



ARTIGO ORIGINAL

Síndrome de Werdnig-Hoffman (amiotrofia espinal do tipo 1): relato de caso
*Werdnig-Hoffman syndrome (spinal muscular atrophy type 1): a case report*Mayara Cantalice Vogel da Silva¹, André Przysiezny², Orígenes José Capellani³

Resumo

A Amiotrofia Espinal do tipo 1 (AME1) é uma doença genética autossômica recessiva que afeta o corno anterior do corpo dos neurônios motores da medula espinal e dos núcleos motores de alguns nervos cranianos, também conhecida como Síndrome de Werdnig-Hoffmann. Dificilmente os pacientes completam um ano de idade sem suporte. No presente artigo descrevemos o caso de um menino de 2 anos e 10 meses de vida que apresentou ao primeiro mês de vida dificuldade de sustentação de membros superiores, inferiores e região cervical, bem como infecções respiratórias de repetição. Foi avaliado com eletroneurografia e à pesquisa da deleção do gene SMN1 – SMNT, 5q13, aventando a hipótese de AME1. A discussão revisa a apresentação clínica, métodos de diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético.

Palavras-chave: Atrofia muscular espinhal. Atrofia muscular espinhal na infância. Síndrome de Werdnig-Hoffman.

Abstract

The Spinal amyotrophy type 1 (AME1) is an autosomal recessive genetic disease that affects the body's anterior horn motor neurons of the spinal cord and motor nuclei of some cranial nerves, also known as Werdnig-Hoffmann Syndrome. Hardly patients completing one year of age without support. In this paper we describe the case of a boy 2 years and 10 months old who presented the first month of life difficulty of sustaining upper and lower limbs and neck, as well as respiratory infections. Was assessed with electroneurography and research of SMN1 gene deletion - SMNT, 5q13, puts forward the hypothesis AME1. The discussion reviews the clinical presentation, diagnosis, treatment and genetic counseling.

Keywords: Muscular atrophy spinal. Spinal muscular atrophies of Childhood. Werdnig-Hoffman Syndrome.

Introdução

Amiotrofia espinal do tipo 1 (AME1) é uma doença genética autossômica recessiva que afeta o corno anterior do corpo dos neurônios motores da medula espinal e dos núcleos motores de alguns nervos cranianos, também conhecida como Síndrome de Werdnig-Hoffmann¹.

Após a distrofia muscular de Duchenne, é a segunda forma mais freqüente de doença neuromuscular da infância, com incidência aproximada de 1:25000 nascidos vivos. É a principal desordem autossômica recessiva fatal depois da fibrose cística (1:6000)^{2, 3}.

A doença é classificada, conforme a gravidade e a época do início dos sintomas em quatro subtipos principais: tipo I (infantil grave / aguda ou Síndrome de Werdnig-Hoffman), tipo II (infantil intermediária / crônica), tipo III (juvenil ou doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (forma do adulto)¹. A AME1 é a forma mais severa, com início precoce e rápido (antes dos seis meses de idade) o

1 Médica pela Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau/SC. Residente de Pediatria do Hospital de Clínicas de Curitiba-UFPR. Curitiba/PR.

2 Médico pela Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau/SC. Residente de Oftalmologia do Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem. Joinville/SC.

3 Médico pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) Curitiba/PR. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Atua como coordenador da UTI Pediátrica do Hospital Municipal de Foz do Iguaçu e como médico intensivista em pediatria e neonatologia do Hospital Ministro Costa Cavalcanti – Foz do Iguaçu/PR.

que inviabiliza o desenvolvimento de habilidades motoras^{4,5}. Aproximadamente 50% dos lactentes morrem em torno dos sete meses de idade e 95% até os 17 meses. A causa habitual de morte é a insuficiência respiratória⁶.

A AME1 caracteriza-se por déficit motor grave associado a hipotonia simétrica importante, com acometimento dos músculos do quadril, cintura escapular, pescoço, membros superiores e inferiores. As extremidades tornam-se flácidas, encontrando-se as inferiores em rotação externa e as superiores em abdução, ao contrário das grandes articulações, que, frequentemente, estão contraídas^{5,6}. Ocorrem fasciculações, especialmente na língua, contrações fibrilares, diminuição dos reflexos profundos, acometendo a musculatura bulbar nas fases finais da doença. Os pares cranianos VII e XII também são acometidos^{7,8}.

