

# Síndrome de Werdnig-Hoffmann (atrofia muscular espinal de la infancia). Presentación de un caso y revisión en la literatura

Silvia Cristina Martínez Rueda\*

Eder Ariel Lancheros García\*

Jairo Claret Rodríguez Hernández, MD\*\*

## Resumen

El síndrome de Werdnig-Hoffmann o atrofia muscular espinal (AME) de la infancia es una enfermedad de patrón autosómico recesivo de origen neuromuscular y degenerativo, poco prevalente en la población general, y que se caracteriza por la destrucción de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal debido a alteraciones cromosómicas. La enfermedad no tiene tratamiento, es de mal pronóstico y, por lo general, culmina con la muerte del menor en los primeros años de vida por dificultad respiratoria, infecciones respiratorias o ambas. En el presente artículo se describe un caso de la enfermedad que se pone en evidencia con el árbol genealógico en el que se encuentra el patrón de herencia de la enfermedad, además de los síntomas y signos que la caracterizan. [Martínez SC, Lancheros EA, Rodríguez JC. Síndrome de Werdnig-Hoffmann (atrofia muscular espinal de la infancia). Presentación de un caso y revisión en la literatura. MedUNAB 2010; 13:116-122].

**Palabras claves:** Síndrome de Werdnig-Hoffmann, Atrofia muscular espinal de la infancia.

## Introducción

La atrofia muscular de la infancia es una enfermedad hereditaria, degenerativa y con un pronóstico ominoso para aquellos pacientes que la padecen. A pesar de que su incidencia es baja aún existen casos aislados en nuestra sociedad, por lo cual es importante que conozcamos las características principales de esta enfermedad. Actualmente, y a pesar de los múltiples avances en los métodos diagnósticos, aún no se cuenta con un tratamiento farmacológico que mejore la calidad de vida de estos pacientes.<sup>1-5</sup>

## Summary

Werdnig-Hoffmann Syndrome or Spinal Muscular Atrophy (SMA) of childhood is a disease of autosomal recessive neuromuscular and degenerative origin, some prevalent in the general population, characterized by motor neurons destruction in anterior spinal cord due to chromosomal abnormalities. The disease has no treatment, had poor prognosis, and usually ends in child death in her/his first years of life caused by respiratory distress, respiratory infection, or both. This paper describes a case of SMA with and evident pedigree with a typical inheritance pattern, and symptoms and signs that characterize this entity. [Martínez SC, Lancheros EA, Rodríguez JC. Werdnig-Hoffmann Syndrome (Spinal Muscular Atrophy). Case report and review. MedUNAB 2010; 13:116-122].

**Key words:** Werdnig-Hoffmann syndrome, Spinal muscular atrophy.

El objetivo del presente artículo es sensibilizar a la comunidad y a los médicos de atención primaria en elaborar una excelente historia clínica y en reconocer las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad, para así detectar precozmente estos casos, de tal forma que sea posible referir el caso oportunamente hacia una atención especializada con miras a brindar a las familias una adecuada asesoría genética. Por tal razón en el presente artículo presentamos un caso clínico que ocurrió en el municipio de Los Santos, Santander, Colombia, donde ingresa un paciente con una complicación clínica típica de la enfermedad.

