



## Reporte de un caso: Atrofia espinal tipo I (Síndrome de Werdnig - Hoffmann)

Christian Colin González<sup>1</sup>, Alberto Godínez Hernández<sup>1</sup>, Victoria Orozco Villagomez<sup>1</sup>.

### INTRODUCCIÓN

Las atrofas musculares espinales (AME) infantiles son enfermedades neuromusculares hereditarias caracterizadas por la degeneración de las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula espinal, caracterizados fundamentalmente por hipotonía, arreflexia, y atrofia muscular proximales y simétricas. En edades pediátricas se conocen 3 formas clínicas de la enfermedad: 1) Tipo 1 o enfermedad de Wffmerdnig Hoann tipo I, que es la forma más grave, se transmite como un carácter autosómico recesivo y los afectados suelen fallecer durante el primer o segundo año de vida por fallo respiratorio. 2) Enfermedad de Werdnig Hoffmann tipo II y 3) Enfermedad de Kugelberg Welander tipo III, cuya forma es la más benigna y en la cual los pacientes afectados pueden llegar a deambular, aunque con dificultad. Todas estas variantes se transmiten según un patrón de herencia autosómica recesiva y están ligadas genéticamente al brazo largo del cromosoma 5, en la región q11.2 - q13.31.<sup>1,2</sup> Lo que sugiere que son producidos por mutaciones diferentes en el mismo locus.<sup>1,3</sup> En forma muy frecuente se describe consanguinidad entre los padres.<sup>4,5</sup> La alteración genética más común es la delección y las formas clínicas más leves de la enfermedad se asocian con delecciones menores, fundamentalmente del gen SMN-1.<sup>5</sup>

El síndrome de Werdnig Hoffmann es considerado 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 pueden iniciar con manifestaciones clínicas aun antes del nacimiento, como pobres movimientos fetales. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por hipotonía, arreflexia, atrofia muscular del tronco y las extremidades y frecuentemente fasciculaciones de la lengua con dificultad para alimentarse. Los niños afectados pierden la movilidad muscular aun 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, al existir

afección de los músculos faciales el niño tiene una expresión de alerta. El funcionamiento de los esfínteres es normal y existe integridad del sistema sensitivo, incluso en los estados terminales de la enfermedad.<sup>6,7</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 motora y sensitiva 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 del cromosoma 5q.<sup>8,9</sup>

La enfermedad no es tratable, es de carácter progresivo y culmina con la muerte entre el primero y segundo año de vida, principalmente por infección de vías respiratorias.<sup>10,11</sup>

### CASO CLÍNICO

Lactante femenino de 7 meses de edad que ingresó el 20/10/11 al servicio de urgencias pediátricas del Hospital General Regional de León trasladado de otro hospital con diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía bacteriana e hipotonía generalizada. Cuenta con los siguientes antecedentes de importancia: padre de 29 años de edad y madre de 20 años de edad, aparentemente sanos, no consanguíneos, 2 hermanos de 2 y 5 años sanos. Producto de la gesta 3, con control prenatal adecuado desde el primer trimestre, cervicovaginitis en el segundo trimestre tratada con medicamento no especificado, obtenido por cesárea debido a cesáreas previas, apgar 8/9, peso al nacer de 2300grs, esquema de vacunación completo para la edad, lactancia materna hasta los 6 meses, posteriormente con fórmula de continuación 1:1, además de consumir ocasionalmente leche entera, ablactación a los 5 meses, con pastas,

Recibido: May 06, 2012  
Aceptado: Ago 20, 2012

Hospital General Regional de León  
León, Guanajuato, México.  
1.- Médico Interno de Pregrado

Correspondencia a:  
Christian Colin González  
Hospital General Regional León, 20 de  
Enero 927 Col. Obregón, León, Gto.  
chisto\_colin@hotmail.com

Colín-González C, Godínez-Hernández A, Orozco-Villagómez V.

frijol, papillas comerciales no ingesta de alérgicos. Desarrollo psicomotor con fijación de la mirada y sonrisa social a los 2 meses, sostén cefálico aún no lo presenta, así como el resto de los datos de desarrollo psicomotor.

Inició su padecimiento actual con una infección de las vías respiratorias superiores caracterizada por tos productiva no disneizante, no cianozante, no edematizante, rinorrea hialina y congestión nasal con progresión y afección de las vías respiratorias inferiores con datos de dificultad respiratoria con tiros intercostales, retracción xifoidea, disociación toraco abdominal y fiebre, por lo que fue manejada con antibióticos y antipiréticos, sin mejoría aparente, motivo por el cual ingresó a nuestro centro.

A su ingreso en malas condiciones generales, estado de hidratación moderado, palidez de tegumentos, cabeza normocefálica, no sostén cefálico, cuello cilíndrico central, tórax en campana, pectum carinatum, dificultad respiratoria a expensas de tiros intercostales, disociación toraco abdominal, retracción xifoidea, ruidos cardiacos rítmicos sin fenómenos agregados, campos pulmonares con estertores crepitantes bilaterales, a la percusión con matidez basal bilateral, abdomen asignológico, peristalsis presente, genitales fenotípicamente femenina con presencia de sonda urinaria a derivación, hipotonía de miembros inferiores, laboratorialmente con leucocitos de 7000, neutrófilos 4270, linfocitos 1820, tele de tórax con infiltrado broncoalveolar bilateral, por la gravedad de su compromiso respiratorio se decide su ingreso al servicio de UTIP y se intuba con una cánula de 3.5 para aportar apoyo ventilatorio.

