

11222
25
26



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MEDICINA FISICA Y REHABILITACION

ESTUDIO CLINICO DE UN CASO CON
WERDNIG HOFFMANN CON AFECCION A MEDULA
ESPINAL, TALLO Y CORTEZA CEREBRAL.

Vobo
Lucila Lemus Serna

TESIS DE GRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FISICA
Y REHABILITACION

DRA. LUCILA LEMUS SERNA

MEXICO, D. F., 1983 - 1986

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Rubén García, Neurólogo, por su valiosa asesoría para la realización del estudio, mi reconocimiento por la ayuda y colaboración a las Dras. Marcela Herrera, Juana Galván, Rehabilitadoras y Lourdes Nungaray, Genetista, ya que sin ellas la integración de este trabajo no hubiera sido posible.

I N D I C E

1. INTRODUCCION
2. ANTECEDENTES HISTORICOS
3. MATERIAL Y METODO
4. RESULTADOS
5. DISCUCION
6. CONCLUSION
7. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION.

La hipotonía muscular es un síntoma corriente en el lactante que puede presentarse como parte de varias entidades patológicas, o bien ser un rasgo completamente fisiológico en niños prematuros.

Asimismo puede presentarse en padecimientos de origen metabólico como hipercalcemia, acidosis tubular renal o existir como dato inespecífico de cualquier enfermedad aguda, o como primer manifestación de daño cerebral, pudiendo presentar la afectación desde la neurona del asta anterior hasta la corteza cerebral.

Se desconoce si puede presentarse como dato aislado en niños normales.

La enfermedad más sobresaliente por el grave pronóstico que conlleva es la "Atrofia Muscular Espinal Progresiva o - - Wer-nig Hoffmann", aunque este padecimiento tiene más de 80 - años de haber sido reconocido, hasta este momento no está completamente clara la extensión del daño patológico y por lo tanto su presentación clínica e incluso algo tan elemental como su clasificación, queda en cierta medida confuso.

La gran mayoría de Médicos Rehabilitadores reconocemos como dato principal la hipotonía generalizada y la debilidad muscular progresiva debido a procesos degenerativos de la neurona motora inferior, sin embargo la finalidad de este trabajo es manifestar la alteración que puede existir en la neurona motora superior, cerebelo, tálamo y corteza cerebral.

Para este fin se realizó una investigación clínica en un paciente con afección degenerativa en médula espinal, tallo cerebral y corteza cerebral; manifestándose este último por crisis convulsivas y retraso mental.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Werdnig de 1891 a 1894 y Hoffmann de 1893 a 1897 realizaron estudios en forma acuciosa, el primero de 7 pacientes con sintomatología caracterizada por debilidad en las extremidades y en el tronco, muriendo éstos por infecciones respiratorias a los 6 años de edad; el exámen necropsico no incluyó cerebro siendo estudiado sólo la médula espinal, encontrando una disminución simétrica y bilateral de las células del asta anterior y proliferación glial en estas mismas zonas, en el resto de la médula se encontraron todos los fascículos intactos. Lo que respecta a la atrofia muscular solo Werdnig hizo énfasis en la marcada trofia del diafragma.

Este mismo autor amplió sus observaciones en 1894 describiendo el curso clínico de otros pacientes poniendo énfasis en la variabilidad en el grado de afección y en el progreso - considerando la severidad del padecimiento reportando el estudio histopatológico completo en dos pacientes.

Hoffmann de 1893 a 1897 describió este padecimiento en 7 niños integrantes de 4 familias, los que iniciaron su sintomatología a los 6 meses de edad caracterizado por debilidad en las extremidades y tronco; muriendo a los 6 años por infecciones respiratorias. El reporte histopatológico además de lo descrito por Werdnig hace referencia a la atrofia existente en - los nucleos motores de los pares craneales.

