



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PLAN ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

*DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE LOS PACIENTES
CON ATROFIA MUSCULAR ESPINOBLULAR LIGADA AL X
(ENFERMEDAD DE KENNEDY) DEL SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA,
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE.*

PRESENTA:

DRA. EKATERINA KAZAKOVA

TUTOR:

DRA. YURITZI SANTILLÁN HERNÁNDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

COLABORADORES:

DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA GENÓMICA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DR. JUAN CARLOS ZENTENO RUIZ
JEFE DEL LABORATORIO DE GENÉTICA
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA "CONDE DE VALENCIANA"

DR. OSCAR FRANCISCO CHACÓN CAMACHO
MÉDICO ADSCRITO
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA "CONDE DE VALENCIANA"

DRA. LILIANA GARCÍA ORTIZ
MÉDICO ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO DE GENÉTICA MÉDICA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DR. RAUL EDUARDO PIÑA AGUILAR
MÉDICO GENETISTA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DR. RAFAEL NAVARRO MENESES
DIRECTOR
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
JEFA DE LA SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DRA. YURITZI SANTILLÁN HERNÁNDEZ
JEFA DE SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA GENÓMICA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DR. JUAN CARLOS ZENTENO RUIZ
JEFE DE LABORATORIO DE GENÉTICA
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA
"CONDE DE VALENCIANA"

DR. OSCAR FRANCISCO CHACÓN CAMACHO
MEDICO ADSCRITO DE INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA "CONDE DE VALENCIANA"

DRA. LILIANA GARCÍA ORTIZ
MÉDICO ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO DE GENÉTICA MÉDICA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

DR. RAUL EDUARDO PIÑA AGUILAR
MÉDICO GENETISTA

A mi abuelita Zina.

A toda mi gente querida, con mi agradecimiento por su apoyo en el camino de mi superación.

Índice

I.	Resumen	6
II.	Marco teórico	7
	1. Consideraciones generales	7
	2. Síntomas y signos musculares	12
	3. Definición del padecimiento y datos epidemiológicos	14
	4. Mecanismo patofisiológico	14
	5. Características clínicas	16
	6. Estudios de laboratorio y gabinete	17
	7. Forma de herencia	17
	8. Tratamiento	18
	9. Publicaciones mexicanas	18
III.	Justificación	19
IV.	Objetivo general	19
V.	Objetivos específicos	20
VI.	Materiales y métodos	20
	1. Diseño	20
	2. Selección de pacientes	20
	3. Criterios de inclusión	21
	4. Criterios de eliminación	21
	5. Diagnostico molecular	21
	6. Pacientes	21
VII.	Resultados	22
	1. Antecedentes clínicos y genéticos de los pacientes en estudio	22
	2. Evaluación por las escalas	30
	3. Estudios de laboratorio	33
VIII.	Discusión	35
IX.	Conclusiones	38
X.	Bibliografía	39
XI.	Anexos	43

I. Resumen.

Introducción. Atrofia Muscular Espinobulbar Ligada al X (SBMA), o Enfermedad de Kennedy (MIM 313200), es un padecimiento recesivo ligado al X con síntomas y signos musculares y alteraciones endocrinológicas progresivas. La frecuencia de la enfermedad es baja, por lo que este padecimiento pertenece al grupo de enfermedades raras. El conocimiento limitado sobre SBMA puede dificultar el diagnóstico, sobre todo en las etapas tempranas del desarrollo de la enfermedad. Es relevante mencionar que hay pocas publicaciones mexicanas sobre este padecimiento, por lo que la ampliación del conocimiento de las características clínicas y paraclínicas de SBMA en pacientes mexicanos y su comparación con las descritas en la literatura es importante, ya que contribuye al diagnóstico oportuno.

Objetivo. Describir las características clínicas y paraclínicas de SBMA en los pacientes con el diagnóstico clínico y molecular de Consulta Externa de Genética del C.M.N. “20 de Noviembre”, ISSSTE que acudieron a la consulta en el periodo comprendido de 1° de enero de 2008 a 31 de Diciembre de 2012.

Materiales y métodos. Se revisaron los expedientes electrónicos de Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE de los pacientes con diagnóstico CIE de Distrofia Muscular. De expedientes revisados 4 pacientes tenían el diagnóstico clínico y molecular de SBMA. De los cuales se realizó la descripción clínica y paraclínica. Tres pacientes son hermanos con 54 repetidos CAG, un paciente tiene 46 repetidos. Se evaluaron los antecedentes de la evolución del padecimiento, datos clínicos, parámetros de laboratorio.

Resultados. En promedio los pacientes tuvieron 3.75 años (rango 1-7 años) de evolución del padecimiento desde el primer síntoma de paresia. Edad promedio de aparición del primer síntoma del padecimiento es de 18 años (rango 16-22 años), los primeros síntomas fueron ginecomastia y calambres musculares. La localización inicial más frecuente de la paresia (edad promedio de aparición 40.8 años, rango 35-55 años) fueron las extremidades inferiores. Los valores de laboratorio (creatininasa sérica y transaminasas) en los pacientes con mayor número de repetidos fueron más alterados, que en el paciente con 46 repetidos.

Conclusión. Es probable que la mayoría de los casos permanecen sin ser diagnosticados. La comparación de las características clínicas de los pacientes diagnosticados con SBMA, con las características descritas en la literatura, nos indica que la presentación de la enfermedad en los pacientes del C.M.N. “20 de Noviembre”, ISSSTE se asemeja mucho a la descrita en la literatura. Sin duda, un mayor conocimiento de las características clínicas de SBMA contribuirá a un mejor diagnóstico y manejo de los síntomas del padecimiento, así como al asesoramiento genético oportuno.

II. Marco teórico.

1. CONSIDERACIONES GENERALES.

El músculo esquelético o voluntario es el principal órgano de la locomoción, así como un gran reservorio metabólico. Distribuido en más de 600 músculos separados, este tejido constituye hasta 40% del peso del ser humano adulto.

Un solo músculo está compuesto por miles de fibras, su longitud varía desde unos cuantos milímetros hasta algunos centímetros (34 cm en el *M. Sartorius*). Cada fibra muscular está envuelta por una membrana plasmática interior (sarcolema) y una basal exterior.

1) Estructura de musculo normal.

Cada fibra muscular está envuelta en bandas de tejido conjuntivo (endomisio) que proporcionan apoyo y permiten la *unidad de acción*. Dentro del endomisio se encuentran capilares y fibras nerviosas. Las fibras musculares están unidas en grupos o *fascículos* por tejido reticular y hojas de colágeno (perimisio), que también conservan unidos los grupos de fascículos y rodean todo el músculo (epimisio). Las fibras musculares se unen en sus extremos con fibras tendinosas, que a su vez se insertan en los huesos (Figura 1). Por este medio la contracción muscular conserva la postura y posibilita el movimiento al cuerpo.

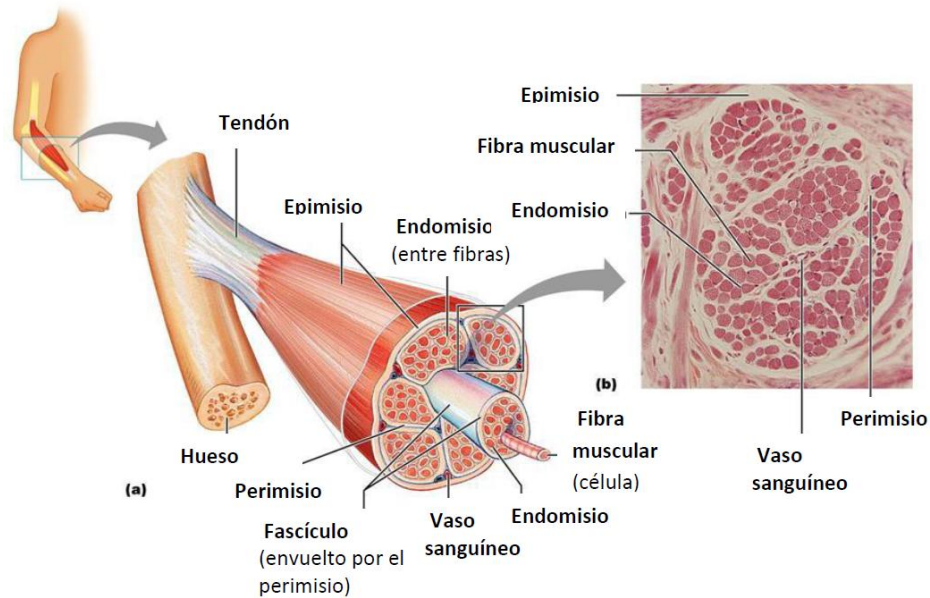


Figura 1. Estructura de músculo normal. a) esquema de músculo normal; b) imagen histológica de corte transversal de músculo procesado en fresco teñido con hematoxilina-eosina.

2) Contracción muscular.

Otra característica importante del músculo es su modo natural de contracción: la innervación, y la necesidad de innervación intacta para que se conserve su estado trófico normal. Cada fibra muscular recibe un mechón nervioso de una célula nerviosa motora situada en el asta anterior de la médula espinal o en el núcleo de un nervio craneal; el mechón de fibras nerviosas se conecta con la fibra muscular en una *unión neuromuscular* o *placa motora terminal*. La *unidad motora* está constituida por grupos de fibras musculares con innervación común proveniente de una célula del asta anterior; ésta es la unidad fisiológica básica (Figura 2).

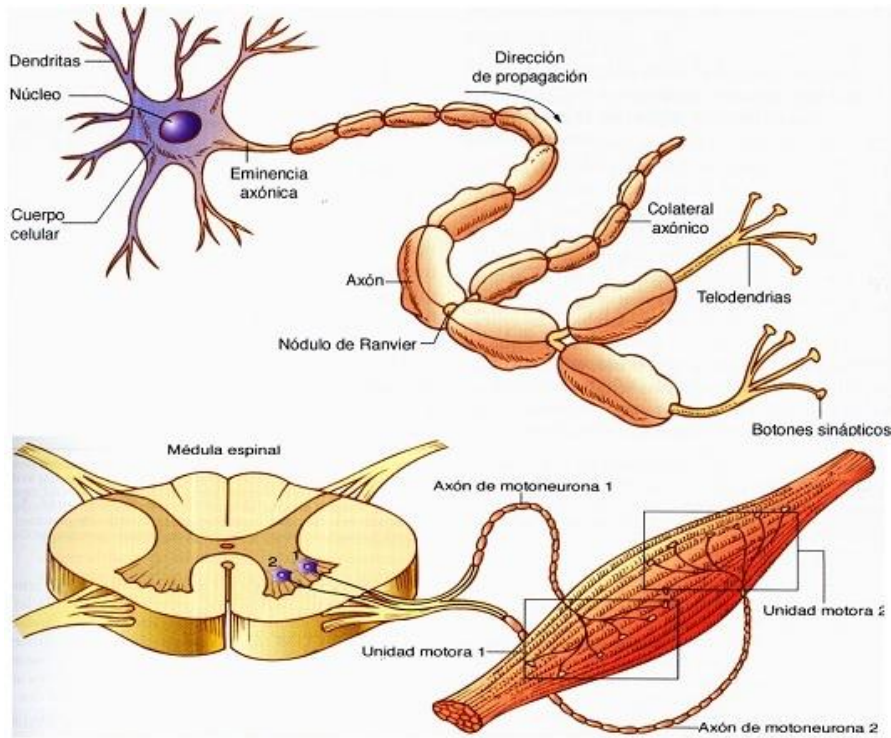
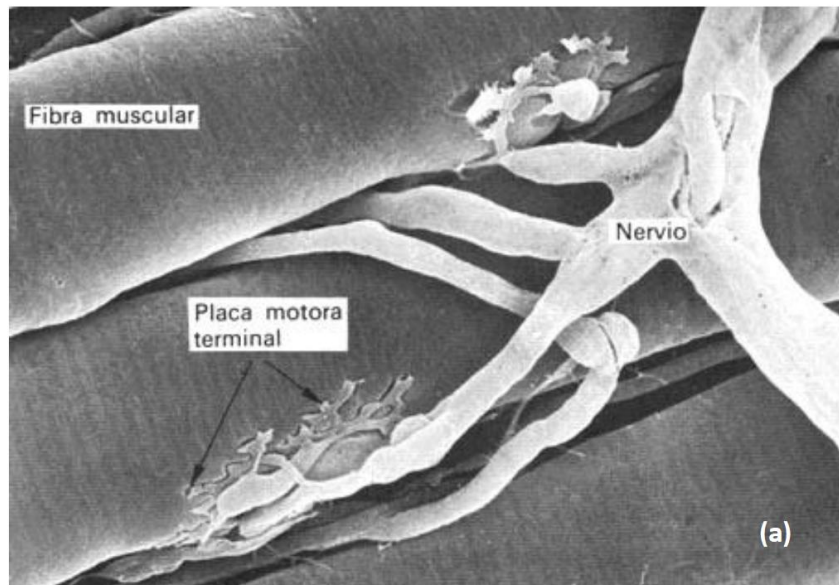


Figura 2. Motoneurona α y la unidad motora. *Arriba*, Las motoneuronas de la medula espinal enervan las fibras musculares esqueléticas a través de los botones sinápticos. *Abajo*, Esquema de unidades motoras y sus ramificaciones durante la inervación de diferentes tipos de fibras musculares.

