

ENFERMEDAD DE WERDNIG - HOFFMANN O ATROFIA MUSCULAR ESPINAL PROGRESIVA TIPO I

Patricia Villa Jadán^{1,a} Ana Ortiz Nuñez^{1,a} Ana Zambrano Bello^{1,a,b}
Recibido 4 de Junio del 2012 y aprobado 25 de Junio del 2012



RESUMEN

El término atrofia muscular espinal infantil (AME) engloba un conjunto de enfermedades heterogéneas desde el punto de vista clínico y genético, cuya lesión anatomopatológica radica en una degeneración y muerte de las neuronas motoras del asta anterior de la medula espinal.

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.

El diagnóstico se confirma con el estudio de biopsia, 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.8-13. A propósito se relatará el caso de un recién nacido masculino, segundo gemelo monocoriónico biamniótico con antecedente ginecológico de hipotonía intraútero que se pudo observar al nacimiento, que ameritó asistencia ventilatoria inmediata, con evolución tórpida, fue derivado a otra institución para procedimientos quirúrgicos como traqueostomía y gastrostomía donde fallece^{11,14}.

PALABRAS CLAVE: Defectos congénitos. Atrofia muscular espinal. Hipocinesia fetal.

SUMMARY

The term spinal muscular atrophy (SMA) encompasses a heterogeneous group of diseases from the viewpoint of clinical and genetic lesion, which lies in pathological degeneration and death of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord.

Affected children have lost muscle mobility of previously acquired motor skills, with abduction of the limbs, causing the position of "frog legs".

Have frank disability for the support head. The diagnosis is confirmed by the study of biopsy, which also allows prenatal diagnosis to families where there is already a previously affected child, through the use of genetic markers in the region of chromosome 5q.8-13.

By the way will be related the case of a newborn male, diamniotic monochorionic second twin with intrauterine hypotonia gynecological history that became apparent at birth that required immediate ventilatory support, with torpid, was referred to another institution for surgical procedures such as tracheostomy and gastrostomy where he died.

KEYWORDS: Birth defects. Spinal muscular atrophy. Fetal hypokinesia.

¹ Hospital Seguro Social Regional II .
Teodoro Maldonado Carbo.

^a Doctora

^b Magister en Educación Superior e Investigación Educativa

INTRODUCCIÓN

En 1891 Guido Werdnig y Johann Hoffmann reportaron los primeros casos del Síndrome Médula Espinal que ahora lleva su nombre, que resulta de la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal, caracterizado por flacidez muscular, parálisis flácida completa y muerte temprana. La imagen clínica es un niño de trapo^{1,10}.

Desde el punto de las alteraciones motoras, se clasifican en dos tipos principales: las que afectan a las neuronas corticales o sus prolongaciones, conocidas en conjunto como lesiones de la neurona superior, y las que comprometen a las neuronas motoras de las astas anteriores, denominadas lesiones de la neurona inferior².

La lesión de cualquiera de estos tipos de neuronas produce trastornos de la motilidad que pueden ir desde su limitación o paresia, hasta su desaparición o parálisis. Las alteraciones resultantes de la lesión de cada tipo de neurona son variables y su apreciación clínica es la base para su correcta clasificación.

La clasificación de la Atrofia Muscular Espinal (AME) ha sido compleja y controvertida. Una de las clasificaciones más utilizadas se basa en la edad de aparición y gravedad clínica, en la que se distinguen tres tipos³:

- AME tipo 1, una forma infantil grave y precoz, también conocida como Enfermedad de Werdnig-Hoffmann.
- AME tipo 2, de aparición más tardía en la infancia y evolución más lenta.
- AME tipo 3, o Enfermedad de Kugelberg-Welander, de inicio en la juventud temprana y curso más crónico.
- Existe una cuarta variante de AME, la Enfermedad de Fazio-Londe, tratándose de una parálisis bulbar progresiva, resultado de la degeneración de las motoneuronas localizadas más en el tronco encefálico que en la médula espinal.

La AME 1, o síndrome de Werdnig-Hoffmann, es considerada la segunda enfermedad autosómica recesiva fatal, 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. Se cree que hay una relación entre el genotipo y

la severidad del fenotipo de atrofia muscular espinal. 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)^{19,20}.

