

Amiotrofia Espinhal: Diagnóstico e Aconselhamento Genético

*Autoria: Sociedade Brasileira de Genética Médica
Academia Brasileira de Neurologia*

Elaboração Final: 18 de julho de 2011

Participantes: Perez ABA, Zanoteli E, Marrone CD, Rotta F,
Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO/LILACS. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *(Spinal Muscular Atrophies of Childhood OR Spinal Muscular Atrophy, Type III OR Kugelberg-Welander Disease OR Muscular Atrophy, Spinal, Type II OR Werdnig Hoffman Disease OR Muscular Atrophy, Spinal, Type I OR Muscular Atrophy) AND Physical Examination AND Polymerase Chain Reaction AND Electromyography AND Biopsy.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fornecer orientações sobre o diagnóstico clínico e molecular da amiotrofia espinhal, bem como sobre o aconselhamento genético.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A amiotrofia espinhal (AE) compreende um grupo de doenças de herança autossômica recessiva, caracterizado por degeneração progressiva dos neurônios motores no corno anterior da medula e dos núcleos de nervos cranianos. A doença é classificada, conforme a gravidade e a época do início dos sintomas, em quatro subtipos principais: tipo I (ou doença de Werdnig-Hoffman), tipo II (forma intermediária), tipo III (doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (forma do adulto). Nas quatro formas clínicas, o defeito genético está associado a mutações no gene SMN1, responsável pela síntese completa da proteína SMN (*survival motor neuron*), localizado no cromossomo 5q. No entanto, formas mais raras de doenças do neurônio motor na infância têm sido descritas, com variações quanto ao quadro clínico e genético^{1,2}(D).

A AE é a segunda doença autossômica recessiva mais comum depois da fibrose cística. O tipo I afeta aproximadamente um para 10.000 nascidos vivos; os tipos II e III afetam um para 24.000 nascimentos. A frequência de portadores é de 1 em cada 50 indivíduos.

A mortalidade e a morbidade são relacionadas diretamente com a idade do início das manifestações³(B). A maior frequência de óbito ocorre nos casos de início mais recente. Em crianças com o tipo I, a média de sobrevivência é de 7 meses, com mortalidade de 95% até os 18 meses de vida. A principal causa de óbito são as infecções respiratórias. No tipo II, o óbito é frequentemente ocasionado por complicações respiratórias^{4,5}(D).

1. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS ACHADOS DA ANAMNESE E SINAIS DE EXAME CLÍNICO SUGESTIVOS DA AE?

Por ser uma desordem de baixa incidência, o diagnóstico da AE é difícil. Entretanto, pelo fato de evoluir progressivamente, a rapidez em se estabelecer um diagnóstico preciso é imprescindível. A manifestação de sinais clínicos característicos na criança, como hipotonia, paresia, arreflexia e miofasciculações, deve ser investigada com cautela, uma vez que esses sinais clínicos podem estar presentes em outras neuropatologias. Pacientes com AE apresentam atrofia e fraqueza muscular preferencialmente nos membros inferiores, músculos respiratórios e bulbares⁶(C). Os músculos das porções proximais dos membros são preferencialmente afetados. Há ausência dos reflexos profundos, fasciculações e tremor fino das extremidades. Não há evidência de

comprometimento cerebral, e o nível de inteligência é normal ou acima da média^{7(C)}. O exame da sensibilidade é normal, não havendo comprometimento da coordenação motora^{8(C)}^{5(D)}.

A AE do tipo I ou doença de Werdnig-Hoffman caracteriza-se por início antes dos seis meses de vida, grave comprometimento motor (hipotonia e fraqueza muscular) e respiratório. Nesses casos, há importante comprometimento bulbar, com disfagia, fraqueza para sucção e dificuldade respiratória. Não há comprometimento dos músculos oculares extrínsecos e as crianças apresentam-se alertas. Comprometimento facial é mínimo ou ausente^{9(C)}. Fasciculação de língua pode ser observada. Em 30% dos casos, há relato de redução da movimentação fetal e, em torno de 60%, as crianças apresentam-se hipotônicas já ao nascimento. Em decorrência da redução da movimentação fetal, algumas crianças apresentam artrogripose. As crianças não adquirem a habilidade de sentar sem apoio. O óbito ocorre, em mais de 90% dos casos, antes dos dois anos de idade.

