

# Atrofia muscular espinal infantil tipo 1. Presentación de un caso presuntivo y revisión de la literatura

Guillermo Padrón-Arredondo,<sup>(1)</sup> Luis López-Gómez<sup>(2)</sup>

gmopadron@salud.gob.mx

## RESUMEN

El objetivo de esta presentación es informar del primer caso de Atrofia Muscular Espinal Tipo I atendido en nuestro hospital. **Presentación del caso.** Lactante masculino de cuatro meses de edad hijo primogénito de madre soltera con nivel socio-económico bajo, que ingresó al Servicio de Urgencias del Hospital Integral Playa del Carmen en Quintana Roo, con diagnóstico de neumonía procedente de clínica privada. El padecimiento se inició con infección de vías respiratorias superiores caracterizada por rinorrea hialina y congestión nasal, por lo que fue manejado con antibióticos sin mostrar mejoría; previo al ingreso hospitalario se agregó fiebre de 38 ° C, así como datos de dificultad respiratoria de tres días de evolución, por lo que se decide internamiento al servicio de pediatría. A la exploración física llama la atención, además de su patología respiratoria, la hipotonía generalizada, deterioro motor, deformidad en la pared del anterior del tórax, y atelectasias frecuentes y cambiantes bilaterales. Se estableció tratamiento de sostén y el diagnóstico presuntivo se realizó solamente con los datos clínicos. **Discusión.** En este síndrome los niños afectados tienen una marcada disminución de los movimientos y del tono muscular, y nunca llegan a sentarse. Los músculos respiratorios intercostales están atrofiados, motivo por el cual estos pacientes mueren casi siempre antes de los dos años de edad. Ambos padres son portadores del gen defectuoso y cuando el niño lo hereda la enfermedad se desarrolla. Las funciones cerebrales son normales incluyendo la capacidad intelectual. El tratamiento es de apoyo y el estudio molecular y el consejo genético de los padres son importantes para evitar este síndrome.

**Palabras claves.** *Atrofia muscular espinal infantil tipo 1, Werding-Hoffmann, síndrome, diagnóstico, tratamiento, estudio molecular genético, consejo genético.*

## SUMMARY

The objective of this presentation is to inform the first case of spinal muscular atrophy type 1 seen in our hospital. Case presentation: a four months old male first child of a low socio-economical single mother entered the emergency service of the integral hospital playa del carmen in Quintana Roo, diagnosed neumonia, from a private clinic. The illness started with superior respiratory via infection characterized by hyaline rhinorrhea and nasal congestion, and was handled with antibiotics without getting better. Prior hospitalary admission a 38°C fever added as well as respiratory difficulty of thre days of evolution, and we decide to admit him in the pediatric service. During physical exploration, besides his respiratory pathology, he shows generalized hypotonia, motor deterioration, torax anterior wall deformity and bilateral changing and frequent atelectasias. Support treatment was established and the presumptive diagnoses was performed only with the clinical data. Discussion: children in this syndrome have a brand diminution of movements and muscular tone and they are never able to sit by themselves. The intercostal respiratory muscles are atrophied, and for this reason the patients die almost before reaching the two years of age. Both of the parents bear the defective gen and when the child inherits it, the illness gets developed. The brain functions are normal including the intelectual capacity. The treatment is supportive and the molecular study and genetical advise of parents is important to avoid the syndrome.

**Keywords:** *infantile spinal muscular atrophy type 1, werding-hoffmann, syndrome diagnoses, treatment, genetical molecular study, genetical advise.*

<sup>1)</sup> Cirujano general del Hospital Integral Playa del Carmen, Q. Roo.

<sup>2)</sup> Pediatra neonatólogo del Hospital Integral Playa del Carmen, Q. Roo.

## INTRODUCCIÓN

En 1891 Guido Werdnig y Johann Hoffmann reportaron los primeros casos del síndrome que lleva sus nombres. Se trata de la atrofia muscular espinal infantil SMA (spinal muscular atrophy) que resulta de la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal. Este síndrome se caracteriza por hipotonía y flacidez muscular, parálisis flácida completa y muerte temprana. La imagen clínica es del “niño de trapo.”<sup>1</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 4 meses, que ingresó al servicio de urgencias por presencia de dificultad respiratoria. Hijo de madre soltera de 22 años, primer embarazo normoevolutivo obtenido por parto eutócico con peso adecuado para edad gestacional. Apgar 8-9, refiere no tener sostén cefálico desde los dos meses de edad. Es ingresado al servicio de pediatría, por presentar tres días previos a su ingreso, rinorrea hialina, abundante. Fiebre no cuantificada. Manejo médico ambulatorio con antihistamínicos, antipiréticos y mucolíticos sin mejoría, con deterioro en las últimas 24 horas por la presencia de dificultad respiratoria. A su ingreso presentaba acrocianosis, tórax con disociación toracoabdominal, retracción xifoidea y tiros intercostales, a la auscultación estertores crepitantes bilaterales, y a nivel apical derecho con hipoventilación. Se realiza aspiración directa obteniendo mejoría respiratoria. Se mantiene en ayuno por tres días, así como antibióticos y nebulizaciones con buena evolución, pero con la presencia de secreciones continuas. En los últimos tres días presentó fiebre hasta de 39°C y dificultad respiratoria nuevamente. Se inició nuevo esquema de antibióticos (cefalosporinas de tercera generación) y se mantuvo con oxígeno sin obtener mejoría y presentó bradicardia y paro cardiorrespiratorio sin respuesta a las maniobras.