Más tarde Byers y Banker describieron la casuística encontrada en el Childrens Hospital Medical Center de Boston, durante los

años 1949 a 1960 y tratan de realizar una clasificación de acuerdo a la edad de inicio, evolución y cuadro clínico, revelando la lesión degenerativa en los haces corticoespinales en 9 pacientes los que presentaron hiperreflexia y reflejo extensor plantar. Más tarde es reportado por Norman el mismo territorio afectado y cuadro clínico.

Gruner y Bargetón en 1952 encontraron evidencia de degeneración neuronal en el tálamo en 9 casos de Atrofia Espinal Muscular y Rademecker en el período de 1951 a 1953 reportaron lesiones poco frecuentes en el cuerpo estriado, globo pálido, núcleos subtalámicos, corteza cerebelar y núcleo dentado.

En 1960 Norman, reporta además de las alteraciones de los haces corticoespinales aunado a espasticidad, ataxia cerebelar encontrando malformaciones asociadas como puede ser la hipoplasia cerebelar, mencionando también la degeneración tálamicaespinal como una variante poco observada.

En años más recientes se ha estudiado el patrón de herencia siendo reportado por Aberfeld y Grob en 1970 como autosómico recesivo, en 1971 Emery reporta la clasificación actualmente manejada de acuerdo al tipo de atrofia considerando el I tipo como autosómica recesiva siendo la más común, tanto la forma infantil, juvenil, como la del adulto; la tipo II autosómica dominante; y la tipo III, recesiva ligada al X siendo esta poco frecuente.

En cuanto a la clasificación de acuerdo a su cuadro clínico, inicio del padecimiento, territorio afectado; se ha realizado múltiples clasificaciones desde 1969 Byers y Banker, en

1974 Kloepfer y Emery presentando atrofas proximales y distales.

MATERIALES Y METODO.

Se realizó estudio clínico en un paciente con sospecha de Atrofia Espinal Muscular con cuadro clínico compatible con alteraciones a médula, tallo y corteza cerebral en el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional.

Caso.- R.P.F. masculino de 15 años de edad con antecedentes de hermana menor con mismo padecimiento, hermana mayor aparentemente sana, padres sanos en apariencia, de 44 años el padre y 34 años la madre, sin datos de consanguinidad entre éstos. Antecedentes prenatales, natales y posnatales negativos.

Inicia padecimiento a los 3 meses de edad presentando debilidad muscular, hipotonía y crisis convulsivas evolucionando con retraso en el desarrollo psicomotor: sedestación a los 6 meses, bipedestación al año, marcha a los 3 años, prensión gruesa al año, fina nunca la realizó. Dentro del área de lenguaje inicia monosílabos a los 15 meses.

Las crisis convulsivas las presenta desde el primer año siendo generalizadas y febriles desencadenadas en apariencia por otitis izquierda, después de esta edad se presentaron en 5 ocasiones sin relación con la hipertemia, habiendo remitido desde los 4 años sin tratamiento.

Su evolución ha sido lenta y pobre comparada con los niños de su edad: logró la bipedestación y actividades de la vida diaria a los 3 años y medio, presentando decremento paulati

no de su potencia muscular hasta impedir la marcha y estación de pie hace 3 años en forma independiente, actualmente las actividades de traslación las efectúa en silla de ruedas o gateando, requiriendo ser utilizado para actividades de aseo, siendo independiente en demás.

A la E.F. se encontró con peso de 30 Kgs., talla 128 cm F.C. 90 por minuto F.R. 24 por minuto. Edad aparente menor a la cronológica con deterioro de las funciones mentales, hipotrofia de las 4 extremidades, xifoesciosis dorsal derecha, hiperlordosis lumbar, presenta voz nasal.