\* Estudiante, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

\*\* Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

## Descripción del caso

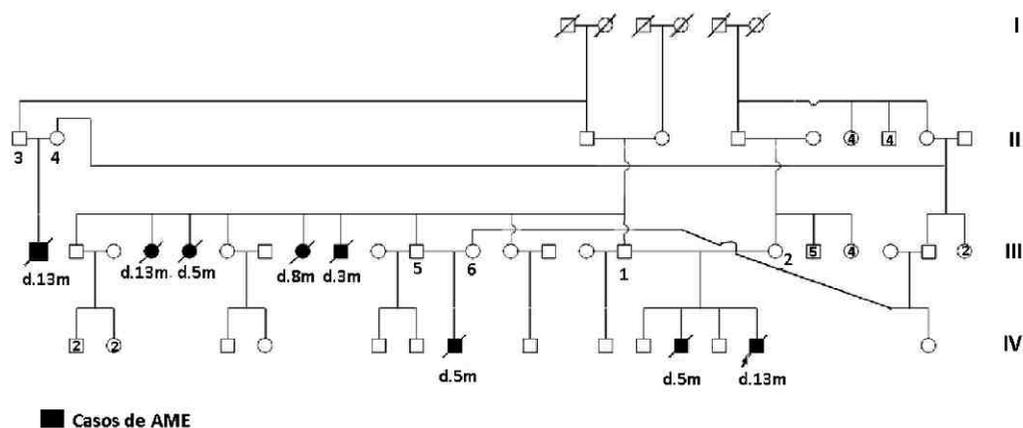
Se trata de un varón de 13 meses de edad, quien ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de tres días de evolución caracterizado por disnea, tirajes subcostales e intercostales, fiebre de 39-40 °C y periodos de apnea. Al examen físico se evidencia que el paciente está en malas condiciones generales, edematizado, taquipneico e irritable. Sus signos vitales son: 80 movimientos respiratorios por minutos, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, 6 kg de peso, 77 cm de talla; la saturación de oxígeno por pulsioximetría es de 49% con respiración al ambiente, la cual asciende a 82% con FiO<sub>2</sub> de 100% por mascarilla. Es evidente la presencia de aleteo nasal y tiraje universal en un *pectus excavatum*; a la auscultación en tórax se encuentra hipoventilación basal derecha, crépitos y broncofonía basal derecha con desbalance toracoabdominal. Al examen neurológico se encuentra que no hay sostén cefálico, es notable la hipotonía en las extremidades, con los reflejos de los miembros superiores e inferiores abolidos; hay ausencia del reflejo nauseoso; moviliza ocasionalmente los miembros superiores pero no moviliza los miembros inferiores.

Es producto de la cuarta gestación de una madre de 37 años procedente del área rural; realizó control prenatal completo; una ecografía de tercer trimestre informó feto con actividad motora normal, sin alteraciones mayores. Pesa al nacer 4,500 gr, tallando 53 cm; el perímetro cefálico fue de 35 cm y el torácico de 34 cm. Como antecedente importante se tiene que el segundo hijo de la madre murió a los cinco meses de vida por causa aún no determinada, lo que ocurrió 13 años atrás. La madre refiere que durante la gestación del paciente actual notó disminución de los movimientos fetales en comparación con sus anteriores embarazos. El

padre tiene 40 años, sin consanguinidad; sin embargo, tiene como antecedente familiar un sobrino con síndrome de Werdnig-Hoffman, quien había fallecido a los 5 meses de edad, un año atrás, y cuatro hermanos que fallecieron antes de cumplir un año de edad por dificultad respiratoria asociados a pérdida progresiva de la fuerza (figura 1).

El paciente actual durante los primeros meses de vida el paciente requirió múltiples valoraciones por episodios de dificultad respiratoria, tirajes subcostales y movilización de secreciones manejados con nebulizaciones y broncodilatadores, con adecuada respuesta. A los dos meses de vida presentó pérdida progresiva de la fuerza de las extremidades, con disminución hasta la ausencia de movimiento en miembros inferiores, manteniéndose leve capacidad para hacer movimiento de los miembros superiores; no es capaz de ejercer sostén cefálico, los reflejos en ambas extremidades están ausentes, tiene hipotonía extrema y son visibles fasciculaciones de los músculos de la lengua.