Ao nascimento, o recém nascido pode apresentar problemas na sucção e deglutição. O reflexo de moro, reflexos tônicos do pescoço, e as respostas adutoras cruzadas não são obtidos⁴. Outra característica é o choro fraco e a tosse pouco efetiva. Pode ocorrer pé torto congênito e, aqueles que sobrevivem, maior risco de desenvolver escoliose e contraturas musculares nas extremidades inferiores⁵. Combinando a fraqueza intercostal com preservação inicial do diafragma, observa-se a chamada respiração paradoxal e tórax *em sino*, decorrentes do colapso da parede torácica e da protusão abdominal durante a mecânica respiratória⁶.

Todas as formas de AME são condicionadas pelo mesmo gene SMN1 (Survival Motor Neuron), localizados no braço curto do cromossomo cinco, numa região denominada 5p13. A maioria dos pacientes têm deleções no exon sete (ou nos exons sete e oito), o que justifica a diferença de gravidade entre os tipos da doença⁹. A gravidade da AME se correlaciona inversamente com o aumento do número de cópias SMN2 gene^{6, 10}.

O objetivo desse trabalho é relatar um caso de apresentação típica da AME1 e promover uma revisão da literatura acerca dos métodos diagnósticos, de tratamento e de aconselhamento genético.

Relato de caso

LEF, masculino, branco, 2 anos e 10 meses de idade, natural e procedente da cidade de Missal/PR. Patologias associadas: Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Bloqueio átrio-ventricular (BAV de primeiro grau confirmado por ecocardiograma). Antecedentes familiares: nada digno de nota. Antecedente materno: G1P0C1A0. Fez acompanhamento pré-natal na cidade de Missal/PR (6 consultas). Evoluiu com doença hipertensiva específica da gestação (DHEG).

Iniciou no primeiro mês de vida com quadro de dificuldade de sustentação de membros superiores, inferiores e da região cervical, bem como infecções respiratórias de repetição. Realizada eletroneuromiografia em 03/02/2009: achados da eletroneuromiografia obtidos com condução sensitiva de mediano normal, junto ao quadro clínico, são fortemente indicativos de Atrofia Muscular do tipo 1 (Werdnig-Hoffman). Seguiu-se à pesquisa da deleção do gene SMN1 – SMNT, 5q13, pela técnica de PCR-RFLP: gene SMN1 exon 7 e 8 ausentes; e pseudogene presente.

Internado na unidade de tratamento intensivo do serviço de pediatria do Hospital Municipal de Foz do Iguaçu/PR desde os 6 meses de vida. Durante os 2 anos e 4 meses de internação, 3 infecções, 1 crise convulsiva, 1 pneumotórax espontâneo.

Atualmente estável e sem sinais infecciosos. Ao exame físico apresenta malformação do palato duro e arcada dentária superior; assimetria de caixa torácica; não foi possível avaliação de pares cranianos (sem resposta aos comandos e perguntas); fundo de olho normal, pupilas anisocóricas, fotorreagentes discretamente; reflexo córneo-palpebral presente; ausência do reflexo faríngeo; atrofia e fasciculações da língua; instabilidade postural, ausência de marcha; hipotonia muscular; ausência de resistência a movimentos passivos; sem controle de esfíncteres anais e de micção; sem reflexos tendinosos profundos e superficiais.

É submetido a procedimentos de rotina na UTI pediátrica: cabeceira elevada 30°, colchão anti-escaras, sinais vitais a cada 6 horas, fisioterapia respiratória e motora duas vezes ao dia, exercícios com fonoaudióloga uma vez ao dia. Recebe alimentação via gastrostomia e faz uso de ventilação artificial via traqueostomia.

A família recebe suporte psicológico e participa de grupos de ajuda.

