

# Atrofia espinal tipo I (síndrome de Werdnig-Hoffmann). Reporte de un caso<sup>&</sup>

Miguel Ángel Collado-Ortiz,\* Paul Shkurovich-Bialik,\* Stefany González-De Leo,\*\* Emilio Arch-Tirado\*\*\*

## Resumen

**Objetivo:** Describir un caso de atrofia muscular espinal tipo I, también llamada síndrome de Werdnig-Hoffmann.

**Caso clínico:** Lactante masculino de cinco meses y medio de edad, que ingresó al servicio de urgencias trasladado de otro hospital, con diagnóstico de neumonía con atelectasia apical derecha, con pobre evolución del cuadro. El paciente presentaba signos y síntomas de insuficiencia respiratoria aguda, así como hipotonía generalizada. La auscultación mostró estertores crepitantes diseminados e hipotonía de extremidades. Por la gravedad del compromiso respiratorio, se decidió su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en donde fue intubado. La radiografía simple mostró tórax estrecho con infiltrado apical derecho y una banda de atelectasia parahiliar izquierda. Durante los primeros días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos no fue posible la extubación. Debido a la marcada hipotonía muscular, se sospechó atrofia muscular espinal y se realizaron biopsia de músculo y estudio neurofisiológico, el cual demostró polineuropatía motora axonal y desmielinizante, con fasciculaciones en lengua y denervación. Se reportó atrofia fascicular neurogénica, apoyando el diagnóstico con estudio molecular sanguíneo que reveló estado homocigoto para la delección del exón 7 del gen SMN-1. Quince días después del internamiento, el paciente presentó severa falla respiratoria y paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación.

**Conclusión:** La atrofia muscular espinal tipo I es una entidad rara, sin embargo, el pediatra debe estar familiarizado con ella, por las graves implicaciones que tiene.

**Palabras clave:** Enfermedad de Werdnig-Hoffmann, atrofia muscular espinal, neuropatía.

## Summary

**Background:** We report a case of type I spinal muscular atrophy (SMA), also known as Werdnig-Hoffmann disease.

**Methods:** This was a descriptive case report. The patient was in the Pediatric Intensive Care Unit of a Medical Center.

**Case report:** The patient was a 5½ year-old male admitted to the emergency room from another hospital with a diagnosis of pneumonia with right apical atelectasis and with poor clinical evolution. The patient showed symptoms of acute respiratory failure and also generalized muscular weakness. Auscultation showed disseminated crackles, ronchi and hypotonic limbs. In view of his respiratory condition he was admitted to the Pediatric Intensive Care Unit and intubated. Chest X-ray showed a narrow chest with an apical infiltration and a left parahilar atelectasis. During the first days in the ICU, successful extubation was not possible because the patient showed hypoxemia and bradycardia. SMA was suspected because of the general muscular weakness; therefore, biopsy and neurophysiology studies were performed, demonstrating an axonal motor polyneuropathy with tongue fasciculations and signs of chronic denervation. The Pathology Service reported neurogenic fascicular atrophy and genetic analysis supported the diagnosis by blood test sampling, revealing a homozygous state for a deletion on exon 7 of the gene SMN1. Fifteen days after his admission to the hospital, the patient showed severe respiratory and heart failure to the CPR maneuvers.

**Conclusions:** Type 1 SMA is a rare entity with few cases reported in the literature, but it is important for the pediatrician to be familiar with this disease because of its severe implications.

**Key words:** Werdnig-Hoffmann disease, spinal muscular atrophy, neuropathy.

\* Neurofisiología clínica. The American British Cowdray Medical Center. IAP.

\*\* Escuela de Medicina. Universidad Anáhuac.

\*\*\* Laboratorio de Bioacústica. Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud.

<sup>&</sup> Primer lugar del XVIII Concurso Académico para Residentes e Interinos "Dr. Nicolás Kaufer", 2004.