3) Unión neuromuscular.

En la unión neuromuscular están concentrados acetilcolina (ACh), receptores de ACh y acetilcolinesterasa (AChE), que desempeñan una función especial en la transmisión neuromuscular (Figura 3). La ACh se sintetiza en la terminación nerviosa motora y se almacena en vesículas en forma de paquetes o “cuantos”, cada uno con un número fijo de moléculas (cerca de 10 000). Los cuantos de ACh se liberan en la terminación nerviosa, se difunden hacia el surco sináptico estrecho y se unen con receptores especializados de la membrana postsináptica. En el lado postsináptico, la acetilcolina se concentra en la parte más alta de las hendiduras neuromusculares; ello genera una corriente que se propaga hasta el fondo de la hendidura y abre conductos de sodio sensibles a voltaje, con lo cual surge un potencial de despolarización de la membrana muscular. De manera espontánea, se liberan pequeños números de cuantos de acetilcolina y se producen

potenciales miniatura de placa terminal de unos 0.5 mV. El impulso nervioso que llega a la porción presináptica distal del axón origina penetración de calcio en la terminación nerviosa gracias a conductos de calcio sensibles al voltaje, lo que a su vez desencadena la liberación de muchos cuantos de acetilcolina y genera un potencial de placa terminal mucho mayor. La onda de despolarización es propagada por el sarcolema y túbulos transversos al interior de las fibras, lo que hace que se contraiga el músculo. El fenómeno de liberación de acetilcolina es regulado por la acción de la enzima acetilcolinesterasa, que desdobra dicha sustancia en la unión neuromuscular. La acetilcolina es concentrada en la parte más inferior de la hendidura sináptica.



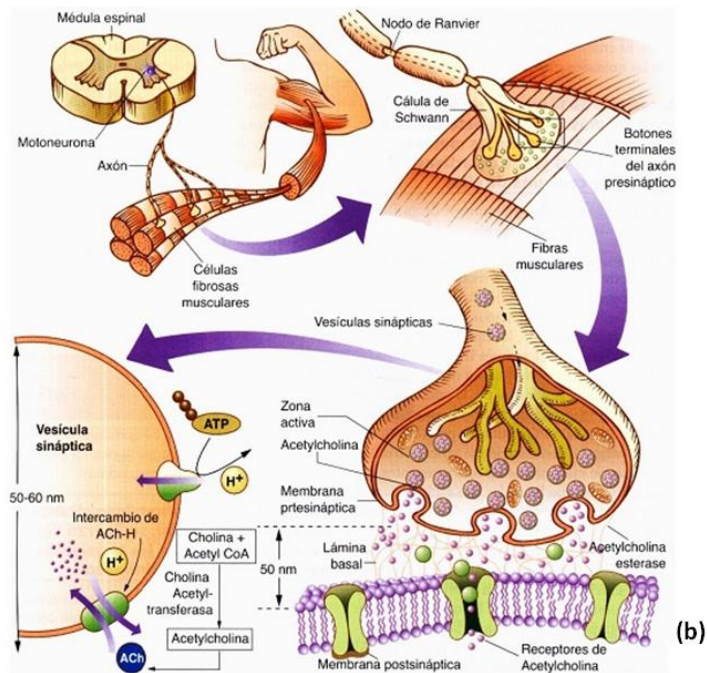


Figura 3. Unión neuromuscular. a) imagen histológica; b) esquema de la unión neuromuscular. Se describen los detalles de síntesis y liberación de neurotransmisor acetilcolina.

4) Tipos de fibras musculares.

Los estudios histoquímicos de los músculos esqueléticos indican que, dentro de cualquier músculo, existen diferencias metabólicas sutiles entre las fibras: algunas (fibras del tipo 1) son más ricas en enzimas oxidativas y más pobres en enzimas glucolíticas; en otras (fibras del tipo 2) ocurre lo contrario.

5) Mioblastos embrionarios.

El músculo normal posee una “población” de mioblastos embrionarios conocidos como “células satélite” gracias a las cuales tiene una extraordinaria capacidad de regeneración. Sin embargo, esa capacidad de regeneración disminuye de manera considerable si se destruye por completo la fibra muscular.

2. SÍNTOMAS Y SIGNOS MUSCULARES

1) Debilidad y fatiga muscular

Debilidad muscular es disminución o ausencia de la capacidad para ejercer la fuerza muscular normal. La desaparición completa de la capacidad de contracción muscular se llama *parálisis*, la desaparición parcial de esta se llama *paresia*.

La *fatiga muscular* es un fenómeno fisiológico y signo clínico de diversos padecimientos médicos, especialmente aquellos con predominio del carácter miopático. La debilidad y la fatiga musculares son características regulares de todas las enfermedades que están marcadas por denervación del músculo y pérdida de fibras musculares. La fatiga en estos casos se debe al trabajo excesivo impuesto a las fibras musculares intactas (fatiga por exceso de trabajo).

2) Alteraciones en el tono muscular

Todos los músculos normales muestran resistencia ligera al estiramiento cuando se relajan por completo. Cuando se estiran y se sueltan experimentan el fenómeno de rebote, sobre todo por la elasticidad de las fibras y sus vainas de tejido conjuntivo. La musculatura del tronco y las porciones proximales de las extremidades se activa de manera intermitente o constante para conservar las actitudes y las posturas. La disminución del tono muscular o *hipotonía* es una característica de muchas de las miopatías, neuronopatías y neuropatías, en las cuales se reduce el número de unidades motoras contráctiles.

3) Cambios del volumen muscular

Disminución o aumento del volumen muscular es otra característica que puede observarse en todos los pacientes con padecimientos con afectación primaria o secundaria muscular, salvo en los más obesos. La *atrofia muscular* se define como disminución de la masa muscular traducida clínicamente en el adelgazamiento de las extremidades. La denervación muscular se acompaña invariablemente de atrofia. Las

lesiones de las células del asta anterior provocan pérdida del volumen muscular. La distribución de la atrofia corresponde a la paresia.

4) Temblor muscular

Temblor muscular es movimiento oscilatorio rítmico producido por contracciones alternantes de músculos antagonistas. Hay diferentes tipos de temblor (temblor parkinsoniano, temblor esencial). Se trata del temblor postural si este es más evidente cuando la región corporal en estudio es extendida.

5) Fasciculaciones

Fasciculaciones son contracciones espontáneas de fascículos musculares individuales. Las fasciculaciones que ocurren con la contracción muscular indican un estado de irritabilidad incrementada del músculo; pueden ser secuelas de una denervación que deja el músculo con algunas unidades motoras paralizadas, de modo que durante la contracción no se reclutan con suavidad las unidades pequeñas y cada vez más grandes. Presencia de fasciculaciones en reposo, si son pronunciadas y se combinan con debilidad y atrofia muscular, suelen indicar enfermedad de la motoneurona.

6) Calambres

Calambres musculares son contracciones musculares involuntarias tipo espasmo, que producen sensación de dolor muscular. Tienen lugar en reposo o durante movimiento (calambres de acción), suelen ser más frecuentes después de la actividad muscular excesiva o cuando las extremidades están hipotérmicas. La electromiografía registra una descarga de alta frecuencia. Pueden ser persistentes e inducibles con mucha facilidad.

7) Patrones de debilidad

Debilidad muscular, atrofia, fasciculaciones y arreflexia son signos de la afectación de la motoneurona inferior.

3. DEFINICIÓN DEL PADECIMIENTO Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

SBMA, descrita por primera vez por Kennedy y colaboradores en 1968, es un padecimiento neurodegenerativo hereditario, caracterizado por la pérdida progresiva de las neuronas motoras en la médula espinal y en el tronco cerebral, también asociado a la pérdida extensa de las neuronas sensitivas, con denervación crónica y atrofia en los músculos esqueléticos. Por otra parte, los individuos afectados desarrollan ginecomastia, atrofia testicular y reducción de la fertilidad, como resultado de insensibilidad androgénica parcial (Dejager. S., 1987; Rosales-Reynoso MA, 2009).

Según el Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea (European Union Committee of Experts on Rare Diseases) la enfermedad se define como rara si afecta a menos de 1 persona en 2 000 habitantes; en los Estados Unidos de Norteamérica se define rara cuando afecta a menos de 200 000 habitantes de este país.

La prevalencia de SBMA en caucásicos europeos es de 3.3/100 000 habitantes, y la incidencia es de 1 entre 500 000 varones/año (Guideti D., 2001). La prevalencia del padecimiento no está descrita en México.

4. MECANISMO PATOFISIOLÓGICO.

La SBMA pertenece al grupo de las enfermedades por expansión de microsatélites, frecuentemente llamadas enfermedades por expansión de tripletes. Otros padecimientos conocidos por expansión de microsatélites con formación de tracto de poliQ son la Enfermedad de Huntington, Atrofia Dentorubropallipoluisiana, Ataxia Espinocerebelar tipo 1 (Andrew et al., 1993; Igarashi S et al, 1992), tipo 2, 3, 6, 7 y 17.

El desarrollo de la Atrofia Muscular Bulbar y Espinal se debe a la expansión de los repetidos del trinucleótido CAG, que codifica para aminoácido glutamina, en el primer exón del gen *AR* (Amato AA et al, 1993). El Gen del Receptor de Andrógeno *AR* se localiza en el Cromosoma X, locus Xq12 (Fischbeck KH et al, 1986). El gen *AR* codifica para el receptor de androgenos, como su nombre lo indica. Este receptor es un factor de transcripción nuclear ligando dependiente (el ligando es testosterona), cuyo efecto es masculinización de los fetos masculinos, desarrollo de las características sexuales

secundarias masculinas, mantenimiento de la espermatogénesis, así como crecimiento y diferenciación celular, cognición, hipertrofia muscular, densidad ósea y niveles de insulina (Gelmann, 2002). El producto del gen mutado es la proteína con expansión de glutamina o tracto de poliglutamina o poliQ, que se acumula principalmente en los núcleos de las motoneuronas como inclusiones nucleares, formando agregados tóxicos, causando desregulación transcripcional, defecto de transporte axonal y disfunción mitocondrial, lo que lleva a la motoneurona a la apoptosis (Li et al., 1998a, b; Adachi et al., 2005). Se considera, que la expansión de tracto de poliglutamina confiere la ganancia de función tóxica a la proteína mutante (Parodi S, Pennuto M., 2011).

