilidad sin alteración en todos los casos, fasciculaciones en 38.4%, sin afección de músculos faciales en todos los casos.

Ante la evaluación clínica se encontró: hipotonía y debilidad proximal de las cuatro extremidades en el 100% de los casos; de predominio en extremidades inferiores en 61.3% del total detectándose mediante exámen manual muscular calificación de 1 a 2 a nivel de cadera en el 38.4%, del total de pacientes aún con calificaciones hasta de 4 para músculos de rodilla y tobillo. El 53.8% de los casos se encontraron con calificación de 0 para músculos de cadera, y de 1 a 3 para rodilla y hasta de 4 para tobillo. Sólo 1 caso, el 7.6%, presento califiación de 0 a 1 en rodilla, con músculos de tobillo de 1 a 3.

A nivel de extremidades superiores se observó mayor funcionalidad. Se calificó de 1 a 3 a músculos de hombro en el 76.9%, de los casos, con calificación de 3 a 4 para los de codos, muñecas y mano; y el 23%, del total con músculos en 0 para el hombro, conservando los de codo en 1 a 3 al igual

que los de muñeca y mano.

Los reflejos osteotendinosos se encontraron disminuidos a nivel bicipital y estiloradial, con ausencia de los mismos a nivel patelar en 69.2%, de los casos, sin encontrarse en el resto de los casos ningún nivel.

No se encontró alteración de la sensibilidad en ningún caso. Se detectaron fasciculaciones en el 76.9%, en lengua, con temblor fino en manos en 61.5% en los mismos casos, es decir dos de ellos no se acompañaban de dicha manifestación.

En mayor o menor grado, el 100% de los casos presentó contractura a nivel de codos, con afección de músculos flexores, flexores de cadera, rodillas y tobillos.

Se encontró escoliosis estructurada en el 76.9% de los casos y no estructurada en el 23.0%.

Ningún paciente fue ambulatorio, utilizando en su totalidad silla de ruedas para su traslado de manera dependiente.

IV. DISCUSION

En la literatura universal se han descrito las manifestaciones clínicas de cada forma de Atrofia Muscular Espinal, habiéndose reconocido a la fecha los datos clínicos más comunes a ellas, sin embargo no deja de existir diversidad en cuanto a la severidad de la evolución, lo cual aún dentro de los lapsos promedio de sobrevida puede llegar a confundir al médico.

En el presente estudio, las formas de AME Infantil fueron las más frecuentes. En la literatura se ha reportado que éstas ocupan el 74% de todas las formas de presentación (58), no se ha determinado la frecuencia de cada una por separado.

Ante la elaboración de los árboles genealógicos se comprobó el tipo de herencia autosómica recesiva descrita en los reportes revisados, aunque en un caso no pudo confirmarse tal, por desconocimiento de los datos.

Es de mencionar que aunque al investigar los antecedentes heredofamiliares, no se detectaron antecedentes positivos, excepto en dos casos, en la mayoría hubo antecedentes de fallecimientos, que por la edad y tipo de afección bien pudieran haber sido casos de AME.

Cuando el inicio de esta alteración es en la etapa prenatal, se ha reportado la importancia de los movimientos fetales más no deja de ser necesaria su indagación cuando se sospecha de la patología estudiada. En nuestros casos pudo

recabarse el dato en 9 casos, y en todos se reconoció la disminución de los mismos en intensidad y frecuencia.

Los casos detectados como AME Infantil pudieron confrontarse y correlacionarse con lo publicado acerca de que siendo más tardía la aparición de datos clínicos, la sobrevivida también se prolonga (12, 60), y aunque se han llegado a reportar casos de fallecimientos hasta los 4 años de edad en este tipo de AME, en nuestro estudio la muerte ocurrió a los 5 y 6 años de edad, encontrándose también que la severidad de las manifestaciones no fue muy marcada al inicio.

