

## ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL INFANTIL PROGRESSIVA

### RELATO DE 12 CASOS

MARIA HELENA FONTANA\* — MARTIN R. PÖRTNER\*\* — PAULO A. K. SALIM\*\*\*  
PAULO R. BOBEK\*\*\* — PAULO R. DA ROZA\*\*\*

---

**RESUMO** — Os autores relatam 12 casos de atrofia muscular espinhal infantil progressiva, diagnosticados no Hospital da Criança Santo Antonio, Porto Alegre. O diagnóstico foi realizado por exame clínico neurológico, dosagem de enzimas musculares séricas, eletroneuromiografia e biópsia muscular. São analisados os aspectos clínicos de apresentação da doença, sua evolução e a investigação laboratorial, confrontando os resultados com os conceitos da literatura.

#### **Infantile progressive spinal muscular atrophy.**

**SUMMARY** — Twelve children with progressive spinal muscular atrophy were seen at Santo Antonio Children Hospital, Porto Alegre. Diagnosis was based on neurological evaluation, serum enzymes, electroneuromyography and muscle biopsy. Several aspects are discussed by the authors, especially those concerning the presentation mode of the illness and the laboratory investigation. Our results are reviewed under the light of the current literature.

---

A atrofia muscular espinhal infantil progressiva é conceituada como degeneração hereditária familiar das células motoras das colunas anteriores da medula espinhal, provocando atrofia muscular simétrica, geralmente de topografia proximal, e paralisias progressivas dos músculos esqueléticos<sup>3,7,9</sup>. Em formas mais graves são acometidos os núcleos motores dos nervos cranianos<sup>9,13</sup>. Degeneração nas vias sensoriais têm sido encontradas, sendo menos severas e se desenvolvendo mais lentamente do que a degeneração neuronal motora<sup>11</sup>. A maioria dos livros-texto sugere ser esta moléstia de caráter raro porém, atualmente, a tendência é considerar a atrofia muscular espinhal infantil progressiva como entidade não incomum<sup>3</sup>.

Desejamos contribuir para a literatura nacional relatando 12 casos de crianças com esta doença e revendo conceitos a ela relacionados.

#### OBSERVAÇÕES

No período entre dezembro de 1985 e abril de 1988 foram diagnosticados 12 casos de atrofia muscular espinhal infantil progressiva no HCSA (Tabela 1). Do total, 9 eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino; todos eram da raça branca. O diagnóstico foi estabelecido por exame clínico, dosagem das enzimas (CK, DHL, aldolase, TGO e TGP), eletroneuromiografia e biópsia muscular. Todos apresentaram início dos sintomas no decorrer do primeiro ano de vida: no período neonatal, 4 casos; nos primeiros 2 meses de vida, 4 casos; entre 2 meses e 12 meses de vida, 4 casos. Oito crianças não apresentaram alterações no período

---

Trabalho realizado no Hospital da Criança Santo Antonio (HCSA), Porto Alegre, RS:  
\* Neuropediatra; \*\* Neurologista do Instituto de Pesquisa e Tratamento das Moléstias Neuromusculares; \*\*\* Estagiário do Departamento de Pediatria.

*Dra. Maria Helena Fontana — Rua Antônio de Farias 60/408 — 90210 — Porto Alegre RS — Brasil.*