Pc 52 cms. ojos con pupilas centrales, simétricas con reflejos normales. F.O. bordes papilares nítidos. Nistagmus horizontal. Movimientos oculares son normales la ADD, ABD e infraversión, imposibilidad para la superversión en forma bilateral, ptosis parpebral bilateral, ausencia de reflejo corneal derecho. Paresia facial bilateral. Paresia de músculos masticadores, voz nasal. Debilidad de los músculos de la lengua y fasciculaciones. Debilidad para la elevación de los hombros y rotación de la cabeza. Existe cuadriparesia flácida de predominio en miembros pélvicos.

Exámen manual muscular: músculos de miembros torácicos en 4 a excepción de intrínsecos de mano los que se encuentran en 3, miembros pélvicos en 2. Arreflexia generalizada, babinski positivo bilateral. Percibe en forma simétrica la sensibilidad táctil y dolorosa, así como la temperatura y la propiocepción. Las pruebas de coordinación no son valorables por la debilidad muscular que existe. Membrana timpánica izquierda perforada en

un 15%, central.

Se solicitaron los siguientes exámenes: BH, Ego, CPK. RX de cráneo y huesos largos. Pruebas psicométricas. Potenciales Auditivos. Pruebas respiratorias. Mecánica de la deglución. TCC. EEG. Electronistagmografía, Electromiografía. Biopsia muscular.

RESULTADOS.

Los exámenes generales solicitados son BH, Ego los cuales fueron normales, la CPK fué reportada 63 mu/ml, 7.05 Ui/ml y 98 Ui/ml haciendo las determinaciones cada 6 meses.

La RX de tórax mostró escoliosis dorso lumbar derecha de 20°

En huesos largos se observó marcada osteoporosis.

EXAMENES ESPECIALES:

Prueba psicomotriz.- Escala de madurez mental Columbia, C.I. de 42 puntos.

Potenciales Auditivos.- Normales.

Pruebas respiratorias.- Severa restricción de la capacidad vital moderada obstrucción tipo central y periférico. Gasometría normal.

Mecánica de la deglución.- Reflujo moderado.

TCC.- Normal.

EEG.- Con escasa actividad normal, cortical y subcortical aislada y paroxística, de ondas lentas y agudas de bajo voltaje en todas las derivaciones en ambos hemisferios.

Electronistagmografía.- No concluyente de lesión en tallo cerebral.

Electromiografía.- Latencias sensoriales retrasadas.

Latencias motoras normales, V.N.C. disminuido.

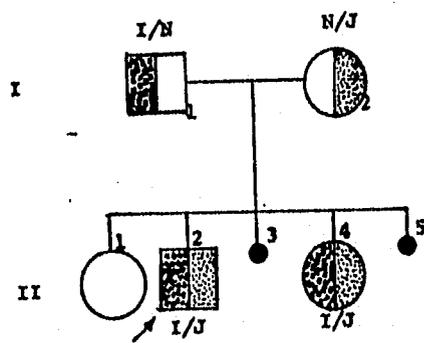
Músculos estudiados.- Deltoides, biceps, triceps, intrínsecos de mano, cuádriceps, tibial anterior, soleo, gemelo peroneo. Registrando ondas positivas y fibrilaciones en reposo. Patrón de inserción disminuido, pot de acción disminuidos en -

frecuencia, aumentando en amplitud y duración. Aumento en el número de polifásicos.

Biopsia Muscular.- Con tinción de hematoxilina y eosina se observaron fibras musculares atroficas manteniendo su estructura, con moderada hipertrofia de otras, presentándose entremezcladas con fibras normales con zonas de tejido fibroso.

La membrana externa de las fibras atroficas se encuentran intactas conservando su relación normal, los núcleos con contornos irregulares, la membrana nuclear externa se observó separada de la interna, pérdida de los filamentos de miofibrillas.

Valoración Genética.- Transmisión A/R, en base a la evolución clínica del padecimiento es posible calificarla como la forma intermedia de atrofias espinales de predominio proximal. Los padres poseen un riesgo empírico de 25 % de embarazo para la recurrencia del padecimiento.



