



Aspectos clínicos de la enfermedad de Kennedy: Artículo de Revisión

Nicolás Quilagüy Camelo

nquilaguycamelo@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1860-7428>

Médico general, Fundación Universitaria Sanitas

Ángel Fabián Leon Chávez

aflch@outlook.com

Médico general, Universidad El Bosque

María Paula Berrío Julio

mpberrio15@gmail.com

Médico general, Universidad del Norte.

Eduard Orlando Vargas plazas

dredwardvargas@gmail.com

Médico general, Universidad cooperativa de Colombia sede pasto

Jairo Jesús Martínez Romero

jjmr-16@hotmail.com

Médico general, Universidad del Sinú.

Danni Raúl Monroy Sierra

dannim2194@gmail.com

Médico general, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá

Estefany Johana Quintero Rueda

estefagr@gmail.com

Médico general, Universidad Autónoma de Bucaramanga

Jackson Stiven Torres Rodriguez

mjar131990@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7369-7334>

Estudiante de medicina, Universidad San Martín, Bogotá

RESUMEN

Es considerada como un grupo de patologías de naturaleza esporádica o hereditarias. Están caracterizadas por la degeneración de la neurona motora localizada en la asta anterior de la médula o del bulbo, de la neurona motora piramidal la cual, se encuentra localizada en el córtex cerebral o de una combinación de ambas motoneuronas superior e inferior. En los resultados de diferentes estudios se ha observado que los síntomas neurológicos predominantes en los casos fueron cuadriparesia, temblor, calambres, fasciculaciones y compromiso bulbar variable, reconocidos como hallazgos característicos de la enfermedad. La cuadriparesia a predominio proximal y asimétrica tuvo un patrón ascendente lentamente progresivo afectando extremidades inferiores, superiores y, finalmente, segmentos bulbares y de músculos faciales como se ha descrito en diferentes reportes. Aunque esta patología es una condición rara, es importante considerarla en personas jóvenes que presenten temblores incluso sin debilidad muscular, teniendo en cuenta que al examen físico la presencia fasciculaciones musculares peribucales es un rasgo muy característico.


Palabras clave: *Atrofia muscular; enfermedad de Kennedy; motoneurona; atrofia bulbar.*

Correspondencia: nquilaguycamelo@hotmail.com

Artículo recibido 10 julio 2022 Aceptado para publicación: 10 agosto 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia Creative Commons . 

Cómo citar: Bonfil Sánchez, B. L., Sánchez Soto, J. M., & Juárez Landin, C. (2022). Posición anatómica vertical durante el parto. 6(5), 1-16. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.2903

Spinal and bulbar muscular atrophy: Kennedy's disease. Review article

ABSTRACT

It is considered as a group of pathologies of a sporadic or hereditary nature. They are characterized by degeneration of the motor neuron located in the anterior horn of the medulla or medulla, of the pyramidal motor neuron which is located in the cerebral cortex, or of a combination of both upper and lower motor neurons. In the results of different studies, it has been observed that the predominant neurological symptoms in the cases were quadriparesis, tremor, cramps, fasciculations and variable bulbar involvement, recognized as characteristic findings of the disease. The predominantly proximal and asymmetric quadriparesis had a slowly progressive ascending pattern affecting lower and upper extremities and, finally, bulbar segments and facial muscles, as has been described in different reports. Although this pathology is a rare condition, it is important to consider it in young people who have tremors even without muscle weakness, taking into account that the presence of perioral muscle fasciculations on physical examination is a very characteristic feature.

Keywords: Muscle atrophy; Kennedy disease; motor neuron; bulbar atrophy.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades que afectan la motoneurona son un grupo heterogéneo de naturaleza esporádica o hereditaria, caracterizadas por la degeneración de la neurona motora localizada en la asta anterior de la médula o del bulbo (motoneurona inferior —MNI—), de la neurona motora piramidal la cual, se encuentra localizada en el córtex cerebral (motoneurona superior —MNS—) o de una combinación de ambas motoneuronas superior e inferior (1).

Se trata, por tanto, de un grupo de enfermedades llamadas neuropatías, ya que afectan a la neurona y no solo al nervio periférico, lo que la diferencia de las neuropatías periféricas. Los síntomas estarán relacionados directamente con la afectación de la vía motora, aunque existen otros sistemas que pueden verse también afectados. Siendo así la constitución de un espectro clínico que puede ser como antes mencionado, esporádico o hereditario, y a su vez, manifestarse por síntomas derivados de una afectación predominante de la MNS, hasta una afectación predominante de la MNI, quedando entre estos un conjunto de síndromes cuyo curso clínico se entrelaza según el grado de afectación de una u otra motoneurona y según la forma de aparición (1).