Caso Nome Sexo Cor	Idade na primeira consulta	Idade de início dos sintomas	Antecedentes obstétricos	Quadro clínico na 1ª consulta		Patologias neuro- lógicas associadas	Enzimas		Biópsia muscular	Evolução clínica
				Reflexos profundos	Etapas motoras		TGO, TGP	CK, DHL, Aldolase,		
Nº 1 RLO M B	11m	antes 2m	Parto normal; chorou logo; hipoglicemia neonatal	Não sustenta cabeça; Não senta com apoio MsSs - hiporreflexia MsIs - normorreflexia	—	n	PN	+	19m: sustenta a cabeça; senta com apoio das 2 mãos; não senta sem apoio	
Nº 2 EMS M B	5m	antes 2m	Parto normal; chorou logo; ameaça de aborto 2º mês	Não sustenta cabeça; Não senta com apoio MsSs - normorreflexia MsIs - normorreflexia	—	n	n	+	não retornou	
Nº 3 VD F B	7m	antes 2m	Parto normal; Apgar 10	Não sustenta cabeça; Não senta com apoio MsSs - normorreflexia MsIs - normorreflexia	—	n	PN	+	não retornou	
Nº 4 FRH M B	4m	neo- natal	Parto cesárea; Sofrimento fetal intra-útero; Chorou ao nascer	Não sustenta cabeça; MsSs - hiporreflexia MsIs - hiporreflexia	—	n	PN	+	1a 5m: sustenta a cabeça; senta sem apoio; fica em pé com apoio; estrabis- mo convergente	
Nº 5 RBM M B	1a 4m	entre 2m e 12m	Parto normal; chorou logo	Sustenta a cabeça; Senta sem apoio; fica em pé só com apoio; não caminha MsSs - hiporreflexia MsIs - arreflexia	Convulsão febril	n	PN	+	1a 6m: caminha sem apoio, marcha bamboleante	
Nº 6 GBM M B	1a 8m	entre 2m e 12m	Parto normal; chorou logo	Sustenta a cabeça; senta sem apoio; fica em pé só c/apoio; MsSs - hiporreflexia MsIs - hiporreflexia	—	n	PN	+	não retornou	

Tabela I — Atrofia muscular espinhal infantil progressiva: características dos 12 casos. M, masculino; F, feminino; B, branco; a, anos; m, meses; MsSs, membros superiores; MsIs, membros inferiores; Enzimas, no soro; CK, creatinofosfoginase; DHL, dehidrogenase láctica; TGO, transaminase glutâmico-oxalacética; TGP, transaminase glutâmico-pirúvica; EMG, eletroencefalograma; PN, padrão neurogênico; —, ausente; +, resultado compatível à doença; n, normal; nr, não realizado. Valores normais para DHL: 80 a 240 U/l.

Caso	Nome	Idade na primeira consulta	Idade de início dos sintomas	Antecedentes obstétricos	Quadro clínico na 1ª consulta	Patologias neurológicas associadas	Enzimas CK, DHL, Aldolase, TGO, TGP	EMG	Biópsia muscular	Evolução clínica
Nº 7	PRRC	4m	neo-natal	Parto normal; Chorou logo	Não sustenta cabeça; MSSs - arreflexia	—	DHL=368U/l	PN	nr	5m: óbito por broncopneumonia
	M									
	B									
Nº 8	ASE	6m	antes 2m	Parto cesárea; pré-termo Ig = 33sem	Não sustenta cabeça; não senta com apoio MSSs - normorreflexia	—	n	PN	+	não retornou
	F									
	B									
Nº 9	JFMN	1a 3m	neo-natal	Parto cesárea; anoxia neonatal	Sustenta a cabeça; não senta com apoio MSSs - normorreflexia	Artro-gribose múltipla congênita	n	PN	+	não retornou
	M									
	B									
Nº 10	JMP	2a	entre 2m e 12m	Parto normal; chorou logo	Sustenta a cabeça; senta sem apoio; carinha só c/apoiado MSSs - hiporreflexia	Estado de mal convulsivo	n	PN	+	4a: iniciando marcha independente
	M									
	B									
Nº 11	DSS	1a 2m	entre 2m e 12m	Parto normal; Apgar 9	Sustenta a cabeça; senta só com apoio; não fica em pé c/apoiado MSSs - arreflexia	—	n	PN	+	2a 2m: piora da fraqueza muscular; não eleva os MSSs do plano horizontal; não sustenta cabeça
	M									
	B									
Nº 12	JK	7m	neo-natal	Parto cesárea; posição pélvica; anoxia neonatal grave	Não sustenta cabeça; não senta com apoio; MSSs - hiporreflexia	Encefalopatia hipóxico-isquêmica	n	PN	+	não retornou
	F									
	B									

Tabela 1 — Continuação.

