

# Enfermedad de Werdnig-Hofmann. Dos casos clínicos

Yusvisaret  
Palmer-Morales,  
Gabriela  
Pacheco-Flores,  
Yasmyn Ames-Guevara,  
Martín  
Gaxiola-Apodaca,  
Daniela Gaspar-Franco,  
Guillermo  
Landavazo-Acuña,  
Federico  
Hernández-Rocha

## RESUMEN

Las atrofas musculares espinales de la infancia son enfermedades neuromusculares hereditarias caracterizadas por la degeneración de las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula espinal. Se conocen tres formas clínicas: I y II (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) y III (síndrome de Kugelberg-Welander). Se ha estimado una incidencia de uno por cada 10 mil nacidos vivos. Se presentan dos lactantes con síndrome hipotónico en quienes se diagnosticó atrofia muscular espinal: en el primero por biopsia muscular y en el segundo por electromiografía y estudio cromosómico. Es importante que el médico conozca esta entidad debido a sus graves complicaciones.

## SUMMARY

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autonomic recessive disorder that affects the anterior horn cells of the spinal cord, degeneration of which results in proximal muscle weakness. It is classified into three types: I and II (Werdnig-Hoffmann disease) and III (Kugelberg-Welander disease). With an incidence of 1/10,000. We report two cases of infants with hypotonic syndrome, that were diagnose with SMA, in the first case by muscular biopsy, and in the second by electromyography and chromosomes study. It is import that the physicians know about this disease, and its complications.

Hospital de  
Gineco-Pediatría con  
Unidad de Medicina  
Familiar 31, Instituto  
Mexicano del Seguro  
Social, Mexicali, Baja  
California

Comunicación con:  
Yusvisaret  
Palmer-Morales.  
Correo electrónico:  
yusvip@yahoo.com

## Introducción

En 1891, los neurólogos Guido Werdnig (1844-1919) y Johann Hoffmann (1850-1919) informaron los primeros casos de la enfermedad que lleva sus nombres.<sup>1</sup>

La enfermedad de Werdnig-Hoffmann afecta las células del cordón espinal del asta anterior, con degeneración que resulta en debilidad de los músculos proximales. La atrofia muscular espinal se clasifica en tres tipos según la edad de instauración y la severidad:

- *Tipo I o enfermedad de Werdnig Hoffmann:* la forma más severa, se instaura *in utero* o durante los primeros meses de vida; los niños no tienen sostén cefálico y la muerte ocurre antes de los dos años de edad.
- *Tipo II o intermedio:* se presenta antes de los 18 meses, los niños se pueden sentar pero no

pueden pararse o caminar; la supervivencia de estos individuos depende del grado de complicaciones respiratorias y por lo general es de dos años.

- *Tipo III o enfermedad de Kugelberg-Welander:* se presenta después de los 18 meses, los pacientes podrán caminar con ayuda y apoyo ortopédico<sup>2</sup> y pueden alcanzar la adolescencia.<sup>3</sup>

Se cree que hay una relación entre el genotipo y la severidad del fenotipo de atrofia muscular espinal.<sup>4</sup> La incidencia es de uno por cada 10 mil nacidos vivos, con una frecuencia de portadores que oscila para el tipo I entre 1/40 a 1/60. Se da en uno y otro sexo por igual (las formas infantiles).<sup>5</sup> Para futuros embarazos se puede realizar diagnóstico prenatal por medio de estudios moleculares<sup>6</sup> como la prueba genética para la detección (SMN1 axones 7 y 8 del cromosoma 5) en sangre, piel, líquido amniótico y cabello; y otros métodos como electro-

## Palabras clave

enfermedad de  
Werdnig-Hoffmann  
atrofia muscular espinal  
niño

## Key words

Werdnig-Hoffmann  
disease  
spinal muscular  
atrophies  
child

miograma (fibrilación y denervación), biopsia muscular y resonancia magnética

El manejo de los pacientes incluye el control de las infecciones, el aporte nutricional y el apoyo ventilatorio asistido.