El gen *AR* se expresa no solo en el tronco cerebral, médula oblongata y médula espinal, pero también en el bulbo olfatorio, hipocampo, cerebelo, corteza cerebral e hipotálamo, aunque los tractos de poliQ afectan el funcionamiento y la supervivencia de las motoneuronas periféricas en forma selectiva. Aunque la proteína mutada se expresa desde la adolescencia y durante la vida adulta, la edad de inicio del padecimiento oscila entre 30 y 40 años.

Otro efecto importante del gen mutante con expansión de glutamina es la pérdida parcial de la función del receptor de andrógenos, lo que lleva a la insensibilidad moderada a los andrógenos.

El número normal de repeticiones CAG es igual o menor de 34, alelos con 36-37 repeticiones se relacionan con penetrancia reducida (Kuhlenbäumer et al, 2001). Ésta se debe interpretar en el contexto de la historia familiar y presentación clínica del paciente. La cantidad de repeticiones igual o mayor de 38 repeticiones CAG lleva al desarrollo del padecimiento (Doyu M et al, 1992). No hay consenso en cuanto a la significancia clínica de los alelos con 35 repeticiones CAG.

El mayor número de repeticiones reportado en los pacientes de origen europeo y japonés es de 57 repeticiones (Lund A., 2001, Atsuta N., 2006, Tanaka F., 1996).

Existen diferencias significativas entre frecuencia de alelos de frecuencia de repeticiones de tripletes CAG en el exón 1 del gen *AR* (gen de receptor de andrógenos). El largo de los repeticiones CAG *AR* en 4 grupos étnicos según el estudio de genotipificación queda de la siguiente manera: Afro-Caribeños (el largo de repetición el más corto con mayor actividad

predicha de AR) < Caucásicos < Hispanos < Tailandeses (el largo del repetido es mayor con menor actividad predicha de AR) (Ackerman CM, 2012).

El promedio de repetidos CAG descrito en los pacientes sanos de origen mexicano es de 23 repetidos (Ackerman CM., 2012), el promedio de repetidos CAG reportado en los pacientes mexicanos con oligozoospermia es de 20 repetidos (Martinez-Garza, 2008).

En forma similar a otras enfermedades por expansión de microsatélites, la edad de inicio de esta enfermedad correlaciona en forma inversa con el tamaño de la expansión de repetido de CAG (Andrew et al., 1993; Sasaki et al., 1996). Esta descrita la asociación de la edad de inicio de la debilidad muscular y el largo del repetido de CAG (Doyu et al., 1992; Igarashi et al., 1992; La Spada et al., 1992; Shimada et al., 1995; Sinnreich et al., 2004), pero no hay asociación entre el tamaño de expandido y la progresión de la enfermedad (Atsuta N. et al, 2006).

SBMA y otros padecimientos neurodegenerativos con expansión de microsatélites (Distrofia Miotónica, Síndrome de X Frágil, Ataxia Espinocerebelosa tipo I, Enfermedad de Machado-Joseph, Enfermedad de Huntington y Atrofia Dentorubropalidoluisiana) han sido reportadas como asociadas con Cromosomas Fundadores, esto se baso en estudios de desequilibrio de ligamiento de los marcadores polimórficos que flanquean la región en estudio.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La edad de inicio del padecimiento oscila entre los 30 y los 40 años. Clínicamente, con mucha frecuencia, los pacientes con SBMA presentan calambres como primer síntoma. Asimismo, al inicio esto ocurre generalmente como síntoma único, aún cuando también se puede presentar junto con la debilidad muscular proximal, predominantemente en la cintura pélvica. Posteriormente se adicionan fasciculaciones, particularmente periorales y linguales (Ferrante et al., 1997), así como debilidad muscular facial, compromiso bulbar en forma de disartria y disfagia.

En la exploración neurológica hay disminución de la fuerza muscular con tremor parético, hipotrofia o atrofia muscular, disminución y posteriormente ausencia de los reflejos de estiramiento muscular. Los signos clínicos distintivos son la ginecomastia, atrofia testicular

y fertilidad disminuida con oligospermia y azoospermia. En algunos pacientes se presentan las alteraciones sensitivas periféricas en forma de hipestesia. La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus también han sido descritas en los pacientes con la Enfermedad de Kennedy.

El curso del padecimiento es lento y lleva a los pacientes al uso de silla de ruedas aproximadamente a los 60 años. La neumonía por aspiración es la mayor causa de la muerte en los pacientes con la SBMA (Sasaki H. et al., 1996).

6. ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE.

Las alteraciones bioquímicas incluyen los valores de la creatinina (CK), que varían de normales a aumentados hasta 11 veces (U/l). La testosterona libre está disminuida, la dihidrotestosterona en la mayoría de los pacientes también disminuida y el estradiol aumentado (Rhodes LE. et al, 2009; Sasaki H. et al., 1996).

En cuanto a las alteraciones de los estudios de gabinete, el estudio electromiográfico muestra el patrón miopático (Rhodes LE, 2009). En la resonancia Magnética de Encéfalo de los pacientes con la enfermedad de Kennedy, se ha encontrado decremento sutil en el volumen de la sustancia gris, localizada principalmente en el área frontal, que también puede involucrar áreas subcorticales múltiples, sustancia blanca cerebral y tronco cerebral en su porción dorsal (Kassubek J. et al., 2007).

7. FORMA DE HERENCIA.

La forma de herencia de SBMA es Recesiva Ligada al X. Normalmente, la enfermedad ocurre en hombres, aunque las mujeres en estado heterocigoto y homocigoto también pueden presentar síntomas de la enfermedad (Schmidt BJ et al, 2002; Ishihara H et al, 2001). Todas las hijas de los pacientes fértiles son, en casi todos los casos, fenotípicamente sanas, aunque son portadoras obligadas de la enfermedad. Tienen 50% de probabilidad, por cada embarazo, de transmitir el padecimiento a sus hijos varones. Por cada embarazo con producto de sexo femenino tienen 50 % de probabilidad de tener

hija portadora de la enfermedad. Los hijos de los pacientes fértiles no heredarán el padecimiento.

8. TRATAMIENTO.

Actualmente hay mucho interés en relación al tratamiento de los pacientes con esta enfermedad. Una de las principales tácticas de tratamiento es la utilización de dutasterida, que reduce los niveles circulantes de dihidrotestosterona (DHT), e inhibe las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5 alfa-reductasa, las cuales son responsables de la conversión de la testosterona a 5 alfa-DHT (Fernández-Rhodes, 2011).

Otra táctica terapéutica es el uso de leuprolide, el cual es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En el tratamiento crónico el leuprolide suprime la liberación de gonadotropinas de la glándula pituitaria y reduce la síntesis de esteroides de los testículos. Lo cual interrumpe la producción de testosterona en los testículos (Katsuno Masahisa, 2010).

Otro enfoque terapéutico nuevo es el uso de microRNAs, que son un tipo de pequeños RNAs, que funcionan como reguladores cruciales de la expresión génica en animales y plantas (Miyazaki Y., 2012).

9. PUBLICACIONES MEXICANAS SOBRE SBMA.

Es importante resaltar que en PubMed no aparece ninguna referencia mexicana de publicaciones en inglés sobre pacientes mexicanos con SBMA. Sin embargo existen algunos artículos en español sobre pacientes mexicanos, como el reporte de estudio clínico y molecular de una familia con 8 varones afectados con 52 repetidos CAG (Monarres-Alvarado A., 2006).

También existe el reporte del caso de un paciente con la enfermedad de Kennedy con 52 repetidos CAG (Duran-Salgado, 2013).

En 2009 fueron reportados 65 pacientes con infertilidad idiopática, en los cuales no se encontró diferencia en el número de repetidos CAG. En los hombres oligozoospermicos, la media de repetidos CAG fue de 20 (Martínez-Garza, 2008).

III. Justificación.

La comparación de las características clínicas de los pacientes diagnosticados con SBMA, con las características descritas en la literatura, nos indicaría la posible existencia de diferencias entre la presentación de la enfermedad como está descrita en la literatura y la padecida por los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre", ISSSTE.

Dado que las publicaciones sobre los pacientes mexicanos de SBMA son muy escasas, la descripción clínica de los casos con un diagnóstico clínico confirmado por el diagnóstico molecular es de gran relevancia por la solidez de los datos que aporta.

Dado que es una enfermedad rara, el diagnóstico oportuno puede ser intrincado. Sin duda, un mayor conocimiento de las características clínicas de SBMA contribuirá a un mejor diagnóstico y manejo de los síntomas del padecimiento, así como al asesoramiento genético oportuno.

IV. Objetivo general.

Describir las características clínicas y paraclínicas de SBMA en pacientes con diagnóstico molecular positivo, que acudieron a la Consulta Externa de Genética del C.M.N. "20 de Noviembre", ISSSTE en el periodo comprendido de 1° de enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2013.

V. Objetivos específicos.

1. Selección de pacientes con diagnóstico clínico y molecular positivo para SBMA.
2. Exploración neurológica de los pacientes con SBMA para determinación de la frecuencia de cada uno de los síntomas.
3. Evaluación de los signos bulbares a través de la Escala para la evaluación y clasificación de la función bulbar.
4. Evaluación de los signos de paresia a través de la Herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto.
5. Identificar la edad en que aparecieron los primeros síntomas de SBMA.
6. Identificar la edad en que aparecieron los primeros síntomas de paresia.
7. Identificar las mediciones de creatinina, testosterona, colesterol total, transaminasas, hemoglobina glucosilada en suero.
8. Establecer la relación entre la edad de aparición de los síntomas de la enfermedad con la cantidad de expandidos CAG en el gen *AR*.
9. Comparar las características clínicas de la población en estudio con las descritas en la literatura.

VI. Materiales y métodos.

1. Diseño.

Investigación clínica transversal, descriptiva, observacional y retrospectiva.

2. Selección de pacientes.

Se revisaron los expedientes electrónicos de Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE de los pacientes con diagnóstico clínico CIE de Distrofia Muscular, enviados a la consulta de Genética Médica, en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2008 y el

31 de Diciembre de 2013. Se escogieron los expedientes de los pacientes con diagnóstico clínico y molecular positivo para SBMA.

3. Criterios de inclusión.

Se incluyeron expedientes de pacientes de sexo masculino de edad mayor de 30 años con diagnóstico clínico y molecular positivo de SBMA con expandido de triplete CAG en el exón 1 del gen *AR* igual o mayor a 36 repetidos.

4. Criterios de eliminación.

Expedientes que tuvieron información insuficiente para establecer características clínicas de SBMA.

5. Diagnóstico molecular.

El diagnóstico molecular se realizó previamente en el Instituto de Oftalmología "Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP" por metodología de secuenciación directa del exón 1 del gen *AR* (Receptor de Androgenos). Un fragmento del exón 1 del gen *AR* se amplificó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando los oligonucleótidos específicos 5-tccagaatctgttccagagcgtgc-3 y 5-gctgtgaagggttctgttctcat-3, que flanquean los repetidos CAG. El producto generado por la PCR se purificó y se sometió a secuenciación automatizada bidireccional. Se realizó la determinación de número de repetidos CAG en el gen *AR* y de acuerdo a la bibliografía se determinó si el alelo analizado correspondía al intervalo de repetidos normales o con mutación.

6. Pacientes.

Los pacientes incluidos al estudio fueron revisados personalmente para reinterrogar la historia clínica, hacer una exploración física completa, aplicar las escalas de valoración clínica de las funciones bulbar y muscular.

Todos los pacientes llenaron el cuestionario “Edad de aparición del primer síntoma” (anexo 1), fueron evaluados por la escala de de evaluación manual de fuerza muscular (anexo 2), Escala para la evaluación y clasificación de la función bulbar (anexo 3) y Herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto (anexo 4).

En la valoración clínica de cada paciente se aplicó la escala de evaluación y clasificación de la función bulbar (anexo 3) y la Herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto (anexo 4).

