

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE  
"GENERAL PEDRO AGUSTIN PEREZ"  
GUANTANAMO

**SINDROME DE WERDNIG-HOFFMANN.  
INFORME DE UN CASO**

*Dra. Nolaiber De Arriba Brown<sup>1</sup>, Dra. Zahyli Martin Ferreiro<sup>2</sup>, Dra. Xiomara Rodríguez Lobaina<sup>2</sup>, Dr. Abel Naranjo Mosqueda<sup>3</sup>, Dr. José Palacio Ané<sup>4</sup>, Dr. Iván Baró Bouly<sup>4</sup>, Dr. Luis Francisco Pérez Fernández.<sup>1</sup>*

**RESUMEN**

Se informa el caso de una lactante de 7 meses de edad asistida en el Hospital Pediátrico "Pedro Agustín Pérez" de Guantánamo, diagnosticada con síndrome de Werdnig-Hoffmann, que inevitablemente evolucionó hacia insuficiencia respiratoria restrictiva, momento en el cual su vida dependió de un ventilador. Dicha situación se logró extender hasta cumplir el año y nueve meses y medio de vida, resultando fallido el destete hasta el desenlace fatal. Se revisa literatura especializada sobre la entidad y se confirma lo poco común de su aparición.

*Palabras clave:* ATROFIA MUSCULAR ESPINAL/diagnóstico; ATROFIA MUSCULAR ESPINAL/terapia; ATROFIA MUSCULAR ESPINAL/complicaciones; ATROFIA MUSCULAR ESPINAL/mortalidad.

**INTRODUCCION**

Las enfermedades neuromusculares, son trastornos que afectan el sistema motor y sensorial periférico, excluyendo procesos suprasegmentarios como la parálisis cerebral infantil.<sup>1-3</sup>

En relación con la estructura anatómica afectada, pueden agruparse como enfermedades de la motoneuronas, axonales y de la placa motora<sup>4</sup>. Dentro del primer grupo se encuentran las atrofia muscular espinales que son un

<sup>1</sup> *Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.*

<sup>2</sup> *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.*

<sup>3</sup> *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de II Grado en Pediatría y Terapia Intensiva. Asistente.*

<sup>4</sup> *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de II Grado en Pediatría y Terapia Intensiva. Instructor.*

importante grupo de enfermedades paralizantes que pueden afectar a los individuos de todas las edades y sexo. Forman un amplio espectro clínico genético, que las distingue en tres grupos de acuerdo con la edad de comienzo de los signos clínicos y la severidad de la enfermedad.<sup>5</sup>

La forma infantil más severa, tipo I, o enfermedad de Werdnig-Hoffmann, presenta un curso clínico más o menos homogéneo, que puede comenzar con manifestaciones antes del nacimiento o antes de los 6 primeros meses de vida, con deterioro progresivo que culmina con la muerte entre el primer y segundo años de vida.<sup>6</sup>

Está también el tipo II, forma intermedia, con un comienzo antes de los 2 años y, el tipo III o enfermedad de Kugelber-Welander, son formas clínicamente heterogéneas.<sup>7,8</sup>

En esta categoría no se incluyen los casos que comienzan entre los 17 y 55 años, llamados atrofia muscular del adulto y aquellas con un modo de herencia ligada al cromosoma x, llamadas enfermedad de Kennedy. Las tres formas fueron localizadas en el mismo *locus* en el cromosoma 5q11.3-13.3.<sup>8-10</sup>

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno neurodegenerativo hereditario, causado por la afectación selectiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. Dentro de las enfermedades neuromusculares, los trastornos en el nivel medular suelen desarrollar un cuadro clínico donde los elementos predominantes son: debilidad muscular, atrofia muscular por denervación, disminución o pérdida de los reflejos musculares, hipotonía y, en muchos casos, fasciculaciones de la lengua.<sup>5</sup>

La atrofia muscular espinal de la infancia (AMEI) es considerada la segunda enfermedad autosómica recesiva fatal después de la fibrosis quística<sup>6</sup>, con una incidencia estimada de 1/10 000 nacidos vivos y frecuencia de portadores<sup>7</sup> que oscila para el tipo I entre 1/40 a 1/60.

