

AMIOTROFIA ESPINAL INFANTIL COM EVOLUÇÃO ATÍPICA

RELATO DE DOIS CASOS

Laura M. F. FERREIRA *, UMBERTINA C. REED **, LUCIANO J. B. SILVA *
ARON DIAMENT ***

RESUMO — Os autores relatam dois casos de amiotrofia espinal infantil, confirmados por exame eletroneuromiográfico, que evoluíram de forma atípica. No primeiro, criança do sexo feminino de 10 anos de idade, a sintomatologia motora foi de predomínio distal. No outro, paciente do sexo feminino de 7 anos de idade, o quadro foi rapidamente progressivo em 4 meses, ocorrendo óbito após 10 meses. São apresentadas as classificações mais aceitas da doença, discutindo-se a caracterização da forma clínica apresentada por nossos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: amiotrofia espinal infantil, variantes clínicas, formas atípicas.

Infantile spinal muscular atrophy with atypical evolution: report of two cases.

SUMMARY — The authors report two cases of infantile spinal muscular atrophy with atypical evolution diagnosed by means of EMG findings. The first one is a 10 years-old female child who has showed a distal predominium of the muscle weakness and atrophy. The second patient, a 7 year-old female child, has manifested within a period of 4 months a rapidly progressive tetraparesis that culminated in death after 10 months. The authors present the most accepted classifications of the illness and discuss the clinical manifestations of the two patients aiming to characterize the clinical forms, in accordance to the literature.

KEY WORDS: infantile spinal muscular atrophy, clinical variants, atypical forms.

A amiotrofia espinal infantil (AEI) foi descrita inicialmente por Werdnig (1891)¹⁴ e Hoffmann (1893)⁷ como doença hereditária, geralmente fatal no decorrer do primeiro ano de vida, manifestando-se logo após o nascimento por hipotonia, fraqueza e atrofia muscular, bem como arreflexia. Desde então, foram evidenciadas outras formas menos graves, das quais as mais comuns são a forma intermediária e a forma juvenil, compatíveis a sobrevida mais longa, admitindo-se geralmente que, quanto mais precoce o início, mais grave o prognóstico. Na maioria dos pacientes com estas outras formas, o déficit motor apresenta predomínio proximal e o quadro evolui lentamente, ao longo dos anos¹¹.

O propósito deste registro é salientar a raridade do predomínio distal do quadro motor, bem como da evolução rápida fora do contexto da doença de Werdnig-Hoffmann.

Serviço de Neurologia Infantil, Divisão de Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Médico Residente; ** Professora Assistente Doutor; *** Professor Associado de Neurologia Infantil, Chefe do Serviço de Neurologia Infantil da Divisão de Clínica Neurológica do HC, FMUSP. Aceite: 13-janeiro-1993.

Dra. Laura Maria de Figueiredo Ferreira — Divisão de Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas, FMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 - 05403-900 São Paulo SP - Brasil.

RELATO DOS CASOS

DAO, paciente negra, com 10 anos de idade, do sexo feminino, sem antecedentes hereditários de nota, apresentou desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) normal até a idade de 3 anos, quando manifestou quadro progressivo de dificuldade à deambulação, déficit motor em regiões distais dos membros inferiores e deformidade nos pés. A partir dos 5 anos surgiu dificuldade para subir escadas, havendo estabilização do quadro após os 7 anos de idade. Exame físico: lordose e pés planos. Exame neurológico: marcha escarvante, bácia de bacia, reflexos patelares vivos e aquileus abolidos, hipotrofia da musculatura da região distal dos membros inferiores e retração do tendão de Aquiles bilateralmente (Fig. 1). Exames subsidiários: Líquido cefalorraquidiano (LCR), normal; Eletro-neuromiografia (EMG), afecção crônica simétrica da ponta anterior da medula, acometendo os 4 membros, de predomínio distal e nos membros inferiores; Enzimas musculares, valores normais.

PFS, paciente branca, com 7 anos de idade, do sexo feminino, sem antecedentes hereditários de nota, apresentava tremor cefálico desde o nascimento, porém DNPM normal. Na ausência de antecedentes tóxicos ou infecciosos manifestou, a partir dos 7 anos, quadro rapidamente progressivo, em 4 meses, de involução motora, dificuldade à deambulação e déficit motor nos membros superiores, sem alteração da dinâmica respiratória. Exame físico: lordose e pés cavos. Exame neurológico: marcha com apoio e bácia de bacia, tetraparesia flácida assimétrica com predomínio à direita (D), reflexos profundos conservados, polimioclonias, tremor cefálico, hipotrofia muscular generalizada (Fig. 2). Exames subsidiários: LCR, normal;