En la escala de evaluación y clasificación de la función bulbar el valor máximo que puede ser obtenido (valor de referencia) de la escala es de 32 puntos, el puntaje mayor que puede ser obtenido en la valoración de cada función (por pregunta) es de 4 puntos, el puntaje menor es de 1 punto.

En la Herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto (anexo 4), en la cual el puntaje máximo que puede ser obtenido (valor de referencia) es de 45 puntos, el puntaje mayor que puede ser obtenido en la valoración de cada función (por pregunta) es de 4 puntos, el puntaje mínimo es de 0 puntos.

Los valores de 6 estudios de laboratorio (Creatincinasa serica, Hemoglobina Glucosilada, Testosterona sérica, Aspartato amino transferasa Alanin amino transferasa, Colesterol total) se tomaron de los expedientes electronicos de los pacientes.

VII. Resultados.

1. Antecedentes clínicos y genéticos de los pacientes en estudio.

En el estudio fueron incluidos 4 pacientes con el diagnóstico clínico y molecular de SBMA (tabla 1). Todos los pacientes son mestizos mexicanos.

Tres de los pacientes (paciente 1, 2 y 4) son familiares (hermanos) con 54 repetidos CAG en el primer exón del gen *AR*, el paciente 3 tiene 46 repetidos. Los árboles genealógicos se presentan en las figuras 4 y 5.

Figura 4. Árbol genealógico de pacientes 1 (III-30), 2 (III-36) y 4 (III-35).

Pacientes marcados con línea fueron revisados personalmente.

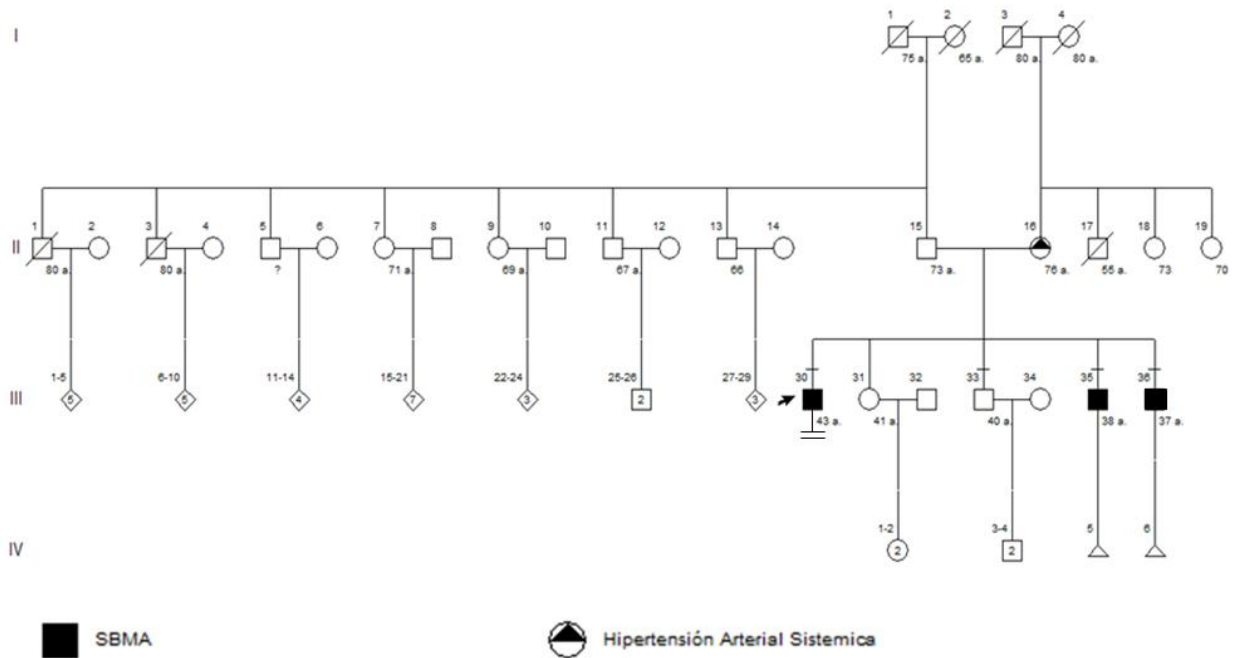
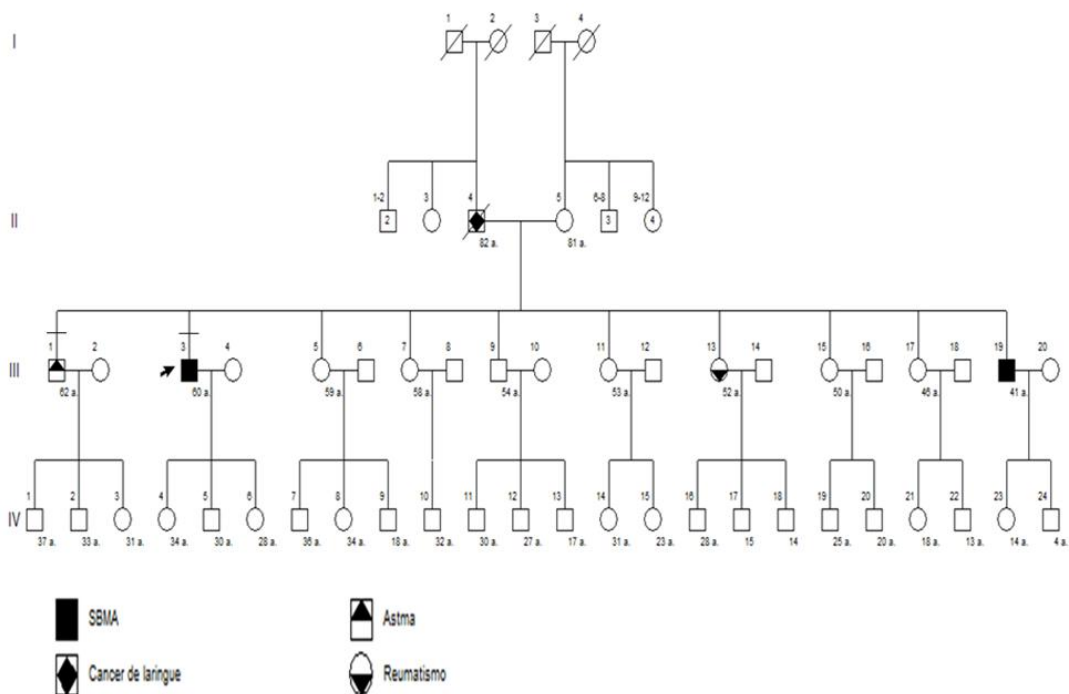


Figura 5. Árbol genealógico del paciente 3 (III-3).

Pacientes marcados con línea fueron revisados personalmente.



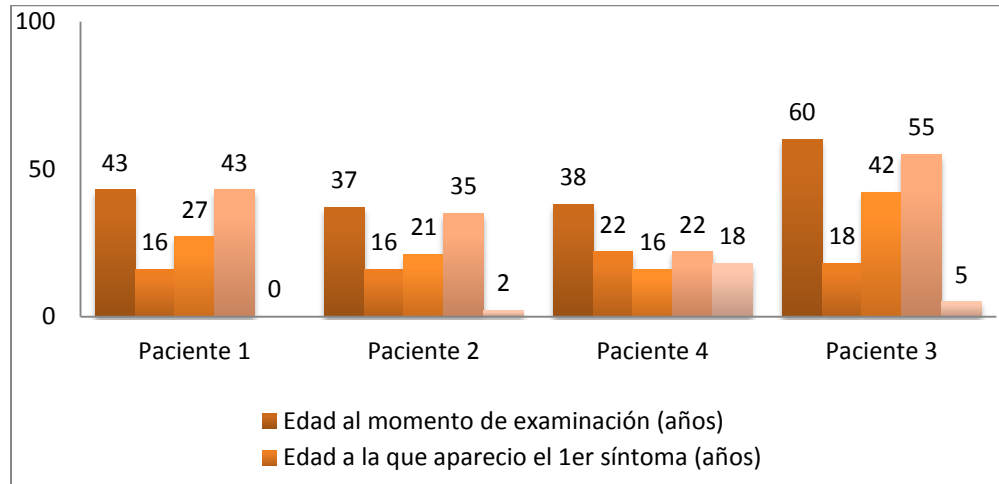
El paciente 1 de 43 años al momento de revisión contaba con 27 años de evolución desde el primer síntoma, el cual apareció a los 16 años, notando paresia a la edad de 36 años, (7 años de evolución). El paciente 2 de 37 años de edad al momento de revisión contaba con 21 años de evolución desde la aparición del primer síntoma, que noto a los 16 años; inició con la debilidad muscular hace 2 años, de la cual se percató a los 35 años. El paciente 3 tuvo 60 años al momento de revisión, noto aparición del primer síntoma a los 18 años (42 años de evolución) y paresia a los 55 años (5 años de evolución). El paciente 4 de 38 años de edad al momento de revisión tuvo 16 años de evolución desde el primer síntoma, que noto a los 22 años y 1 año de evolución desde el inicio de la debilidad.

Tabla 1. Antecedentes de la evolución de síntomas.

Paciente	Número de repetidos CAG (en número)	Edad al momento de evaluación (años)	Edad de aparición del 1er síntoma (años)	Años de evolución desde el 1er síntoma	Edad de aparición de la paresia (años)	Años de evolución desde el inicio de debilidad
1	54	43	16	27	36	7
2	54	37	16	21	35	2
3	46	60	18	42	55	5
4	54	38	22	16	37	1
Promedio		44.5	18	26.5	40.75	3.75

La edad promedio de los pacientes en el momento de recolección de datos (tabla 1, grafica 2) fue de 44.5 años (rango 37-60 años). La edad promedio a la aparición del primer síntoma fue de 18 años (rango 16-22 años). La duración promedio desde el inicio de la debilidad reportada por los pacientes fue de 40.75 años (rango 35-55 años). Promedio de años de evolución desde el inicio de la debilidad fue de 3.75 años (1-7 años).

Para fines comparativos los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo (1) formado por pacientes con 54 repetidos CAG (paciente 1, 2, 4) y grupo (2) formado por el paciente con 46 repetidos (paciente 3).



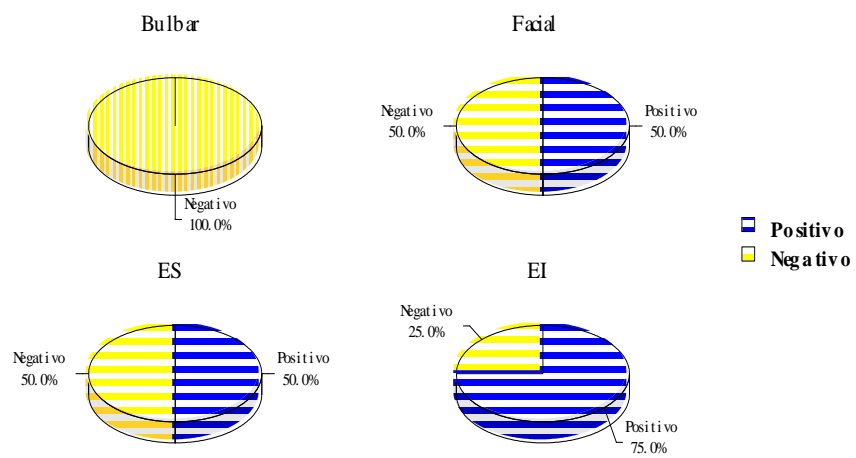
Grafica 2. Comparativo de antecedentes clínicos de los cuatro pacientes.

El primer síntoma reportado por los pacientes 1 y 4 fue calambres a los 16 y 22 años respectivamente, en los pacientes 2 y 3 ginecomastia a los 16 y 18 años respectivamente. Cabe mencionar que 2 pacientes reportaron que no consideraban las fasciculaciones como un dato patológico hasta después de aparición de la paresia, por lo que les fue difícil de identificar con precisión el año de aparición de estas, otro paciente notificó que se dio cuenta de la ginecomastia posiblemente años después de su aparición.