Dentro de este espectro heterogéneo de enfermedades, se pueden identificar algunas entidades que tienen nombre propio y que comparten características comunes entre ellas en cuanto a la forma y la edad de presentación, su curso clínico y pronóstico. En este artículo se realizará una revisión de literatura con base a la atrofia muscular espinal y bulbar: enfermedad de Kennedy la cual es caracterizada por degeneración gradual de la motoneurona inferior, que resulta en debilidad muscular, atrofia y fasciculaciones (2).

Las motoneuronas o neuronas motoras (MN) se encuentran situadas en el cerebelo y el transcurso de la médula espinal. Su función es la producción de estímulos para inducir la contracción de los grupos musculares, indispensables para realizar actividades cotidianas como caminar, hablar, gesticular, tragar, etc. Estas son las encargadas de establecer relación directa entre la motoneurona y la fibra muscular, y provocan una sinapsis especializada que se nombra placa motora o unión neuromuscular.

La primera motoneurona o motoneurona superior (MNS) está ubicada en la corteza cerebral y tiene terminaciones nerviosas que forman la vía piramidal que conectará con la médula espinal.

La segunda motoneurona o motoneurona inferior (MNI) por su parte, está situada en la asta anterior de la médula espinal y contiene terminaciones nerviosas que llegan directamente a los músculos del organismo y provocan su contracción voluntaria.

Las enfermedades de la MN, Motor Neuron Disease (MND, por sus siglas en inglés), son trastornos neurológicos progresivos que destruyen selectivamente a las motoneuronas, las células que controlan la actividad muscular voluntaria indispensables para hablar, caminar, respirar y tragar.

Dentro de los trastornos más frecuentes podemos encontrar a la enfermedad de Kennedy o atrofia muscular progresiva espino bulbar y atrofia muscular espinal, atrofia muscular

progresiva, esclerosis lateral primaria, síndrome de MNS, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastornos de la unión neuromuscular, miopatías y el síndrome MNI. (3)

Nos enfocaremos en la enfermedad de Kennedy, una patología rara de etiología genética presentando una herencia ligada al cromosoma X recesivo, afectando a varones, produciéndose una expansión del triplete CAGn en el gen receptor de andrógenos. Se evidencia por signos de insensibilidad a los andrógenos tales como, ginecomastia e infertilidad. A partir de los 20-30 años, aproximadamente, comienzan la aparición de los signos de afectación de la motoneurona inferior a nivel espinal con acompañamiento de calambres y temblor de acción, posteriormente debilidad muscular. En la evolución se evidencia compromiso bulbar (2,4).

Esta fue descrita por primera vez en 1968 por Kennedy y colaboradores en 11 varones de dos familias relacionadas; se estima una prevalencia de 1 cada 300.000 varones, si bien esta varía mucho en función de la región analizada, representa una de las mayores prevalencias en la población de Finlandia, donde es la enfermedad de motoneurona inferior más prevalente, inclusive más frecuente que la presentación de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Debido a que el diagnóstico se tiende a confundir con otras patologías su prevalencia podría estar subestimada. (5)

Es una enfermedad hereditaria en la que se produce una alteración genética en la expansión del triplete CAGn (poliglutamina) en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos (RA) en el cromosoma X (Xq11-q12). Esta fue la primera enfermedad en la que se describió el mecanismo molecular por expansión de tripletes (6).

El receptor de andrógenos (RA) es reconocido como un receptor intracelular que en ausencia de un ligando (testosterona y dihidrotestosterona) se ubica en el citoplasma unido a proteínas con características de choque térmico. En presencia de estos ligandos, el receptor se disocia del complejo y se dirige al núcleo donde actuará como un factor de transcripción de múltiples genes. La expansión de la poliglutamina (porción de proteína que contiene un segmento largo de aminoácidos de glutamina) causa en relación proporcional pérdida y ganancia de la función del RA. La pérdida de función motora se evidencia en los síntomas de insensibilidad a andrógenos. Sin embargo, el efecto principal es una ganancia tóxica de la función en las neuronas motoras y en el músculo (6).