## DISCUSIÓN

En edades pediátricas se conocen 3 formas clínicas de SMA: 1. Enfermedad de Werdnig-Hoffmann tipo 1, que es la forma más grave; 2. Enfermedad de Werdnig-Hoffmann tipo 2 (moderada), y 3. Enfermedad de Kugelberg Welander tipo 3, que es la forma benigna y en la cual los pacientes afectados pueden llegar a caminar, aunque con dificultad. Ambos padres son portadores de la enfermedad y cuando el bebé hereda el gen defectuoso de ambos, la enfermedad se desarrolla. Aproximadamente 1 en 50 individuos (1 en 2 500 parejas, en Estados Unidos, son portadoras.) En México se desconoce este dato. Esto es, cuando ambos padres son portadores del

gen, la probabilidad de que el bebé herede la enfermedad es de 1 en 4 (25%) de probabilidad con cada embarazo. Desde la década de los 90 las pruebas prenatales y para los portadores están disponibles.<sup>2</sup>

En cualquiera de los tipos infantiles el diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, aunque el diagnóstico definitivo se determina con tres exámenes: 1. Prueba en sangre para determinar el gen responsable de la enfermedad (prueba diagnóstica primaria), 2. electromiografía, y 3. biopsia de músculo.

1. El gen responsable de esta enfermedad se identificó en 1995 y se denominó “survival motor neuron” (SMN) (LEFEBVRE. Y COLS., 1995). Dicho gen está duplicado, existiendo una versión telomérica (SMN1) y otra centromérica (SMN2) separadas por unas 500 kb en el locus AME localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13).<sup>3</sup>

2. 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.<sup>4</sup>

3. La biopsia muscular demuestra atrofia de fibras musculares estriadas difusas y se observan fibras aisladas hipertróficas y atrofia muscular neurogénica.

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 la familia. Sin embargo, los resultados obtenidos a través de este método son difíciles de interpretar porque 2% de los pacientes con SMA presentan eventos mutacionales de novo y algunos portadores tienen dos copias del gene SMN1 en un cromosoma.

El estudio de portadores por haplotipo, aunque es un método más largo y caro por la cantidad de reactivos que se necesitan, es más seguro ya que se puede determinar el cromosoma afectado en una familia y por análisis de su segregación ver cuales son los miembros afectados.

El diagnóstico prenatal, a pesar de ser complejo desde el punto de vista manipulativo y bioético, tiene gran importancia porque se evita la interrupción innecesaria de embarazos, reduciendo el número de mujeres expuestas al aborto.<sup>5</sup>

Este caso es el primero de este tipo reportado en nuestro hospital en un paciente con SMA 1 e ilustra cómo el diagnóstico clínico es importante e indispensable para la interpretación de los resultados y la correlación fenotipo-genotipo correspondiente. También hace énfasis en la importancia de realizar oportunamente el diagnóstico al nivel molecular en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, por ser el único que va a suministrar la información específica y necesaria para su detección prenatal.

Un aspecto importante hubiese sido la identificación del tipo de mutación en este paciente, lo que hubiera permitido 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 gene SMN-1. Este caso 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.<sup>6-7</sup>

Alrededor del 98% de los casos de SMA son causados por la ausencia homocigota de una región de los exones 7 y 8 de la copia telomérica del gen SMN1 del cromosoma 5 y por ello Daniels y su grupo han desarrollado un método novedoso de diagnóstico preimplante utilizando la amplificación del exón 7 mediante PCR anidada, seguido por una restricción Hinf I del producto digerido de la PCR destacando el gen SMN1 del gen centromérico SMN2 el cual no tiene fenotipo clínico, obteniendo éxito en seis nacidos vivos todos libres de SMA lo cual abre las posibilidades de disminuir los errores diagnósticos en la transferencia de embriones.<sup>8</sup>

Cuando estos pacientes sobreviven largo tiempo (hasta 5 años) resulta una incidencia elevada de complicaciones como: pancreatitis aguda, endocarditis y candidiasis valvular, bradicardias, criptorquidia, candidiasis oral y no oral, dislocación o subluxación de cadera, vértebras colapsadas y escoliosis; del mismo modo, son sometidos a intervenciones como sondas nasogástricas, gastrostomías, funduplicatura por ERGE.<sup>9-10</sup>

Muchas familias desean tener un diagnóstico prenatal en el siguiente embarazo. Ahora con el empleo de marcadores genéticos de la región del cromosoma 5q es posible brindar un diagnóstico a familias con al menos un niño previo afectado.