A AE do tipo II (forma intermediária) apresenta sintomatologia menos intensa, com início das manifestações ocorrendo antes dos 18 meses de vida, sendo o atraso motor o sinal mais evidente, especialmente para sentar sem apoio e para ficar de pé. As crianças são capazes de sentar sem apoio, porém não chegam a deambular. São crianças com uma expressão facial normal, mas com grave comprometimento dos membros, especialmente de membros inferiores. Frequentemente se associa com deformidades osteoesqueléticas diversas, tais como retrações musculares e escoliose. Tremor fino postural dos dedos é frequentemente observado nessas crianças, assim como fasciculações na língua e arreflexia miotática profunda. A sobrevida varia de dois anos à terceira década de vida, e o óbito ocorre devido a complicações respiratórias, especialmente infecções^{10(D)}.

A AE do tipo III possui um quadro clínico mais brando, com início das manifestações ocorrendo após 18 meses de vida. Clinicamente, caracteriza-se por fraqueza e atrofia muscular das porções proximais dos membros, hipotonia e arreflexia tendínea profunda. Os pacientes conseguem deambular, tendendo a marcha anserina, sendo que em geral a perda da marcha ocorre após a primeira década de vida. Disfunção bulbar é mínima e ocorre tardiamente no curso da doença. Apesar do curso mais benigno do tipo III, observa-se uma piora lentamente progressiva do quadro motor, entretanto com sobrevida normal^{10(D)}.

Por último, na amiotrofia do tipo IV, os sintomas têm início a partir dos 30 anos de idade, sendo o quadro clínico similar ao tipo III. Em geral, o curso da doença é benigno e a sobrevida normal^{11(D)}.

Recomendação

A AE é uma doença degenerativa de origem genética, caracterizada por degeneração progressiva dos neurônios motores localizados no corno anterior da medula, o que leva à fraqueza e à atrofia muscular, com prejuízo de movimentos voluntários, como segurar a cabeça, sentar e andar. Os pacientes são classificados em quatro tipos, com base na idade de início dos sintomas e na evolução clínica. Hipotonia, paralisia, arreflexia, amiotrofia e miofasciculação, especialmente em língua, já que raramente são vistas nas demais partes do corpo (tórax, membros e abdome), constituem os sinais definidores desse tipo de doença, devendo ser investigados com cautela, uma vez que esses sinais clínicos podem estar presentes em outras neuropatologias^{9(C)}^{10(D)}.

2. QUAL É O PAPEL DOS TESTES GENÉTICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA AE?

O padrão de herança genética da AE é autossômico recessivo, sendo dois genes associados à doença, o SMN1 e o SMN2¹(D). Estudos genéticos revelam que a AE é causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN2), localizado na região centromérica, é o principal determinante da gravidade da doença¹²(D). Mais de 95% dos pacientes apresentam mutação em homozigose no gene SMN1, entretanto, todos têm pelo menos uma cópia do gene SMN2, homóloga ao gene SMN1, com capacidade de produzir pelo menos 10% da proteína funcional^{13,14}(D). A ausência de SMN2 não tem consequências clínicas, sendo encontrada em aproximadamente 5% dos indivíduos normais.

A alteração genética no gene SMN1 é responsável pela redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN), determinando, por conseguinte, degeneração de motoneurônios alfa, localizados no corno anterior da medula espinhal, resultando em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica⁵(D).