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por su comienzo en la adolescencia con signos de insensibilidad a los andrógenos como ginecomastia y posteriormente infertilidad. El compromiso bulbar se presenta con fasciculaciones de lengua, los labios o región perioral, presentación de disartria y alteraciones en la deglución. Luego de 10 o 20 años del inicio de los síntomas muchos de los pacientes afectados agregan dificultad para subir escaleras y con el tiempo amiotrofia proximal y ocasionalmente distal. Puede evidenciarse una participación del sistema nervioso sensitivo y endócrino presentando patologías como la diabetes mellitus y dislipemias. No se observan signos de compromiso de motoneurona superior como espasticidad e hiperreflexia (6).

El diagnóstico de esta patología se confirma mediante la identificación de la expansión (más de 35 repeticiones) en heterocigosis del triplete CAG ubicados en el gen AR del cromosoma X. Teniendo en cuenta su genética, todas sus hijas mujeres serán portadoras recesivas de la enfermedad y ninguno de sus hijos varones estará enfermo. Las mujeres portadoras tienen un 50% de probabilidades de transmitir la expansión del trinucleótido a sus hijos. Los hijos varones que hereden la mutación de sus madres serán enfermos y las hijas serán portadoras no afectada (6.7).

METODOLOGÍA

Realizamos una revisión sistemática, obteniendo artículos de las bases de datos como Scielo, Elsevier, Pubmed, Medline, ScienceDirect y Ovid, seleccionando así artículos originales, reportes de caso y revisiones bibliográficas desde 2013 hasta 2022, en idioma español e inglés usando términos MeSH: atrofia muscular, enfermedad de Kennedy, motoneurona, atrofia bulbar y los operadores booleanos and y or. Incluyendo así todos los documentos que tratarán sobre atrofia muscular y bulbar, los datos encontrados fueron entre 10-35 registros, utilizándose así 25 artículos para la realización de este documento.

RESULTADOS

La Atrofia muscular espinal y bulbar (AMEB): Enfermedad de Kennedy, Es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X que afecta al sexo masculino en la que se produce una expansión del triplete CAGn (poliglutamina) en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos (AR) en el cromosoma X (Xq11-q12). Esta es la primera enfermedad que describe el mecanismo molecular de la expansión del triplete, Las características clínicas inician en la adolescencia con síntomas de insensibilidad a los andrógenos, como ginecomastia e infertilidad tardía. Alrededor de los 20-30 años, comienzan a aparecer signos de daño en las neuronas motoras inferiores de la columna vertebral con debilidad muscular, convulsiones y temblores. Luego se acompañan de trastornos bulbares con contracciones de la lengua, los labios o alrededor de la boca, trastornos gastrointestinales y disfagia. 10 o 20 años después del inicio de los síntomas, muchas personas afectadas desarrollan dificultad para subir escaleras y, con el tiempo, atrofia muscular proximal y, a veces, distal. Puede afectar el sistema nervioso y el sistema endocrino (diabetes y dislipidemia). No se observaron signos de lesión de la neurona motora superior, como espasticidad e hiperreflexia)

Montano y col. describe en su revisión de caso que La AMEB es rara, pero debe considerarse en pacientes varones jóvenes que tienen "temblores" incluso sin debilidad muscular. Es muy característica la presencia clínica o eléctrica de haces a nivel perioral. El análisis genealógico es fundamental para identificar a las madres portadoras con síntomas leves, así como a otros varones afectados por la madre. La validación molecular es importante para el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal

Así mismo Monserrat y col. describen que La acumulación difusa de receptores de andrógenos mutantes a nivel nuclear y citoplasmático, especialmente en el aparato de Golgi de las neuronas motoras y las células endoteliales, altera la función celular, principalmente en la región de transcripción o transporte axonal, lo que lleva a la degeneración axonal secundaria de andrógenos. Hay estudios que muestran que existen esfuerzos moleculares para limitar la propagación del ARN mutante utilizando componentes del sistema de proteasoma de ubiquitina (UPS) y chaperonas. La atrofia de CAG tiene una variedad de signos clínicos que pueden variar con el número de repeticiones de CAG persistentes. Cuantas más repeticiones de uso, menor es la edad de inicio de los síntomas (fenómeno de espera).