### Solicitud de sobretiros:

Emilio Arch-Tirado, Instituto Nacional de Rehabilitación, Av. México-Xochimilco 289, Col. Arenal de Guadalupe, Deleg. Tlalpan, 14389 México, D. F. Tel.: 5999 1000, extensión 19312. E-mail: arch@infosel.net.mx

Recibido para publicación: 14-03-2006

Aceptado para publicación: 25-08-2006

## Introducción

Las atrofas musculares espinales (AME) de la infancia son enfermedades neuromusculares hereditarias caracterizadas por la degeneración de las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula espinal.<sup>1,2</sup>

Se conocen tres formas clínicas: el tipo I, o infantil, que es la forma más grave; el tipo II, o intermedia, la cual comienza antes de los dos años; y el tipo III, o juvenil, la forma más benigna, en la cual los pacientes afectados pueden llegar a caminar, aunque con dificultad. A las dos primeras se les conoce también como síndrome de Werdnig-Hoffmann tipo I o II, y a la tercera como

síndrome de Kugelberg-Welander tipo III. Todas son formas clínicamente heterogéneas.

El patrón de transmisión genético de los tres tipos es autosómico recesivo y está ligado con el brazo largo del cromosoma 5 en la región q11.2-q13.3, lo que sugiere que son producidos por mutaciones diferentes en el mismo locus. En forma muy frecuente se describe consanguinidad entre los padres.<sup>3,4</sup> La alteración genética más común es la delección (pérdida total o parcial del material genético) y las formas clínicas más leves de la enfermedad se asocian con delecciones menores, fundamentalmente del gen SMN-1.<sup>4</sup>

La AME I, o síndrome de Werdnig-Hoffmann, es considerada la segunda enfermedad autosómica recesiva fatal después de la fibrosis quística, con una incidencia estimada de 1/10,000 nacidos vivos y una frecuencia de portadores que oscila entre 1/40 a 1/60, que puede iniciar con manifestaciones clínicas aún antes del nacimiento, como pobres movimientos fetales, o bien, antes de los tres o cuatro primeros meses de vida. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por hipotonía, arreflexia, atrofia muscular del tronco y las extremidades y frecuentemente fasciculaciones de los músculos de la lengua con dificultad para alimentarse. Los niños afectados pierden la movilidad muscular aún de las habilidades motoras previamente adquiridas, con abducción de las extremidades, lo que provoca la posición de “ancas de rana”. Tienen franca incapacidad para el sostén cefálico. Cuando hay afección de los músculos faciales, el niño tiene una expresión de alerta. El funcionamiento de esfínteres es normal y existe integridad del sistema sensitivo, incluso en los estados terminales de la enfermedad y signos bulbares.<sup>5-7</sup>

El diagnóstico se basa en los antecedentes familiares, el cuadro clínico, la biopsia de músculo y los hallazgos de los estudios neurofisiológicos como los potenciales evocados somatosensoriales y motores, las velocidades de conducción motoras y sensitivas y la electromiografía. Se confirma con el estudio cromosómico, el cual permite, además, el diagnóstico prenatal a familias en las que ya existe un hijo previamente afectado, a través del empleo de marcadores genéticos de la región del cromosoma 5q.<sup>8-13</sup>

La enfermedad no tiene tratamiento, es de carácter progresivo y por lo general culmina con la muerte del menor entre el primero y segundo año de vida, debido principalmente a falla respiratoria o infección de repetición en vías respiratorias.<sup>14-18</sup>

## Caso clínico

Lactante masculino de cinco meses y medio de edad, que ingresó al Servicio de Urgencias trasladado de otro hospital con diagnóstico de neumonía con atelectasia apical derecha, y los siguientes antecedentes de importancia: padre de 29 años de edad y madre de 43 años, aparentemente sanos, no consanguíneos. Producto a término de la primera gesta, con control médico durante el embarazo, durante el cual la madre refiere movimientos fetales normales; obtenido por parto natural, con Apgar 9/9, con peso

al nacer de 2.9 kilogramos y con talla de 52 cm. Esquema de vacunación completo de acuerdo con la edad, alimentación al seno materno retirado un mes atrás e inicio de alimentación con papillas. La madre refiere que desde el nacimiento el niño “era muy blandito” y de llanto muy débil.