Os estudos de genética molecular são definitivos para o diagnóstico da amiotrofia espinhal. Aproximadamente 95-98% dos pacientes apresentam deleção dos éxons 7 e 8 do gene SMN1, enquanto que 2-5% apresentam deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo. Devido a esse espectro uniforme de mutação, a análise molecular realizada mais frequentemente é a detecção de deleções e conversões dos éxons 7 e/ou 8 dos genes SMN1 e SMN2 nos pacientes com suspeita clínica, por meio da pesquisa de deleção do gene SMN1^{15,16}(D). Se o paciente com suspeita de ter AE possuir uma cópia do gene SMN1, deve-se investigar se essa cópia remanescente contém mutações brandas,

como mutações pontuais, inserções e deleções, por meio de sequenciamento¹⁷(D).

O estudo do portador, utilizado para identificar indivíduos assintomáticos, por meio do emprego de técnicas de PCR – quantitativas, permite a determinação do número de cópias do gene SMN1. No entanto, os resultados nem sempre são fáceis de ser interpretados, pois alguns portadores possuem na verdade duas cópias do gene SMN1 no mesmo cromossomo (4% da população geral), ou então mutação pontual no SMN1. Além do mais, em 2% dos indivíduos, a mutação é nova em um dos alelos, indicando que apenas um dos pais é portador. Em decorrência de todas essas dificuldades, o estudo de portadores deve ser feito em um contexto do aconselhamento genético como um todo⁸(C).

Recomendação

O estudo genético molecular objetivando a análise de mutação do gene SMN1 pode auxiliar na confirmação do diagnóstico em pacientes suspeitos da amiotrofia espinhal.

3. RASTREAMENTO GENÉTICO: QUANDO INDICAR?

A AE é herdada por meio de herança autossômica recessiva. Assim, em 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%, e de crianças portadoras de aproximadamente 50%¹⁸(C). Esse risco apresenta pequena variação, na medida em que em aproximadamente 2% dos indivíduos com AE a mutação é nova em um dos alelos, sendo que apenas um dos pais é portador¹⁸(C). Nesse caso, não há risco de outras crianças nascerem afetadas.

Em virtude da complexidade das anomalias genéticas que causam a amiotrofia espinhal, cabe aqui salientar informações sobre as limitações da

seleção do portador, sendo que cerca de 10% dos portadores de genes anormais SMN1 não são detectados pelos testes genéticos. 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 casos, e os tipos mais leves em 30%¹⁸(C).

O aconselhamento genético, o diagnóstico pré-natal e a detecção da mutação do gene SMN1 podem ser oferecidos àqueles com história familiar de amiotrofia espinhal, sendo que na literatura não há consenso^{19,20}(D).

Recomendação

O rastreamento genético da AE pode ser oferecido aos casais de alto risco, não sendo indicado para a população geral.

4. QUAIS SÃO OS EXAMES COMPLEMENTARES QUE PODEM SER UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA AE?

Em pacientes com suspeita de AE e que apresentam à análise genética ausência de mutação no gene SMN1, o diagnóstico clínico pode ser apoiado por eletroneuromiografia, podendo ser auxiliada por meio da biópsia muscular.

Por meio da eletromiografia, pode-se distinguir se o acometimento é do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos, da junção mioneural ou da fibra muscular. Na amiotrofia espinhal, a eletromiografia revela desnervação e aumento da amplitude do potencial de ação muscular composto. Atividade espontânea da unidade motora é comumente observada na amiotrofia do tipo I e ocasionalmente na de tipo II. São observados potenciais de fibrilação no repouso em casos de desnervação, seja ela localizada tanto no corno anterior quanto no nervo periférico, bem como são ainda encon-

trados potenciais de unidade motora de duração e amplitude aumentadas, podendo ocorrer redução da velocidade de condução motora nas formas mais precoces da amiotrofia espinhal^{21,22}(C). Outros achados incluem padrão de interferência reduzido, com recrutamento neurogênico à atividade voluntária, potenciais polifásicos, bem como potenciais de ondas positivas e fibrilações, ocasionalmente potenciais de fasciculações. Esse exame possibilita confirmar padrão neuropático com desnervação em atividade (por vezes) e potencial reinervatórios (potenciais de unidade motora gigante).