En el síndrome de Werdnig-Hoffmann la degeneración progresiva hereditaria se transmite afectando a todos los grupos étnicos y comenzando desde la vida fetal haciéndose progresiva en la lactancia e infancia.<sup>11-13</sup> Evoluciona inevitablemente a la insuficiencia respiratoria y su diferenciación clínica resulta difícil, ya que incluye un grupo más infrecuente de enfermedades que se agrupan bajo el término de lactantes flácidos o hipotónicos.<sup>14,15</sup>

Sólo un alto índice de sospecha y exclusión de otras entidades nos lleva a solicitar la biopsia muscular, que es el diagnóstico de elección sin perder valor el estudio genético, donde la predicción de un feto enfermo utilizando el método directo de identificación de los genes candidatos resulta un diagnóstico más rápido y exacto para el diagnóstico y brinda la posibilidad de realizar un consejo genético adecuado.

El análisis de ligamiento con marcadores polimórficos de la región, ha permitido el estudio en familias afectadas. Precisamente tuvo el objetivo de introducir en Cuba el diagnóstico molecular de la AME, para lo cual se evaluaron los marcadores del *locus* de la enfermedad: L407, M4, D5S125, D5S112, D5S127, D5S610, D5S1416, D5S107, D5S1356 y D5S557. 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 y III.<sup>7,8,14</sup>

No existe ningún tratamiento que retrase la progresión de la enfermedad, por lo que está basado fundamentalmente en asistir las infecciones respiratorias intercurrentes y, una vez instalado el distrés, se requiere de soporte ventilatorio. El pronóstico es desfavorable, fallecen en los primeros meses de vida y más de las dos terceras partes mueren antes de los 2 años.<sup>15</sup>

## **PRESENTACION DEL CASO**

Lactante de 7 meses, sexo femenino, procedente de área urbana, antecedentes de 3 ingresos anteriores por bronquiolitis moderada e hipotonía desde los 2 meses de edad, que acude por presentar manifestaciones catarrales dadas por obstrucción nasal, secreciones nasales blanquecinas y en horas de la madrugada comenzó con falta de aire, quejidos, dificultad para alimentarse por lo que se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, con la impresión diagnóstica de bronquiolitis moderada y parálisis cerebral infantil. Antes de las 24 horas se reconsidera el caso, diagnosticándosele síndrome de Werdnig-Hoffmann y bronquiolitis moderada.

### **Antecedentes patológicos personales:**

#### **Prenatales:**

Gestación: 2 Parto: 2 Aborto: 0  
Captación precoz del embarazo.

No amenaza de aborto.

Asistencia a todas las consultas.

Infección del tracto urinario en el primer trimestre del embarazo.

Ingresos por otras patologías: No

No enfermedades crónicas, ni asociadas al embarazo.

#### **Natales:**

Parto eutócico

Edad gestacional: 40 semanas.

No hizo asfixia, ni cianosis, no oxigenoterapia.

APGAR 9/9

Peso al nacer: 6.1 libras.

#### **Postnatales:**

Llanto fuerte.

No íctero, anemia, ni sepsis.

Caída del ombligo al cuarto día.

#### **Desarrollo psicomotor:**

Hipotonía desde lo 2 meses.

Sonríe y sigue los objetos con la vista.

#### **Interrogatorio por sistemas:**

Respiratorio: Falta de aire, obstrucción nasal, secreciones nasales blanquecinas y quejidos.

#### **Examen físico positivo:**

Respiratorio: Disnea con tiraje intercostal, retracción esternal, aleteo nasal, quejidos, no cianosis. Murmullo vesicular rudo con estertores sibilantes en ambos campos pulmonares. Frecuencia respiratoria 72 por minuto.

#### **Sistema nervioso:**

Expresión viva muy comunicativa del lenguaje extraverbal.

Posición de rana, con caderas en abducción y rodillas flexionadas.

Hipotonía de la musculatura proximal.

Fasciculación de la lengua.

#### **Estudios al ingreso:**

Hemograma completo: Hemoglobina: 12.6 g/L

Leucocitos:  $9.6 \times 10^9$  L/L (Linfocitosis marcada 0.94)

Eritrosedimentación: 3 mm/L

**Química sanguínea:**

Glicemia, creatinina, proteínas totales, TGP, en valores normales.

Líquido cefalorraquídeo: Normal.