Al momento del ingreso al servicio de urgencias se encontró 6,100 leucocitos/mm<sup>3</sup> (46% neutrófilos, 49% linfocitos), hemoglobina en 12.8 gr/dL, hematocrito de 38%, proteína C reactiva en 384 mg/mL; la radiografía de tórax muestra consolidación neumónica en hemitórax inferior derecho. Se hace el diagnóstico de neumonitis basal derecha por aspiración; se inicia manejo con antibióticos, oxígeno al 100% por mascarilla y micronebulizaciones con salbutamol cada 2 horas. Por la dificultad en la deglución y la evidencia de edema en extremidades, posiblemente por hipoproteinemia, se inicia alimentación por sonda nasogástrica. El paciente evoluciona tórpidamente, sin mejoría del patrón respiratorio, con saturaciones de 60-65% sin respuesta a oxígeno a alto flujo; presenta periodos de apnea cada vez más frecuentes hasta presentar paro



**Figura 1.** Árbol genealógico del paciente. Se observa la descendencia de dos familias, en la que han ocurrido ocho casos de muerte en lactantes que no sobrepasan los 13 meses de edad. Como característica común presentaron falla respiratoria al momento de su muerte, precedido por disminución de movimientos y fuerza de las extremidades. Las tres madres 2, 4 y 6, hacen parte de una familia, siendo primas (2 y 4), tía y sobrina (4 y 6) y primas en segundo grado (2 y 6); ellas se casan con dos hermanos de otra familia (1 y 5) y un tío paterno de ellos (3), parejas que procrean los bebés con la enfermedad. Se destaca que cuando los padres que han tenido hijos con la enfermedad tienen hijos con otras mujeres de diferente familia tienen embarazos normales.

cardiorrespiratorio al que no se le realizan maniobras de reanimación por petición de los padres.

Por hallazgos e historia clínica se sospecha una enfermedad neurodegenerativa; antes del fallecimiento fue posible realizar potenciales evocados motores y somatosensoriales, así como electromiografía, en los que se hallan signos de denervación muscular y disminución de los potenciales de acción motores con sensibilidad conservada. Los niveles de creatinquinasa sérica son normales, mientras que los de lactatodeshidrogenasa están aumentados (444.8 U/L), así como ASAT (53.3 U/dL) y ALAT (38 mg/dL). No se realiza estudios cromosómicos. Por hallazgos clínicos y antecedente familiar se realiza impresión diagnóstica de síndrome de Werdnig Hoffmann.

## Revisión de tema

**Reseña historia.** A finales del siglo XVIII, en 1890, el neurólogo austriaco Guido Werdnig, de la Universidad de Viena, publicó un artículo titulado: *Reporte de un caso de distrofia muscular con hallazgos positivos en la medula espinal*. Un año después, publicó *Dos casos de atrofia muscular hereditaria progresiva en edad temprana con bases neurológicas*. Al siguiente año, el neurólogo alemán Johann Hoffmann, de la Universidad de Heidelberg, introdujo el término “atrofia muscular espinal”. Ambos autores en sus publicaciones iniciales informaban casos de lactantes con pérdida de fuerza progresiva, hipotonía, y muerte antes del año, a causa de neumonía. Posteriormente, en autopsia ponían en evidencia una llamativa atrofia de los cordones anteriores de la medula espinal. Posteriormente, Hoffmann incluyó dentro del concepto de la enfermedad que esta era progresiva y crónica. A inicio de los años 60 del siglo XX, Byers y Banker clasificaron la atrofia muscular espinal en tres formas, con base en la severidad de la enfermedad y la edad de inicio de los síntomas como una forma de establecer el pronóstico.<sup>1</sup>

**Definición.** El síndrome de Werdnig-Hoffman o atrofia muscular espinal (AME) de la infancia es una enfermedad neuromuscular degenerativa hereditaria que afecta principalmente las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula espinal.<sup>2-4</sup> Se estima la incidencia en un caso por cada 6,000 a 10,000 nacidos vivos.<sup>5</sup> Representa la segunda causa de muerte en el grupo de las enfermedades autosómicas recesivas, después de la fibrosis quística.<sup>6,7</sup> Aproximadamente una de cada 50 personas o una de cada 2,500 parejas en Estados Unidos son portadores del gen de la AME, con un riesgo de recurrencia de 1 en 4, es decir, de 25% en cada embarazo.<sup>8</sup>

