

# Atrofia muscular espinal tipo I. Reporte de un caso atípico

Arturo Gerardo Garza Alatorre,\* Rogelio Rodríguez Bonito,\*\*  
Jesús Alberto López Espinoza,\*\*\* Adriana Nieto Sanjuanero\*\*\*\*

## RESUMEN

La atrofia muscular espinal tipo I es una enfermedad degenerativa de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, que se inicia en la vida fetal; afecta los músculos voluntarios, en forma proximal, sin afectar su sensibilidad. Se identifica por particularidades histopatológicas típicas y un cuadro clínico característico, pero no patognomónico; sin embargo 15% de los casos son atípicos. El diagnóstico se confirma por estudios de laboratorio y gabinete; no hay tratamiento efectivo y su pronóstico es malo. En este informe se presenta un caso clínico atípico.

**Palabras clave:** Atrofia muscular espinal tipo I, enfermedad degenerativa.

## SUMMARY

*Type I spinal muscular atrophy is a degenerative illness of the motoneurons from the anterior portion of the spinal cord, the damage is initiated during fetal life affecting the proximal voluntary muscles, without the compromise of sensibility. There are 4 typical histopathological features and a characteristic clinical presentation that is not pathognomonic.*

*None typical signs are seen in 15% of patients. The diagnosis is made by laboratory and radiological workup. An effective treatment does not exist, and its prognosis is very poor. We present a case considered atypical.*

**Key words:** Type I spinal muscular atrophy, degenerative illness.

Se presenta un caso atípico de atrofia muscular espinal, tipo I. Se documentó la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal y las manifestaciones clínicas compatibles con esta enfermedad excepto por la velocidad de conducción nerviosa que fue anormal.

## CASO CLÍNICO

Niña de 9 meses de edad, cuya madre refiere que padecía de hipotonía generalizada desde los 2 meses de edad. Al ser vista en el servicio presentaba además una infección de las vías respiratorias de 3 días de evolución y se agregó dificultad respiratoria. A la exploración física se observa aleteo nasal, tiraje intercostal marcado, disociación toracoabdominal y tórax en campana; frecuencia respiratoria de 70-90 por minuto, se auscultan campos pulmona-

res con estertores roncantes y crepitantes bilaterales; las extremidades se observan hipotónicas con fuerza muscular 2-3/5 en las cuatro extremidades, reflejos osteotendinosos abolidos, movimientos oculares normales; fondo de ojo normal, pares craneales íntegros sin fasciculaciones en lengua. Se toman exámenes de laboratorio y gabinete, se hace diagnóstico de neumonía viral y se ingresa cuidados intensivos para manejo ventilatorio por el problema neuromuscular. Se indica antibiótico e higiene respiratoria, además se inicia el estudio de la hipotonía, para lo cual se realizan con los siguientes resultados: enzima CPK, 420 uI; perfil tiroideo fue normal para la edad; prueba de neostigmina negativa. Ecografía transfontanelar normal y el electrocardiograma muestra taquicardia sinusal, eje eléctrico +100, e hipertrofia de ventrículo derecho con datos de sobrecarga sistólica, esto último anormal para la edad.

Los estudios de neurofisiología y patología fueron: velocidad de conducción nerviosa con respuesta de muy baja amplitud a la estimulación de los nervios mediano, cubital, tibial anterior y posterior, con mínima velocidad de conducción debido a una pérdida de conducción distal mayor del 50%. Electromiografía con potenciales de deservación escasa, y mínimas descargas debido a pérdidas de cé-

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

\*\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

\*\*\* Residente de Terapia Intensiva Pediátrica.

\*\*\*\* Residente de Pediatría.

lulas del cuerno anterior; se encontró patrón de interferencia incompleto y “muaps” de muy baja amplitud y de corta duración, las fasciculaciones fueron escasas. Biopsia muscular que mostró marcada atrofia de las fibras musculares del tipo I y II, por probable neuropatía crónica con evidencia de denervación y reinervación, además se observaron abundantes núcleos picnóticos; los cambios estructurales eran altamente compatibles con atrofia muscular tipo I.

### REVISIÓN DEL TEMA

La atrofia muscular espinal tipo I (infantil aguda), descrita en 1980 por Guido Werdnig y Johan Hoffman,<sup>14</sup> es una enfermedad degenerativa de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal,<sup>20</sup> de transmisión autosómica recesiva y rara vez autosómica dominante,<sup>21,23</sup> debido a mutaciones en el locus D5s39 del cromosoma 5q13, con ausencia del gen SMN en 98.6% de los casos y del gen y del gen XS2G3 NAIP en 45% de los casos.<sup>5,6,8</sup> Inicia durante la vida fetal y afecta los músculos voluntarios en forma proximal sin afectar la sensibilidad. Su severidad se correlaciona con la extensión de las delecciones<sup>19</sup> y detectarlas precozmente permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal en las familias con este defecto genético.<sup>13</sup> Representa el 69% de todos los tipos de atrofia muscular espinal<sup>17,24</sup> cuya incidencia en México se estima en 0.1-1:25,000 nacidos vivos.<sup>20,22</sup>