Para la AME intermedia, las edades de inicio fluctuaron en el rango de edad reportado en la literatura (54). Se refiere que por lo menos la mitad de los casos cursan desde su inicio con fasciculaciones en lengua; en nuestros pacientes éstas se presentaron en el 38.4% y el predominio de afección a las extremidades inferiores fue también menor al 50%, aunque posteriormente, ante la evaluación clínica sí se encontró correlación con este dato. El resto de los datos iniciales estuvieron de acuerdo a lo publicado en la literatura revisada, así como los hallazgos en la exploración física, encontrándose mínima progresión de las manifestaciones desde hace uno a dos años a la fecha en la mayor parte de los casos.

La totalidad de los pacientes han desarrollado escoliosis como es común encontrar en este tipo de AME, siendo estructurada en la mayoría de los casos.

Se ha publicado que en promedio al tercer año de vida

requieren de silla de ruedas. El paciente más pequeño de este estudio cuenta con 4 años de edad actualmente y la totalidad de los pacientes requieren a la fecha de silla de ruedas para su traslado en forma dependiente.

Dentro de la evolución es de esperarse la complicación respiratoria por la deformidad de la caja torácica, lo cual pudo detectarse en dos pacientes, los cuales en los últimos dos meses de su estudio requirieron de por lo menos una valoración en servicios de Neumología e Inhaloterapia de diferentes hospitales.

V. CONCLUSIONES

1. Resulta obligada la realización del diagnóstico de cada paciente estudiado, tratándose principalmente de patologías cuyo futuro no es alentador, y en quienes el tipo de afección puede llegar a presentarse nuevamente dentro de la familia.
2. La complementación del estudio por medio de elementos como la electromiografía, a la fecha es de gran apoyo, así como otros para la realización del diagnóstico diferencial, evitando la toma de los mismos en caso innecesario.
3. Es importante la especificación diagnóstica de cada tipo de AME: lo anterior basado en varias apreciaciones como son:
 - a) Poder ofrecer un manejo más individualizado a cada paciente, aprovechando mejor su tiempo de terapias. Con mayor razón tomando en cuenta que nuestros pacientes del Centro de Rehabilitación representan un población cautiva que debe optimizar su tiempo de atención.
 - b) Ofrecer la atención interdisciplinaria más completa posible tomando en cuenta su pronóstico.
4. En casos de pacientes con alteraciones como la patología estudiada, es conveniente la revisión periódica de nuevas modalidades terapéuticas que éticamente pueda el médico proporcionar a sus pacientes para mejorar su calidad de vida.

VI. TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1. Frecuencia de tipos de AME detectados en el C.R.Z.

TIPO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
AME INFANTIL	0	2	2
AME INTERMEDIA	9	4	13
TOTAL	9	6	15

TABLA 2. Manifestaciones clínicas iniciales

DATOS	AME INFANTIL	AME INTERMEDIA
HIPOTONIA	2	13
DEBILIDAD MUSCULAR PROXIMAL		
-predominio en extrem. inf.	0	6
-cuatro extremidades	2	7
REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS		
-disminuidos	2	11
-ausentes	0	2
ALT. DE LA SENSIBILIDAD	0	0
ALT. EN MUSCULOS FACIALES	0	0
FASCICULACIONES		
-lengua	0	8
-extremidades	0	0
TEMBLOR FINO EN MANOS	0	0

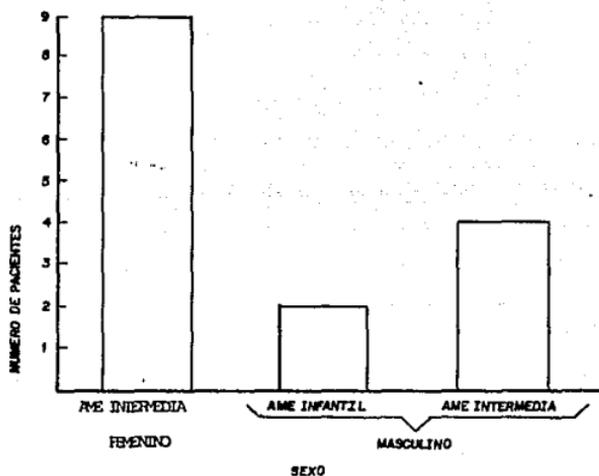
TABLA 3. Manifestaciones clínicas actuales