A biópsia muscular possibilita a identificação, em pacientes com amiotrofia, de diversas alterações histopatológicas, sendo algumas características, como a presença de fibras musculares atroficas, tanto do tipo I como do tipo II, hipertrofia de fibras tipo I ou agrupamento de fibras (*type grouping*), assim como, por vezes, todo um fascículo de um mesmo tipo de fibras. Outros achados incluem a presença de fibras anguladas e fibras do tipo I hipertrofiadas distribuídas pelos fascículos²³(D). Entretanto, essas alterações podem também ser encontradas em outros casos de desnervação²⁴(C). Dessa forma, esse tipo de exame não pode ser confirmatório para o diagnóstico, e sim mais um dado clínico a ser considerado.

Recomendação

A eletroneuromiografia é importante para localizar a lesão ao nível do neurônio motor e excluir diagnósticos diferenciais (miopatias, doenças da junção neuromuscular ou neuropatias). A biópsia muscular pode auxiliar na identificação de desnervação crônica. Em relação à eletroneuromiografia, esta poderá ser importante na triagem, para saber se há comprometimento neurogênico ou miogênico nos pacientes, indicando ou não o prosseguimento da investigação por meio de análise molecular ou biópsia muscular.

REFERÊNCIAS

1. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:15-29.
2. Scheffer H, Cobben JM, Matthijs G, Wirth B. Best practice guidelines for molecular analysis in spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet* 2001;9:484-91.
3. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* 1997;146:67-72.
4. Darras BT. Neuromuscular disorders in the newborn. *Clin Perinatol* 1997;24:827-44.
5. Iannaccone ST, Browne RH, Samaha FJ, Buncher CR. Prospective study of spinal muscular atrophy before age 6 years. DCN/SMA Group. *Pediatr Neurol* 1993;9:187-93.
6. Samaha FJ, Buncher CR, Russman BS, White ML, Iannaccone ST, Barker L, et al. Pulmonary function in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 1994;9:326-9.
7. von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2002;12:130-6.
8. Prior TW. Spinal muscular atrophy diagnostics. *J Child Neurol* 2007;22:952-6.
9. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:497-502.
10. Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. *Neurology* 1996;47:973-6.
11. Brahe C, Servidei S, Zappata S, Ricci E, Tonali P, Neri G. Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;346:741-2.
12. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22:946-51.
13. Friesen WJ, Massenet S, Paushkin S, Wyce A, Dreyfuss G. SMN, the product of the spinal muscular atrophy gene, binds preferentially to dimethylarginine-containing protein targets. *Mol Cell* 2001;7:1111-7.
14. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.

15. Bussaglia E, Clermont O, Tizzano E, Lefebvre S, Bürglen L, Cruaud C, et al. A frame-shift deletion in the survival motor neuron gene in Spanish spinal muscular atrophy patients. *Nat Genet* 1995;11:335-7.
16. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60:1411-22.
17. Prior TW, Russman BS. Spinal muscular atrophy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2000. [updated 2011 Jan 27].
18. 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.
19. Prior TW; Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2008;10:840-2.
20. ACOG Committee on Genetics. ACOG committee opinion No. 432: spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol* 2009;113:1194-6.
21. Buchthal F, Olsen PZ. Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 1970;93:15-30.
22. Hausmanowa-Petrusewicz I, Karwanska A. Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 1986;9:37-46.
23. Mastaglia FL, Walton JN. Histological and histochemical changes in skeletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg-Welander syndrome). *J Neurol Sci* 1971;12:15-44.
24. Pons R, Andreetta F, Wang CH, Vu TH, Bonilla E, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy simulating spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol* 1996;15:153-8.