perinatal e 4 apresentaram: parto cesárea por sofrimento fetal, 1 caso; parto cesárea por posição pélvica associada a anoxia neonatal grave, 1 caso; parto cesárea com trabalho de parto prematuro (idade gestacional, 33 semanas), 1 caso; hipoglicemia neonatal, 1 caso. Na família dos 12 pacientes não havia relato de consanguinidade. No caso 7 há referência a óbito de um irmão do paciente, com 1 mês de idade, por broncopneumonia. O quadro clínico relacionado à atrofia muscular espinhal infantil progressiva caracterizou-se por fraqueza muscular, atrofia muscular de topografia predominantemente proximal e hipotonia em todos os casos. Os reflexos profundos apresentaram-se: diminuídos nos 4 membros, 3 casos; ausentes nos 4 membros, 2 casos; conservados nos 4 membros, 4 casos; diminuídos nos membros superiores e conservados nos membros inferiores, 1 caso; diminuídos nos membros superiores e ausentes nos membros inferiores, 1 caso; hiperativos nos quatro membros, 1 caso (associado a lesão hipóxico-iscêmica do sistema nervoso central). Não encontramos alterações clínicas sensoriais evidentes. Estrabismo convergente, a partir dos 6 meses de idade, foi observado no caso 4. Outras patologias neurológicas estavam associadas: artrogripose múltipla congênita, 1 caso; convulsão febril, 1 caso; estado de mal convulsivo, 1 caso; encefalopatia hipóxico-iscêmica, 1 caso. As enzimas séricas estavam normais em 11 casos: a DHL mostrou-se discretamente elevada (368U/1) no caso 7. A eletroneuromiografia apresentou padrão neurogênico em 11 pacientes e foi considerada normal em um. Biópsia muscular com padrão histopatológico compatível a atrofia muscular espinhal infantil progressiva foi verificada em 11 pacientes, inclusive no caso 2 em que a eletroneuromiografia foi considerada dentro dos padrões normais. A biópsia muscular não foi realizada, devido ao óbito da criança, no caso 7.

#### COMENTÁRIOS

O quadro clínico da atrofia muscular espinhal infantil progressiva usualmente é de fraqueza generalizada severa iniciando no primeiro ano de vida e progredindo rapidamente para o óbito por pneumonia, frequentemente antes do primeiro aniversário e, usualmente, pelos 6 anos de idade. Esta evolução é a que foi classicamente descrita na série de relatos por Werdnig (1891, 1894) e Hoffmann (1893, 1897, 1900)<sup>6</sup>. Relatos na literatura vêm mostrando grande variabilidade na evolução clínica e na severidade da doença. Num extremo estão os casos muito severos, com fraqueza ocorrendo no ou logo após o nascimento e com dificuldade respiratória precoce, que frequentemente morrem antes de seu primeiro aniversário (moléstia de Werdnig-Hoffmann). No outro extremo do espectro, estão os pacientes com início de fraqueza leve na infância, que caminham e mostram pouca deterioração subsequente<sup>5,6,16</sup>. Byers e Banker relacionam a idade do início dos sintomas com o prognóstico da doença, classificando-a da seguinte maneira<sup>13</sup>: Grupo I — crianças que adquirem a doença intra-útero ou durante os dois primeiros meses de vida; não adquirem a posição sentada, não rolam, não caminham; o óbito ocorre aos 3 anos de idade em quase todas as crianças; Grupo II — a doença manifesta-se entre os 2 e os 12 meses de idade; algumas crianças podem sentar com apoio e raramente ficam em pé com apoio; a maioria falece na primeira década de vida; Grupo III — o início dos sintomas ocorre entre o primeiro e o segundo anos de vida; estas crianças sustentam a cabeça e sentam sem apoio entre os 6 e 8 meses de idade; a marcha é bamboleante e progressivamente prejudicada até necessitar uso de cadeira de rodas; Kugelberg-Welander — o início dos sintomas ocorre entre as idades de 2 e 17 anos; os sintomas são semelhantes aos do Grupo III; os pacientes apresentam curso lentamente progressivo da doença; alguns perdem a habilidade de caminhar 8 a 9 anos após o início do quadro, mas muitos caminham por 20 anos ou mais. Em nossa casuística, todas as crianças iniciaram os sintomas no decorrer do primeiro ano de vida: 8 casos do grupo I e 4 casos do grupo II.