Cinco días después de su ingreso se descarta hipotiroidismo, se intenta extubar por mejoría clínica y se realiza una radiografía donde se observa atelectasia basal derecha, con evolución tórpida, motivo de re-intubación, al realizar nueva exploración llama la atención micrognatia, paladar ojival, ojos en forma de almendra, hipotonía generalizada, la deformidad de la pared del tóra y cuadro de infección de vías aéreas. Se interconsulta con el servicio de neuropediatria a quien llama la atención el retraso global del desarrollo, sospecha de atrofia espinal tipo 1 versus neuropatía hipomielizante congénita. Ante la marcada hipotonía, se realiza electromiografía reportada como normal y la velocidad de conducción nerviosa muestra afectación motora severa con dismielinización secundaria, se decide toma de biopsia muscular y del nervio safeno externo, la cual indicó atrofia fascicular neurogénica y confirmó el diagnóstico de síndrome de Wernig Hoffmann.

Ciento setenta y seis días después de su ingreso, y tras cuadros de infección de vías aéreas superiores y urosepsis, la paciente continúa en la UTIP.



Figura 1. Paciente con síndrome de Wernig - Hoffmann

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de la enfermedad de Wernig Hoffmann tipo 1 se sospechó en el paciente por el inicio temprano de las manifestaciones clínicas y se confirmó con los estudios electromiográficos e hispatológicos realizados.<sup>4,12,13</sup> Como se conoce es la forma más grave de la atrofia muscular espinal infantil. Los síntomas aparecen en los primeros meses de edad y fallecen durante el primer o segundo año de vida por fallo respiratorio.<sup>4,13</sup>

La electromiografía demuestra aumento de la irritabilidad de membrana por denervación aguda, potenciales de acción durante el reposo, como fasciculaciones de la lengua y ondas agudas positivas en casos avanzados, así como pobre reclutamiento, que son el reflejo de las astas anteriores y datos de denervación. La disminución de conducción motora resulta de la pérdida de los axones de conducción rápida, mientras las velocidades de conducción sensitivas son normales.<sup>7</sup>

A pesar de que las atrofas musculares espinales 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>14,6</sup>

Los estudios electro-diagnósticos permiten establecer el diagnóstico diferencial entre las atrofas musculares espinales, las neuropatías congénitas severas 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.<sup>5,15,16</sup> Aunque en este caso no se llevó a cabo por falta de recursos de los familiares. Este estudio es de suma importancia de manera preventiva para futuros embarazos.

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 un adecuado consejo genético a los padres.

#### REFERENCIAS

- 1.- McKusick VA. Mendelian Inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X linked phenotypes. 11ed. Baltimore: John Hopkins University; 1996.
- 2.- Melki J, Sheth P, Abdelhak S, Burlet P, Bachelot MF, Millaseau P, Reboullet S, et al. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. *Lancet* 1990;336:271-3.
- 3.- Hernández C, Sanpedro E, Valero C, Patiño- E, Moreno-Herrero F. Diagnóstico prenatal de atrofia muscular espinal. *Anales españoles de pediatría* 1995;42(6):429-35.
- 4.- Pearn J. Classification of Spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980, 1(8174):919-22.
- 5.- Menéndez I, Hernández C, Cepero F. Estudio clínico, genético y molecular en un paciente con atrofia muscular espinal. *Rev Cubana Pediatr* 1998;70: 48-52.
- 6.- Hardart MK, Troug RD. Spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child* 2003;88(10): 848-50.
- 7.- Sanchez R, Gallón C, Martínez N. Atrofia muscular espinal infantil. Revisión y reporte de tres casos. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999; 25:128-34.
- 8.- Markowitz JA, Tinkle MB, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy in the neonate. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33(1):12-20.
- 9.- Cheliout -Heraut F, Barois A, Urtizbera A, Violet L, Estournet-Mathiaud B. Evoked potentials in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2003;18(6):383-90.
- 10.- Rudnik-Schöneborn S, Stolz P, Varon R, Grohmann K, Schächtele M, Ketelsen UP, et al. Long-term observations of patients with infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Neuropediatrics* 2004;35(3):174-82.
- 11.- Nutman J, Nitzan M, Grünebaum M. Swallowing disturbances in Werdnig-Hoffmann disease. *Harefuah* 1981;101(11):301-3.
- 12.- Bono R, Inverno M, Botteon G, Iotti E, Estienne M, Berardinelli A, et al. Prospective study of gross motor development in children with SMA type II. *Ital J Neurol Sci* 1995;16(4):223-30.
- 13.- Dubowitz V. Muscle disorders in childhood. *Major Probl Clin Pediatr*. 1978;16:1-282.
- 14.- Scheffer H. Spinal muscular atrophy. *Methods Mol Med* 2004; 92:343-58.
- 15.- Boda B, Mas C, Giudicelli C, Nepote V, Guimiot F, Levacher B, et al. Survival motor neuron SMN 1 and SMN2 gene promoters: identical sequences and differential expression in neurons and non-neuronal cells. *Eur J Hum Genet* 2004;12(9):729-24.
- 16.- 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(1):45-8.