Se caracteriza por cromatólisis central, picnosis, neurofagia y gliosis de las neuronas<sup>4,7</sup> además hay degeneración axonal por defecto de los peroxisomas que produce neuropatía periférica en los músculos voluntarios.<sup>10</sup>

Clínicamente puede manifestarse antes del nacimiento por hipomotilidad fetal, y posteriormente, dentro de los primeros seis meses de vida, por hipotonía intensa, masa muscular adelgazada, sin mialgias, con fasciculaciones, además llanto débil, pobre succión, dificultad para deglutir, sostén inadecuado de la cabeza, y frecuentemente dificultad respiratoria. Es importante que no hay afección cardíaca<sup>20</sup> y sólo en raras ocasiones afecta los pares craneales con oftalmoplejía y ptosis palpebral.<sup>9,20</sup> En 15% de los casos hay hallazgos atípicos que llenan al menos un criterio de diagnóstico, de acuerdo a los criterios del Consejo Internacional de Atrofia Muscular Espinal.<sup>12,18</sup> Para diagnosticar la enfermedad, se recurre a criterios paraclínicos, como enzima CPK, la electromiografía, la velocidad de la conducción nerviosa, la biopsia muscular y el ultrasonido.<sup>11,25</sup>

No hay tratamiento efectivo sólo de prevención y manejo de las complicaciones debidas a la debilidad severa.<sup>14</sup> En el aspecto ventilatorio se utiliza la presión positiva, no invasiva, técnicas asistidas para toser que representan me-

nos complicaciones que la traqueostomía<sup>1-3</sup> o la terapia ventilatoria asistida con un tubo endotraqueal.

El pronóstico es malo, con sobrevida de dos años en 32% de los casos y a cuatro años es de 18%, falleciendo los niños por insuficiencia respiratoria progresiva y neumonía por broncoaspiración.<sup>15</sup>

### COMENTARIO ACERCA DEL CASO

Aunque la incidencia de esta enfermedad es baja, entre las enfermedades neuromusculares es la segunda en frecuencia, después de las distrofias y la segunda enfermedad mortal transmitida en forma autosómica recesiva, después de la fibrosis quística.<sup>17,24</sup> De ahí la importancia de conocer su cuadro clínico y los criterios paraclínicos que permiten el diagnóstico. La enzima CPK generalmente es normal y sólo en casos graves se eleva a cientos o miles de unidades internacionales. La electromiografía muestra un patrón neurogénico con fibrilaciones y datos de desnervación muscular, con descargas espontáneas y rítmicas entre 5 y 10 Hertz; la velocidad de conducción nerviosa es normal y esto la distingue de las neuropatías periféricas. La biopsia muscular, que da el diagnóstico, muestra grupos de fibras atroficas tipos I y II con datos de desnervación y degeneración, aunque actualmente este estudio no es requisito indispensable.<sup>11</sup> También puede utilizarse el ultrasonido, en tiempo real del cuádriceps y del tejido celular subcutáneo profundo, en el primer año de vida, encontrándose atrofia de éste desde el primer mes de vida y ausencia marcada del aumento de ecodensidad, siendo todo esto patognomónico de la enfermedad.<sup>25</sup>

De acuerdo con los criterios para el diagnóstico (del Consejo Internacional de la Atrofia Muscular Espinal) hay hallazgos atípicos en 15% de los pacientes que llenan al menos un criterio de exclusión: 1) No haber delección del gen AME diafragmática, AME con hipoplasia olivopontocerebelosa, AME con artrogriposis congénitas y fracturas óseas; 2) signos clínicos de AME con hallazgos neurogénicos en la EMG, VCN y/o biopsia muscular que muestran datos inusuales de involucramiento de otros órganos; 3) asociación con malformaciones congénitas, principalmente cardíacas; 4) mejoría inusual de los pacientes en 8% de los casos (sobre todo en los que no hay delección del gen); 5) antecedentes de prematuridad, asfisia perinatal, parálisis cerebral infantil o involucramiento del Sistema Nervioso Central (atrofia cerebral, anomalía de EEG, signos piramidales, evidencia de alteración cerebelosa).<sup>12,18</sup>

De acuerdo a lo anterior, la velocidad de conducción nerviosa debería ser normal, sin embargo, en este caso es anormal, por lo cual el paciente se consideró como atípico de AME I; en cuanto a los demás estudios paraclí-

cos, estuvieron de acuerdo con el diagnóstico, descartando hipotiroidismo, miastenia *gravis*, neuropatía familiar hipomielinizante, miopatía miotubular, miopatía nemálica e hipoplasia cerebelosa, entidades todas consideradas para el diagnóstico diferencial. Como ya se mencionó, no hay tratamiento efectivo, sólo prevención y el manejo de las complicaciones, como la desnutrición, las deformidades ortopédicas, la enfermedad pulmonar y los problemas psicosociales.<sup>14</sup> Para la alimentación se puede utilizar la vía enteral con sonda nasogástrica, orogástrica o por gastrostomía, con técnica antirreflujo para evitar la broncoaspiración.<sup>1</sup> En el presente caso se optó por una sonda orogástrica, con buenos resultados. Con respecto al manejo ventilatorio fue suficiente el manejarlo con casco de oxígeno al 40% e higiene respiratoria, obteniéndose excelentes resultados.