**Fisiopatología.** Las tres formas clínicas de la AME son producto de una alteración en el brazo largo del cromosoma 5, locus D5s39, región q 11.2-q13.3. Esto la hace considerable como enfermedad autosómica recesiva, en la en muchos casos existe consanguinidad en los padres.<sup>4,9</sup> El cromosoma 5 tiene dos genes, SMN1 y SMN2 (SMN:

*Survival Motoneuron Gene*). La secuencia de codificación de SMN2 difiere de la de SMN1 por un solo nucleótido. Cuando SMN1 está ausente o disfuncional, genera disminución de una proteína necesaria para la función y supervivencia de la motoneurona.<sup>10, 11</sup> Ambas copias del exón SMN1 están ausentes en 95.0 a 98.6% de los pacientes afectados por AME y, por tanto, el diagnóstico molecular de la atrofia muscular espinal consiste en detectar la ausencia del exón 7 del gen SMN1.<sup>9,12,13</sup> Por otra parte, se han identificado delecciones *de novo* en el gen SMN1 en el 2% de los casos de AME, presentándose principalmente durante la meiosis paterna.<sup>6,14</sup>

Varios estudios han mostrado que el número de copias del gen SMN2 modifica la gravedad de la enfermedad.<sup>6,10</sup> En la población normal el número de copias varía de cero a tres; en cambio, en los pacientes con el cuadro más leve de AME (tipo II o III) tienen más copias de SMN2 que los pacientes con tipo I. En ésta última, la variante de AME más severa y de peor pronóstico, se han identificado en el 80% de los casos una o dos copias de SMN2; en la AME tipo II en el 82% de los casos se identifican tres copias de SMN2 y en un 96% del tipo III se han identificado tres o cuatro copias.<sup>10</sup> Finalmente, se ha determinado que ocurre supresión del gen XS2G3 NAIP (*Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein*) en un 45-66% de los pacientes con AME.<sup>7,9</sup>

Durante la fase embrionaria el neuroectodermo primitivo produce en exceso neuroblastos, de los cuales sólo un porcentaje reducido sobrevive y madura hasta convertirse en neuronas; el restante 40-70% degenera.<sup>15</sup> En la AME, la degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la medula espinal se debe a la continuación del proceso de muerte celular apoptótico que no fue detenido durante el periodo embrionario.<sup>16</sup>

**Clasificación de la atrofia muscular espinal.** La AME puede afectar cualquier grupo de edad y sexo. De acuerdo a la edad de comienzo, los signos clínicos y la severidad de la enfermedad se ha clasificado en tres grupos, como se puede ver en la tabla 1.<sup>16-18</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de la atrofia espinal de la infancia

Tipo I o infantil	Manifestaciones clínicas antes de los 6 meses Deterioro progresivo Peor pronóstico Fallecen antes de los 2 años
Tipo II o intermedia	Manifestaciones clínicas a los 6 hasta 18 meses Fallecen a los 4 años
Tipo III o juvenil	Manifestaciones clínicas de 8 meses a los 17 años Mejor pronóstico Forma crónica
Tipo IV o Enfermedad de Fazio-Londe	Parálisis bulbar progresiva

**Tipo I o infantil.** Es la forma más grave; puede comenzar con manifestaciones clínicas antes de los 6 meses, luego de lo cual se presenta deterioro progresivo. Su pronóstico es fatal entre el primer y segundo año de vida; nunca logran deambular o sentarse.

**Tipo II o intermedia.** Comienza desde los 6 hasta los 18 meses. Estos pacientes logran sentarse pero no deambulan; su pronóstico de vida es limitado, falleciendo en promedio alrededor de los 4 años de edad.

**Tipo III o juvenil.** Comienza después de los 18 meses y hasta los 17 años; es la forma más leve y crónica, en la cual los pacientes afectados pueden llegar a caminar con dificultad.