DATOS	AME INTERMEDIA
HIPOTONIA	13
DEBILIDAD MUSCULAR PROXIMAL	
-predominio en extrem. inferiores	8
-cuatro extremidades	5
REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS	
-disminuidos	9
-ausentes	4
ALT. EN LA SENSIBILIDAD	0
ALT. EN MUSCULOS FACIALES	0
FASCICULACIONES	
-lengua	10
-extremidades	0
TEMBLOR FINO EN MANOS	8
CONTRACTURAS (a uno o varios niveles)	13
ESCOLIOSIS	
-estructurada	10
-no estructurada	3

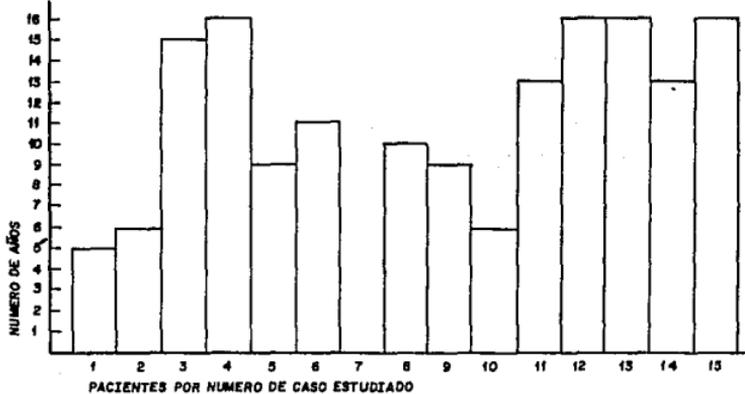
VII. FIGURAS

**NO HAY HOJAS
DESDE 32 A LA 46.**

GRAFICA I. Distribución por sexo.

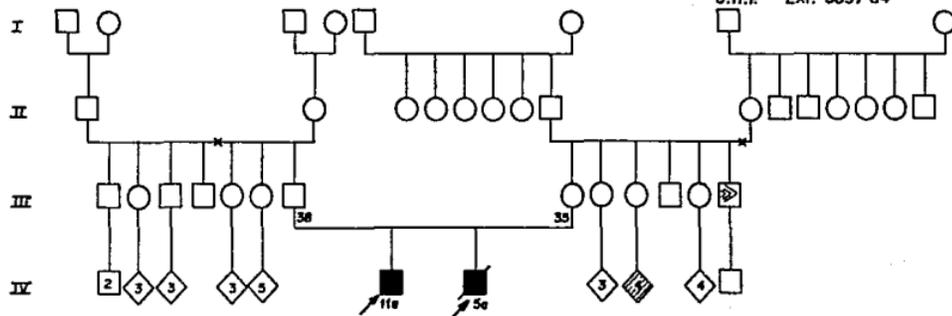


GRAFICA II. Distribución por edad.



CASO 1 Y CASO 6

C.H.S. EXP. 0267/85
C.H.P. EXP. 369/84



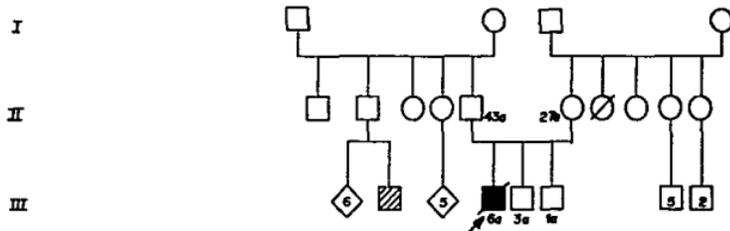
 AME INFANTIL
 AME INTERMEDIA

 PR. EPILEPSIA

 PRIMER HIJO FALLECIDO A LOS 16a (patologie inespecifica, Sx. hipertensivo)

CASO Z.