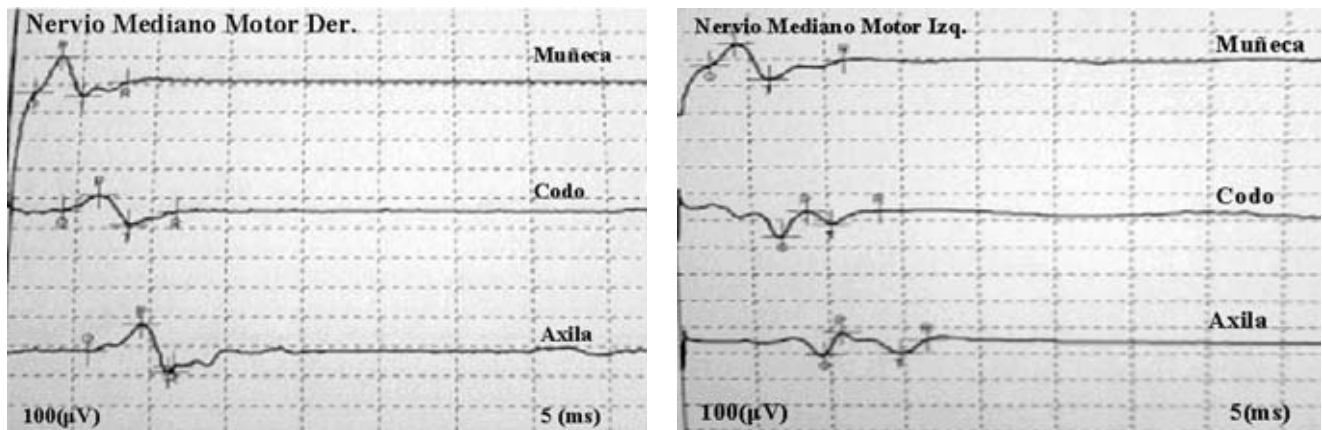
El padecimiento se inició con infección de vías respiratorias superiores caracterizada por rinorrea hialina y congestión nasal, por lo que fue manejado con antibióticos no especificados sin mostrar mejoría; previo al ingreso hospitalario, se agregó fiebre de 38 °C manejada con antipiréticos, sin remisión, así como datos de dificultad respiratoria de tres días de evolución, por lo que se decide internamiento. El niño fue trasladado a este centro médico por pobre evolución del cuadro. A su ingreso al Servicio de Urgencias, se encontraba alerta, con llanto débil, afebril, con facies de angustia, palidez de piel y tegumentos, bien hidratado, sin sostén cefálico y presencia de secreción hialina, micrognatia discreta, tórax estrecho, quejido respiratorio audible a distancia, aleteo nasal, retracción xifoidea, tiraje intercostal.

La auscultación mostró hipoventilación de lóbulo superior derecho con estertores crepitantes diseminados, ruidos cardiacos de buena intensidad, aumentados en frecuencia, abdomen sin alteraciones aparentes, con hipotonía de extremidades y manos empuñadas. Por la gravedad del compromiso respiratorio, se decidió ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

La radiografía simple demostró tórax estrecho con infiltrado apical derecho y una banda de atelectasia parahiliar izquierda. Los estudios generales de laboratorio se encontraron dentro de los parámetros normales. Tres días posteriores al ingreso se realizó lavado bronquial y aspiración para toma de cultivos, los cuales arrojaron crecimiento positivo para *Klebsiella pneumoniae*, por lo que se inició antibioticoterapia. A los seis días se interconsulta con el Servicio de Genética por probable displasia ósea de tórax y se obtiene muestra de sangre periférica para estudio molecular; ese mismo día es extubado, pero 36 horas después se vuelve a intubar por desaturación severa con bradicardia.