La atrofia de músculos y fascículos musculares, especialmente de la lengua, con parálisis proximal asimétrica y atrofia o hiporreflexia de tendones y huesos, suele ser el cuadro clínico clásico. Se ha reportado que la disfagia en la población japonesa apareció 6 años y 10 años después del diagnóstico. Los síntomas sensoriales se limitan a episodios hipoecoicos de las extremidades distales debido a una pérdida leve de neuronas sensoriales en las raíces posteriores de la médula espinal, generalmente subclínica. Las manifestaciones no neurológicas de la tríada CAG incluyen síntomas endocrinos como antiandrógeno, ginecomastia, aumento de testosterona y progesterona, atrofia testicular, estenosis del prepucio, hirsutismo e infertilidad y depresión.

Las repeticiones de 11 a 30 se asociaron con un mayor recuento de espermatozoides, retraso mental y síntomas sensoriales, mientras que de 30 a 40 repeticiones aumentaron el daño de los nervios motores.

Docenas de estudios de asociación epidemiológica y genética han examinado una posible relación inversa entre la longitud de repetición de CAG y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Se ha informado que "un polimorfismo de repeticiones CAG más cortas puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata en comparación con las repeticiones CAG más largas (9).

En el abordaje diagnóstico de estos pacientes, se debe enfocar en un proceso para descartar diferentes condiciones que puedan causar confusión en el diagnóstico, al tener en cuenta las diferentes etapas:

1. Hallazgos neurológico: Los síntomas neurológicos suelen comenzar entre los 30 y los 50 años. El inicio de los síntomas neurológicos no suele ocurrir en la infancia o la adolescencia. Los primeros signos son dificultad para caminar y tendencia a caerse. Muchas personas tienen calambres musculares, mientras que otras se quejan de un temblor de acción. Los reflejos tendinosos profundos están disminuidos. Alrededor de un tercio de las personas afectadas requieren una silla de ruedas 20 años después del inicio de los síntomas. La mayoría de las personas eventualmente muestran afectación de los músculos bulbares y tienen dificultad con la articulación del habla y la deglución. Los hombres afectados pueden tener degeneración de los ganglios de la raíz dorsal, lo que conlleva a anomalías leves (generalmente subclínicas) en la función sensorial de las extremidades distales.

2. Determinar la topografía de la lesión: La motoneurona inferior tiene cuatro componentes que pueden causar parálisis, dentro de estos encontramos:

- a) Soma de la motoneurona
- b) nervios periféricos
- c) Placa neuromuscular
- d) Músculo

Se ha informado que las neuronas motoras pueden explicar de forma más completa el predominio de síntomas motores y haces nerviosos, sin síntomas sensitivos, meridianos de afectación nerviosa y patrones de atrofia, y debilidad proximal.

3. Diagnóstico de la etiología: En base a la topografía de la lesión, se pueden distinguir tres variantes etiológicas, como son la ELA con predominio de neurona motora inferior, la atrofia muscular espinal o la atrofia longitudinal de la columna ligada al cromosoma X vivo, siendo esta última la enfermedad de Kennedy. (10,11)

Pilares diagnósticos a considerar:

A. Estudios de electrodiagnóstico: Son consistentes con atrofia por denervación difusa, pérdida de células del asta anterior y neuropatía sensorial. Es quizás la prueba más útil para confirmar la sospecha diagnóstica. Esta puede descartar neuropatía, trombocitopenia y miopatía.

B: Estudio visual. La Resonancia Magnética juega un papel apropiado en el protocolo de diagnóstico, ya que le permite eliminar otras causas que pueden imitar los síntomas asociados a la afección de las células piramidales o neuronas motoras inferiores. La resonancia magnética puede ilustrar un estrechamiento de la médula espinal, especialmente a nivel cervical y torácica. Las imágenes por tensor de difusión, es un método establecido de imagen por Resonancia Magnética que permite la investigación de la integridad de la sustancia blanca. Se ha informado que a través de este método se visualizan cambios degenerativos en el tronco encefálico y las vías centrales de la sustancia blanca de pacientes con la enfermedad de Kennedy en comparación con los controles.

C. Examen histopatológico. Estos estudios actualmente son inconsistentes para MND con afectación de una sola neurona motora superior (esclerosis lateral primaria) o ELA, los criterios actuales no requieren biopsias musculares para enfermedades predominantemente celulares en la neurona motora inferior, la biopsia puede ser útil para confirmar la naturaleza pura de la EMN inferior o para detectar cambios sugestivos de neuronas motoras superiores, como fibras diana teñidas con NADH. En tal caso, es útil si las pruebas menos invasivas no pueden proporcionar un diagnóstico definitivo o indicar la necesidad de una biopsia muscular.