Discussão

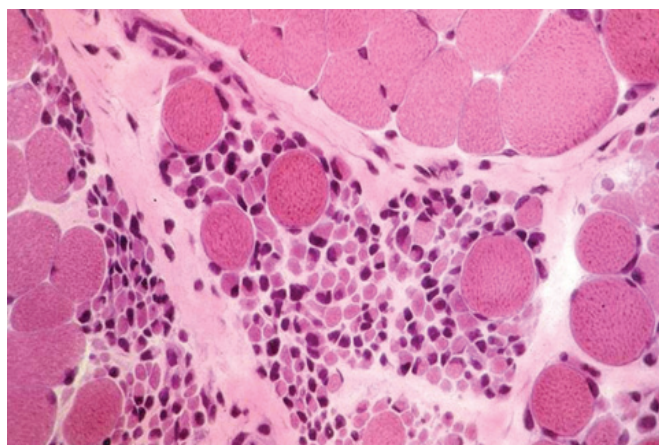
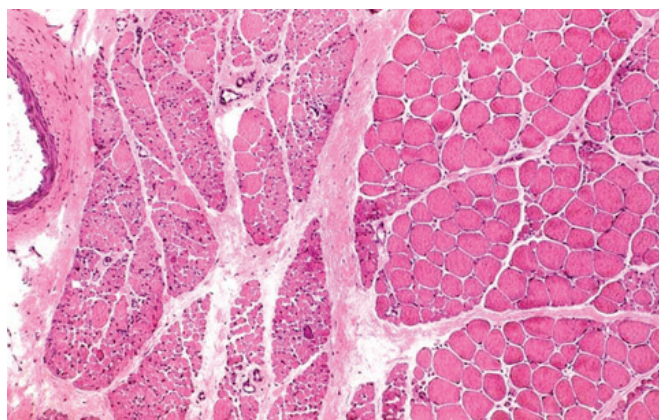
O paciente em questão teve início das manifestações de hipotonia, fraqueza muscular proximal, miofasciculações, déficit na sucção e infecções respiratórias logo ao 1º mês de vida, condizente com o período abordado pela literatura para a Síndrome de Werdnig-Hoffman⁵. Classicamente, como a literatura menciona, apresenta-se hoje (2 anos e 10 dias de vida) com assimetria de caixa torácica, ausência da mímica facial, atrofia e fasciculações da língua, hipotonia muscular difusa com predomínio proximal e simétrico, flacidez, atrofia muscular difusa e força grau zero^{5-6,8}.

A sensibilidade cutânea, controle de esfíncteres e inteligência são normais na maioria dos pacientes^{5-6,8}.

Constatamos que os esfíncteres anais e vesicais são incompetentes e o paciente emite sons incompreensíveis quando promovidos estímulos dolorosos.

A investigação diagnóstica desse caso iniciou-se com eletroneuromiografia (ENMG) pela suspeita de doença neuromuscular e pesquisa da deleção do gene SMN1 – SMNT, 5q13, pela técnica de PCR-RFLP. Nosso paciente apresentou mutação nos éxons 7 e 8 do gene SMN1, mutação bastante comum (95%)^{5-6, 8}.

A biópsia de tecido muscular de pacientes com AME1 é complementar à avaliação diagnóstica e mostra duas populações de fibras musculares: uma de fibras maiores e outra de fibras muito atroficas ou diminutas (diâmetro pode ser 5 vezes menor)¹¹. É característico que as fibras menores formem grandes grupos (atrofia em grandes grupos) e fascículos inteiros podem ser compostos por fibras atroficas. As fibras maiores provavelmente não são normais e sim hipertróficas, uma hipertrofia vicariante, para compensar o déficit funcional das atroficas¹¹. (figura 1 e 2). Não foi realizada biópsia no nosso paciente.



Figuras 1 e 2 – Histopatologia na AME1
Imagens cedidas com permissão pela coordenação do site de Anatomia patológica da UNICAMP - Neuropatologia e Neuroimagem¹⁰

apresentaram expectativa de vida superando a referida pela literatura (até 2 anos), em razão da qualidade de vida proporcionada por uma equipe multidisciplinar nos pacientes com AME1¹². As medidas de suporte, como a fisioterapia respiratória, fisioterapia motora, ajudam a mobilizar as secreções e a diminuir a incidência de infecções respiratórias, assim como diminuir as dores do paciente⁵. Nosso caso reflete o mesmo apresentado em tal artigo e em outras bases literárias que citam a melhora do estado geral e sobrevida quando submetidos a cuidados diários^{6, 12}.

Devido à dificuldade da mecânica de sucção, deglutição e respiração, esses pacientes têm grande suscetibilidade de desenvolver infecções respiratórias fatais. As pneumonias ocorrem com frequência, são de difícil tratamento e, na maioria dos casos, a causa da insuficiência respiratória e morte^{5,6}. As recomendações seguidas em nosso serviço se baseiam nas recomendações do Consenso para o tratamento padrão na Amiotrofia Muscular Espinal (2007)⁶, que indica os cuidados com as vias respiratórias: avaliação da eficácia da tosse, observação do padrão respiratório e monitorização da gasometria arterial. O objetivo é de promover a manutenção da capacidade pulmonar, visto que dados transversais têm demonstrado que, em particular aqueles com AME1, nos primeiros 2-3 anos de vida apresentam colapso de suas costelas e não crescimento pulmonar normal⁶. Para tal, promovemos a profilaxia de infecções respiratórias além da fisioterapia respiratória e motora. A dieta via gastrostomia e as sessões de fonoaudiologia são importantes para evitar as pneumonias aspirativas.