A la exploración llama la atención la hipotonía, así como el deterioro motor, la deformidad en la pared del tórax, y las atelectasias frecuentes y cambiantes. Ante la marcada hipotonía, se realizó biopsia de músculo y estudio neurofisiológico, de velocidad en conducción motora nerviosa, el cual demostró polineuropatía motora axonal y desmielinizante que cursaba con retardo en la conducción motora de 20 a 40 % bilateralmente, que afectaba los nervios de la cintura torácica (figura 1) y pélvica (figura 2), con velocidades de conducción periféricas sensitivas normales y datos de denervación crónica en la musculatura explorada. La electromiografía de lengua demostró abundantes fasciculaciones y algunas ondas agudas positivas durante el reposo.

La biopsia del músculo indicó atrofia fascicular neurogénica y confirmó el diagnóstico de AME tipo I, junto con el resultado del estudio molecular sanguíneo tomado días previos que reveló estado homocigoto para la delección del exón 7 del gen SMN-1 (figura 3).



**Figura 1.** Velocidades de conducción motora de nervios medianos derecho e izquierdo, que muestran depresión del voltaje, dispersión temporal de los componentes y retardo en la velocidad de conducción de 20 a 40 %.

Con los datos clínicos descritos y los estudios auxiliares, se establece el diagnóstico de AME tipo I o síndrome de Werdnig-Hoffmann.

Once días después de su ingreso, se retira por mejoría la asistencia ventilatoria y se decide el egreso a piso. Por pobre succión le es colocado botón de gastrostomía para apoyo nutricional; tres días después el paciente presenta severa falla respiratoria y paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación.

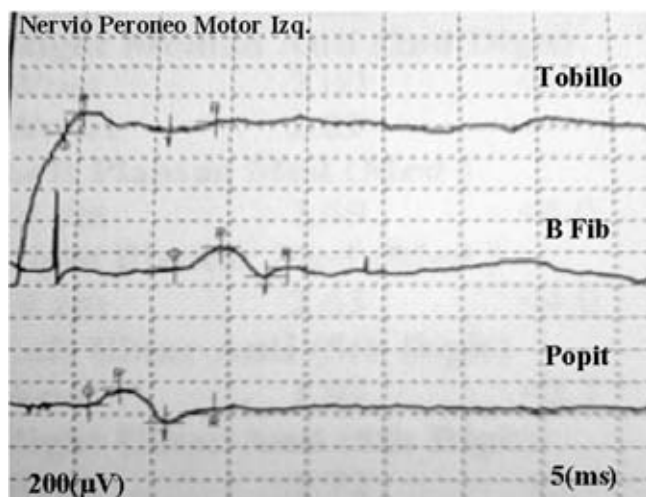
## Discusión

La AME, o síndrome de Werdnig Hoffmann, es la forma clásica más severa de las atrofas musculares espinales infantiles;

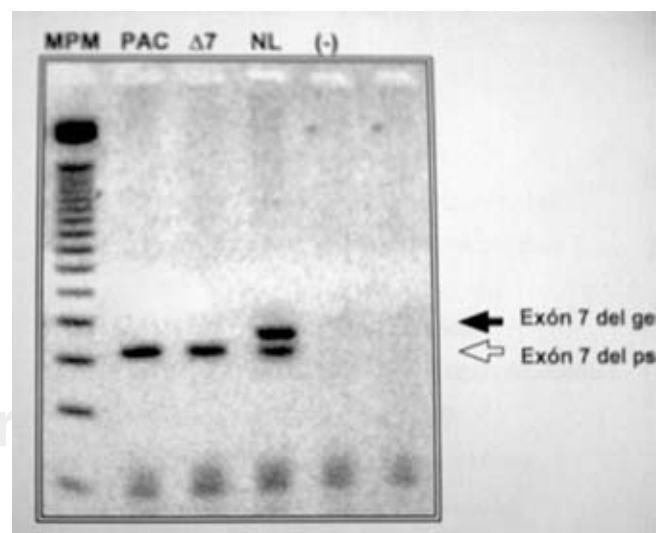
generalmente se manifiesta en los primeros seis meses de vida, como sucedió en este caso.<sup>2</sup>