## Caso 1

Niño de cuatro meses de edad producto de primera gesta; padres no consanguíneos de 19 años de edad. El embarazo evolucionó en forma normal y durante el parto no hubo complicaciones. El niño recibió alimentación del seno materno. Su padecimiento se inició a los dos meses de edad con hipotonía generalizada severa, fasciculaciones linguales, dificultad a la deglución, respiración con disociación toracoabdominal, dificultad respiratoria progresiva y mal estado general. Fue llevado al servicio de urgencias pediátricas por broncoaspiración, neumonía secundaria y atelectasia derecha. A la exploración física como datos de importancia se observó llanto débil, hipotonía muscular generalizada, hiporreflexia y movimientos voluntarios finos. En la radiografías de tórax se observó atelectasia izquierda que desplazaba las estructuras de la línea media. Se inició tratamiento para neumonía, ventilación mecánica y protocolo para estudio de síndrome del niño hipotónico. Se colocó catéter central, traqueotomía, gastrostomía y se realizó biopsia muscular de miembro pélvico derecho, sin complicaciones. Se continuó el soporte ventilatorio.

La biopsia muscular dio como resultado atrofia por denervación compatible con atrofia neurogénica; el diagnóstico definitivo fue atrofia muscular espinal I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann.

Al momento de este informe, el paciente tenía infección de vías respiratorias por pseudomonas y continuaba con apoyo ventilatorio.

## Caso 2

Niña lactante mayor, producto de segundo embarazo durante el cual la madre cursó con infección de vías urinarias recurrentes en el primer trimestre y amenaza de parto prematuro a las 31 semanas de gestación. Nació por cesárea a las 42 semanas debido a circular de cordón en cuello; respiró y lloró sin complicaciones. Padres de 29 años, no consanguíneos.

La madre acudió a consulta en las primeras semanas de vida de la niña porque notó hipotonía de extremidades inferiores, letargo y llanto débil. A los cuatro meses de edad no lograba sostén cefálico ni

sedestación completa; por hipotonía más acentuada se sospechó "síndrome de niño hipotónico".

A los siete meses fue llevada al servicio de urgencias pediátricas por deshidratación leve, cianosis peribucal y apnea. Se procedió a reanimación, con recuperación hasta llegar al automatismo. Ameritó hospitalización e intubación endotraqueal con apoyo ventilatorio permanente. Al momento de este informe se encontraba con ventilación mecánica fase III e infecciones nosocomiales de vías respiratorias bajas recurrentes por pseudomonas.

## Complementación diagnóstica

- *Electromiografía*: hallazgos compatibles con afección del asta anterior de la médula espinal, estudio anormal, con datos neurofisiológicos de motoneuropatía, compatible con atrofia muscular espinal.
- *Cariotipo*: delección homocigótica de exones 7 y 8 de DMN1 (atrofia muscular espinal), con certeza diagnóstica de enfermedad de Werdnig-Hoffmann de 99 %.

## Discusión

La atrofia muscular espinal es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por degeneración de las células del asta anterior del cordón espinal, que conlleva debilidad muscular y atrofia progresiva.

Por estudios genéticos se ha identificado que la atrofia muscular espinal es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria causada por delección homocigótica o mutación en el SMN1 de los genes ligados al cromosoma 5q13(2, 16,17). Actualmente se conoce que el gen SMN1 produce una proteína denominada SMN. La función de esta proteína está relacionada con el metabolismo de un tipo especial de moléculas celulares denominadas ARNs. La proteína SMN se encuentra en el núcleo celular en forma de corpúsculos denominados *gems*, y la cantidad de esta proteína SMN es clave para la vida de las motoneuronas y del músculo. Por lo tanto, SMN determina la severidad de la enfermedad: a mayor cantidad de proteína SMN, menos severa es la enfermedad.

Los tres genes relacionados con la atrofia muscular espinal son SMN (supervivencia de la motoneurona) gen 13, NAIP (proteína inhibidora de la apoptosis neural) gen 22 y el gen p44t, este último asociado en 73 % de las atrofas musculares espinales infantiles.<sup>7,8</sup>

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, aunque es importante corroborarlo con estudios neurofisiológicos, biopsia muscular y estudio cromosómico. Como en el primer caso, donde se diagnosticó por biopsia, se demuestra atrofia de fibras musculares estriadas difusas y se observan fibras aisladas hipertróficas y atrofia muscular neurogénica.<sup>9</sup>

En el caso 2 el diagnóstico se corroboró por electromiografía, donde se demostró actividad de inserción aumentada y disminución de la velocidad de conducción motora, como resultado de la pérdida de los axones de conducción rápida. Se confirmó con estudio cromosómico, identificando atrofia muscular espinal I.