Gasometría: Ph: 7.33 PCO<sub>2</sub>:46 PO<sub>2</sub>:25 Hco 3:24 EB:-1.9 SO<sub>2</sub>: 94

Acidosis respiratoria, con hipoxemia severa.

Radiografía de tórax anteroposterior: Imágenes de edema pulmonar.

**Evolución:**

Casi al unísono del ingreso y la realización de los complementarios, hace un cuadro de cianosis distal, tributaria de ventilación mecánica.

**Se indican en las primeras 24 horas:**

Estudios de conducción nerviosa.

Biopsia de nervio y músculo.

*Informe de biopsia:* Se aprecia gran número de fibras musculares atroficas afectando todo el fascículo, atrofia en forma circular que contrasta con fibras hipertróficas dispersas compatible con atrofia muscular espinal variedad Werdnig-Hoffmann.

A partir de este momento, cualquier intento de destete resultó fallido. Presentó en múltiples ocasiones infecciones intrahospitalarias, tratadas según protocolo. A los 2 meses de ingreso se le realizó traqueotomía. La gastrostomía fue necesaria 8 meses después. Al año y 73 días de ventilación mecánica, mantenida desde su ingreso, fallece con diagnóstico de síndrome de Werdnig-Hoffmann, insuficiencia respiratoria crónica e infección intrahospitalaria.

**Diagnóstico diferencial:**

Resulta difícil, en él se incluyen enfermedades infrecuentes bajo el término de lactante flácido y caracterizadas por hipotonía persistente, por eso solo mencionaremos algunas, como son:

- 1.- Enfermedades de médula espinal (traumatismos).
- 2.- Trastornos del sistema nervioso central (ataxia cerebelosa, kernicterus, cromosopatías, neurolipidosis).
- 3.- Enfermedad del nervio periférico (Guillain-Barré, neuropatía sensorial congénita).
- 4.- Enfermedades de la unión neuromuscular (miastenia *gravis* y botulismo).

5.- Miopatías (distrofia muscular congénita, distrofia miotónica, enfermedad de Pompe).

## DISCUSION DEL CASO

Se presenta el caso de una entidad, que de acuerdo con la información nacional e internacional, es muy rara. En nuestro medio sólo se ha notificado 1 caso en la provincia Guantánamo en los últimos 20 años, donde coincide con la literatura revisada que el tipo I o síndrome de Werdnig-Hoffmann es una forma grave que se desarrolla intraútero y se manifiesta en la etapa precoz del lactante. Se manifiesta por hipotonía marcada, donde la posibilidad de extender la vida una vez que evoluciona a insuficiencia respiratoria de manera progresiva e irreversible, depende de un ventilador mecánico. Luego el proceso de destete resulta imposible, a lo que se le suma, además, las infecciones intrahospitalarias recurrentes.<sup>1-4,12,15</sup>

Es bueno señalar que resulta difícil el diagnóstico de esta entidad porque hay que diferenciarlo de otras que resultan altamente infrecuentes; a pesar de esto, se pudo realizar el diagnóstico clínico precoz, independientemente que se conoce lo fatal del desenlace. De ahí, la rápida solicitud de la biopsia de músculo y nervio, estudios genéticos y electromiografía. Se indicaron, además, estudios de rutina, como hemograma completo con eritrosedimentación, química sanguínea, estudios gasométricos y radiológicos, así como cultivos y exudados en múltiples ocasiones, para diagnosticar infecciones asociadas.

Se solicitó el asesoramiento genético y se estudiaron los padres, ya que es una enfermedad que tiene herencia autosómica recesiva, ofreciéndoles consejería genética.<sup>5-8,10-12,14</sup>

Actualmente en Cuba, se introdujo el diagnóstico molecular de esta afección, y la mayoría de la literatura coincide con la alta mortalidad de esta entidad, donde los enfermos no sobrepasan el segundo año de vida; sin embargo, en Argentina, el doctor Fernando Álvarez informó un caso de 7 años de edad que mantuvo ventilación mecánica domiciliaria, siendo necesario algunos internamientos hospitalarios, pero la mayor parte del tiempo estuvo compensado en el domicilio, lo que logró disminuir la frecuencia de infecciones intrahospitalarias en relación con los pacientes ingresados convencionalmente.