En cualquiera de los tres tipos infantiles, el diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, aunque es necesario complementar el diagnóstico con estudios neurofisiológicos y biopsia de músculo.<sup>5</sup>

La electromiografía demuestra actividad de inserción aumentada (aumento de la irritabilidad de la membrana por denervación aguda), potenciales de acción durante el reposo, como fasciculaciones en lengua y ondas agudas positivas en casos avanzados, así como pobre reclutamiento, que son el reflejo de la pérdida de las astas anteriores y datos de denervación. Las velocidades de conducción muestran reducción de la amplitud de menos de 50 % de la media normal. La disminución de la velocidad de conducción motora resulta de la pérdida de los axones de conducción rápida. Otro dato importante es que las velocidades



**Figura 2.** Velocidad de conducción nerviosa del nervio peroneo izquierdo, que muestra neuropatía axonal y desmielinizante por depresión del voltaje, alargamiento de la latencia y retardo en la velocidad de conducción motora.



**Figura 3.** Delección del exón 7 del gen SMN-1.

de conducción sensitivas son normales. Todas estas características fueron encontradas en el paciente. Se ha descrito la utilidad de los potenciales evocados somatosensoriales y motores, ya que han demostrado alteraciones en las respuestas somatosensoriales tálamo-corticales, así como retraso en la conducción a nivel central en algunos casos de AME.<sup>7</sup>

Aunque las AME se consideran patologías que involucran puramente neuronas motoras del asta anterior y los núcleos inferiores de los pares craneales, se han reportado lesiones a nivel de las astas posteriores, ganglios espinales, vías ascendentes, ganglio geniculado lateral y tálamo.<sup>1,5</sup>

Los estudios electrodiagnósticos permiten establecer el diagnóstico diferencial entre las atrofiaciones musculares espinales y las neuropatías congénitas severas, las primeras y las miopatías metabólicas congénitas.<sup>8</sup>

La biopsia muscular demuestra atrofia de fibras musculares estriadas difusas y se observan fibras aisladas hipertróficas y atrofia muscular neurogénica.<sup>7</sup>

El diagnóstico se confirma con el estudio cromosómico, como en este paciente, ya que la AME tipo I se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Se han localizado dos genes en el brazo largo del cromosoma 5 (5q11.2-13.3, 13.1): el gen SMN (supervivencia de la motoneurona) y el NAIP (proteína inhibidora de la apoptosis neuronal), más frecuente en la atrofia muscular espinal infantil tipo I.<sup>4,10,11</sup>

Se han realizado múltiples estudios genéticos moleculares para aislar el gen o genes que provocan este síndrome, entre ellos, el análisis de ligamiento con marcadores polimórficos de la región del gen de la AME (cromosoma 5q), que brinda la posibilidad de realizar el diagnóstico molecular y el estudio en familias afectadas, constituyendo un método sumamente empleado en el consejo genético a las familias afectadas con AME autosómica recesiva, en quienes el riesgo de recurrencia es de uno en cuatro, es decir, 25 % en cada embarazo. Para el análisis de segregación alélica se aplica la técnica molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite identificar los cromosomas afectados a través de la obtención del genotipo en las familias diagnosticadas con los tipos clásicos I, II, III.<sup>7,10,18</sup>

La muestra analizada del paciente mostró ausencia del exón 7 correspondiente al gen SMN-1 con integridad del exón 7 del pseudo gen SMN-2, lo que indica un estado homocigoto para una deleción que compromete ambos alelos SMN-1, lo cual confirma el diagnóstico clínico-electrofisiológico de AME tipo I, mutación condicionante de AME en la mayoría de los pacientes descritos en la literatura mundial.<sup>19</sup>

Un aspecto importante fue la identificación del tipo de mutación en este paciente, lo que permitirá una acción preventiva de suma importancia al poder realizar diagnóstico prenatal en subsecuentes embarazos, ya que al ser una entidad autosómica recesiva, ambos padres son portadores de la deleción del exón 7 del gen SMN-1.