Para esta apreciación debemos tener presentes las siguientes características clínicas:

- La neurona inferior actúa como centro trófico de las fibras musculares que inerva, por ello la atrofia y degeneración muscular resultante de su lesión.
- La neurona inferior forma parte de los arcos reflejos medulares y su lesión interrumpe este arco.



Figura en 3D de la unión de la placa motora inferior

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.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un neonato varón gemelar que nace por cesárea en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Guayaquil el 1 Junio del 2011 a las 17H50. Retrospectivamente se confirmó como dato prenatal, hipomovilidad de carácter intrínseco del lado donde se ubicaba el bebe afecto (Izquierdo) durante todo el embarazo, en relación con el hermano.

El otro gemelo nace con buen estado general llanto inmediato al nacer, tono y reflejos presentes desde el nacimiento, buen APGAR no amerito reanimación, no fue ingresado y se fue con su madre, a las 72 horas postparto sin novedades ni complicaciones hasta la actualidad donde cursa 11 meses.

APF: Dos primos de rama materna con diagnóstico de parálisis cerebral infantil (PCI).

APP: Datos de IVU/leucorrea tratadas y curadas. Previo al embarazo madre tomaba Bupropion 15 mg por 2 años, por antecedentes de ansiedad frente a la multitud e insomnio.



Figura 2 RN con flacidez marcada

Recién nacido masculino gemelar monocoriónico biamniótico, madre de 36 años, primigesta; con peso natal 2.060 g (P < 10), talla de 47 cm (P40) y perímetro craneal de 33,5 cm (P50). En los datos de los anejos fetales presentaba cordón corto (38 cm), placenta fibrosa y pequeña (300 g), y líquido amniótico normal desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo. Puntuación de APGAR de 1 y 5 al primer y quinto minuto, precisó reanimación con intubación endotraqueal.

A la exploración física presentó aspecto hipotrófico y fenotipo peculiar con microrretrognatia y paladar ojival, tórax estrecho, artrogriposis de numerosas articulaciones (codos, muñecas, rodillas y tobillos) con ausencia de movilidad, con hipotonía y disminución de los reflejos musculares dinámicos (hiporreflexia osteotendinosa) ausencia de reflejos arcaicos, y debilidad muscular e hipotonía. No se registraron signos de convulsión.



Figura 3 Pcte con hipotonía marcada "posición de rana"

Gemelo afecto condicionó la necesidad de soporte con ARM Invasiva 14 días, toleró el destete a CPAP nasal, se mantuvo en O2 por casco cefálico por 8 días, pero por su mal patrón ventilatorio debido a su marcada hipotonía y mal manejo de secreciones es nuevamente colocado en la ventilación mecánica; se da aporte nutricional con NPT y enteral a débito continuo. Se mantuvo con apoyo de inotrópicos durante las primeras 72 horas, manteniendo presiones arteriales adecuadas para la edad.

Permaneció en la institución 35 días luego fue derivado a Hospital Pediátrico para la realización de traqueotomía y gastrostomía, donde fallece a los 27 días.



Figura 4 Con flacidez marcada y dificultad respiratoria secundaria.

- Muestra de lavado bronquial: Teñida con Giemsa y Pap., reporta abundante celularidad constituida en su mayoría por linfocitos típicos, polimorfos nucleares, escasa celularidad plasmática y células bronquiales.
- Electroencefalograma: anormal por la presencia de ritmos irregulares con frecuentes descargas y brotes de ondas agudas y lentas.
- Electromiografía: actividad de denervación en todos los músculos estudiados, con presencia de unidades motoras polifásicas. Hallazgos compatibles con enfermedad de motoneuronas inferiores (astas anteriores de la médula espinal).
- TAC cerebro: atrofia cortical cerebral.
- Eco Abdominal: Nefrocalcinosis izquierda.
- Patología: en la biopsia del nervio sural, los cortes histológicos muestran discreta variabilidad en el tamaño de las fibras y la mayoría son de tamaño disminuido (atrofia). Hay algunas fibras con núcleo central y no se observa reacción inflamatoria, ni infiltración grasa, tampoco hay fibrosis intersticiales. No hay granulomas ni infiltrado neoplásicos. Hipertrofia neurogénica compatible con AME TIPO 1 - Síndrome Werdnig-Hoffmann.