También Soares<sup>17</sup> comenta sobre el valor de la fisioterapia en la calidad de vida de estos enfermos, unido al ingreso en el domicilio, relatando un caso que

superó las expectativas de vida, teniendo influencia directa sobre el comportamiento respiratorio y motor, así como la hipotonía, destacándose el trabajo multidisciplinario, actuando en la prevención y tratamiento de las complicaciones.<sup>16,17</sup>

Por último, señalamos que el caso resultó de gran experiencia y ayudó a elevar el nivel de enseñanza en la práctica médica incesante, donde sólo un examen físico exhaustivo nos ofreció un alto índice de sospecha de una entidad tan infrecuente como ésta a nivel mundial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Erazo-Torricelli R. Hipotonía neonatal. *Rev Neurol*. 2000; 31: 252-62.
2. González de Dios J, Martínez Frías ML, Arroyo Carrera I, Fondevilla Saucí J, Sanchís Calvo A, Hernández Ramón F, et al. Importancia diagnóstica de los signos de hipocinesia fetal en la atrofia muscular espinal de presentación neonatal. *An Esp Pediatr*. 2002; 56:233-40.
3. Aicardi J. Diseases of the motor neuron. En: *Diseases of the nervous system in childhood*. 2<sup>nd</sup>ed. Cambridge University Press; 1998.p. 699-711.
4. Colomer J, Fernández E. El lactante hipotónico. En: *Fejerman, Fernandez Álvarez. Neurología pediátrica*. 2<sup>a</sup>ed. Editorial Panamericana; 1998. p. 65-78.
5. Daniels RJ, Suthers GK, Morrison KE, Thomas NH, Francis MJ, Mathew CG, et al. Prenatal prediction of spinal muscular atrophy. *J Med Genet* . 1992; 29:165-70.
6. Thompson TG, Morrison KE, Kleyn P, Bengtsson U, Gilliam TC, Davies KE, et al. High resolution physical map of the region surrounding the spinal muscular atrophy gene. *Hum Mol Genet*. 1993; 2:1169-76.
7. Velasco E, Valero C, García E, Puente A, Cruces J, San Millán JL, et al. Isolation of microsatellites from the spinal muscular atrophy (SMA) region candidate region on chromosome 5q and linkage analysis in Spanish SMA families. *Eur J Hum Genet*. 1995;3:96- -101.
8. Melki J, Burlet P, Clemont O, Pascal F, Abdelhak S, et al. Refined linkage map of chromosome 5 in the region of the spinal muscular atrophy gene. *Genomics*. 1993;15:521- 4.
9. Lefebvre S, Büurglen L, Rebaulet S, Clemont, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of SMA determining gene. *Cell*. 1995;80:155-65.

10. Clermont O, Burlet P, Burglen L, Lefebvre S, Pascal F, Mc Pherson J, et al. Use of genetic and physical mapping to locate the spinal muscular atrophy locus between two new highly polymorphic DNA markers. *Am J Hum Genet.* 1994;54:687-94.
11. Rudnik-Schoneborn S, Forket R, Hahnen E, Wirth B, Zerres K. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: Further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics.* 1996;27:8-15.
12. Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy: Report of fifteen cases. *Paediatric Univ Tokyo.* 1960;4:5-8.
13. Yoshio Hashimoto MD, Takayuki Kashiwagi MD, Takahashi H. Oral-facial-digital syndrome (OFDS) type I in a patient with Werning-Hoffman disease. *Int J Dermatology.* 1998;3:37-51.
14. Loureiro B, Justa ML, Rite S, Marco A, Calvo M, Baiget M, et al. Importancia del diagnóstico genético en un caso atípico de atrofia muscular espinal tipo I. *An Esp Pediatr.* 1998;48:644-6.
15. Mellins RB, Hays AP, Gold AP, Berdon WE, Bowdler JD. Respiratory distress as the initial manifestation of Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatrics.* 1974;53:33-40.
16. Acevedo López AM, Saldivar VT, Moreno, Hernández CH. Atrofia muscular infantil. Introducción del diagnóstico molecular en Cuba. *Rev cubaobtelginerol.* 1999; 25(2): 128-134.
17. Soares Jonania A, Silvia Nalla LS, Leite Silveria de O, Pansi MT. Fisioterapia e qualidade de vida com amiotrofia espinal progresiva tipo u Relato de Caso. *Arq cienc saúde.* 2006; 13(1): 44-47.