A evolução clínica no grupo I foi a seguinte — Um menino, com início dos sintomas no período neonatal, havia adquirido a sustentação cefálica, sentava sem apoio e ficava em pé com apoio ao ser reavaliado com 1 ano e 5 meses de idade (caso 4). Duas crianças, com início dos sintomas no período neonatal, não retornaram para controle. Das 5 crianças com início dos sintomas durante os dois primeiros meses de vida, três não retornaram para controle; um menino adquiriu postura sentada com apoio aos 19 meses de idade (caso 1); um menino faleceu por broncopneumonia aos 5 meses de idade (caso 7). A evolução clínica do grupo II foi a seguinte — Dos 4 casos, um não retornou para controle; um menino evoluiu com piora clínica aos 2 anos e 2 meses de idade, tendo perdido a habilidade em sustentar a cabeça e em sentar com apoio de uma das mãos (caso 11); um menino adquiriu marcha independente, bamboleante, com 1 ano e 6 meses de idade (caso 5); um menino caminhou com apoio aos 2 anos de idade e caminhou sem apoio, de modo bamboleante, aos 4 anos de idade (caso 10). Verificamos, portanto, que 4 dos nossos pacientes conseguiram adquirir novas etapas evolutivas motoras apesar da precocidade

de início de seus sintomas, sugerindo tratar-se possivelmente de casos com evolução lentamente progressiva. O subsequente acompanhamento destes casos poderá definir tal prognóstico.

Bundey e Lovelace identificaram formas agudas e crônicas da atrofia muscular espinhal progressiva<sup>5</sup>. Consideram formas crônicas aqueles casos em que a sobrevivência vai além dos três anos de idade e, frequentemente, até a idade adulta. Estas formas crônicas podem iniciar-se com sintomas na lactência, na infância ou na idade adulta<sup>5,14</sup>. Brandt observou casos em que a fraqueza muscular foi primeiramente notada vários meses após o nascimento com lenta progressão sendo que, às vezes, a doença pareceu estacionária por meses ou anos, permitindo que muitos pacientes adquirissem alguma força muscular e suporte de seu próprio peso; porém, esta aparente melhora foi temporária e substituída por subsequente progressão da fraqueza<sup>3</sup>. Nova forma de atrofia muscular espinhal tipo pseudomiopática foi descrita por Zatz e col., cujos sintomas iniciam na fase adulta e sobrevivem o óbito em cerca de 1 a 2 anos<sup>15</sup>.

Das patologias neurológicas associadas encontradas em nossa casuística, a artrogripose múltipla congênita (caso 9) e a encefalopatia hipóxico-ischêmica relacionam-se diretamente com a atrofia muscular espinhal progressiva infantil por serem consideradas complicações secundárias<sup>8,16</sup>. Devido à grande variabilidade clínica desta moléstia, vários padrões de herança genética são responsabilizados e analisados amplamente na literatura<sup>5,7,16</sup>. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com as seguintes doenças: distrofia muscular progressiva<sup>1,6,10</sup>, distrofia cintura-membros<sup>6</sup> e hipotonia congênita benigna<sup>6</sup>. Os estudos eletroneurofisiológicos e histológicos permitem identificar as atrofias musculares espinhais infantis de outras desordens neuromusculares. Os critérios eletroneuromiográficos indicativos de doença das células da ponta anterior da medula espinhal são: alta amplitude do padrão durante esforço voluntário, aumento dos potenciais da unidade motora, aumento de 30% ou mais na duração média dos potenciais da unidade motora, aumento de 80% ou mais no território das unidades motoras, aumento das amplitudes máximas de pelo menos 5 vezes o normal<sup>4</sup>. A atividade sérica das enzimas musculares costuma ser normal em pacientes com fraqueza muscular de origem neurogênica<sup>13</sup>. A biópsia muscular é fundamental para o diagnóstico de certeza da doença de Werdnig-Hoffmann. As alterações histológicas são características na coloração pela hematoxilina-eosina. A principal alteração histológica reside no grande contraste existente entre os fascículos compostos por fibras musculares de calibre normal ou discretamente aumentado com os fascículos compostos quase exclusivamente por fibras atroficas. Com a ATPase pré-incubada em diferentes pHs nota-se agrupamento de fibras do tipo I e II, o que constitui sinal patognomônico de reinervação, fixando o diagnóstico de processo neurogênico. Em geral, nos fascículos atroficos, a imagem de mosaico está preservada, o que indica a não ocorrência de reinervação. Nos casos em que o início da doença se dá in útero, a biópsia muscular revela apenas atrofia generalizada de todas as fibras musculares, havendo algumas fibras com hipertrofia compensatória de perimeio. Nesses casos, não se observa agrupamento de fibras, ou seja, não há reinervação. A ausência de reinervação está relacionada com pior prognóstico, ocorrendo o óbito no primeiro ano de vida, geralmente por broncopneumonia, em virtude do comprometimento dos músculos intercostais e do diafragma. No estágio final da doença observam-se proliferação conjuntiva mais abundante e fascículos atroficos. Nos casos em que a hipotonia muscular se inicia mais tardiamente que na doença de Werdnig-Hoffmann, a biópsia muscular tem importância não só para o diagnóstico mas, também, para o prognóstico. Quanto maior o poder de reinervação por parte das unidades motoras íntegras, melhor o prognóstico do paciente<sup>12</sup>.