N.A.E. EXP. 275/84

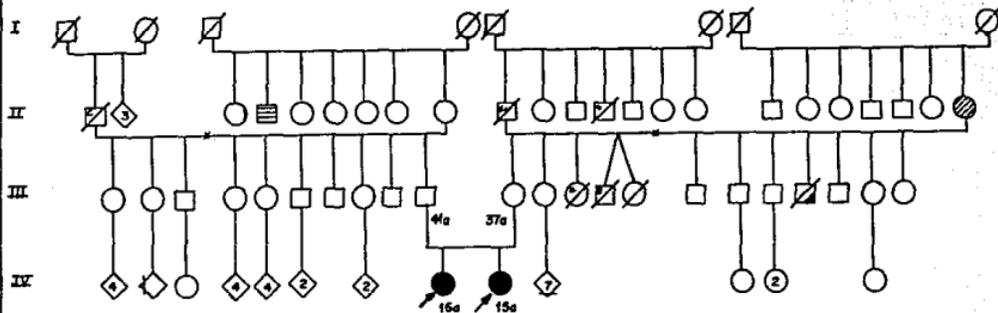


■ AME INFANTIL
▨ SORDOMUDEZ

CASO 3 y CASO 4

A.M.H. EXP: 54H/81

A.M.R. EXP: 5424/81



- AME INTERMEDIA
- ◊ UN HIJO FALLECIO POR INTOXICACION QUIMICA
- ◊ UN HIJO FALLECIO DE UN AÑO DE EDAD (causa desconocida)
- ⊗ ACCIDENTE AUTOMOVILISTICO
- ⊘ SARAMPION (2 años de edad)
- ⊘ Pb. HEPATITIS (3 años de edad)
- ⊘ SE IGNORA CAUSA (2 años de edad)

- ⊘ CIRROSIS HEPATICA
- ▨ DOS NIJOS CON EPILEPSIA
- ⊘ CARDIOPATIA NO ESPECIFICADA
- ⊘ ARMA DE FUEGO
- DIABETES MELLITUS TIPO II

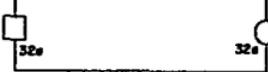
CASO 5

A.S.B. EXP.1264/85

I



II



III



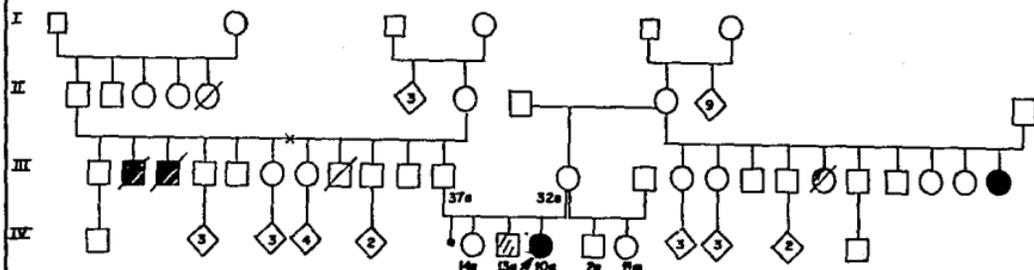
AME INTERMEDIA

ANTECEDENTES DE:

5 abortos, 1 óbito
3 hijos fallecidos por G.E.R.I.
7 hijos sordos

CASO 8

E.L.M.T. EXP. 694/86

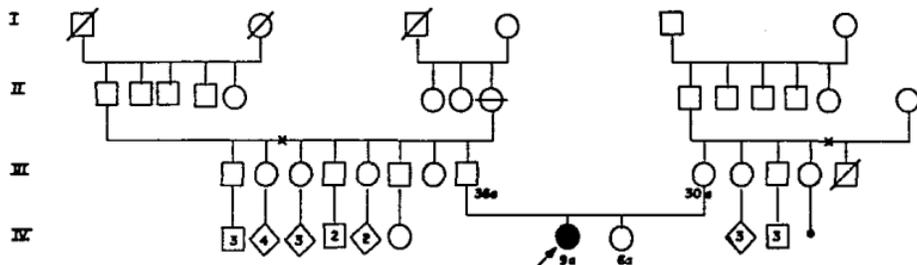


- AME INTERMEDIA
- ▨ ASMA
- ▧ ACCIDENTE AUTOMOVILISTICO
- NEUMONIA (antes de los 6m de edad)