Este caso demuestra la importancia de seguir un criterio diagnóstico estricto, basado principalmente en los hallazgos de la historia clínica, el conocimiento de la entidad y la solicitud precisa y orientada de los diferentes estudios neurofisiológicos, de anatomía patológica y genéticos para conformar el diagnóstico del paciente y otorgar consejo genético a los padres.

## Referencias

1. Scheffer H. Spinal muscular atrophy. *Methods Mol Med* 2004;92:343-358.
2. Iannaccone ST, Smith SA, Simard LR. Spinal muscular atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:74-80.
3. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980;26:919-922.
4. Menéndez A, Hernández C, Cepero F. Estudio clínico, genético y molecular en un paciente con atrofia muscular espinal. *Rev Cubana Pediatr* 1998;70:48-52.
5. Hardart MK, Truog RD. Spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child* 2003;88:848-850.
6. Renault F. The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy. *Rev Med Liege* 2004;59:190-197.
7. Sánchez C, Gallón R, Martínez N. Atrofia muscular espinal infantil. Revisión y reporte de tres casos. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999;25:128-134.
8. Markowitz JA, Tinkle MB, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy in the neonate. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:12-20.
9. Grohmann K, Varon R, Stolz P, Schuelke M, Janetzki C, Bertini E, et al. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Ann Neurol* 2003;54:719-724.
10. Boda B, Mas C, Giudicelli C, Nepote V, Guimiot F, Levacher B, et al. Survival motor neuron SMN1 and SMN2 gene promoters: identical sequences and differential expression in neurons and non-neuronal cells. *Eur J Hum Genet* 2004;12:729-737.
11. Migita M, Migita M, Uchikoba Y, Orimo H, Shimada T, Shimada T, et al. Genetic diagnosis of Werdnig-Hoffmann disease: a problem for application to prenatal diagnosis. *J Nippon Med Sch* 2003;70:45-48.
12. Beroud C, Karliova M, Bonnefont JP, Benachi A, Munnich A, Dumez Y, et al. Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by genetic analysis of circulating fetal cells. *Lancet* 2003;361:1013-1014.
13. Cheliout-Heraut F, Barois A, Urtizbera A, Viollet L, Estournet-Mathiaud B. Evoked potentials in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2003;18:383-390.
14. Rudnik-Schoneborn S, Stolz P, Varon R, Grohmann K, Schachtele M, Ketelsen UP, et al. Long-term observations of patients with infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Neuropediatrics* 2004;35:174-182.
15. Appleton RE, Hubner C, Grohmann K, Varon R. Congenital peripheral neuropathy presenting as apnea and respiratory insufficiency: spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Dev Med Child Neurol* 2004;46:576.
16. Arima H, Sobue K, Tanaka S, Morishima T, Ando H, Katsuya H. Difficult airway in a child with spinal muscular atrophy type I. *Paediatr Anaesth* 2003;13:342-344.
17. Sorel R, Dalous A, Salanova J, Fournie M, Bezy P. Werdnig Hoffman disease with acute respiratory accidents. *Toulouse Med* 1964;65:680.
18. Nutman J, Nitzan M, Grunebaum M. Swallowing disturbances in Werdnig-Hoffmann disease. *Harefuah* 1981;101:301-303.
19. Feng J, Toshiyuki Y. Prenatal diagnosis of Werdnig-Hoffmann disease in China. *Chin Med J* 2003;116:673-675.