  ATROFIA ESPINAL MUSCULAR

DISCUSION.

La enfermedad de Werdnig Hoffmann, es un desorden hereditario familiar de las neuronas motoras que afecta predominantemente estas en el cordón espinal pero ocasionalmente afectan los núcleos motores del SNC y raramente la neurona motora superior. La mutación de un gen conduce a la degeneración antes citada, manifestándose como atrofia y debilidad muscular progresiva.

Este grupo de padecimientos muestra gran heterogeneidad genética, es decir: mutaciones genéticas recesivas o dominantes a nivel de genes autosómicos o localizados en el cromosoma X, conducen a cuadros clínicos semejantes (fenotipos) con variaciones menores en cuanto a la edad de inicio, severidad del padecimiento y predominio de los músculos involucrados proximales o distales.

En base a lo anterior, las AEM de predominio proximal fueron clasificadas en 3 tipos de acuerdo a su forma de transmisión. Mendeliana simple, en el tipo I con patrón hereditario A/R se lograron diferenciar en base a la edad de inicio primordialmente 3 formas: FORMA INFANTIL (W/H), FORMA JUVENIL (K/W) FORMA DEL ADULTO.

Sin embargo fué difícil clasificar numerosos casos de Atrofia muscular espinal proximal, varios de ellos de tipo familiar; que mostraban un patrón de herencia A/R de inicio tan temprano como la forma infantil, pero con sobrevida mayor del 4to. año de vida (\bar{X} en W/H clásico) y con progresión menos severa semejante a la forma juvenil; pero que fallecían antes de

la \bar{X} de sobrevida para esta forma de atrofia muscular espinal, lo que sugirió la existencia de una forma de padecimiento intermedio entre la forma infantil y juvenil caracterizada por:

1. Atrofia y debilidad muscular progresiva de predominio proximal como signo cardinal, al igual que las otras dos formas de Atrofia Muscular Espinal.
2. Transmisión mendeliana A/R.
3. Inicio entre 3 - 15 meses de edad.
4. Sobrevida mayor de 3er. año, generalmente hasta la adolescencia o poco después.

Actualmente esta forma intermedia de Atrofia Muscular Espinal proximal se encuentra bien documentada y en base al estudio de numerosos casos familiares es posible sostener la existencia de alelismo múltiple en estas entidades, en donde la forma infantil de (W-W) correspondería al estado homocigoto para un alelo dominante (I), que conduciría a patología neuromuscular temprana severa. La forma juvenil (K-W) correspondería a homocigocidad para un 2do. alelo (J) con manifestaciones más tardías y mayor sobrevida, Mientras que en la forma intermedia el estado heterocigoto para ambos alelos (I/J) representaría el componente genético mixto que explicaría una evolución clínica intermedia.

Por otro lado y para tratar de proporcionar un panorama más claro en cuanto a esta patología, se han efectuado múltiples clasificaciones clínicas siendo necesario mencionar la que consideramos más congruente en base a la clasificación hereditaria antes mencionada:

FORMA INFANTIL AGUDA TIPO I.

La edad de inicio según Pearn y Wilson (1973) es antes de los 4 meses en el 95 %, pudiendo iniciar su sintomatología desde la vida intrauterina con abolición de la movilidad fetal, la enfermedad tiene una incidencia de 1 en 20,000 nacidos vivos, debilidad generalizada, hipotonía y alteraciones diafragmáticas en la fase avanzada que condiciona patología respiratoria que conduce a la muerte de los 6 años 18 meses en el 95 % de los niños afectados.

Los hallazgos electromiográficos pueden ser como únicos datos fasciculaciones de descargas regulares, pudiendo encontrar datos de neuropatía motora central crónica, o bien el estudio puede ser normal.

Los estudios histopatológicos del cerebro y médula espinal muestran severa disminución de las neuronas motoras, las raíces anteriores se encuentran muy atroficas pero las raíces sensoriales están generalmente normales, sin embargo 2 recientes estudios confirman reportes antiguos de anomalías en los ganglios de las raíces dorsales y fascículos no motores.