- ⊖ NEUMONIA (a los 7a)
- P.G.I.
- ⊘ SE IGNORA CAUSA

CASO 9

H.T.X.G. EXP. 1946/87



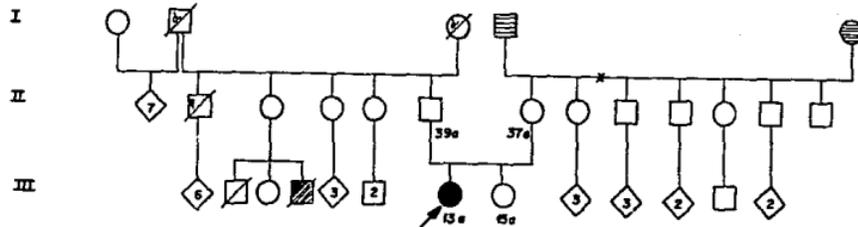
● AME INTERMEDIA

○ ANTECEDENTE DE 4 NIJOS (2 varones y 2 mujeres) FALLECIDOS POR CAUSAS DESCONOCIDAS EN LA INFANCIA

◻ ASFIXIA POR INMERSION

CASO 11

M.T.M. EXP 634 /82



- AME INTERMEDIA
- ◻ SEC. DE POLIO; ACCIDENTE AUTOMOVILISTICO
- ◻ ACCIDENTE AUTOMOVILISTICO
- ◻ NEFROPATIA NO ESPECIFICADA
- ◻ COMPLICACIONES DE DIABETES MELLITUS TIPO II