Dentro de los hallazgos histopatológicos podemos observar cambios de degeneración de las células del asta anterior en la médula espinal de los individuos afectados. Los cambios en el músculo incluyen evidencia de miopatía, además de atrofia muscular neurogénica. La inmunohistoquímica muestra inclusiones de la proteína del receptor de andrógenos (AR) mutada.

De igual forma se describen en la revisión de Gómez y col, Reporto que en cuatro casos (EK1-II9, EK2-II1, EK2-II5 y EK3-II3) los síntomas iniciales son debilidad de los músculos de las extremidades inferiores, dificultad para caminar; en otro caso aparecen temblores posturales del mentón y manos, combinados con temblores de la voz durante el curso de

la enfermedad y convulsiones; Esto difiere de otros informes en los que el temblor suele ser el síntoma más temprano, particularmente en la región de manos y boca, aunque se asocia con temblor en la voz en el 62% de los casos. En menos del 5%, la debilidad muscular es un síntoma inicial, aunque es probable que en nuestros casos haya sido considerado como tal por ser el más discapacitante para su desempeño cotidiano.

Los síntomas neurológicos predominantes en estos casos fueron tetraplejía, temblor, convulsiones, y diversas lesiones bulbares, que se consideraron signos de la enfermedad.

La cuadriplejía es predominantemente proximal y asimétrica y muestra un patrón ascendente lentamente progresivo que involucra las extremidades inferiores y superiores y, finalmente, el tronco y los segmentos faciales, como se describe en otra parte. En los pacientes EK1-II10, EK2-II1 y EK3-II3, las convulsiones, que aumentaban con el esfuerzo en las primeras etapas de la enfermedad, eran típicas del cuadro clínico. Todos los casos cursaron con fasciculaciones, aunque este síntoma está descrito solo en el 10% de casos; Estas convulsiones son sistémicas e incluso afectan el área de la lengua y la boca, empeorando con las contracciones voluntarias de los respectivos músculos, como se reporta en otros estudios. Según lo informado por Sperfeld et al. 100% de su serie. La voz nasal descrita en EK2-II1 y EK2-II5 puede estar asociada con paresia platina

Los pacientes con EK1-II10 experimentaron parestesias en las extremidades inferiores, sensación de dolor distal y sensibilidad a la vibración alterada, que se describieron en menos de la mitad de los casos en otros estudios. Aunque se ha descrito la afectación de las neuronas sensoriales, es difícil comentar solo esta enfermedad, ya que el paciente tiene diabetes tipo 2. En todos los casos, la electromiografía mostró desfibrilación espontánea y actividad regenerativa (potenciales de vibración, convulsión y potenciales de acción neural crónicos de las unidades motoras con alteraciones más pronunciadas. potencial de vibración) involucrando a la segunda motoneurona; Estos resultados se correlacionan con la degeneración lenta y crónica de las células de la asta anterior.

En el caso de EK1-II10 también se demostró polineuropatía sensitiva axial, que se considera un proceso degenerativo mayor en nervios motores y sensitivos; Los componentes sensoriales se consideran raros.

Los exámenes neurológicos de nuestro paciente revelaron ginecomastia, hipertensión y diabetes. Los casos EK2-II5 y EK3-II3 representan ginecomastia, en contraste con la frecuencia del 70% reportada por Dejager et al y considerada como la afectación no neurológica más común. Dos sujetos EK1-II10 y EK2-II1 tenían hipertensión arterial y EK1-II10 también tenían diabetes mellitus, de acuerdo con lo informado en una pequeña serie de casos sin fisiopatología definida. (16) Otros cambios mencionados en las revisiones fueron: oligospermia, azoospermia e infertilidad; ninguno de nuestros pacientes contó con este tipo de estudios debido al acceso limitado en nuestro país; sin embargo, el cuadro genético muestra la descendencia de los afectados.

El perfil hormonal disponible para EK1-II10 muestra una disminución en los niveles de testosterona y LH; aunque los valores de testosterona pueden disminuir o aumentar, nuestros resultados no pueden compararse directamente ya que es una medida de testosterona total y no de fracción libre como en otras series. Los valores de LH reportados en la literatura son generalmente correctos. No existe un tratamiento establecido más allá del tratamiento sintomático.