Sin embargo, la exactitud del diagnóstico prenatal depende de la distancia genética entre los marcadores, el locus de la enfermedad y de la estructura de la familia, que hace necesario contar con una serie de marcadores óptimos cercanos al locus, teniendo en cuenta su informatividad dentro de cada familia.

De esta forma es importante seguir un criterio diagnóstico estricto, basado en los estudios clínicos, electromiografías y biopsias de músculo positivas antes de realizar el consejo genético profesional, es decir por un genetista.

Cuando en las familias portadoras el niño ha fallecido, no existe sangre, músculo u otros tejidos que permitan la obtención de ADN, y el estudio indirecto deja de ser útil, por ello, es de gran importancia la captación de las familias con niños que presentan signos de la enfermedad desde los primeros meses de vida, fundamentalmente en los tipo 1, donde la expectativa de vida es tan reducida, lo cual sucedió en nuestro caso.

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 más rápido y exacto para el diagnóstico y brinda la posibilidad de realizar un consejo genético adecuado.<sup>11</sup>

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

1. Manejo de secreciones respiratorias (esencial en formas severas).
2. Manejo profiláctico y terapéutico de las infecciones respiratorias (antibioticoterapia profiláctica en formas severas).
3. Prevención de contracturas y deformidades: sedestación óptima en silla adaptada, y ortesis livianas, instrumentación de columna.
4. Promoción de la deambulación: ortesis largas con soporte glúteo.
5. Kinesiterapia motora y respiratoria destinada a preservar fuerza muscular y función ventilatoria.
6. Asistencia ventilatoria (aún de indicación controversial.)
7. Consejo genético a la familia.<sup>12-15</sup>

## CONCLUSIÓN

El paciente presentó un cuadro clínico compatible con esta enfermedad genética y su sobrevida muy corta debido a las complicaciones respiratorias correspondientes a esta entidad, de ahí que las enfermedades genéticas son de presentación universal y se pueden presentar en cualquier lugar pudiendo pasar desapercibidas por falta de experiencia en su diagnóstico, pero sobre todo en su prevención ya que esta última posibilidad existe, aunque su instrumentación, en la mayoría de la población mexicana alejada de los grandes centros hospitalarios es remota dada la carencia de especialistas e infraestructura, para evitar su aparición.

## REFERENCIAS

1. Werdnig G. Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis. 1891. *Arch Neurol* 1971; 25 (3): 276-8.
2. Tizzano EF. *Atrofia Muscular Espinal: Contribuciones para el conocimiento, prevención y tratamiento de la enfermedad y para la organización de familias*. Real Patronato sobre Discapacidad. Primera ed. Marzo de 2007.
3. 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.
4. Renault F. The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy. *Rev Med Liege* 2004; 59: 190-7.
5. Collado-Ortiz MA, Shkurovich-Bialik P, González-De León S, Arch-Tirado E. Atrofia espinal tipo I (síndrome de Werdnig-Hoffmann). Reporte de un caso. *Cir Ciruj* 2007; 75: 119-22.
6. Sánchez C, Gallón R, Martínez N. Atrofia muscular espinal infantil. Revisión y reporte de tres casos. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999; 25: 128-34.
7. Markowitz JA, Tinkle MB, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy in the neonate. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; 33: 12-20.
8. Daniels G, Pettigrew R, Thornhill A, Abbs S, Lashwood A, O'Mahony F, et al. Six unaffected livebirths following preimplantation diagnosis for spinal muscular atrophy. *Molecular Human Reproduction*, 2001; 7 (10): 995-1000.
9. 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 (SMARD1). *Neuropediatrics* 2004; 35: 174-82.
10. 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: 342-4.
11. Beroud C, Karlova 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: 1013-14.
12. Bach JR: Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 349-55.
13. Goebel HH. Advances in Understanding Hereditary Neuromuscular Diseases. *Semin Pediatr Neurol* 2002; 9 (2): 100-59.
14. Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal Muscular Atrophy Type 1: A Noninvasive Respiratory Management Approach *Chest*. 2000; 117: 1100-5.
15. MacDuff A, Grant IS. Critical care management of neuromuscular disease, including long-term ventilation. *Carr Opin Crit Care*. 2003; 9(2): 6-12.