O estabelecimento do prognóstico da atrofia muscular espinhal infantil progressiva, a nosso entender, não depende apenas da avaliação de critérios isolados mas, principalmente, da associação dos aspectos clínicos, genéticos e histopatológicos referentes a cada caso em particular. Pensamos que futuros estudos e publicações de casuísticas, principalmente em nosso meio, são necessários para a melhor compreensão desta doença.

#### REFERÊNCIAS

1. Archibald KC — Problems in diagnosing progressive muscular and neuromuscular diseases. Arch Phys Med Rehab 44:353, 1963.
2. Armstrong RM, Fogelson MH, Silberberg DH — Familial proximal muscular atrophy. Arch Neurol 14:208, 1966.

3. Brandt S — Course and symptoms of progressive infantile muscular atrophy. *Arch Neurol Psychiat* 2:218, 1950.
4. Buchthal F, Olsen PZ — Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 93:15, 1970.
5. Bunday S, Lovelace RE — A clinical and genetic study of chronic proximal spinal muscular atrophy. *Brain* 98:455, 1975.
6. Dubowitz V — Infantile muscular atrophy: a prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. *Brain* 87:707, 1964.
7. Esperon LC, Esperon PSM, Esperon CJM, Klujso MC — Atrofia muscular espinhal progressiva infantil (doença de Werdnig-Hoffmann). *Pediatria Moderna* 23:267, 1988.
8. Kyllerman M — Infantile spinal muscular atrophy (morbus Werdnig-Hoffmann) causing neonatal asphyxia. *Neuropädiatrie* 8:53, 1977.
9. Levy JA, Bevilacqua GA, Ataide L Jr — Amiotrofia espinhal progressiva: considerações sobre 46 casos. *Neurobiologia (Recife)* 45:13, 1982.
10. Magee KR, De Jong RN — Neurogenic muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol* 2:103, 1960.
11. Marshall A, Duchon LW — Sensory system involvement in infantile spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* 26:349, 1975.
12. Schmidt B — A biópsia muscular em neurologia infantil. *Neurologia Infantil Lefèvre*. Ed 2. Atheneu, Rio, 1989.
13. Swaiman KF, Wright FS — In Harschberger SE (ed): *The Practice of Pediatric Neurology*. Ed 2. Mosby, Missouri, 1982, pg 1153.
14. Tsukagoshi H, Nakanishi T, Kondo K, Tsubaki T — Hereditary proximal neurogenic muscular atrophy in adult. *Arch Neurol* 12:597, 1965.
15. Zatz M, Frota-Pessoa O, Serrano CP, Klein D — Nova forma de atrofia muscular espinhal pseudomiopática. *Ciência e Cultura* 23:141, 1971.
16. Zellweger H, Schneider H, Schuldt D — A new genetic variant of spinal muscular atrophy. *Neurology* 19:865, 1969.