Las convulsiones suelen responder a magnesio, baclofeno, gabapentina, valproato o carbamazepina; los temblores responden a los bloqueadores beta como el propranolol, mientras que la diabetes y la hipertensión arterial responden al tratamiento convencional. Reemplazar la hormona con testosterona o sus análogos puede incluso empeorar los síntomas.

Se realizaron pruebas de privación de andrógenos en ratones mutados con fármacos como la leuprorelina, un agonista de la LHRH, que suprime los síntomas neuromusculares al inhibir la acumulación tóxica de la proteína AR mutante. Varios estudios experimentales en animales incluyen, entre otros, inhibidor de histona desacetilasa, inhibidor de Hsp 90 (proteína de choque térmico 90). Estos productos no están disponibles para uso clínico en el país. Los pacientes con EK1-II10 tuvieron una buena evolución de la neumonía por aspiración, que, junto con la insuficiencia respiratoria, fue la complicación y causa de muerte más comúnmente informada

La mayoría de los casos se deben a que el efecto fundador proviene de Asia y/o Europa; las neomutaciones son muy raras. Uno de los apellidos (EK1) pertenece a la etnia Han. Debido a la herencia recesiva ligada al cromosoma X, los varones se ven afectados

mientras que las mujeres presentan elevaciones asintomáticas de la creatina fosfocinasa y molestias leves como temblores o estremecimientos.

En conclusión, presentamos los cinco primeros casos de enfermedad de Kennedy diagnosticados molecularmente por PCR cualitativa, con presentaciones clínicas típicas acordes con otras series de enfermedades. El diagnóstico de esta afección debe considerarse en todos los varones adultos con debilidad muscular progresiva y anomalías endocrinas asociadas, con o sin antecedentes familiares. Este diagnóstico molecular ya está disponible en el ámbito de la investigación, así como un protocolo de asesoramiento genético para las personas afectadas y sus familias.

DISCUSIÓN

Así como fue descrito por Kennedy en 1968 y demás autores, los calambres y el temblor, sobre todo en manos, preceden a la debilidad muscular. La gran mayoría de estos pacientes la debilidad muscular aun no es tan marcada, ya que se manifiesta entre la tercera a quinta década de la vida. El temblor, que se presenta con características parecidas al temblor esencial, está presente en el 80% de los pacientes y su origen es idiopático. Tal como se ha reportado en diferentes casos, un signo característico en esta patología son las fasciculaciones en la región perioral. Las fasciculaciones y amiotrofia de lengua predicen la aparición de los síntomas bulbares como disartria y disfagia.

En la atrofia muscular espinal el compromiso respiratorio es más severo en los músculos espiratorios, como también en músculos inspiratorios de la pared torácica, manteniendo capacidad de trabajo diafragmático. Esto lleva a que los pacientes con atrofia muscular espinal tengan mejor capacidad vital (CV) en supinación, para permitir el movimiento de caja torácica inferior. Esto es por una anomalía anatómica en el aparato respiratorio y no por obstrucción de vía aérea superior. En esta condición, pese a intentar mantener presiones transpulmonares mayores, existe una notable disminución de capacidad residual funcional, como de capacidad inspiratoria. Cuando la CV es menor de 30%, se relaciona con la aparición de microatelectasias, que sumadas, restan aún más CV a la inducida por la insuficiencia muscular inspiratoria

La capacidad vital de llanto normal desde el nacimiento hasta los 10 días de edad es 85 a 105 ml y llega a más de 200 ml al año de edad. La capacidad vital supera los 1.000 ml a los 5 años y 2.000 ml a los 8 años de edad. En sujetos normales, se alcanza el pico máximo de CV entre los 19 y 20 años de edad y luego empieza a disminuir 1% a 1,2 % por año. Los pacientes con AME tipo 1 alcanzan una meseta de CV < de 200 ml, y aquellos con CV > 200 ml (AME 1c) persisten con cierto grado de autonomía ventilatoria más allá de los 10 años. (19)

La mayoría de las personas con la enfermedad de Kennedy, tienen una expectativa de vida normal y no mueren por complicaciones directas de la enfermedad. Pero las

personas afectadas corren el riesgo de asfixiarse con los alimentos y neumonía por aspiración debido a la debilidad de los músculos bulbares. Los pacientes ocasionalmente tienen dificultad para respirar debido a la debilidad de los músculos respiratorios.