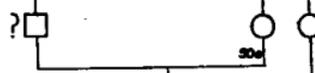
CASO 12

N.H.M. EXP. 0486/78

I



II



III

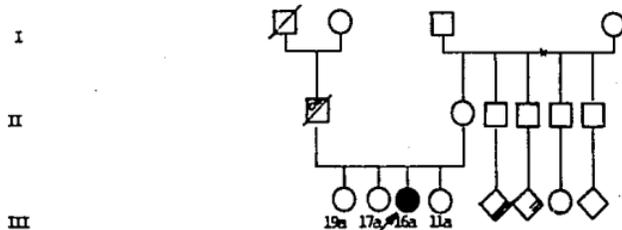


● AME INTERMEDIA

⚡ ● DIABETES MELLITUS TIPO II

CASO 13

P. H. E. EXP. 0319/82



-  AME INTERMEDIA
-  DOS HIJOS MORTINATOS
-  UN HIJO CON POLIOMIELITIS
-  CA DE PANCREAS
-  SE IGNORA CAUSA

CASO 14

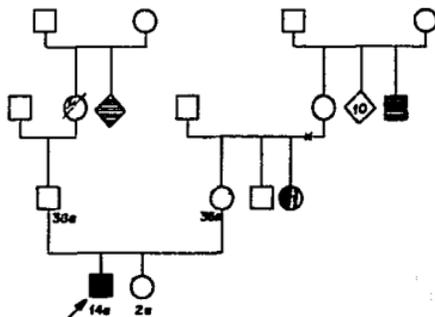
S.P.J. EXR 1404/82

I

II

III

IV



- AME INTERMEDIA
- ⊕⊕⊕ HIPERTENSION ARTERIAL; OBESIDAD
- ⊕ CARDIOPATIA, p.b. TROMBOSIS
- ◆ ▨ DIABETES MELLITUS TIPO II

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barkaus PE et al. Hereditary proximal spinal and bulbar motor neuron disease of late onset. Arch Neurol 1982; 39: 112-116.
- 2.- Boroehowitz Z., Glick B., Blazer Sh. Infantile spinal muscular atrophy (SMA) and multiple congenital bone fractures in sibs: a lethal new syndrome. J Med Genet 1991; 28: 345-348.
- 3.- Bouwsma G and Leschet NJ. Unusual pedigree patterns in seven families with spinal muscular atrophy: further evidence for the allelic model hypothesis. Clin Genet 1986; 30: 145-149.
- 4.- Bouwsma G and Van Wijngaarden GK. Spinal muscular atrophy and hypertrophy of the calves. J Neurol Sci 1980; 44: 275-279.
- 5.- Brandt S. Course and symptoms of progressive infantile muscular atrophy. Arch Neurol Psychiatry 1950;63:218-228.
- 6.- Brooke MH. Diseases of the motor neurons. In Brooke MH (ed): A Clinician's view of neuromuscular diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978, pp 34-44.
- 7.- Buchthal F and Olsen PZ. Electromiography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. Brain 1970; 93: 15-30.
- 8.- Bunday SE and Lovelace RE. A clinical and genetic study of chronic proximal spinal muscular atrophy. Brain 1975; 98: 455-472.
- 9.- Byers RK and Banker BQ. Infantile muscular atrophy. Arch Neurol;5:140-164.
- 10.- D'Alessandro et al. Benign familial spinal muscular atrophy with hypertrophy of the calves. Arch Neurol 1982; 39: 657-60.
- 11.- Dorsher PT et al. Wohlfart-Kugelberg-Welander syndrome: serum creatine kinase and functional outcome. Arch Phys Med Rehabil 1991;72:587-591

- 12.- Dubowitz V. Infantile muscular atrophy. A prospective study with particular reference to a slow progressive variety. Brain 1964; 87:707-718.
- 13.- Dyck P and Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. Arch Neurol 1968; 18: 619-625.
- 14.- Emery AEH. The nosology of the spinal muscular atrophies. J Med Genet 1971; 8:418-495.
- 15.- Emery ES, Fenichel GM and Eng G. A spinal muscular atrophy with scapulo-peroneal distribution. Arch Neurol 1968; 18: 129-133.
- 16.- Eng GD, Binder H and Koch B. Spinal muscular atrophy; experience in diagnosis and rehabilitation management of 60 patients. Arch Phys Med Rehabil 1984; 65:549-553.
- 17.- Evans GA, Drennan JC and Russman BS. Functional classification and orthopaedic management of spinal muscular atrophy. J Bone Joint Surg 1981; 63B (4): 516-522.
- 18.- Fowler WM. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: II. Comprehensive care. Arch Phys Med Rehabil 1982; 63:322-328.
- 19.- Fried K and Emery AEH. Spinal muscular atrophy type II. A separate genetic and clinical entity from type I (Werdnig-Hoffmann disease) and type III (Kugelberg-Welander disease). Clin Genet 1971; 2:203-209.
- 20.- Fenichel GM, Emery ES and Hunt P. Neurogenic atrophy simulating facioscapulohumeral dystrophy. Arch Neurol 1967; 17:257-260.
- 21.- Garvie JM and Woolf AL. Kugelberg-Welander syndrome (hereditary proximal spinal muscular atrophy). Br Med J 1966; 1458-1461.
- 22.- Gilliam TC et al. Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. Nature 1990; 345: 823-825.