La biopsia muscular muestra severa denervación de los músculos esqueléticos entremezclados con pequeños grupos o fibras hipertróficas únicas.

FORMA INFANTIL CRONICA TIPO II.

Desde 1981 y 1983 se encuentran reportes por Werdnig y Hoffmann describen la forma más lentamente progresiva de la enfermedad con edad de inicio desde los 3 meses hasta los dos años con manifestaciones distales, aunque algunos autores la

ESTA TESIS NO DEBE
SER DE LA BIBLIOTECA

reportaron como afección generalizada, actualmente se considera proximal.

El 25 % de los niños afectados con este tipo pueden ser capaces de caminar, gatear, pudiendo estar disminuidos los reflejos osteotendinosos desde los dos años, se pueden encontrar fasciculaciones en lengua o bien temblor fino en los dedos, generalmente cursan con escoliosis que dificulta el manejo de las infecciones respiratorias recurrentes. La sobrevida puede ser variable desde los 14 meses hasta los 30 años. Raramente existe afectación de los fascículos corticoespinales.

FORMA CRONICA PROXIMAL. (KUGELBERG WELANDER) TIPO III

Presenta debilidad en el cuádriceps y los miembros de la cadera con edad de inicio de los 2 a los 17 años, con afección más tarde a los músculos de los hombros, presentando hiperlordosis, los músculos distales son raramente afectados, pudiendo desarrollar una vida normal toda la niñez, desde su inicio la describieron como una enfermedad semejante a las distrofias pero con afección neuropática el compromiso bulbar es raro y la respuesta extensora plantar en ocasiones está presente. Los reflejos osteotendinosos pueden estar disminuidos pero también aumentados.

Desde 1956 Kugelberg y Welander encontraron evidencia electromiográfica de cambios de denervación crónica con potenciales gigantes, fasciculaciones, unidades motoras miopáticas, existiendo aumento de CPK.

El presente caso por la edad de inicio a los 3 meses, de dos de los hijos afectados puede corresponder a una Atrofia Es

pinal Muscular tipo II o Forma Crónica Infantil, sus síntomas principales hipotonía y debilidad, siendo su evolución lenta y progresiva permitiendo realizar la deambulaci3n aunque en forma tardía por su retraso psicomotor de manera independiente de los 6 años hasta los 13 años auxiliado por diferentes 3rtesis, siendo imposible despu3s de esta edad por la debilidad requiriendo silla de ruedas para realizar sus traslados.

Consideramos que las crisis convulsivas que en su inicio fueron febriles tuvieron como fondo el daño cortical existente, manifestado adem3s por el deterioro de las funciones mentales, pudi3ndolo comprobar por medio del EEG en que nos reportan escasa actividad normal cortical y subcortical; la Prueba Psicom3trica aplicada determin3 retraso mental moderado, teniendo especial cuidado en que la aplicaci3n fuera de forma tal que no se requiriera destreza motriz para contestarla, evitando falsear resultados.

Existe clínicamente afecci3n de diferentes pares craneales como son: III par expresado por la limitaci3n para la superversi3n ADD de los globos oculares y ptosis parpebral; del VII par por la paresis facial bilateral; el V por debilidad de los m3sculos masticadores y ausencia del reflejo corneal; el X por debilidad de los m3sculos trapecios superiores que impiden la elevaci3n de los hombros y del esternocleidomastoideo por imposibilidad para rotar la cabeza.

Existe tambi3n nistagmus horizontal a la izquierda y a la derecha pudiendo mencionar a este respecto que la lesi3n que lo origina puede encontrarse en los n3cleos basales, hemisferios cerebrales o l3bulos laterales del cerebelo siendo to-

das estas localizaciones muy raras, en su gran mayoría cuando es de origen central puede encontrarse la lesión en las estructuras del IV ventrículo, lesionándose las fibras nerviosas que hacen sinapsis con los núcleos vestibulares, pudiendo ser el nistagmus horizontal con una fase lenta y una rápida.