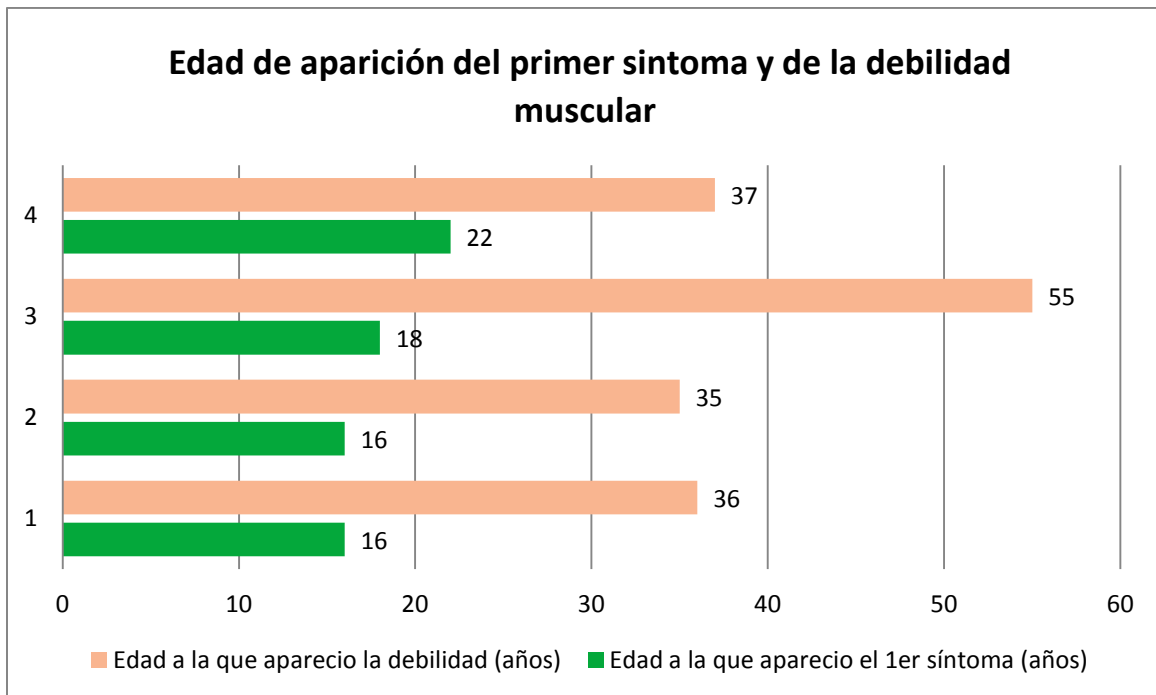
La localización de la debilidad muscular inicial notada por los pacientes (tabla 5) fue en extremidades inferiores (EI) en 75% de los casos, en extremidades superiores (ES) en 50% y facial en 50%. Ninguno de los pacientes reporto la debilidad muscular inicial bulbar. Algunos pacientes notaron la debilidad muscular inicial en 2 o incluso 3 áreas simultáneamente, por eso existe sobrelapamiento entre los grupos. La paresia en las extremidades inferiores fue traducida clínicamente en dificultad para correr o subir escaleras. La debilidad muscular en las extremidades superiores fue notada al presentar cansancio al peinarse y como fatiga muscular al cargar objetos.

Tabla 2. Localización del primer síntoma.

Localización	Negativo	Positivo	Total
Bulbar	4	0	4
Facial	2	2	4
Extremidades superiores	2	2	4
Extremidades inferiores	1	3	4



Grafica 3. Localización del primer síntoma de la debilidad.



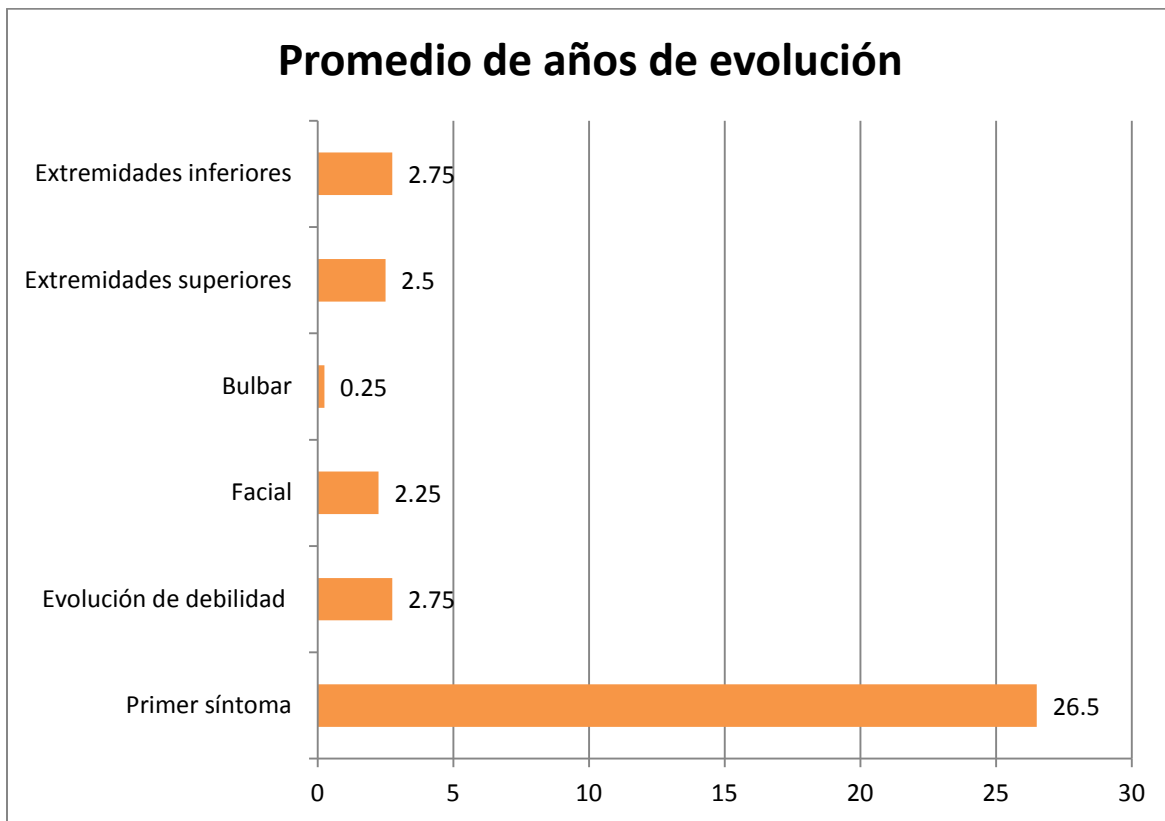
Grafica 10. Comparativo de antecedentes de edad de aparición del primer síntoma y de la debilidad muscular de los cuatro pacientes.

La edad de aparición del primer síntoma en los cuatro pacientes es muy similar a pesar de número diferente de repetidos CAG, sin embargo la edad de inicio de la debilidad es distinta en los dos grupos, siendo muy similar en los pacientes del grupo 1 (36, 35, 37 años en paciente 1, 2, 4 respectivamente) en contraste con el grupo 2 con la edad de inicio de la debilidad de 55 años (grafica 10).

El primer síntoma (según los datos reportados por los pacientes en las tabla 1) en los cuatro pacientes apareció en la tercera década de la vida, sin embargo hay un periodo aparentemente largo (de 23.75 años en promedio en nuestros pacientes) entre el primer síntoma del padecimiento y el inicio de la paresia, ya que el promedio de años de evolución de primer síntoma en los cuatro pacientes es de 26.5 años y el promedio de evolución de debilidad muscular es de 2.75 años (grafica 12).

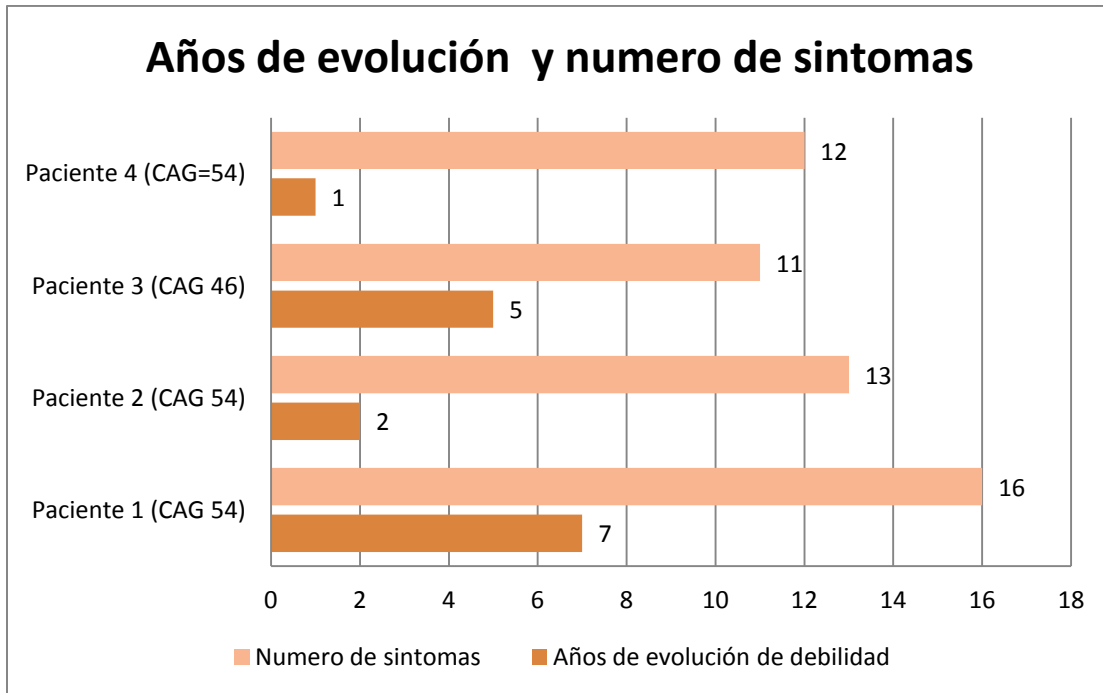
En cuanto a la localización de primer síntoma de la paresia, evolución promedio de debilidad en extremidades inferiores en nuestros pacientes fue de 2.75 años, en

extremidades superiores de 2.5 años, facial de 2.25 años, de debilidad bulbar fue de 0.25 años (grafica 12).



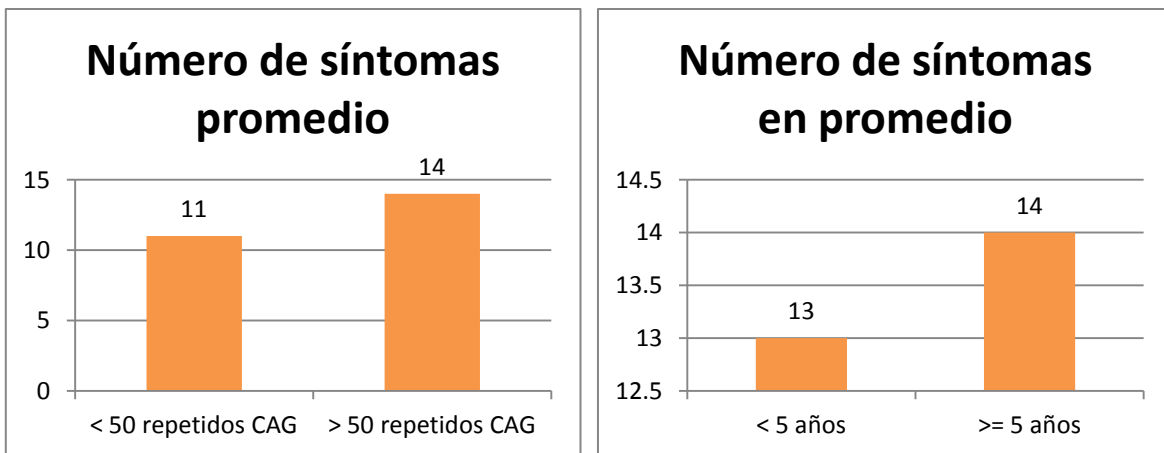
Grafica 12. Comparativo de promedio de años de evolución desde el primer síntoma y desde el inicio de la debilidad muscular y de la debilidad por la localización.