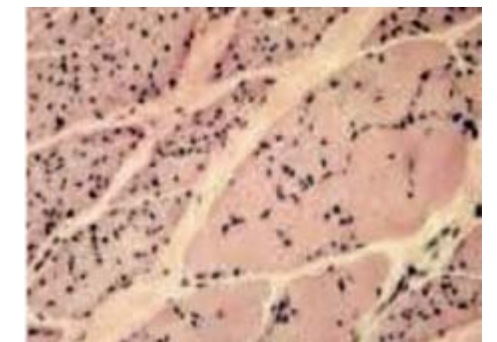


Figura 5 Patología muscular en el Instituto Nacional de Higiene

- Bioquímica con enzimas musculares; normales
- Tamizaje neonatal: Normal,
- Estudio de infección connatal,
- Serología para TORCH: IgM Negativos,
- Ecografía cerebral normal
- Policultivo; no se aislaron gérmenes
- Aunque existe una importante diversidad en la manifestación clínica del síndrome, los principales defectos congénitos se concentran en las extremidades (principalmente artrogriposis), macizo craneofacial (facies peculiar) y tórax (principalmente tórax en campana e hipoplasia de costillas). No obstante, puesto que algún caso de AME neonatal pudo pasar sin ser identificado al nacimiento, los datos obtenidos deben considerarse una estimación mínima.

DISCUSIÓN

En edades pediátricas se reconocen 3 formas clínicas de AME. Es la segunda enfermedad letal autosómica recesiva en la población caucásica (después de la fibrosis quística). En una de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la infancia después de la Distrofia Muscular de Duchenne. La forma neonatal es más frecuente en varones, los antecedentes familiares apoyan el diagnóstico⁸.

La hipomotilidad fetal en el embarazo responde a 2 etiologías (intrínsecas y extrínsecas) y es responsable de diferentes anomalías:

1. Procesos neuromusculares de inicio intraútero, por disfunción neuropática (AME precoz) o miopática (distrofia miotónica congénita de Steinert);
2. alteraciones del desarrollo o lesiones cerebrales; y,
3. procesos dérmicos que producen una piel rígida y restricción del movimiento (dermopatía restrictiva). Todos estos procesos, aunque muy diferentes entre sí, comparten las consecuencias que en forma de "cascada" derivan en la acinesia/hipocinesia fetal y cuya alteración fisiopatológica principal consiste en la disminución de los movimientos fetales debido a un mecanismo de carácter intrínseco al feto¹¹.

Ambos padres son portadores de la enfermedad y cuando el bebe hereda el gen defectuoso de ambos, la enfermedad se desarrolla.

Aproximadamente 1 en 50 individuos (1 en 2500 parejas en EEUU son portadores).

En cualquiera de los tipos infantiles el diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, aunque el diagnóstico definitivo se determina con 3 exámenes:

1. Prueba en sangre para determinar el gen responsable de la enfermedad.
2. Electromiografía.
3. Biopsia del músculo¹¹.

El estudio para la detección de portadores se basa en la determinación del número de copias del gen SMN1, lo que posibilita la detección de portadores sin necesidad de un estudio de familia. Sin embargo los estudios obtenidos a través de este método son difíciles de interpretar porque el 2% de los pacientes con AME presentan eventos de mutaciones de novo y algunos portadores tienen 2 copias del gen SMN1 en un cromosoma.

De esta forma resulta importante determinar el genotipo en la familia utilizando marcadores moleculares. Sin embargo la predicción de un feto enfermo utilizando el método directo de identificación de los genes candidatos resulta un diagnóstico y brinda la posibilidad de realizar un consejo genético adecuado⁵.

Los signos cardinales de la AME tipo 1 Werdnig Hoffmann son la hipotonía intensa, la atrofia muscular, la ausencia de reflejos osteotendinosos y la afectación de los músculos de la cara, mandíbula, lengua, sin que se afecte los músculos extraoculares ni los esfínteres. Los niños muestran dificultad progresiva para respirar y alimentarse. Otros indicadores son las fasciculaciones de la lengua, falla de movimientos posturales y ausencia de las anomalías de otros órganos.

