



Evolução da atrofia muscular espinhal em lactente

Evolution of spinal muscular atrophy in infants

Paula Carraro

Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA
paulacarraroec@gmail.com

Lara Medina Werneck

Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA
lara.m.werneck@hotmail.com

José Victor Marcatti Ventura Ferreira de Araújo

Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA
jvictormarcatti@gmail.com

Bruno Vieira Cury Inácio

Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA
bruno_inacio@hotmail.com

RESUMO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética autossômica recessiva que causa degeneração dos neurônios motores, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia. O artigo relata o caso de um lactente de 12 meses com diagnóstico confirmado de AME tipo 1, por meio de análise genética com MLPA, que evidenciou a deleção homozigótica do gene SMN1 e 4 cópias do gene SMN2, o que pode sugerir um fenótipo mais brando. O paciente iniciou com sintomas aos 4 meses, apresentando paresia flácida simétrica e dificuldades respiratórias. Foi internado em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e necessitou de medidas de suporte, como gastrostomia, traqueostomia e ventilação mecânica. O tratamento com Ridisplam, um modulador do gene SMN, foi iniciado para estabilizar a progressão da doença e melhorar a sobrevida. O acompanhamento multidisciplinar contínuo será fundamental no manejo domiciliar do paciente.

Palavras-chave: atrofia muscular espinal. lactente. paresia

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an autosomal recessive genetic disease that causes degeneration of motor neurons, resulting in progressive muscle weakness and atrophy. The article presents the case of a 12-month-old infant with a confirmed diagnosis of SMA type 1 through genetic analysis using MLPA, which revealed a homozygous deletion of the SMN1 gene and four copies of the SMN2 gene, suggesting a potentially milder phenotype. Symptoms began at 4 months, with the patient exhibiting symmetrical flaccid paresis and respiratory difficulties. The patient was admitted to a Pediatric Intensive Care Unit and required supportive measures, including gastrostomy, tracheostomy, and mechanical ventilation. Treatment with Risdiplam, an SMN gene modulator, was initiated to stabilize disease progression and improve survival. Ongoing multidisciplinary follow-up will be essential for home management of the patient.

Keywords: spinal muscular atrophy. infant. paresis.

1 CONTEXTO

A atrofia muscular espinhal (AME) possui herança autossômica recessiva e é caracterizada pela degeneração das células do corno anterior na medula espinhal e núcleos motores no tronco cerebral inferior, o que resulta em fraqueza muscular proximal progressiva e atrofia do músculo esquelético (NISHIO, 2023; BODAMER, 2024).

A doença é causada por uma mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que a mutação mais comum de SMN1 é uma deleção do exón 7. O número de cópias de um gene semelhante (SMN2), localizado na região centromérica, é o principal determinante da severidade da doença. A presença de quatro ou mais cópias de SMN2 está associada a um fenótipo mais brando (BODAMER, 2024; LONG, 2024).

A incidência de atrofia muscular espinhal varia de 5 a 13 por 100.000 nascidos vivos, e a frequência de portadores de mutações SMN1 causadoras de doenças varia de 1:100 a 1:45, com marcada variabilidade interétnica (BODAMER, 2024). Acredita-se que a AME seja a principal causa genética de mortalidade infantil e o terceiro diagnóstico neuromuscular mais comum em menores de 18 anos de idade (NOSHIO, 2023; YOUNGER, 2023).

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Este trabalho está sob o escopo do “Projeto de Educação no Trabalho para a Saúde do Centro Universitário de Volta Redonda - PET-UnIFOA”, registrado no CAAE sob o número 30457714.1.0000.5237.

Lactente do sexo masculino, 12 meses, branco. Aos 4 meses de vida, deu entrada no hospital com relato de taquidispneia, recusa alimentar e gemência, iniciado no dia do atendimento. Evoluiu com desaturação, fraqueza de membros inferiores, progredindo para membros superiores (tetraparesia flácida), além de hipotonía global.

Foi realizado um exame genético para investigar o quadro de hipotonía muscular importante, além da transferência para a Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) pediátrica devido a desconforto respiratório grave. Durante a internação na UTI foi confirmado o diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1 - deleção em homozigose no gene SMN1 (exón 7 e 8).