A las dos primeras se les conoce también como síndrome de Werdnig-Hoffmann tipo I o II, mientras que a la tercera como síndrome de Kugelberg-Welander tipo III.<sup>18</sup> A su vez, existe una llamada enfermedad de Fazio-Londe (tipo IV), en la que se presenta parálisis bulbar progresiva resultado de la degeneración de las motoneuronas localizadas en el tronco encefálico, más que en la médula espinal.<sup>19,20</sup>

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de AME se caracterizan por hipotonía extrema, arreflexia, atrofia muscular proximal simétrica y fasciculaciones de los músculos de la lengua que conlleva a dificultad para alimentarse.<sup>21</sup> Los músculos proximales están más involucrados que los músculos distales, con más compromiso de las piernas que los brazos.<sup>14</sup> Al examen físico es notable la presencia de abducción de las extremidades inferiores en la llamada posición típica en “ancas de rana”, además de incapacidad para el sostén cefálico y compromiso de los músculos faciales, observándose al niño con una expresión de alerta. Dentro de las alteraciones torácicas típicas en estos pacientes, la que más frecuente se ha encontrado es el *pectum excavatum*.<sup>22</sup>

De manera típica, los pacientes tienen una postura con los brazos extendidos junto al tórax, en ligera pronación del antebrazo, las manos con ligera flexión de tercer y cuarto dedo, las piernas abiertas y pegadas al plano de apoyo, y las rodillas flexionadas.<sup>23</sup> El sistema sensitivo, la musculatura facial y el intelecto no presentan compromiso. Puede haber alteración en el diafragma y en los músculos extraoculares, pero solo se evidencian en fases tardías de la enfermedad. Los pacientes afectados suelen presentar apneas durante el sueño, mientras que durante la vigilia se aprecia marcada asincronía toracoabdominal, siendo esto último una causa importante de morbilidad en el curso de la enfermedad.<sup>22</sup>

Aunque la enfermedad puede iniciarse antes del nacimiento, el embarazo transcurre dentro de la normalidad; solamente en un tercio de las madres se reportan disminución en los movimientos del feto en el último trimestre del embarazo.<sup>24,25</sup>

**Diagnóstico.** En el enfoque diagnóstico inicial debe tenerse presente los antecedentes familiares, las manifestaciones clínicas y diversos estudios complementarios (tabla 2), como la biopsia de músculo. La presencia de fibras anguladas esterasa positivo y agrupamiento histoquímico en la biopsia de músculo confirma una enfermedad con daño de motoneuronas.

La electromiografía muestra fibrilaciones y otros signos de denervación muscular.<sup>26</sup> Además de fibrilaciones, se observan potenciales de unidad motora gigantes y reclutamiento reducido de unidades motoras, que representan reinervación y pérdida de unidades motoras, respectivamente. La electromiografía fue el único estudio complementario que se utilizó en este caso como ayuda complementaria para diagnosticar la enfermedad, al no disponer de pruebas moleculares confirmatorias.

**Tabla 2.** Diagnóstico de la atrofia espinal de la infancia

Antecedentes familiares	Patrón de herencia autosómico recesivo y casos atípicos autosómico dominante
Manifestaciones clínicas	Hipotonía extrema, arreflexia, atrofia muscular proximal y simétrica, fasciculaciones de los músculos de la lengua, dificultad para alimentarse, postura de miembros inferiores en “ancas de rana”, ausencia de sostén cefálico
Biopsia de músculo liso	Atrofia de fibras musculares estriadas Fibras aisladas hipertróficas. Datos de denervación y degeneración
Enzima creatinfosfoquinasa	Sólo en casos graves se eleva a cientos o miles de unidades
Ultrasonido del cuádriceps y del tejido celular subcutáneo profundo	Atrofia de éste desde el primer mes de vida y ausencia marcada del aumento de ecodensidad
Electromiografía	Patrón neurogénico con fibrilaciones y datos de denervación muscular, con descargas espontáneas y rítmicas entre 5 y 10 Hertz
Estudio cromosómico	Ausencia del exón 7 del gen SMN1, en el brazo largo del cromosoma 5 en la región q 11.2-q13.3