Con lo hasta aquí mencionado se trató de comprobar que la alteración degenerativa se encontrara en tallo cerebral - por lo que solicitamos se realizarán potenciales auditivos y electronistagmografía, siendo los primeros normales y el segundo estudio no concluyente de lesión de tallo cerebral. Sin embargo los datos clínicos son completamente obvios.

La TCC se encontró normal.

Las placas electromiográficas de huesos largos mostraron una marcada osteoporosis, como es lógico de suponer por la escasa actividad del pequeño. La radiografía tórax mostró escoliosis dorsolumbar de 20°.

La mecánica de la deglución nos reportó moderado reflujo.

El estudio electromiográfico nos presentó latencias sensoriales prolongadas que aunque no son habituales en este padecimiento, debemos recordar que Campeter y Duchon en 1978 han reportado alteraciones degenerativas en los ganglios de las raíces dorsales y fascículos no motores. La velocidad de neuroconducción se encontró disminuida esto puede ser por hipotermia de las extremidades ya que en esta enfermedad se espera normal.

El estudio electromiográfico mostró gran número de potenciales de fibrilación y ondas positivas sobre todo en músculos de las extremidades inferiores aunque también en los in-

trínsecos de mano, el patrón de reclutamiento fué mínimo, el patrón de interferencia fué incompleto con un limitado número de descargas de potenciales en cortos períodos, aumentados en amplitud y duración. Además se encontraron potenciales polifásicos.

Las pruebas respiratorias muestran severa restricción de la capacidad vital de origen central y periférico, por afección a los músculos respiratorios y accesorios, aunque, sabemos que el diafragma es el último músculo en afectarse en las atrofias espinales tipo II.

CONCLUSION.

Esta familia con 2 hijos quienes clínica, electromiográfica e histológicamente se estableció el Dx de ATROFIA MUSCULAR ESPINAL PROXIMAL; la presencia de 2 hermanos (♀ ♂) similarmente afectados, padres jóvenes en el momento de la concepción (29 años ♂ y 19 años ♀) clínicamente sanos; aún en ausencia de consanguinidad, apoyan una forma de transmisión A/R y en base a la evolución clínica del padecimiento es posible clasificarla como la forma intermedia de ATROFIA MUSCULAR ESPINAL CON PREDOMINIO PROXIMAL.

Estos conocimientos resultan relevantes con fines de asesoramiento genético a esta familia; ya que ambos (padres) progenitores heterocigotos para genes alélicos poseen un riesgo empírico de 25 % por embarazo para la recurrencia del padecimiento, es decir una probabilidad de 1:4 de procrear hijos afectados con genotipo (I/J); que sería el caso de los dos pacientes con una probabilidad de 3:4 (75 %) de procrear hijos -

clínicamente sanos como es el caso de la hija mayor; la cuál sin embargo posee una probabilidad de 2:3 de portar cualquiera de los alelos mutados en estado heterocigoto; contra 1/3 de probabilidad de ser tanto clínicamente como genéticamente sana en cuanto a este padecimiento.

ATROFIA ESPINAL MUSCULAR

PROXIMAL.

TIPO I, Autosómica recesiva (común):

Forma Infantil (I-I) Werdnig-Hoffmann

Forma Juvenil (I-J) Kugelberg-Welander

Forma Adulto (I-A)

TIPO II, Autosómica dominante (rara)

TIPO III, Recesiva ligada al X (muy rara)

(Emery, AEM., J. Med. Gener., 8:481, 1971)

FORMAS PROXIMALES DE ATROFIA ESPINAL MUSCULAR

CLASIFICACION	INICIO	SOBREVIDA	HERENCIA	GENOTIPO*
INFANTIL (WERDNIG-HOFFMANN)	6° mes	4° año	A.R.	I/I
INTERMEDIA	3-15° mes	15° año	A.R.	I/J
JUVENIL (KUGELBERG-WELANDER)	1° década	3° década	A.R.	J/J

*Pearl y Col. J. Neurol. Sci., 37: 227, 1978.