O paciente não apresentava histórico prévio de comorbidades significativas nem história familiar de doenças semelhantes. Segundo a mãe do lactente, durante toda a gestação havia movimentação fetal adequada e, antes dos 4 meses de idade, apresentava tônus sem alterações e desenvolvimento neuropsicomotor de acordo com o esperado para a idade.

O manejo clínico incluiu intervenções para suporte respiratório e nutricional. Durante a internação, foram realizadas gastrostomia com fundoplicatura e traqueostomia, além da introdução da ventilação mecânica, para garantir a manutenção da nutrição enteral e o controle das vias aéreas.

No momento, o paciente se mantém dependente de ventilação mecânica, recebendo dieta enteral via gastrostomia. Está em uso de Risdiplam (0,75 mg/ml), um modulador do gene SMN, aprovado para o tratamento da AME.

Foi promovida a inserção da família nos cuidados do paciente, com a implementação de estratégias educativas e de suporte, com o objetivo de transição do ambiente hospitalar para a continuidade do cuidado no domicílio.

3 DADOS COMPLEMENTARES

Resultado da Análise do número de cópias dos exons 7 e 8 dos genes SMN1 e SMN2 por MLA, realizado em 06/05/24:

Atrofia muscular 5q (AME): Deleção em homozigose no gene SMN1

	SMN1	SMN2
Exon 7	0 cópias	2 cópias
Exon 8	0 cópias	2 cópias

4 RESULTADO E ACOMPANHAMENTO

No momento, o paciente ainda está internado em UTI pediátrica. Para a desospitalização, o paciente demandará acompanhamento contínuo por uma equipe multidisciplinar especializada, com ênfase no suporte de neurologia pediátrica, fisioterapia motora e respiratória, fonoaudiologia, além de assistência de enfermagem especializada e acompanhamento pediátrico domiciliar, com o intuito de assegurar um suporte adequado para o quadro apresentado.

5 DISCUSSÃO

A atrofia muscular espinhal manifesta-se com a degeneração dos neurônios motores na medula espinhal, o que causa paralisia flácida progressiva e simétrica e atrofia muscular proximal, maior nos membros inferiores do que nos superiores, e reflexos tendinosos profundos ausentes ou significativamente diminuídos. A cognição não é afetada. A AME está associada a uma insuficiência respiratória restritiva e progressiva, particularmente AME tipo 0 e tipo 1 (LONG, 2024; BODAMER, 2024).

A atrofia muscular espinhal é classificada nos tipos 0 a 4, dependendo da idade de início e do curso clínico. A AME é classificada nos tipos 0 a 4, dependendo da idade de início e do curso clínico, conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação dos tipos de AME. Volta Redonda, RJ, 2024.:

Tipo	Idade de Início	Curso clínico	Expectativa de vida	Cópias de gene SMN2
Tipo 0	Início pré-natal	Diminuição do movimento fetal no final da gestação	Até 6 meses de idade, devido insuficiência respiratória	Apenas uma cópia
Tipo 1 (Atrofia muscular espinhal infantil; Doença de Werdnig-Hoffmann)	Após o nascimento, mas antes de 6 meses de vida	Paralisia flácida simétrica e grave e nunca conseguem sentar-se sem apoio.	Até 2 anos de idade devido insuficiência respiratória.	Duas ou três cópias
Tipo 2 (Forma intermediária; Doença de Dubowitz)	Entre 3 e 15 meses de vida	Capacidade de sentar-se sem ajuda pode ser alcançada, mas pode ser retardada	Variável, geralmente mais de 25 anos	Três cópias
Tipo 3 (Forma juvenil; Doença de Kugelberg-Welander)	Entre 18 meses e vida adulta	Capacidade de deambulação independente, que pode ser perdida	Expectativa de vida normal	Três ou quatro cópias
Tipo 4 (início tardio)	Acima dos 30 anos	Deambulação mantida ao longo da vida	Expectativa de vida normal	Quatro a oito cópias

Fonte: BODAMER, 2024; NISHIO, 2024

O paciente relatado apresentou a evolução clássica da atrofia muscular espinhal tipo 1. Teve início dos sintomas aos 4 meses de idade, apresentando paresia flácida simétrica dos 4 meses e evoluindo com dificuldade na deglutição e insuficiência respiratória.