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. Histológicamente, en el estudio posmortem de las lesiones espinales se encuentra cromatólisis central, picnosis, neuronofagia y gliosis de las neuronas. Además hay degeneración axonal por defecto de los peroxisomas que produce neuropatía periférica.<sup>9</sup> El diagnóstico se confirma con el estudio cromosómico, evidenciando la ausencia del exón 7 del gen SMN1, lo que se logra en el 95 % de los casos, o supresión del gen XS2G3 NAIP en el 45% de los casos.<sup>4,9</sup>

**Tratamiento.** La enfermedad no tiene tratamiento, es de carácter progresivo y por lo general culmina con la muerte del menor entre el primer y segundo año de vida en más de dos tercios de los casos.<sup>27,28</sup> En la actualidad se han realizado estudios evaluando la eficacia de medicamentos en el curso de la enfermedad, teniendo como principio la protección de las neuronas motoras del asta anterior de la medula espinal y la potenciación del SMN2. Medicamentos como riluzole (que actúa inhibiendo receptores de glutamato), gabapentina y, principalmente, inhibidores de la histona deacetilasa pueden aumentar la producción del SMN2 así como de las proteínas, histonas y factores de transcripción;<sup>29-31</sup> otros medicamentos con este efecto son hidroxiurea y ácido valpróico.<sup>15</sup> Por lo anterior en la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia de estos compuestos puesto que han demostrado resultados prometedores en pruebas *in vitro* y en animales.

Durante los episodios de infección del aparato respiratorio se generan alteraciones metabólicas que hacen que se pierda fuerza en los músculos de la respiración, esto sumado a la desnutrición, inmovilidad y a la atrofia muscular que presentan estos pacientes.<sup>32</sup> Por tal motivo, la dieta rica en polipéptidos y aminoácidos, y baja en grasa, proporciona sustratos de energía utilizable, lo que disminuye la oxidación de los ácidos grasos y la disminución de ácidos grasos libres tóxicos que pueden dañar aun más el músculo respiratorio; además, esta dieta mantiene los niveles normales de glucosa en sangre durante el ayuno.<sup>32</sup> Es importante garantizar la remisión oportuna de estos pacientes al nutricionista con el fin de implementar esta dieta y disminuir la problemática respiratoria.

El asesoramiento genético se debe ofrecer a los pacientes y parejas con antecedentes familiares o personales de AME, con el fin de determinar posibles portadores y riesgo de recurrencia de la enfermedad.<sup>25</sup>

El pronóstico de la enfermedad depende del tipo de AME, siendo de mayor mortalidad la tipo I, en la que los pacientes fallecen antes de culminar los 2 años de vida; en la tipo II la expectativa de vida se prolonga en promedio hasta los 4

años, y en la tipo III los pacientes pueden llegar a la vida adulta.<sup>27</sup> Alrededor de un 10 a un 15% de los pacientes con AME tipo I severo requerirán ventilación mecánica.<sup>24</sup> La principal causa de muerte se debe a falla respiratoria o infecciones a repetición en las vías respiratorias.<sup>2,22</sup>

## Discusión

La atrofia espinal de infancia es una enfermedad poco prevalente en la población general con una incidencia muy baja.<sup>5</sup> Sin embargo; a pesar de esa estadística, en el presente artículo se presenta un caso clínico donde en una misma familia se presentaron ocho casos del síndrome. En este caso se evidencian las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad en todos los afectados (hipotonía generalizada, disminución de la fuerza, arreflexia, trastornos de la deglución), quienes tuvieron como patrón común la muerte como lactantes, con un promedio de vida de 13 meses.

En este paciente infortunadamente no se pudieron realizar estudios complementarios avanzados, tales como biopsia de músculo o estudios genéticos, lo que hubieran llevado a la realización del diagnóstico definitivo. Lo anterior se puede explicar principalmente por dificultades en el acceso a un tercer nivel de atención, dado por la situación geográfica y económica de estas familias rurales. Sin embargo, pese a esto, y con base en las manifestaciones clínicas y en el árbol genealógico, se evidencia un patrón de recurrencia hereditaria de la enfermedad, donde se puede plantear una hipótesis de posible endogamia en algún momento de la ascendencia, puesto que se trata de una población de pocos habitantes, lo que explicaría la razón de tantos casos de la entidad en una misma familia, siguiendo un patrón autosómico recesivo. Esto se reafirma en la medida que, dada la recurrencia del 25% en los próximos embarazos, cuando los progenitores tuvieron un embarazo con una mujer de otra familia, no se han presentado nuevos casos de recurrencia.