La disartria, la disfagia y la aparición de neumonía se correlacionan con la duración de la repetición CAG. Como los síntomas bulbares afectan el pronóstico, el trago de bario evaluado por videofluorografía está clínicamente indicado y se ha utilizado como medida de resultado en ensayos clínicos de la enfermedad de Kennedy.

Se debe tener en cuenta que estos pacientes con atrofia muscular espina tipo 1 con pobre esfuerzo tusígeno los registros obtenidos en los flujos exsuflados o pico flujo exsuflado (PFE) con tos asistida mecánica (Cough assist MIE) son similares a aquellos obtenidos en modelos simulados de insuficiencia respiratoria probando con diferentes programaciones de presiones y tiempos inspiratorios/espíriatorios. De esta forma podemos concluir que cuando el PFE en los pacientes con atrofia muscular espinal tipo 2 es < 150 LPM y en los pacientes con atrofia muscular espinal tipo 1 < 100 LPM, éstos tienen una reducida capacidad tusígena autónoma. Sin embargo, es notable que en estos niños dichos flujos resultan funcionales y que, pese a que la capacidad vital disminuye hasta llegar a 0 ml, los flujos exuflados acrecientan, al no existir compromiso de los músculos bulbares por enfermedad de la motoneurona superior.

Atsuta et al. 2006, quien describió a la atrofia muscular espinal y bulbar haciendo referencia a la existencia de agotamiento y dolor de los músculos de la masticación, síntomas de disartria, disfagia y problemas de voz. De igual manera otros autores mencionan a las enfermedades neurodegenerativas y la probable existencia de parálisis en las cuerdas vocales (8 a 30%) que repercuten en el tono, timbre e intensidad de la voz.

La valoración integral ha cobrado gran importancia en estos pacientes para que se permita determinar posibles dificultades relacionadas con la foniatría. Esta valoración debe contemplar una revisión clínica perceptual de la voz y del habla, así como una evaluación instrumentada del proceso de deglución mediante nasoendoscopia y fibroscopia. La evaluación perceptual de la voz debe realizarse con el índice de discapacidad vocal propuesto por Jacobson (1997), que permite medir el deterioro asociado con la disfonía percibido por el paciente en los dominios funcional, físico y emocional. De igual manera es importante evaluar el tiempo máximo de fonación, en promedio 25 a 35 s en hombres y 15 a 25 s en mujeres; los valores menores de 10 s se consideran patológicos. El índice fonorrespiratorio o de espiración, definido como el cociente del TMF del fonema consonántico /s/ entre el TMF del fonema vocálico /e/, cuyo coeficiente resultante debe ser de alrededor de 1 o límite de normalidad. Respecto a la valoración del habla, es importante considerarla en las modalidades espontánea, automática, repetición, canto y lectura, durante su ejecución deben contemplarse aspectos de la articulación, respiración, resonancia y prosodia.

En una gran proporción la afectación sensitiva es un hallazgo del estudio eléctrico sin una expresión clínica mayor. Sin embargo, el paciente presenta en el momento del diagnóstico un síndrome sensitivo deficitario distal, bilateral y simétrico en miembros inferiores, pese a que las amplitudes de sus potenciales de acción sensitivos en el estudio eléctrico estuvieron dentro de límites normales. Esto se explica por una amplia variabilidad interindividual en los valores considerados normales de amplitud de los potenciales sensitivos y nos permite concluir que los valores hallados, si bien dentro de rangos normales, están descendidos para el paciente.

CONCLUSIONES

AMEB es una condición rara, pero es importante considerarla en personas jóvenes que presenten temblores incluso sin debilidad muscular. La presencia clínica o en los exámenes musculares de fasciculaciones peribucales es un rasgo muy característico. El análisis de pedigrí es fundamental para identificar a las futuras madres con síntomas leves, así como a otros varones afectados que están relacionados con la madre. Además de que la verificación molecular es importante para el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal.