Como os nervos craneianos superiores são poupadados em pacientes com AME tipo 1 (BODAMER, 2024), o lactente apresentava expressão alerta e movimentos oculares normais. A dor nos músculos bulbares resulta em reflexos de sucção e deglutição ruins (BODAMER, 2024), o que explica a regressão da sucção e a evolução na incapacidade do lactente se alimentar adequadamente.

Atualmente, os métodos qPCR e MLPA são utilizados no diagnóstico da AME, sendo o MLPA considerado o padrão ouro (LONG, 2024). O paciente em questão foi submetido ao teste MLPA, que revelou a ausência do gene SMN1 (0 cópias) e a presença de 4 cópias do gene SMN2. Embora indivíduos com AME tipo 1 geralmente apresentem de duas a três cópias do SMN2, a presença de uma cópia adicional neste paciente sugere uma perspectiva mais favorável no prognóstico, já que uma maior quantidade de SMN2 pode interferir positivamente na progressão da doença (BODAMER, 2024).

A atrofia muscular espinhal ainda não tem cura e as terapias existentes tendem a estabilizar a progressão da doença. O Risdiplam, medicamento utilizado pelo paciente, é um modificador de splicing de SMN2 de molécula pequena que se liga a dois locais no RNA pré-mensageiro de SMN2, corrigindo assim o déficit de splicing de SMN2, levando a níveis aumentados de proteína SMN de comprimento total. Esse medicamento foi incorporado no Sistema Único de Saúde em 2022 (BOLDAMER, 2024; BRASIL, 2023).

6 EXERCÍCIOS DE APRENDIZADO

1- Quais genes são afetados na AME?

- a) brca1e brca2
- b) SMN1 e SMN2**
- c) CFTR
- d) DMD

Comentário: A doença é causada por uma mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do moto-neurônio (SMN1). O número de cópias de um gene semelhante (SMN2), localizado na região centromérica, é o principal determinante da severidade da doença.

2- A atrofia muscular espinhal (AME) possui herança autossômica recessiva e é caracterizada pela degeneração das células do corno anterior na medula espinhal e núcleos motores no tronco cerebral inferior, como isso se manifesta?

Comentário: Manifesta-se como fraqueza muscular proximal progressiva e atrofia do músculo esquelético.

3- Quais são as principais características do AME tipo 1 (Atrofia muscular espinhal infantil)?

- a) Início após 6 meses, com expectativa de vida superior a 25 anos.

b) Paralisia flácida grave e simétrica, com incapacidade de sentar-se sem apoio, e expectativa de vida até 2 anos.

c) Início antes dos 3 meses, com capacidade de deambulação independente e expectativa de vida normal.

d) Início acima dos 30 anos, com manutenção da deambulação ao longo da vida.

Comentário: A AME tipo 1 é caracterizada pela paralisia flácida grave e simétrica, com a incapacidade de sentar-se sem apoio e uma expectativa de vida curta (geralmente até 2 anos) devido a insuficiência respiratória.

REFERÊNCIAS

BODAMER, O. et al. Spinal muscular atrophy. **UpToDate**, v. 1, n.1, 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinhal&source=search_result&selectedTitle=1%7E63&usage_type=default&display_rank=1.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pacientes com AME tipo I e II ganham mais uma opção de tratamento com a oferta do medicamento risdiplam no SUS**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 23 mai. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/pacientes-com-ame-tipo-i-e-ii-ganham-mais-uma-opcao-de-tratamento-com-a-oferta-do-medicamento-risdiplam-no-sus>. Acesso em: 07 nov. 2024.

LONG, J. et al. Evaluating the clinical efficacy of a long-read sequencing-based approach for carrier screening of spinal muscular atrophy. **Human Genomics**, v. 18, n. 1, 29, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11440943/>.

NISHIO, H. et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 15, p. 11939, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10418635/>.

YOUNGER, D. S.; MENDELL, J. R. Childhood spinal muscular atrophy. **Handbook of clinical neurology**, v. 196, p. 43–58, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323988179000302?via%3Dihub>