Aunque el diagnóstico es eminentemente clínico, algunos exámenes complementarios son útiles para su confirmación: la creatinquinasa sérica puede estar normal o ligeramente elevada, el electromiograma muestra fibrilaciones y otros signos de denervación muscular, los estudios de conducción nerviosa suelen ser normales, la biopsia muscular revela un patrón característico de denervación perinatal y la biopsia del nervio sural muestra, en ocasiones, leves cambios neuropáticos.

No existe en la actualidad ningún tratamiento médico que retrase la progresión de la enfermedad. Más de las 2/3 partes de los pacientes mueren antes de los 2 años de edad; muchos de ellos en los primeros meses de la vida^{14,18}.

No existe reporte anterior en nuestro país de un caso similar que, con ventilación mecánica controlada

todo el tiempo y total dependencia de un respirador, haya logrado una supervivencia y calidad de vida semejantes.

El tratamiento va dirigido a las distintas formas de la enfermedad, con algunas consideraciones generales como:

- Manejo de las secreciones respiratorias.
- Manejo profiláctico y terapéutico de las infecciones.
- Prevención de las contracturas y deformidades.
- Kinesioterapia motora y respiratoria destinada a preservar la fuerza muscular y función ventilatoria.
- Consejo genético a la familia

La hipomovilidad engloba una cascada de deterioro como:

1. Presentación anómala.
2. Polihidramnios.
3. Cordón corto.
4. Alteración del crecimiento fetal.
5. Parto distócico.

6. Asfixia perinatal:

Es frecuente encontrar bajas puntuaciones en la prueba de APGAR en los recién nacidos con enfermedad neuromuscular y suelen precisar medidas de reanimación profunda.

Pero conviene no confundir las situaciones de asfixia perinatal típicas (de causa parto o intraparto), con la habitual baja puntuación condicionada simplemente porque la vitalidad de los recién nacidos con AME es menor, debido a su enfermedad neuromuscular de base (menor puntuación en los ítems del tono y reflejos, así como también del color, si asocia signos de dificultad respiratoria). La presencia de hipotonía persistente en un recién nacido asfíctico debe hacer sospechar la presencia de una enfermedad neuromuscular subyacente.

En ocasiones, en los pacientes con AME neonatal se encuentra atrofia cortical cerebral en los estudios de neuroimagen, que pueden relacionarse con la lesión hipóxica asociada.

7. Alteraciones craneofaciales.

8. Disminución del movimiento esquelético:

Causa alteraciones clínicas y radiológicas. La falta de movimientos origina la presencia de contracturas

articulares múltiples (artrogriposis) y deformidades esqueléticas, datos patentes en nuestra serie. En el hueso se traduce por un menor crecimiento subperióstico (hipoplasia) y mayor reabsorción endosteal (osteoporosis), que ocasiona huesos frágiles y delgados, con cierta predisposición a sufrir fracturas.

La artrogriposis (contracturas congénitas), clásicamente se distinguía antes la enfermedad de Werdnig-Hoffmann de la artrogriposis múltiple congénita, por la existencia de hipotonía sin contracturas al nacimiento; sin embargo, posteriormente se describió la coexistencia de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann con contracturas, de forma que la artrogriposis debe considerarse uno de los signos de la SAF en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, y no un criterio de exclusión como se ha referido en alguna ocasión.

También se han descrito otras anomalías esqueléticas como consecuencia de alteraciones de las fuerzas mecánicas en las enfermedades neuromusculares, debido a anomalías de la tensión del músculo intrauterino y de la actividad fetal: fracturas óseas al nacimiento, adelgazamiento de las costillas con deformidad y anomalías vertebrales¹⁷.

9. Alteraciones en las pautas de alimentación.

10. Alteraciones respiratorias:

La patología muscular de la AME neonatal provoca una serie de alteraciones en el mecanismo de la respiración (ausencia de movimientos torácicos por afectación de los músculos intercostales y diafragmáticos, hipoplasia pulmonar, etc.), por lo que es frecuente que estos recién nacidos presenten dificultad respiratoria y precisen soporte respiratorio. Se puede proporcionar manejo ventilatorio no invasivo⁴⁻¹⁴. De hecho, los síntomas de dificultad respiratoria suelen ser una de las causas fundamentales de ingreso en la AME neonatal. Los casos de AME de presentación intrauterina muestran una disminución significativa del volumen torácico, mientras que los de inicio posnatal tienen volúmenes pulmonares normales¹⁸.