El paciente con mayor número de síntomas es el paciente 1, quien tiene 54 repetidos CAG y mayor cantidad de años de evolución de la paresia (7 años). Es de importancia notificar, que el paciente 3 con 46 repetidos, a pesar de ser el segundo en cuanto a los años de evolución de la debilidad muscular (5 años) es el que tiene menos síntomas que los pacientes 2 y 4 (ambos con 54 repetidos y 2 y 1 años de evolución). Esto sugiere que el peso mayor sobre la rapidez de la evolución del padecimiento tiene la cantidad de repetidos, más que los años de evolución (grafica 11).



Grafica 11. Comparativo de años de evolución del padecimiento y número de síntomas reportadas por los pacientes al momento de exploración (tabla 1).

Sin embargo analizando el número de síntomas presentados versus número de repetidos CAG/años de evolución ninguna de estas variables demostró mayor impacto (grafica 12).



Grafica 12. Comparativo de número de síntomas en promedio versus número de repetidos CAG/años de evolución.

2. Evaluación por las escalas.

Los puntajes obtenidos por los pacientes se muestran en la tabla 8. El puntaje obtenido por el paciente 1 es de 27 puntos, por el paciente 2 es de 28 puntos, del paciente 3-28 puntos y del paciente 4 -30 puntos.

Tabla 4. Puntaje obtenido en la Escala para la evaluación y clasificación de la función bulbar

Paciente	Número de repetidos CAG	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	Total	Valor de referencia
1	54	4	4	4	4	3	4	1	3	27	32
2	54	4	4	4	4	4	4	3	1	28	
3	46	3	3	4	4	4	4	4	4	28	
4	54	4	4	4	4	3	4	4	1	30	

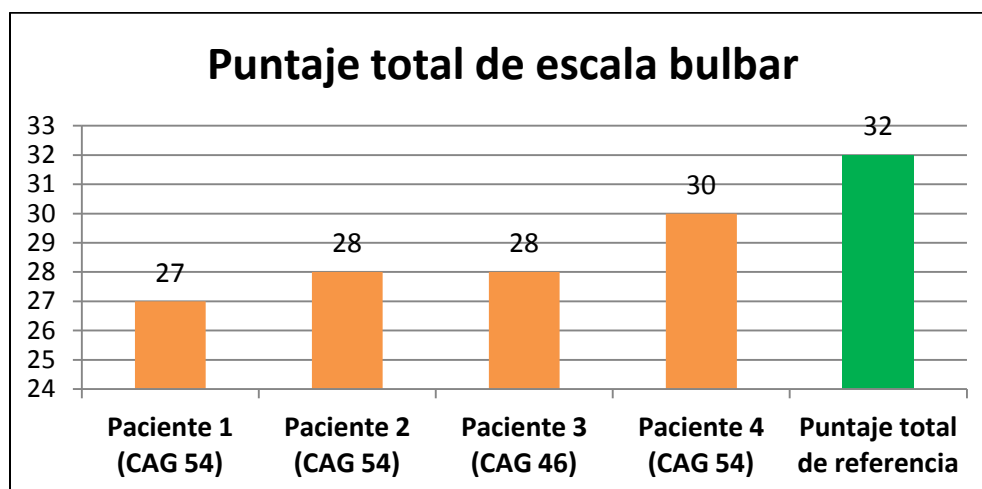
Los puntajes obtenidos por los pacientes se muestran en la tabla 9.

El puntaje obtenido por el paciente 1 es de 15 puntos, por el paciente 2 es de 40 puntos, del paciente 3 - 29 puntos y del paciente 4 - 24 puntos.

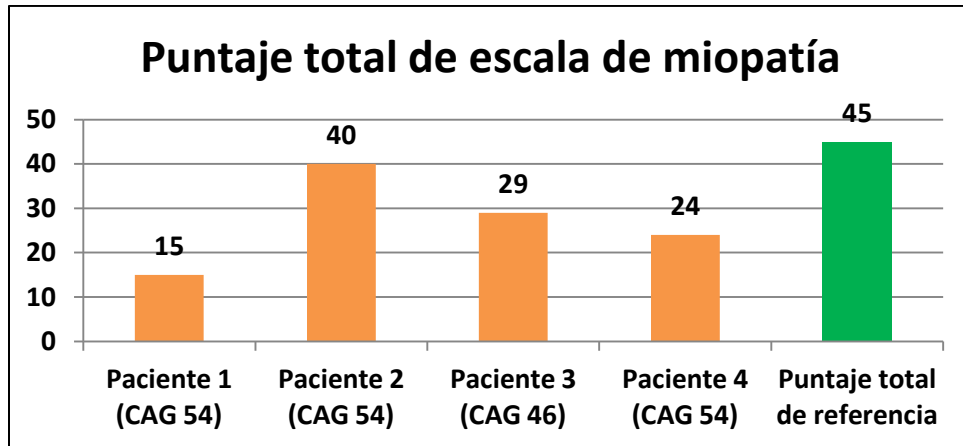
Tabla 5. Puntaje obtenido en la Herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto.

Paciente	Número de repetidos CAG	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10	p11	p12	p13	Total	Valor de referencia
1	54	4	2	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	3	15	45
2	54	4	3	3	0	3	3	3	4	3	4	4	3	3	40	
3	46	4	2	1	0	0	3	3	4	3	1	3	2	3	29	
4	54	4	3	0	0	0	0	3	4	0	1	2	4	3	24	

Analizando la evolución del padecimiento por las escalas aplicadas (escala para la evaluación y clasificación de la función bulbar y herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto, tablas 2 y 3 respectivamente). El paciente 1 recibió el menor puntaje en ambas escalas (tablas 8 y 9, graficas 13 y 14). El paciente 2 recibió relativamente buen puntaje (mayor entre todos) en la escala de miopatía, sin embargo su puntaje en la escala bulbar no fue tan bueno. El paciente 4, que recibió el puntaje más alto en la escala bulbar, no obtuvo buen puntaje en la escala de miopatía. El paciente 3 recibió buen puntaje en la escala bulbar, pero su puntaje en la escala de miopatía es relativamente bajo. Estos datos son importantes para entender que la evolución del cuadro clínico es muy individual y varía incluso dentro de los pacientes con la misma mutación.

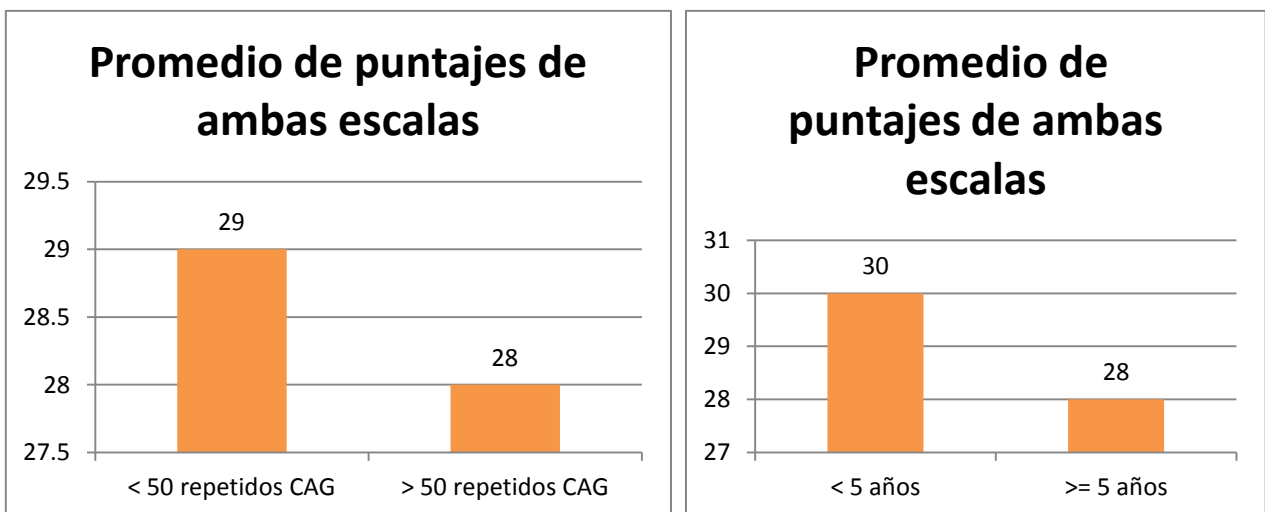


Grafica 13. Puntaje recibido según la valoración en la escala para la evaluación y clasificación de la función bulbar.



Grafica 14. Puntaje recibido según la valoración por la herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto.

Se abordó nuevamente el análisis de la evolución por puntajes en promedio obtenidos en ambas escalas de valoración clínica versus número de repetidos CAG/años de evolución, tratando de identificar la variable (número de repetidos CAG/años de evolución) de mayor peso sobre la evolución del cuadro clínico, pero nuevamente, igual que en las gráficas anteriores (grafica 12) ninguna de estas variables demostró mayor impacto sobre la evolución del cuadro clínico (grafica 15).



Grafica. 15. Comparativo de puntaje obtenido por ambas escalas (escala para la evaluación y clasificación de la función bulbar y herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto) en promedio versus número de repetidos CAG/años de evolución.

3. Estudios de laboratorio.

Se recolectaron de los expedientes de 2 pacientes (paciente 1 y 3) los valores de 6 estudios de laboratorio (tabla 7).

- ◆ Creatinina sérica: el valor promedio fue de 1435 U/L (rango 1195-1675 U/L, valores normales son de 32.00 - 294.0 U/L). El valor promedio de ambos pacientes es 4.8 veces más del valor máximo normal;
- ◆ Hemoglobina Glucosilada: ambos pacientes tuvieron el valor de 5.8 % (valores normales son 3.00 - 6.00 %);
- ◆ Testosterona sérica: valor promedio fue de 22.65 nmol/L (rango 11.4-33.9, valores normales son 9.28 - 59.6 nmol/L);
- ◆ Aspartato amino transferasa: valor promedio fue de 79.5 U/L (rango de 66-93 U/L, valores normales son 0.0 - 34.0 U/L). El valor promedio de ambos pacientes es 2.3 veces por arriba del valor máximo normal;
- ◆ Alanin amino transferasa: valor promedio fue de 92.5 U/L (rango 55-130U/L, valor de referencia es de 10.00 - 49.00 U/L). El valor promedio de ambos pacientes es 1.9 veces por arriba del valor máximo normal;
- ◆ Colesterol total: valor promedio fue de 209.1 mg/dL (rango 208-210.21 mg/dL, valor de referencia 0.0 - 200.0 mg/dL).

Tabla 3. Datos de laboratorio de los pacientes 1 y 3.

Paciente	Número de repetidos CAG (en número)	Creatinina sérica (U/L)	Hemoglobina glucosilada HBA1C (%)	Testosterona sérica (nmol/L)	Aspartato amino transferasa sérica (U/L)	Alanin amino transferasa sérica (U/L)	Colesterol total (mg/dL)	Años de evolución desde el inicio de debilidad
Paciente 1	CAG (54)	1675	5.8	11.4	93	130	210.21	7
Paciente 3	CAG (46)	1195	5.8	33.9	66	55	208	5
Promedio		1435	5.8	22.65	79.5	92.5	209.1	6

Los valores de creatincinasa sérica y transaminasas estuvieron por arriba de los valores de referencia, siendo estos más altos en el paciente 1. El valor de creatincinasa sérica fue 5.7 veces por arriba del valor máximo normal en el paciente 1 y 4 veces por arriba del valor máximo normal en el paciente 2. El valor de Astpartato amino transferasa sérica y Alanin amino transferasa sérica fue 2.7 veces por arriba del valor máximo normal en el paciente 1. En el paciente 2 los valores de Astpartato amino transferasa sérica y Alanin amino transferasa sérica fueron 1.9 y 1.1 veces por arriba del valor máximo normales respectivamente.