Algumas estratégias terapêuticas atuais para a AME incluem a indução da expressão do gene SMN2, modulação de SMN2 derivados de transcrições, a estabilização do gene SMN, neuroproteção de neurônios com déficit no gene SMN, e substituição do gene SMN1. Em camundongos transgênicos sem SMN endógena, aumentando-se o número de cópias do gene SMN2 de 2 para 8 ocorre a interrupção do desenvolvimento do fenótipo da AME^{6,10,13}. Essa observação sugere fortemente que o aumento da expressão de SMN pode beneficiar os pacientes com AME. Número abaixo de uma ou duas cópias foram encontradas em 95% dos pacientes com AME1^{6,10}. Existem alguns estudos indicando resultados controversos ou pouco relevantes^{5(6),12(10),13(13)}. Estudos com ácido valpróico, dentre outras substâncias, estão em teste e mostraram estabilização da evolução da doença dos tipos 2 e 3 de AME¹⁰. No entanto, não encontra-se terapêutica descrita capaz de reverter ou promover normalidade de sinais e sintomas a longo prazo.

Devido à apresentação autossômica recessiva, em

Quanto ao tratamento e condução, SOARES et al.

cada gravidez de um casal que já teve uma criança com AE, o risco de gerar uma nova criança com a doença é de aproximadamente 25%. No que tange o rastreamento genético: (1) cerca de 10% dos portadores de genes anormais SMN1 não são detectados pelos testes genéticos; (2) os casais devem também entender que o teste genético não pode prever a gravidade que a doença terá, ainda que o tipo I ocorra em cerca de 70% dos casos¹⁴.

Conclusão

Apesar dos estudos sob o tema, é necessário que um médico experiente no assunto possa estar conversando com os responsáveis, reforçando o apoio multidisciplinar que essas crianças necessitarão e orientando sobre o prognóstico. A família precisa estar ciente e esclarecida do caráter de irreversibilidade da doença pelas condições atuais da medicina, e da necessidade exclusiva, em algum momento, de cuidados paliativos.

Referencias

1. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:15-29.
2. Fonseca LF, Pianetti G, Xavier CC. *Compêndio de neurologia infantil*. Rio de Janeiro: MEDSi 2002; p. 522-3.
3. Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica: pediatria clínica geral*. 9ª. ed. São Paulo: Sarvier; 2003.
4. Moreira FA, Moreira LA, de Oliveira TO, et al. Paciente com síndrome de Werdnig-Hoffman. *Aquivos médicos do ABC*. 2004; 29(1):62.
5. Kostova FV, Williams VC, Heemskerk J, et al. Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, management, pathogenesis, and future research directions. *Journal of Child Neurology* [Internet]. 2007 Aug [acesso em 2011 Jul 18]; 22(8):926. Disponível em: <http://jcn.sagepub.com/content/22/8/926>
6. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology* [Internet]. 2007 Aug [acesso em 2011 Jul 18];22(8):1027. Disponível em: <http://jcn.sagepub.com/content/22/8/1027>
7. Menitt HH. Doenças degenerativas e hereditárias. *Tratado de neurologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977, p. 422.
8. Godinho FMS. *Análise molecular dos genes SMN1 e SMN2 em pacientes com suspeita clínica de atrofia muscular espinal* [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pós-Graduação em ciências biológicas; 2010.
9. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, et al. Spinal muscular atrophy genetic testing experience at an academic medical center. *Journal of Molecular Diagnosis*. 2002;4(1):53-8.
10. Sproule DM, Kaufmann P. Therapeutic developments in spinal muscular atrophy. *Therapeutic advances in neurological disorders* [Internet]. 2010 Abr [acesso em 2011 Jul 18]. Disponível em: <http://miracleformary.com/documents/theraput.pdf>
11. Universidade Estadual de Campinas [homepage na internet]. Campinas: Unicamp; [atualizada em 2011 Jun 11; acesso em 2011 Jul 18]. *Anatomia patológica: Neuropatologia* [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/musamiotrofespinal.html>
12. Soares JA, da Silva NLS, Leite SO, Parisi MT. Fisioterapia e qualidade de vida de paciente com amiotrofia espinal progressiva tipo I – Relato de Caso. *Arquivos de Ciências da Saúde*. 2006 Jan-Mar;13(1):44-7.
13. Swoboda KJ, Kissel JT, Crawford TO, et al. Perspectives on clinical trials in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology* [Internet]. 2007 Aug [acesso em 2011 Jul 18];22(8):957. Disponível em: <http://jcn.sagepub.com/content/22/8/957>
14. Wirth B, Rudnik-Schoneborn S, Hahnen E, Rohrig D, Zerres K. Prenatal prediction in families with autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy (5q11.2-q13.3): molecular genetics and clinical experience in 109 cases. *Prenat Diagn* 1995;15:407-17