- 23.- González-Ramos M. El Consejo Genético. En González-Ramos M (ed): Texto de Genética Clínica. México, Salvat Mexicana, 1985, pp 45-57.
- 24.- Granata C y cols. Promotion of ambulation of patients with spinal muscular atrophy by early fitting of knee-ankle-foot orthoses. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:221-224.
- 25.- Gupta PC et al. Spinal muscular atrophy: some easy clues to diagnosis. *Indian Pediatrics* 1989; 26:977-980.
- 26.- Hashimoto et al. Clinical observation of juvenile non progressive muscular atrophy localised in hand and forearm. *J Neurol* 1976; 211:105-110.
- 27.- Haushalter P. Trois nouveaux cas d'amyotrophie primitive progressive dans l'enfance. *Rev Méd* 1898; 18:445-460.
- 28.- Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J and Janczowski Z. X linked adult form of spinal muscular atrophy. *J Neurol* 1983; 229:175-188.
- 29.- Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Chronic proximal spinal muscular atrophy of childhood and adolescence: sex influence. *J. Med Genet* 1984; 21:447-450.
- 30.- Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J and Janczowski Z. Chronic proximal spinal muscular atrophy of childhood and adolescence: problems in classification and genetic counselling. *J Med Genet* 1985; 22:350-353.
- 31.- Hirayama et al, Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity *Neurology* 1963; 13:373-380.
- 32.- Hoffmann J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie in Kindesalter auf familiärer Basis. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1893; 3:427-470.
- 33.- Imai et al. Proximal and distal motor nerve conduction velocities in Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatric Neurology* 1990; 6 (2):82-86.
- 34.- Kazakov VW, Kovalenko TM, Skorometz AA, Chronic spinal muscular atrophy simulating facioscapulohumeral type and limb-girdle type of muscular dystrophy. *Eur Neurol* 1977; 16:90-98.
- 35.- Kennedy WR, Alter M and Sung JH, Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex linked recessive trait. *Neurology* 1968; 18:671-680.

- 36.- Kimura J. Diseases of the motor neuron. In Kimura J (ed) Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice. 2nd ed. Philadelphia, FA Davis, 1989, pp 429-446.
- 37.- Kohn R. Postmortem findings in a case of Wohlfart-Kugelberg-Welander disease. Confinia Neurologica 1968; 30:253-260.
- 38.- Kugelberg E and Welander L. Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. Arch Neurol Psychiatry 1956; 75:500-509.
- 39.- Lockart JD. Update on neuromuscular diseases of Childhood Curr Probl Pediatrics 1989; 19 (3):113-166.
- 40.- Magee KR. Familial progressive bulbar spinal muscular atrophy. Neurology 1960; 10:295-305.
- 41.- Magee KR and De Jong RN. Neurogenic muscular atrophy simulating muscular dystrophy. Arch Neurol 1960;2:677-682.
- 42.- Lord JP et al. Functional ability and equipment use among patients with neuromuscular disease. Arch Phys Med Rehabil 1987; 68:348-352.
- 43.- Meadows JC and Marsden CD. A distal form of chronic spinal muscular atrophy. Neurology 1969; 19:53-58.
- 44.- Melki J. et al. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. Lancet 1990; 336:271-273.
- 45.- Merlini L et al. Scoliosis in spinal muscular atrophy: natural history and management. Dev Med Child Neurol 1989 31:501-508.
- 46.- Molnar GE. (ed). Pediatric Rehabilitation. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, pp 299-337.
- 47.- Mckusick VA. Mendelian inheritance in man. ed. Baltimore, 1990, pp 1136-1138.
- 48.- Moosa A and Dubowitz V. Spinal muscular atrophy in childhood; two clues to clinical diagnosis. Arch Dis Child 1973; 48:386-388.
- 49.- Munsat TL et al, Phenotypic heterogeneity of spinal muscular atrophy mapping to chromosome 5q11.2-13.3 (SMA 5q). Neurology 1990; 40:1831-1836.