BIBLIOGRAFIA.

1. Argo M.D. (1984) Patterns of Muscle fiber Type Disproportion in Hypotonic Infants. Arch Neurol Vol 41, Jan 53-57.
2. Beckmann R. (1970) The Increased Occurrence of Sporadic - Spinal. Progressive Muscular Atrophy in Infancy. Neurol - - Klin 118/2 41-42.
3. Bobkin and Verity, M.D. (1976) Familiar Progressive Bulbar and Muscular Atrophy. Neurology 26:754-763, August.
4. Bland S. (1950) Curse and Syntones of Progressive Muscular Atrophy. Archives of Neurology and Psychiatry 63-218.
5. Byers R.K. and Bunker B.Q. (1961) Infantile Muscular Atrophy. Archives of Neurology 5.140-145.
6. Chou. M.D. (1982) Involvement of Onuf Nucleus in Werdnig Hoffmann Disease. Neurology (NY) 32 August 880-884.
7. Dubowitz. (1973) El Niño Hipotónico. 18-28.
8. Emery AEH (1971) The Nosology of the Spinal Muscular Atrophies Journal of Medical Genetics 8. 481-95.
9. Finkel N. (1962). Werdnig Hoffmann Disease, Neurology - - 825-829.
10. Gath I Sjaastad O., Laken Ac (1969). Progressive Muscular Atrophy. J. Neurol Sci 37: 227 - 229.
11. Gaund Andermann F. (1978) Pathological Involvement of Primary Sensory Neurons in Werdnig Hoffmann 710-715
12. Kimura (1983) Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle 436-439.
13. Kuzuhara M.D. and Samuel M. Chou M.D. (1980) Preservation of the Phrenic Motoneurons in Werdnig Hoffmann Disease 506-510.

14. Mellins, M.D. Arthyr P. Hays, M.D. (1974) Respiratory - Distress as the Initial Manifestation of Werdnig Hoffmann Disease. Pediatrics, Vol. 53, N° 1 January, 33-40.
15. Miranda Nieves G. And Campos-Castello J. (1970) Pathological findings in Werdnig Hoffmann's Disease with Special Remarks on Diencephalic lesions Europ. Neurol (Basel) 3/4 (231-240).
16. Norman (1961) Cerebellar Hypoplasia in Werdnig Hoffmann Disease Archives of Disease in Childhood 36, 89-94.
17. Norman and Kay (1965) Cerebello-Thalamo-Spinal Degeration in Infancy: An Unusual Variant of Werdnig Hoffmann Disease. Archives of Disease in Childhood 40, 302-307.
18. Mitsumoto, M.D. Adelman, M.D. (1982) A Case of Congenital Werdnig Hoffmann Disease whit Glial Bundles in Spinal Roots. Annals of Neurology. Vol 11 N° 2 February 214-216.
19. Pearn and Wilson (1973) Acute Werdnig Hoffmann Disease. Archives of Disease in Childhood 43, 425-430.
20. Pearn (1980) Classification of Spinal Muscular Atrophies. The Lancet, April 26, 919-921.
21. Randolph, M.D. ank Banker M.D. (1961) Infantile Muscular Atrophy. Vol. 5 August 141-156.
22. Thorpy, M.B. (1982) Seep-Induced Nonobstructive Hypoventilation Associated whit Diaphragmatic Paralysis. Annals of Neurology. Vol. 12, N° 3 September 308-310.
23. Yehuda Shapira, M.D. Amit, M.D. (1981) Ann Neurol 10: - - 266-268.