Al revisar las historias clínicas de estos pacientes, se hizo evidente que en el momento del parto y en los primeros meses de vida, el desarrollo psicomotor no presentaba ninguna alteración para la edad de los pacientes. No obstante, llegado un momento específico, siendo a diferentes edades para cada paciente, iniciaba el deterioro neurológico. Llama la atención en la evolución de la enfermedad que se presenta muerte en edad temprana debido principalmente a problemas respiratorios, ya sea insuficiencia respiratoria aguda o infecciones del tracto respiratorio, como en el caso que acá se presenta, con necesidad de soporte ventilatorio y tratamiento antibiótico parenteral de amplio espectro. Así, se configura como una patología de gran complejidad que requiere manejo médico en tercer o cuarto nivel de atención.

Un punto clave al atender este tipo de pacientes es su estado nutricional dado el alto riesgo de presentar desnutrición,

como en el presente paciente. El abordaje adecuado no solo radica en la realización del diagnóstico, si no en la mejora de sus comorbilidades; por tal motivo se hace un llamado a los lectores de este artículo para sensibilizarse en el manejo de estos lactantes con el fin de garantizar prevención de procesos infecciosos, manejo del reflujo gastroesofágico para prevenir broncoaspiración, y una adecuada nutrición, disminuyendo la oxidación de ácidos grasos y la liberación de ácidos grasos libres tóxicos que pueden dañar a un más el musculo respiratorio.<sup>32</sup>

Finalmente es necesaria la realización de ensayos clínicos y terapéuticos enfocados, que comprueben el beneficio de los medicamentos utilizados para la enfermedad, para mejorar el pronóstico y calidad de vida y disminuir la morbilidad. Por lo pronto los médicos de atención primaria y de consulta externa deben realizar una adecuada historia clínica a los pacientes, enfatizando en aquellos factores de riesgo en familias con patrón hereditario de enfermedades genéticas, para así lograr una derivación oportuna con el genetista previniendo nuevos casos y evitando la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

## Conclusión

El síndrome de Werdnig Hoffmann o atrofia muscular espinal de la infancia es la enfermedad neuromuscular que mayor mortalidad causa en la infancia, y el tercer diagnóstico más común de las enfermedades neuromusculares en menores de 18 años.<sup>15</sup> Es una patología poco común, que causa gran morbilidad en las familias afectadas, con gran riesgo de recurrencia en los siguientes embarazos, por tal motivo se debe ofrecer asesoramiento genético a estas familias. Se esperarán resultados de ensayos clínicos bien conducidos sobre la eficacia de medicamentos que puedan mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Gustavo Adolfo Contreras García, médico genetista y especialista en bioética, y a la Dra. Patrick Eliana Sarmiento Wilches, residente de tercer año de pediatría de la Universidad Industrial de Santander, por los aportes hechos para la elaboración de este artículo.

