

SÍNDROME DE WERDNIG-HOFFMAN

Autores:¹Ricardo Olazábal Peraltilla, ²Fredy Segales Chávez,
³Rocío Huamán Prado, ⁴Francis Milagros Orta Flores

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

Caso clínico: Lactante femenino de tres meses de edad, que ingresó al servicio de urgencias trasladado del Hospital de Ilo - ESSALUD, con diagnóstico de neumonía basal 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 basal derecho. 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 fibras musculares estriadas muestran atrofia severa difusa, hipertrofia de los núcleos y fibrosis interfascicular moderada. Ausencia de necrosis y degeneración, ausencia de infiltrado inflamatorio. Se reportó atrofia muscular espinal.

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.

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^(1,2)

Se conocen tres formas clínicas:⁽³⁾ 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⁽⁴⁾ 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. 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-i.^(5,6,7,8)

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

¹Médico Pediatra. Asistente HNCASE. ²Médico Pediatra. Jefe Área de Pediatría HNCASE

³Médico Residente del Servicio de Pediatría HNCASE ⁴Médico Residente del Servicio de Pediatría HNCASE

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.^(9, 10, 11) 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.

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.

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.⁽¹²⁾

CASO CLÍNICO

Lactante femenino de tres meses de edad, que ingresó al Servicio de Urgencias trasladado del Hospital de Ilo - Essalud con diagnóstico de neumonía basal derecha, y los siguientes antecedentes de importancia: padre de 26 años de edad y madre de 27 años, aparentemente sanos, no consanguíneos. Producto a término de la tercera 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 3.260 kilogramos y con talla de 50 cm esquema de vacunación completo de acuerdo con la edad, alimentación mixta los primeros dos meses, luego al seno materno exclusivo. La madre refiere que desde el nacimiento el niño presentó dificultad a la movilización de miembros inferiores.

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 alta manejada con antipiréticos, sin remisión, así como datos de dificultad respiratoria de trece 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, febril, palidez de piel y tegumentos, regularmente hidratado, sin sostén cefálico y presencia de secreción hialina, tórax estrecho, quejido respiratorio audible a distancia, aleteo nasal, retracción xifoidea, tiraje intercostal.

La auscultación mostró hipoventilación de lóbulo inferior derecho con estertores crepitantes diseminados, ruidos cardiacos de buena intensidad, aumentados en frecuencia, abdomen sin alteraciones aparentes, con hipotonía de extremidades a predominio de las inferiores.

Por la gravedad del compromiso respiratorio, se decidió ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

La radiografía simple demostró tórax estrecho con infiltrado basal derecho. Los estudios generales de

laboratorio se encontraron alterados, con leucocitosis, neutrofilia y desviación izquierda; así como alcalosis metabólica, por lo que se inició antibioticoterapia y terapéutica necesaria para corrección del medio interno, dada la condición séptica de la paciente.

De un inicio paciente presento distress respiratorio muy exacerbado por lo que fue tributaria de apoyo ventilatorio, intubándola en un inicio y posteriormente se sometió a traqueostomía y colocación de sonda nasoyeyunal para una adecuada alimentación de la paciente.

A la exploración llama la atención la hipotonía, así como el deterioro motor progresivo, 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.

La biopsia del músculo indicó atrofia muscular espinal y confirmó el diagnóstico de AME tipo I, junto con estudio electromiográfico.

Con los datos clínicos descritos y los estudios auxiliares, se establece el diagnóstico de AME tipo I o síndrome de Werdnig-Hoffmann, sin contar con el estudio genético - molecular, dada la ausencia del Servicio de Genética en nuestro Centro Médico y en sí, en toda nuestra localidad. Actualmente paciente permanece en nuestro servicio, con decreciente función motora de miembros superiores, con ventilación mecánica permanente y alimentación enteral por sonda, con cuadros respiratorios neumónicos-atelectasicos recurrentes.

DISCUSIÓN

La AME, o síndrome de Werdnig Hoffmann, es la forma clásica más severa de las atrofiaciones musculares espinales infantiles; generalmente se manifiesta en los primeros seis meses de vida, como sucedió en este caso.

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.^(13,14)

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 de conducción sensitivas son normales.

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?^(15,16)

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.

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.

La biopsia muscular demuestra atrofia de fibras musculares estriadas difusas y se observan fibras

aisladas hipertróficas y atrofia muscular neurogénica, hallazgo descrito en la biopsia de este paciente.

El diagnóstico se confirma con el estudio cromosómico, 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 (Sqq1.2-13.3, 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.

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.^(17, 18) 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.

En nuestro caso, no se pudo realizar estudios genéticos en esta paciente, debido a la limitación de recursos en nuestra localidad, quedando este factor como inconcluso para la confirmación determinante de la AME en esta niña, siendo un aspecto importante para la identificación del tipo de mutación en este paciente, que permita 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 delección del exón 7 del gen SMN-1. Esto 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheffer H. Spinal muscular atrophy. *Methods Mol Med* 2004;92:343- 358.
2. Lannaccone 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, Varón 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, Urtizberca A, Viollet L, Estoumct-Mathiaud B. Evoked potentials in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2003;18:383-390.
 14. Rudnik-Schoneborn S, Stolz P, Varón R, Grohmann K, Schachtel M, Kctclscn 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, Varón 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-Hoffmann disease with acute respiratory accidents. *ToulouscMcd* 1964;65:680.
 18. Nutman J, Nitzan M, Grunebaum M. Swallowing disturbances in Werdnig-Hoffmann disease. *Harefuah* 1981;101:301-303.