Aunque la paciente fue dada de alta de la UCIP (después de 7 días de estancia) y del hospital (a los 14 días de estancia), tolerando la vía oral por succión y sin datos de dificultad respiratoria, su pronóstico era muy malo pues el promedio de vida es de 2 a 3 años.<sup>15</sup> También se solicitó interconsulta al Departamento de Genética con el fin de orientar el consejo genético.

#### REFERENCIAS

1. Birnkrant DJ, Pope JF, Martin JE, Repucci AH. Treatment of type I Spinal Muscular Atrophy with noninvasive ventilation and gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 407-10.
2. Bach JR, Wang TG. Noninvasive long-term ventilatory support for individuals with spinal muscular atrophy and functional bulbar musculature. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 213-7.
3. Pérez A, Mullet R, Vardon G. Thoracoabdominal pattern of breathing in neuromuscular disorder. *Chest* 1996; 110: 454-61.
4. Chou SM, Wang HS. Aberrant glycosilation/phosphorylation in chromatolytic motoneurons of Werdnig-Hoffmann disease. *J Neurol Sci* 1997; 25(152): 198-209.
5. MacLean Md, Roy N, MacKenzie AE. Two 5q13 simple tandem repeat loci are in linkage disequilibrium with type I spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1951-6.
6. Parsons DW, McAndrew PE, Monani UR. An II base pair duplication in exons 6 of the SMN gene produces a type I spinal muscular atrophy (SMA) phenotype: further evidence for SMN as the primary SMA-determining gene. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1727-32.
7. Yaamanouchi Y, Yaamanouchi H, Becker LE. Synaptic alterations of anterior horn cells in Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatric Neurol* 1996; 15: 32-5.
8. Burlet P, Burglen L. Large scale deletions of the 5q13 region are specific to Werdnig-Hoffmann disease. *J Med Genet* 1996; 33: 281-3.
9. Ohkura M, Mitsudome A, Yasumoto S. Werdnig-Hoffmann disease type I with progressive ophthalmoplegia and ptosis. *No To Hattatsu* 1996; 28: 332-5.
10. Baumgarther MR, Verhoeven NM, Jakobs C. Defective peroxisome biogenesis with a neuromuscular disorder resembling Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1998; 51: 1427-32.
11. Vajsar J, Balslev T, Ray PN. Congenital cytoplasmic body myopathy with survival motor neuron gene deletion or Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1998; 51: 873-5.
12. Colomer J. Childhood spinal muscular atrophies. *Neurologia* 1996; 11(Suppl 5): 29-42.
13. Lefebvre S, Burglen L, Frezal J. The role of the SMN gene proximal spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1531-6.
14. Iannaccone ST. Spinal muscular atrophy. *Semin Neurol* 1998; 18: 19-26.
15. Zerres K, Rudnik-Shoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modifications of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; 52: 518-23.
16. Melki J, Sheth P, Abdelhak S, Burlet P. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The French Spinal Muscular Atrophy Investigators. *Lancet* 1990; 336: 271-3.
17. Salhi MA, Mahdi AH, Jarallah AS. Childhood neuromuscular disorders: a decade's experience in Saudi Arabia. *Ann Trop Pediatr* 1996; 16: 271-80.
18. Rudnik-Schoneborn S, Forkert R. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMN gene deletions findings. *Neuropediatrics* 1996; 27(1): 8-15.
19. Spiegel R, Hagman A, Bolthausen E. Molecular genetic diagnosis and deletions analysis in type I-III spinal muscular atrophy. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126(21): 907-14.
20. Behrman: Nelson. *Textbook of Pediatrics* 15<sup>th</sup> ed. Chapter 563: 1757-1758.
21. Farreras. *Tratado de Medicina Interna* 14<sup>a</sup> ed. 2000, Editorial Harcourt-Brace.
22. Otero-Siliceo E, Arriada-Mendicoa N, Corona-Vázquez T. Frequency of motor neuron disease in a Mexico City referral center. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 445-8.
23. MacKenzie A E, MD, PhD, Jacob P, MD, FRCP, Surth L, MD, PhD. Genetic heterogeneity in spinal muscular atrophy: A linkage analysis based assessment. *Neurology* 1994; 33: 419-924.
24. Thompson TG, DiDonato C J, Simard LR. A novel cDNA detects homozygous microdeletions in greater than 50% of type I spinal muscular atrophy patients. *Nature Genetics* 1995; 9: 56-62.
25. Schimdt R, Voit Th. Ultrasound measurement of quadriceps muscle in the first year of life. Normal values and application to spinal muscular atrophy. *Neuropediatrics* 1993; 24: 36-42.

Correspondencia:  
Dr. Arturo Gerardo Garza Alatorre.  
Neonatología  
Hospital Universitario Madero y Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro  
Monterrey, N.L. C.P. 64460.