## Referencias

1. Iannaccone ST. Spinal muscular atrophy. *Semin Neurol* 1998; 18:19-26.
2. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Am Coll Med Genetics* 2009; october: 1-8.
3. Tacconelli A, Bagni I, Giardina E, Bonifazi E, Pietropolli A, Novelli G. Transmission ratio distortion in the spinal muscular atrophy locus. *Neurology* 2005; 65:1631-5.
4. Prior TW. Spinal muscular atrophy diagnostics. *J Child Neurol* 2007; 22:952-6.
5. Mannaa MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. *J Clin Neuromusc Dis* 2009; 10:85-9.
6. Prior TW. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2008; 10:840-2.
7. Simic G, Seso-Simic D, Lucassen PJ, Islam A, Krsnik Z, Cviko A, et al. Ultrastructural analysis and TUNEL demonstrate motor neuron apoptosis in Werdnig-Hoffmann disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 398-407.
8. Goldberg S. What is Werdnig-Hoffmann disease? *J Christ Nurs* 2007; 24:142-5.
9. Garza AG, Rodríguez R, López JA, Nieto A. Atrofia muscular espinal tipo I, reporte de un caso atípico. *Rev Méx Pediatr* 2001; 68:69-71.
10. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2009; 11:1-8.
11. Hausmanowa-Petrusewicz I, Vrbova G. Spinal muscular atrophy: a delayed development hypothesis. *Neuroreport* 2005; 16:657-61.
12. Lefebvre S, Bürglen L, Frézal J, Munnich A, Melki J. The role of the SMN gene in proximal spinal muscular atrophy. *Human Molec Genet* 1998; 7:1531-6.
13. Botta A, Tacconelli A, Bagni I, Giardina E, Bonifazi E, Pietropolli A, et al. Transmission ratio distortion in the spinal muscular atrophy locus. *Neurology* 2005; 65:1631-5.
14. Mailman MD, Hein JW, Papp AU, Snyder PJ, Sedra MS, Wirth B, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Medicine* 2002; 4:20-6.
15. Soler-Botija C, Ferrer I, Alvarez J. L, Baiget M, Tizzano EF. Downregulation of bcl-2 proteins in type I spinal muscular atrophy motor neurons during fetal development. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:420-6.
16. Pyatt RE, Prior TW. A feasibility study for the newborn screening of spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2006; 8:428-37.
17. Lamb C, Peden A. Understanding the experience of living with spinal muscular atrophy: A qualitative description. *J Neurosc Nurs* 2008; 40:250-6.
18. Darras BT, Kang PB. Clinical trials in spinal muscular atrophy. *Curr Op Pediatr* 2007; 19:675-9.
19. Bach JR, Vega J, Majors J, Friedman A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Am J Phys Med Rehab* 2003; 82:137-42.
20. Hirtz D, Iannaccone S, Heemskerk J, Gwinn-Hardy K, Moxley R, Rowland LP. Challenges and opportunities in clinical trials for spinal muscular atrophy. *Neurology* 2005; 65:1352-7.
21. Camacho CA, Carrión R, Llana R, Roque AP, Oleaga S. Enfermedad de Werdnig-Hoffman: a propósito de un caso con estadía prolongada. *Rev Hanan Cienc Méd La Habana* 2009; 8. En: [http://www.ucmh.sld.cu/rhab/rhcm\\_vol\\_8num\\_1/rhcm09108.htm](http://www.ucmh.sld.cu/rhab/rhcm_vol_8num_1/rhcm09108.htm).
22. Beatrice M, Testa C, Pavone M, Bertini E, Petrone A, Pagani M, Cutrera R. Sleep-disordered breathing in spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehab* 2005; 84:666-70.
23. Picó G. Atrofia espinal infantil. *Asociación Española de Pediatría. Protocolos de diagnóstico terapéuticos: neurología pediátrica*. 2008:79-82. En: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)

24. Petrone A, Pavone M, Chiarini Testa MB, Petreschi F, Bertini E, et al. Noninvasive ventilation in children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Am J Phys Med Rehab* 2007; 86:216-21.
25. Spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1194-6.
26. Acevedo AM, Zaldívar T, Moreno F, Hernández C. Atrofia muscular espinal infantil. Introducción del diagnóstico molecular en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999; 25:128-34.
27. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007; 69:1931-6.
28. Sendtner M. Molecular mechanisms in spinal muscular atrophy: models and perspectives. *Curr Op Neurol* 2001; 14:629-34.
29. Weih CC, Connolly AM, Pestronk A. Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy. *Neurology* 2006; 67:500-1.
30. Mercuri E, Bertini E, Messina S, Solari A, D'Amico A, Angelozzi C, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2007; 68:51-5.
31. Kinali M, Mercuri E, Main M, De Biasia F, Karatza A, Higgins R, et al. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002; 59:609-10.
32. Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig–Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehab* 2007; 86:349-55.