Ambos pacientes tuvieron valores de colesterol total ligeramente por arriba de los valores normales.

Los valores de testosterona sérica en ambos pacientes estuvieron dentro de los parámetros normales, así como los valores de la Hemoglobina Glucosilada.

VIII. Discusión.

La prevalencia de SBMA en caucásicos europeos es de 3.3/100 000 habitantes, y la incidencia es de 1 entre 500 000 varones/año (Guideti D., 2001). La prevalencia del padecimiento no está descrita en México.

De acuerdo a la incidencia reportada para la población caucásica europea y considerando un aproximado de 12 millones de derecho ambientes de ISSSTE, se esperan 396 pacientes con SBMA. Nuestro hospital es el centro de atención de tercer nivel y de concentración de pacientes de alta complejidad, que debería de atender la mayoría de los pacientes con SBMA. Sin embargo los datos obtenidos sugieren un subdiagnóstico de esta enfermedad.

El motivo principal que motivó la consulta médica en 3 de los 4 pacientes fue la paresia. El 4to. paciente inicio las valoraciones por infertilidad primaria.

El mayor número de repetidos reportado en los pacientes de origen europeo y asiático es de 57 repetidos (Lund A., 2001, Atsuta N., 2006, Tanaka F., 1996), en nuestro grupo 3 de 4 pacientes (hermanos) tienen 54 repetidos CAG.

La edad de aparición de cada signo fue variable, pero aparentemente correlacionada con el número de repetidos de CAG en el gen *AR*. Los pacientes con mayor número de repetidos CAG mostraron edad de inicio de paresia más temprana. Varios estudios documentaron la historia natural de SBMA demostrando este patrón (Doyu et al., 1992; Igarashi et al., 1992; La Spaa et al., 1992; Shimada et al., 1995). Los pacientes con mayor número de repetidos CAG tuvieron la progresión más rápida (paresia, la necesidad de uso de un pasamanos al subir escaleras) mucho antes que los pacientes con menor número de repetidos CAG.

La descripción de estos casos sugiere la correlación, ya descrita, del largo del expandido de tripletes CAG y los años de evolución del padecimiento tienen el mismo peso en cuanto a la gravedad del cuadro clínico.

Un dato interesante es que los 4 paciente, de forma retrospectiva, iniciaron el padecimiento con síntomas no motores asociados tales como ginecomastia y calambres, que aparecieron a la edad promedio de 18 años, aunque es difícil de comparar este dato con lo reportado en la literatura, ya que varios artículos solo se enfocan en los síntomas motores, otros mencionan, que no se toman en cuenta los signos como calambres, ginecomastia, fasciculaciones porque con frecuencia es difícil para los pacientes recordar el tiempo de aparición de estos (Atsuta ., 2006, Amato AA, 1993, Guidetti D., 1996).

Sin embargo es un dato de mucha importancia para reflexionar, que hay un periodo aparentemente largo (de 23.75 años en nuestros pacientes) entre el síntoma no motor del padecimiento y el inicio de la debilidad muscular. Igualmente la SBMA debe de considerarse entre los diagnósticos diferenciales de ginecomastia en estudio o síndrome de fasciculaciones benignas, e incluso la fórmula clínica de ginecomastia y calambres podría orientar la sospecha clínica de SMBA, mas que en los otros diagnosticos diferenciales (Esclerosis Lateral Amiotrofica, ELA), de hecho, uno de nuestros pacientes tuvo un retraso considerable en el diagnostico por diagnostico erroneo de ELA.

Otra gran importancia de la alta sopecha clínica en cuanto a SMBA y diagnóstico temprano de este padecimiento, es la posibilidad de asesoramiento genético oportuno en los pacientes con SBMA, que permitiría al paciente y su pareja tomar una decisión informada en cuanto a la reproducción, ya que todas las hijas de los pacientes fértiles son, en casi todos los casos, fenotípicamente sanas, aunque son portadoras obligadas de la enfermedad. Las hijas de los pacientes con SMBA son portadoras obligadas y tienen riesgo de 50% por cada embarazo con producto de sexo masculino de heredar el gen mutado. A las hijas de los pacientes con SBMA se puede ofrecer la técnica de reproducción asistida con elección de producto por sexo (femenino), evitando así el riesgo de transmitir el padecimiento a los hijos varones.

La localización más frecuente de la paresia inicial notada por los pacientes fue en extremidades inferiores en 75% de los casos, en comparable con la descrita en la literatura de 70.5% (Atsuta N., 2006). Una observación interesante fue que en 50% de pacientes el primer signo de paresia fue localizado en la cara, aunque en la literatura se reporta la frecuencia de este de 2.4% (Atsuta N., 2006), probablemente la diferencia tan importante en los porcentajes se debe al sesgo por la muestra de pacientes muy reducida.

Igual que esta descrito en la literatura hay una diferencia importante (más de 10 años según lo referido en la literatura y 18 años en nuestro trabajo) entre los pacientes con más de 47 repetidos y aquellos con menos de 47 repetidos en la presentación de signos clínicos de paresia (Atsuta N., 2006).

Una observación interesante es que los niveles de testosterona en el suero se mantuvieron en títulos relativamente altos y los de creatinina y de transaminasas séricas con valores de 4.8 y 1.9-2.8 veces respectivamente por arriba de los de referencia.

La solidez de nuestro estudio radica que la información clínica obtenida es en pacientes con diagnóstico molecular positivo para SMBA, lo que nos proporciona información fidedigna sobre las características clínicas en los pacientes mestizos mexicanos.

Sin embargo, varias limitaciones también están presentes, la limitación principal es que el número de pacientes, la naturaleza retrospectiva en una enfermedad crónica que impone el sesgo de memoria, sobre todo para datar la fecha de inicio y características de los síntomas no motores, reflejado en que los pacientes presentaron dificultad en cuanto en la recordar información sobre los años de presentación de síntomas. Un estudio prospectivo con mayor número de pacientes nos permitirá la evaluación más precisa para determinar la historia natural de SBMA en pacientes mestizos mexicanos.

IX. Conclusiones.

La SMBA es un padecimiento genético raro con afectación muscular y endocrinológica, cuya prevalencia no está descrita en México.

Dado que es una enfermedad rara, el diagnóstico oportuno puede ser intrincado. Es probable que la mayoría de los casos permanecen sin ser diagnosticados.

Dado que las publicaciones sobre los pacientes mexicanos de SBMA son muy escasas, la descripción clínica de los casos con una sospecha clínica confirmado por el diagnóstico molecular es de relevancia por la solidez de los datos que aporta.

La comparación de las características clínicas de los pacientes diagnosticados con SBMA, con las características descritas en la literatura, nos indica que la presentación de la enfermedad en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre", ISSSTE se asemeja mucho a la descrita en la literatura.

Sin duda, un mayor conocimiento de las características clínicas de SBMA contribuirá a un mejor diagnóstico y manejo de los síntomas del padecimiento, así como al asesoramiento genético oportuno.

X. Bibliografía.

1. Ackerman CM, Lowe LP, Lee H, Hayes MG, Dyer AR, Metzger BE, Lowe WL, Urbanek M. Ethnic variation in allele distribution of the androgen receptor (*AR*) (CAG)_n repeat. *J. of Androl.* 2012(March/April);33(2):210-215.
2. Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Waza M, Sang C, Nakagomi Y, et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain* 2005; 128: 659–70.
3. Amato AA, Prior TW, Barohn RJ, Snyder P, Papp A, Mendell JR. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology.* 1993;43:791–4.
4. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet* 1993; 4: 398–403.
5. Antonini G, Gagnani F, Romaniello A, Pennisi EM, Morino S, Ceschin V, et al. Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Muscle Nerve* 2000; 23: 252–8.
6. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, Sobue G. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain.* 2006;129:1446–55.
7. Dejager S, Bry-Gaillard H, Bruckert E, Eymard B, Salachas F, Leguern E, Tardieu S, Chadarevian R, Giral P, Turpin G. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J. Clin. Endocr. Metab.* 87: 3893-3901, 2002.
8. Doyu M, Sobue G, Mukai E, Kachi T, Yasuda T, Mitsuma T, Takahashi A. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol.* 1992;32:707–10.
9. Durán-Salgado M, Fernández-Valverde F., Vargas-Cañas E., Medina-Luna P. Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la bibliografía. *Medicina Interna de México.* Volumen 29, núm. 2, marzo-abril, 2013
10. Fernández-Rhodes L E, Kokkinis AD, White MJ, Watts CA, Auh S, Ries NOJ, Shrader JA, Lehky TJ, Li Li, Ryder JE, Levy EW, Solomon BI, Harris-Love MO, La Pean A,

- Schindler AB, Chen ChJ, Di Prospero NA, Fischbeck KH. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 140–47.
11. Ferrante MA, Wilbourn AJ. The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease. *Muscle Nerve* 1997; 20: 323–9.
 12. Fischbeck, K. H., Ionasescu, V., Ritter, A. W., Ionasescu, R., Davies, K., Ball, S., Bosch, P., Burns, T., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Borkowska, J., Ringel, S. P., Stern, L. Z. Localization of the gene for X-linked spinal muscular atrophy. *Neurology* 36: 1595-1598, 1986.
 13. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanism and principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6:743-755.
 14. Gelmann EP. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol.* 2002;20:3001–3015.
 15. Guidetti D, Vescovini E, Motti L, Ghidoni E, Gemignani F, Marbini A, Patrosso MC, Ferlini A, Solime F. X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease: clinical, neurophysiological, neuropathological, neuropsychological and molecular study of a large family. *J Neurol Sci* 1996;135:140–148.
 16. Guidetti D, Sabadini R, Ferlini A, Torrente I. Epidemiological survey of X linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(6):587-91.
 17. Igarashi S, Tanno Y, Onodera O, Yamazaki M, Sato S, Ishikawa A, et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 1992; 42: 2300–2.
 18. Ishihara H, Kanda F, Nishio H, Sumino K, Chihara K. Clinical features and skewed X-chromosome inactivation in female carriers of X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol.* 2001;248:856–860.
 19. Kassubek J., Juengling Freimut D, Sperfeld Anne-D. Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1209–1212.
 20. Katsuno Masahisa, Haruhiko Banno, Keisuke Suzuki, Yu Takeuchi, Motoshi Kawashima, Ichiro Yabe, Hidenao Sasaki, Masashi Aoki, Mitsuya Morita, Imaharu Nakano, Kazuaki Kanai, Shoichi Ito, Kinya Ishikawa, Hidehiro Mizusawa, Tomotaka Yamamoto, Shoji Tsuji, Kazuko Hasegawa, Takayoshi Shimohata, Masatoyo

- Nishizawa, Hiroaki Miyajima, Fumio Kanda, Yasuhiro Watanabe, Kenji Nakashima, Akira Tsujino, Taro Yamashita, Makoto Uchino, Yasushi Fujimoto, Fumiaki Tanaka. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Lancet Neurol* 2010; 9: 875–84.
21. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurol.* Jul 1968;18(7):671-80.
 22. Kuhlenbäumer G, Kress W, Ringelstein EB, Stögbauer F. Thirty-seven CAG repeats in the androgen receptor gene in two healthy individuals. *J Neurol.* 2001;248:23–6.
 23. La Spada AR, Roling DB, Harding AE, Warner CL, Spiegel R, Hausmanowa-Petrusewicz I, Yee WC, Fischbeck KH. Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 1992;2:301–304.
 24. 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;352:77–9.
 25. Li M, Miwa S, Kobayashi Y, Merry DE, Yamamoto M, Tanaka F, et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 249–54.
 26. Lund A., Udd B., Juvonen V., Andersen PM., Cederquist K., Davis M., Gellera C., KoÈlme C., Ronnevi L., Sperfeld AD., SoÈrensen SA, Tranebjaerg L., Van Maldergem L, Watanabe M., Weber M., Yeung L., Avontaus ML. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *European Journal of Human Genetics.* 2001; 9, 431 ± 436
 27. Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, Testa D, Eoli M, Antozzi C, Silani V, Marconi R, Tezzon F, Siciliano G, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul. Disord.* 2000;10:391–397.
 28. Martínez-Garza SG, Gallegos-Rivas MC, Vargas-Maciel M, Rubio-Rubio JM, et al. Genetic screening in infertile Mexican men: chromosomal abnormalities, Y chromosome deletions, and androgen receptor CAG repeat length. *J Androl.* 2008;29:654-660.
 29. Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Jiang YM, Huang Z, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Iida M, Tohno G, Tanaka F, Muramatsu S, Sobue G. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat. Med.* 2012 Jul;18(7):1136-41. doi: 10.1038/nm.2791.