También se puede hacer un examen de ADN y estudio molecular para destacar los haplotipos ligados a la enfermedad y conocer el comportamiento del análisis mutacional de los genes SMN y NAIP, para poder proporcionar consejo genético.<sup>10</sup>

No hay tratamiento efectivo solo prevención y manejo de las complicaciones; el apoyo ventilatorio es importante, así como el manejo de las infecciones.<sup>11</sup> Se puede proporcionar manejo ventilatorio no invasivo<sup>12-14</sup> y de ser necesario puede realizarse traqueotomía y dar ventilación mecánica, con manejo de secreciones, como en nuestros pacientes, quienes continúan con apoyo mecánico; infortunadamente el pronóstico es malo a corto plazo.

## Referencias

1. Padrón-Arredondo G, López-Gómez L. Atrofia muscular espinal infantil tipo I. Presentación de un caso presuntivo y revisión de la literatura. *Salud en Tabasco* 2007;13(3):700-703. Disponible en <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/487/48713305.pdf>
2. Schwentker EP, Gibson DA. The orthopedic aspects of spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58(1):32-38.
3. Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics* 2004;114(5):548-553. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/114/5/e548>
4. Campbell L, Potter A, Ignatius J, Dubowitz V, Davies K. Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1997;61(1):40-50. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1715870/pdf/ajhg00007-0068.pdf>
5. Schmalbruch H, Haase G. Spinal muscular atrophy: present state. *Brain Pathol* 2001;11(2):231-247.
6. Acevedo-López AM, Zaldivar-Vaillant T, Moreno F, Hernández-Chico C. Atrofia muscular espinal infantil. Introducción del diagnóstico molecular en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999;25(2):128-134. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v25n2/gin11299.pdf>
7. Akutsu T, Nishio H, Sumino K, Takeshima Y, Tsuneishi S, Wada H, T, et al. Molecular genetics of spinal muscular atrophy: contribution of the NAIP gene to clinical severity. *Kobe J Med Sci* 2002;48(12-2):25-31. Disponible en <http://www.med.kobe-u.ac.jp/journal/contents/48/25.pdf>
8. Jong YJ, Chang JG, Wu JR. Large-scale deletions in a Chinese infant associated with a variant form of Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1998;51(3):878-879.
9. Collado-Ortiz MA, Shkurovich-Bialik P, Gonzales-de Leo S, Arch-Tirado E. Atrofia espinal tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann). Reporte de un caso. *Cir Cir* 2007;75(2):119-122. Disponible en <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-circir/e-cc2007/e-cc07-2/em-cc072k.htm>
10. Menéndez-Alejo I, Hernández-Chico C, Cepero-Noriega F. Estudio clínico, genético y molecular en un paciente con atrofia muscular espinal. *Rev Cubana Pediatr* 1998;70(1):48-52. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v70n1/ped09198.pdf>
11. Garza-Alatorre AG, Rodríguez-Bonito R, López-Espinoza JA, Nieto-Sanjuanero A. Atrofia muscular espinal tipo I. reporte de un caso atípico. *Rev Mex Pediatr* 2001;68(2):69-71. Disponible en <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/epediat/e-sp2001/e-sp01-2/em-sp012f.htm>
12. Petrone A, Pavone M, Testa MB, Petreschi F, Bertini E, Cutrera R. Noninvasive ventilation in children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(3):216-221.
13. Loos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest* 2004; 126(3):831-837. Disponible en <http://chestjournal.chestpubs.org/content/126/3/831.full.pdf+html>
14. Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: a noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000;117(4):1100-1105. Disponible en <http://chestjournal.chestpubs.org/content/117/4/1100.full.pdf+html>

**Palmer-Morales Y et al.**  
**Enfermedad de Werdnig-Hoffmann**