LISTA DE REFERENCIAS

1. Matos, J. A. P., Oliviero, A., & Morín Martín, M. (2019). Enfermedades de las motoneuronas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(75), 4412–4422. doi:10.1016/j.med.2019.03.022
2. La Spada A. Spinal and bulbar muscular atrophy. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1333/?report=reader> [Consulta: 04 may. 2022].
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Internet]. BRAIN P.O. Publicación No. 13-5371s. [actualizado 18/01/2015]. [citado 04/05/2022]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov>
4. Fischbeck KH. Spinal and bulbar muscular atrophy overview. *J Mol Neurosci* 2016; 58(3):317-20.
5. Guber RD, Kokkinis AD, Schindler AB, Bendixen RM, Heatwole CR, Fischbeck KH, et al. Patient-identified impact of symptoms in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2018; 57(1):40-4
6. Xiang C, Zhang S, Dong X, Ma S, Cong S. Transcriptional dysregulation and post-translational modifications in polyglutamine diseases: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Front Mol Neurosci* 2018; 11:153.

7. Murray B, Mitsumoto H. Enfermedades de las motoneuronas superiores e inferiores. En: Bradley G, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, editores. Neurología clínica. 5ª ed. Barcelona. Elsevier; 2010. p. 2205-42.
8. Montano Nélica, Moraes Mariana, Calvo Judith, , Rodríguez Ximena, Quadrelli Roberto, Vaglio Alicia. Atrofia muscular espinal y bulbar: enfermedad de Kennedy. Aspectos clínicos y genéticos. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2019 Sep [citado 2022 Mayo 05] ; 35(3): 160-175. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902019000300160&lng=es. Epub 01-Sep-2019. <http://dx.doi.org/10.29193/rmu.35.3.7>.
9. Durán-Salgado MB, FernándezValverde F, Vargas-Cañas ES, Medina-Luna P. Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2013;29:213-218.
10. Steven Vargas-Cañas, Elizabeth León-Manríquez, David Gilberto Zúñiga-García, Diagnóstico diferencial de enfermedades de la motoneurona: caso clínico de atrofia bulbo espinal ligada al X, medigraphic, investigación en discapacidad, 2015.
11. La Spada A. Spinal and bulbar muscular atrophy. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Stephens K, et al., eds. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1333/?report=reader> (Consulta: 12 mar. 2018).
12. Fratta P, Nirmalanathan N, Masset L, Skorupinska I, Collins T, Cortese A, et al. Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy. Neurology 2014; 82(23):2077-84.
13. Gómez-Calero Víctor, Cornejo-Olivas Mario, Ortega Olimpio, Marca Victoria, Lindo-Samanamud Saúl, Flores Martha et al . Enfermedad de Kennedy en el Perú: Primeros casos con diagnóstico molecular. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2013 Abr [citado 2022 Mayo 05] ; 30(2): 331-335. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000200028&lng=es.
14. Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, Schreiber H, Haussler J, Ludolph AC, et al X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease . Arch Neurol. 2002;59(12):1921-6.
15. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease . J Neurol Sci. 2010;298(1):1-10.
16. Dejager S, Bry-Gaillard H, Bruckert E, Eymard B, Salachas F, LeGuern E, et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length . J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(8):3893-901.
17. Fernandes Filho JA, Ubogu EE. Atypical motor neuron disorders. En: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL, eds. Neuromuscular disorders in clinical practice. 2nd ed. New York: Springer, 2014:441-66
18. Giménez G, Prado F. Clasificación de sub-tipos de atrofia muscular espinal tipo 1 y 2 según capacidad vital y evaluaciones respiratorias específicas. Med Clín Soc 2019; 3(3):73-81.

19. Bach J, Tuccio M, Khan U, Saporito L. Vital capacity in spinal muscular atrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91(6):487-93.
20. Khirani S, Bersanini C, Aubertin G, Bachy M, Vialle R, Fauroux B. Non-invasive positive pressure ventilation to facilitate the post-operative respiratory outcome of spine surgery in neuromuscular children. *Eur Spine J* 2014; 23(Suppl. 4):S406-11
21. Palomino M, Castiglioni C. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: Cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas. *Rev. chil. pediatría*. 2018 Dic
22. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006 Jun;129(Pt 6):1446-55
23. González R, Toledo L. Apraxia del habla: evaluación y tratamiento. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2015 Ene-Dic;15(1):141-58
24. Segura-Hernández, M., Pérez-Chirino, E. G., Sánchez-Valerio, A. P., & Lino-González, A. L. (2019). Atrofia muscular bulboespinal (síndrome de Kennedy): hallazgos foniatricos. *CONTENIDO CONTENTS*, 128.
25. González, A. L. L. (2020, February). Atrofia muscular bulboespinal (síndrome de Kennedy): hallazgos foniatricos. In *ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA* (Vol. 64, No. 3).