30. Monarres-Alvarado A, Cacho-Diaz B, Lopez-Hernandez MA, Garcia-Ramos G, Mutchinick-Beringoltz O. Enfermedad de Kennedy: Estudio clínico y diagnóstico molecular en una familia mexicana con variabilidad fenotípica. *Rev. Invest. Clin.* 2006;58(4):391-412.
31. Nagashima T, Seko K, Hirose K, Mannen T, Yoshimura S, Arima R, Nagashima K, Morimatsu Y. 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.
32. Parodi S., Pennuto M. Neurotoxic effects of androgens in spinal and bulbar muscular atrophy. *Frontiers in Neuroendocrinol.* 2011;32:416-425.
33. Rhodes L., Freeman B., Auh Sungyoung, Kokkinis A., La Pean A., Chen Ch., Lehky T., Shrader J., Levy E.W., Harris-Love M., Di Prospero N., Fischbeck K. Clinical features of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Brain* 2009;132: 3242–3251.
34. Rosales-Reynoso MA, Ochoa-Hernandez AB, Barros-Nunez P. Enfermedades causadas por expansión de tripletes. *Rev. Neurol.* 2009;49(2):79-87.
35. Sasaki H, Fukazawa T, Yanagihara T, Hamada T, Shima K, Matsumoto A, et al. Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1. *Acta Neurol. Scand.*, 1996; 93: 64–71.
36. Schmidt BJ, Greenberg CR, Allingham-Hawkins DJ, Spriggs EL. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurol.*, 2002;59:770–772.
37. Shimada N, Sobue G, Doyu M, et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene. *Muscle Nerve.*, 1995;18:1378-1384.
38. Sinnreich M, Sorenson EJ, Klein CJ. Neurologic course, endocrine dysfunction and triplet repeat size in spinal bulbar muscular atrophy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2004; 31: 378–82.
39. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain*, 1989;112(Pt 1):209–232.
40. Soraru G., D'Ascenzo C., Polo A., Palmieri A., Baggio L., Vergani L., Gellera C., Moretto G., Pegoraro E., Angelini C. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J. Neurol. Sci.*, 2008;264:100–05.

XI. Anexos.

Definición de variables y unidades de medida.

Se aplicaron las siguientes escalas de valoración.

Anexo 1. Cuestionario para pacientes. Edad de aparición del primer síntoma.

#	Primer síntoma	Edad
1.	Calambres	
2.	Fasciculaciones	
3.	Temblor en las manos	
4.	Ginecomastia	
5.	Debilidad muscular	
6.	Facial	
7.	Bulbar (dificultad para deglutir o dificultad para articular palabras)	
8.	Extremidades superiores	
9.	Extremidades inferiores	
10.	Dificultad para subir escaleras	
11.	Uso de apoyo de manos para subir escaleras	
12.	Disartria (dificultad para articular palabras)	
13.	Cansancio al masticar	
14.	Disfagia (dificultad para deglutir)	
15.	Alimentos líquidos	
16.	Alimentos sólidos	
17.	Uso de bastón	
18.	Uso de silla de ruedas	
19.	Neumonía	
20.	Otro (especificar):	

Anexo 2. Escala de *Medical Research Council* (MRC) de Inglaterra de evaluación manual de fuerza muscular.

0	Ausente, parálisis total
1	Contracción palpable o visible
2	Movimiento activo con gravedad eliminada
3	Movilidad activa contra gravedad
4	Movilidad activa contra resistencia
5	Movilidad contra resistencia completa

Anexo 3. Escala para la evaluación y clasificación de la función bulbar.

1) <i>M. orbicularis oculi</i> :	
1.	No hay movimiento
2.	El paciente es incapaz de cerrar los ojos para cubrir por completo el iris
3.	El paciente no opone resistencia al cierre de los ojos (una pequeña porción de esclera queda descubierta, pero el iris no es visible)
4.	No hay iris visible
2) <i>M. orbiculares oris</i> :	
1.	No hay movimiento
2.	Hay movimiento de labios, pero el paciente es incapaz de juntarlos
3.	Cierra los labios, pero no opone resistencia al explorador que trata de abrirlos
4.	Cierra los labios completamente y opone resistencia cuando el explorador los trata de abrir
3) Apertura mandibular (depresión mandibular; <i>m. pterygoideus lateralis</i> , <i>m. suprahyoideus</i>)	
1.	No hay movimiento
	i. Resistencia no tolerada
2.	Incapaz de abrir de ≥ 2 dedos apilados
3.	El explorador es incapaz de cerrar la mandíbula del paciente

4) Cierre mandibular (elevación mandibular; <i>m. masseter</i> , <i>m. temporalis</i> , <i>m. pterygoideus lateralis</i>)
1. No hay movimiento
2. Capaz de cerrar la boca, pero no opone resistencia cuando el explorador la trata de abrir
3. El explorador es capaz de abrirle la mandíbula
4. El explorador es incapaz de abrirle la mandíbula
5) Protrusión lingual
1. No hay movimiento
2. El paciente es capaz de realizar la protrusión lingual mínima
3. El paciente es capaz de alcanzar con la lengua los márgenes de labios
4. El paciente es capaz de extender la lengua afuera de los labios
6) Desviación de la lengua
1. No hay movimiento
2. El paciente es capaz de realizar protrusión y desviar mínimamente la lengua lateralmente
3. El paciente es capaz de alcanzar las comisuras labiales con la lengua
4. El paciente es capaz de alcanzar alguna parte de mejilla o comisura labial con la lengua
7) Elevación de paladar suave (observación)
1. No hay movimiento
2. Movimiento prácticamente imperceptible de úvula y arcos
3. Úvula se mueve lentamente y se desvía hacia un lado
4. Úvula se mueve rápidamente y se eleva estando en la posición medial
8) Constricción de la pared posterior faríngea (el explorador debe de utilizar el abatelenguas e hisopos flexibles con puntas de algodón)
1. No hay movimiento
2. Movimiento muy leve
3. Movimiento disminuido
4. Contracción rápida de la pared posterior faríngea

Anexo 4. Herramienta para la escala de evaluación de miopatía en adulto.

1.	Elevación sostenida de la cabeza: la prueba termina cuando el occipucio toca la mesa de exploración	0- Menos de 5 segundos o incapaz de realizarlo 1- De 5 a 30 segundos 2- De 31 a 60 segundos 3- De 61 a 90 segundos 4- Más de 90 segundos
2.	Cambio de posición de boca arriba hacia boca abajo: realizar el cambio lo más rápido posible	0- Requiere más de 10 segundos para intentar o realizar el cambio de posición 1- Completa el cambio de posición en más de 6 segundos y menos de 10 2- Completa el cambio de posición en más de 3 segundos y menos o igual de 6 3- Completa el cambio de posición en menos o igual de 3 segundos
3.	Lagartijas modificadas: iniciar en posición boca abajo apoyado sobre las rodillas y elevar el torso	0- Incapaz de realizarlo 1- Extensión de codos parcial, esternón en contacto parcial con la superficie plana 2- Tal como está descrito arriba, pero esternón no está en contacto con la superficie plana 3- Tal como está descrito arriba, con extensión completa de codos
4.	Lagartijas modificadas repetidas: repeticiones (reps) inician con los codos sobre el piso y abducción de hombro de 0°, durante un máximo de 2 minutos. Terminar la prueba si los codos no están completamente extendidos o el esternón no toca el piso (después de 2 señales)	0- Incapaz de realizarlo 1- De 1 a 10 reps 2- De 11 a 20 reps 3- De 21 a 30 reps 4- De 31 a 40 reps
5.	Sentadillas	0- Incapaz de realizarlo

		1- Uso de manos para balanceo, sentadilla incompleta
		2- Uso de manos para balanceo, logra sentadilla completa
		3- Realiza sentadilla completa sin uso de manos para balanceo
6.	Cambio de posición de acostado boca arriba a sentado	0- Requiere más de 12 segundos para intentar o realizar el cambio de posición
		4- Completa el cambio de posición en más de 7 segundos y menos de 12
		5- Completa dicho cambio en más de 4 segundos y menos de 7
		6- Completa dicho cambio en 4 segundos o menos
7.	Levantamiento de brazos: pruebas bilaterales con los codos extendidos dentro del arco de movimiento; levantar las extremidades superiores sobre la cabeza; clasificar por extremidad más débil, si asimétricas	0- Incapaz de levantar los brazos sobre el nivel de articulación de hombro
		1- Entre la articulación de hombro y parte superior de la cabeza
		2- Sobre la cabeza sin llegar a la extensión completa de codos
		3- Sobre la cabeza con extensión completa de codos
8.	Levantamiento sostenido de brazos: flexión de hombro a nivel de la articulación de hombro; codos totalmente extendidos dentro del arco de movimiento; la valoración termina cuando los brazos caen por debajo del nivel de la articulación de hombro (flexión del hombro menor a 90°)	0- Menos de 5 segundos o incapaz de realizarlo
		1- De 5 a 30 segundos
		2- De 31 a 60 segundos
		3- De 61 a 90 segundos
		4- Más de 90 segundos
9.	Cambio de posición de sentado a parado: muslos y piernas flexionados a 90°; intentar levantarse sin ayuda de las extremidades	0- Incapaz de realizarlo
		1- Utiliza las 2 extremidades superiores para completar la transición

	superiores, o con la ayuda la más mínima posible	2- Utiliza 1 extremidad superior para completar la transición
		3- Completa la transición sin uso de extremidades superiores
10.	Flexión sostenida de extremidad inferior: sin zapatos; flexión de las articulaciones de cadera y rodilla; apoyado sobre la pierna no dominante; la evaluación termina cuando el pie toca el piso	0- Menos de 5 segundos o incapaz de realizarlo
		1- De 5 a 30 segundos
		2- De 31 a 60 segundos
		3- De 61 a 90 segundos
		4- Más de 90 segundos
11.	Extensión sostenida de extremidad inferior: sin zapatos; apoyado sobre la pierna no dominante; la evaluación termina cuando el pie toca el piso	0- Menos de 5 segundos o incapaz de realizarlo
		1- De 5 a 30 segundos
		2- De 31 a 60 segundos
		3- De 61 a 90 segundos
		4- Más de 90 segundos
12.	Flexión repetida de pierna: sin zapatos; ritmo seleccionado por el paciente; apoyado sobre la pierna no dominante; límite de 2 minutos; la valoración termina cuando el pie no sube por completo	0- Incapaz de realizarlo
		1- De 1 a 10 reps
		2- De 11 a 20 reps
		3- De 21 a 30 reps
13.	Subir un escalón: usar pierna dominante	0- Incapaz de realizarlo
		1- Usa 2 extremidades superiores para ayudarse
		2- Usa 1 extremidad superior para ayudarse
		3- Completa sin uso de extremidades superiores