- 50.- Namba L. Aberfeld DC and Grob D. Chronic proximal Spinal muscular atrophy J Neurol Sci 1970; 11:401-423.
- 51.- Nelson JW and Amick LD. Heredofamilial progressive spinal muscular atrophy: a clinical and electromyographic study of a kinship Neurology 1966; 16:306.
- 52.- O'Sullivan DJ and Mc Lood JG. Distal chronic spinal muscular atrophy involving the hands. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978; 41:653-658.
- 53.- Payton C. Physical Therapy. ed. Baltimore, 1990, pp 309-325.
- 54.- Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. Lancet 1980; 1:919-922.
- 55.- Pearn J. Incidence, prevalence and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. J. Med Genet 1978; 15:409-413.
- 56.- Pearn J. Genetic studies of acute infantile spinal muscular atrophy (SMA type I). J Med Genet 1978; 15:414-417.
- 57.- Pearn J. Segregation analysis of chronic childhood spinal muscular atrophy. J Med Genet 1978; 15:418-423.
- 58.- Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type I). A total population survey in North East England. J Med Meget 1973; 10:260-265.
- 59.- Pearn JH, Carter CO and Wilson J. The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy. Brain 1973; 96:463-470.
- 60.- Pearn JH and Wilson J. Acute Werdnig-Hoffmann disease. Arch Dis Child 1973; 48:425-430.
- 61.- Pearn JH and Hudgson. A new syndrome: spinal muscular atrophy with adolescent onset and hypertrophied calves simulating Becker dystrophy. Lancet 1978; i:1059-1061.
- 62.- Quarfordt SH et al. Familial adult-onset proximal spinal muscular atrophy. Arch Neurol 1970; 22:541-549.

- 63.- Peiris JB et al. Non familial juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremity. J Neurol
- 64.- Ricker K, Mertens HG and Chimrigk K. The neurogenic scapulo-peroneal syndrome. Eur Neurol 1968; 1:257-274.
- 65.- Ryniewicz B. Motor and sensory conduction velocity in - spinal muscular atrophy; Follow-up study. Electromyogr Clin Neurophysiol 1977; 17:385-391.
- 66.- Sar M and Strumpt WE. Androgen concentration in motor - neurons of cranial nerves and spinal cord. Science 1977; 197:77-80.
- 67.- Sobue I et al. Juvenile type of distal and segmental muscular atrophy of upper extremities. Ann Neurol 1978;3: 429- 432.
- 68.- Singh N, Sachdev KK and Susheela AK. Juvenile muscular atrophy localised to arms. Arch Neurol 1980;40:297-299.
- 69.- Tsukagoshi et al. Kugelberg-Welander syndrome with dominant inheritance. Arch Neurol 1966;14:378-381.
- 70.- Tan CT. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:285-286.
- 71.- Thomas PK, Calne DB and Elliot CF. X-linked scapulo-peroneal syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972;35:--- 208-215.
- 72.- Tsukagoshi H. et la. Hereditary proximal neurogenic proximal muscular atrophy in adult. Arch Neurol 1965;12: 597-603.
- 73.- Tsukagoshi H, Shoji H and Furukawa T. Proximal neurogenic muscular atrophy in adolescence and adulthood with - X-linked recessive inheritance. Neurology 1970;20:1188--1193.
- 74.- Van Wijngaarden GK and Betheem J. Benign infantile -- Spinal muscular atrophy. A prospective study. Brain 1973 96:163-170.

- 75.- Warner CL et al. X-linked spinal muscular atrophy(Kennedy syndrome). A kindred with hypobetalipoproteinemia. - Arch Neurol 1990;47:1117-1120.
- 76.- Werdnig G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber neurotischer Grunlage. Archiv Für Psychiatrie und Nerven-Krankheten 1891;22:437-481.
- 77.- Werdnig G. Die frühinfantile progressive spinale Amyotrophie. Archiv Für Psychiatrie und Nervenkrankheten 1894; 26:706-744.
- 78.- Wohlfart g, Fex J and Eliasson S. Hereditary proximal - spinal muscular atrophy: A clinical entity simulating progressive muscular dystrophy. Act Psychiatr Scand 1955; - 30:395-406.
- 79.- Yamada M et al. Asymptomatic benign familial spinal muscular atrophy with hypertrophy of the calves and high - creatine kinase levels. J Neurol Neurosug Psychiatry 1988 51(3):452-453.
- 80.- Zellwegwer H et al. Spinal muscular atrophy with autosomal dominant inheritance. Report of a new kindred. Neurology 1972;22:957-963.
- 81.- Zerres K and Grimm T. Genetic counselling in families - with spinal muscular atrophy type Kugelberg-Welander. - Hum Genet 1983;65:74-75.