Importancia diagnóstica de los signos de hipocinesia fetal es una evidencia cada vez mayor de que los movimientos deglutorios fetales son uno de los prerequisites esenciales para el normal desarrollo del pulmón fetal y puede ser responsable de esta disminución del volumen pulmonar encontrado en los casos de AME de presentación intrauterina. La hipoplasia pulmonar representa el espectro de mayor gravedad de la SAF, su diagnóstico de certeza es anatomopatológico y es un factor pronóstico fundamental en la AME neonatal.

CONCLUSIÓN

Con la presentación de este estudio se desea destacar la importancia de reconocer en el período neonatal los defectos congénitos asociados a las enfermedades neuromusculares, debido a que en ocasiones los signos dismorfológicos pueden ser más llamativos que los neurológicos en el período neonatal, y, en concreto, la AME neonatal que, en su mayor espectro, se manifiesta con las características de una SAF. Características similares se han descrito en la distrofia miotónica congénita de Steinert, si bien la AME neonatal, en especial, la enfermedad de Werdnig-Hoffmann o AME 1 presenta una mayor gravedad clínica y peor pronóstico.

Según las revisiones bibliográficas el uso de los fármacos psiquiátricos, el que usó esta madre, no es causa de daño en el feto²⁰.

Con respecto a la biopsia muscular se demuestra atrofia de fibras musculares estriadas difusas y se observan fibras aisladas hipertróficas y atrofia muscular neurogénica⁶.

Actualmente no existe ningún tratamiento específico que retrase la evolución de este trastorno. Sin embargo los cuidados complementarios son importantes, siendo útil una terapia física, soporte ortopédico y rehabilitación.

Es necesario vigilar el sistema respiratorio ya que es común que las personas afectadas presenten complicaciones⁵.



Figura 6. Alargamiento de la parrilla costal secundaria a su Hipomotilidad sostenida desde el nacimiento.

Correspondencia:

Dra. Ana Zambrano Bello
Directora del Postgrado de Neonatología Hospital
IESS regional II. Teodoro Maldonado Carbo
Email: arzbella4@hotmail.com
Teléfono: 091342509
Guayaquil-Ecuador

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheffer H. Spinal muscular atrophy *Methods Mol. Med* 2004; 92:343-358
2. Iannaccone ST, Smith SA, Simadr LR. Spinal muscular atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4;74-80
3. John Jairo Silvestre Avendaño. Hypotony in full-term newborns. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S15-S20. http://acnweb.org/acta/2008_24_1s_15.pdf
4. 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.
5. Sanchez C, Gallón R, Martínez N. Atrofia muscular espinal infantil. Revisión y reporte de 3 casos. *Rev cubana Obstet Ginecol*
6. <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2010/hi101i.pdf>
7. Sarnat HB. Enfermedades neuromusculares. Atrofias musculares espinales. En: Nelson. *Tra-tado de Pediatría*. 15ta. Ed. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas: 1998, Vol. 3. p. 2184-86.
8. 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>
9. Migita M, Migita M, Uchikoba Y, Orimo H, Shimada T, Shimada T, et al. Genetic diagnostic of Werdnig Hoffmann disease; A Problem for application to prenatal diagnosis. *J Nippon Med Sch* 2003;70;45-48
10. books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=ePxI_eD5uxkC&oi=fnd&pg=PA1120&dq=atrofia+espinal+anterior+en+el+recien+nacido++casos+clnicos&ots=200buA77RC&sig=oZtBMqll_zQ4zZ9u5hFdyvygK94&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
11. Bach JR, Niranjan 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>
12. 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. *Neuropediatrics* 2004;35:174-182
13. Nutman J, Nitzan M, Grunebaum M. Swallowing disturbances in Wernig-Hoffmann disease. *Harefuah* 1981; 101:301-303
14. Schmalbruch H, Haase G. Spinal muscular atrophy: present state. *Brain Pathol* 2001;11(2):231-
15. 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>
16. 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>
17. Schmalbruch H, Haase G. Spinal muscular atrophy: present state. *Brain Pathol* 2001;11(2):231-247.
18. HALLBERG P, SJÖBLOM V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: A review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 59-73.