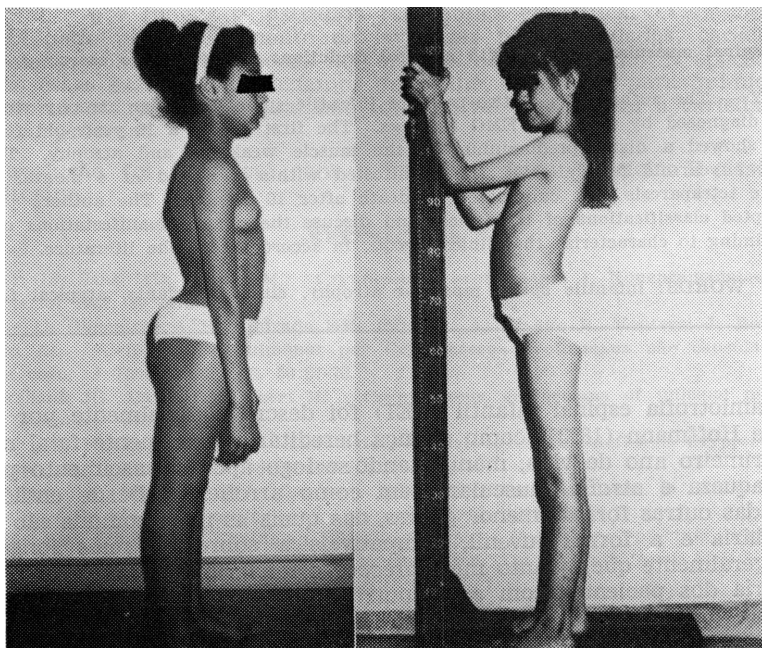


Fig. 1. (à esquerda). Caso DAO. Lordose, hipotrofia da musculatura da região distal dos membros inferiores.

Fig. 2. (à direita). Caso PFS. Lordose, hipotrofia muscular generalizada.

EMG, afecção crônica da ponta anterior da medula, acometendo os 4 membros, assimétrica (maior à D); Enzimas musculares, valores normais; Biopsia muscular, atrofia muscular neurogênica; Tomografia computadorizada de crânio, raio X de tórax, ultra-som de abdome e hemograma normais. Durante 5 meses, a paciente evoluiu com incapacidade motora progressiva, ficando restrita ao leito. Teve alta nessas condições e, após 10 meses, a família referiu o óbito no domicílio, por provável insuficiência respiratória.

COMENTARIOS

A classificação mais divulgada de AEI é a de Emery⁴, que distingue os seguintes tipos: (I) forma do lactente (doença de Werdnig-Hoffmann); (II) forma de gravidade intermediária; (III) forma juvenil (Kugelberg-Welander) e variantes: forma autossômica dominante, forma ligada ao X, forma japonesa e forma associada a déficit de hexosaminidase A; (IV) formas raras: forma distal, amiotrofia bulbo-espinal e outras. Segundo a classificação do World Federation of Neurology Research Committee (Research Group of Neuromuscular Diseases)¹⁵, a amiotrofia espinal (AE) e as desordens hereditárias dos neurônios motores podem ser divididas em: (1) forma autossômica recessiva, com anormalidade bioquímica desconhecida; (2) forma autossômica recessiva, com anormalidade bioquímica conhecida; (3) forma autossômica dominante, com anormalidade bioquímica desconhecida; (4) forma recessiva ligada ao X, com anormalidade bioquímica desconhecida. No primeiro grupo encontram-se: a AE tipo 1 (forma proximal ou doença de Werdnig-Hoffmann), a AE tipo 2 (forma intermediária, crônica), a AE tipo 3 (forma juvenil) e a forma distal. Há ainda a classificação de Swaiman¹², que divide a AEI em 2 tipos: (1) doença de Werdnig-Hoffmann, grupos 1, 2, 3 (idade de instalação até 2 meses, entre 3 e 12 e entre 12 e 24 meses, respectivamente), sendo a evolução mais arrastada nos pacientes com instalação mais tardia; (2) doença de Kugelberg-Welander, de instalação, entre 2 e 17 anos e boa evolução, podendo o paciente deambular até a idade de 20-40 anos.

Com base nas classificações expostas, nossa primeira paciente apresenta a forma distal de AE. Foram eliminadas outras patologias como as polineuropatias hereditárias, pela ausência de acometimento sensitivo e pelos achados de EMG. A forma distal de AE foi descrita por Martin-Sneesens⁸ e, posteriormente, outros casos foram relatados, geralmente de pacientes com diagnóstico clínico de atrofia muscular peroneal. Harding e Thomas reviram 34 casos desta entidade⁶. Nesta casuística observou-se que todos os pacientes desenvolveram sintomas antes da idade de 20 anos e, a maioria, durante a primeira década. Os sintomas iniciais foram: deformidade nos pés e dificuldade à marcha. Fraqueza distal nos membros inferiores era evidente em todos os casos e nos membros superiores em 25%. Os reflexos patelares e os de membros superiores estavam normais em mais de 80% dos pacientes e os reflexos aquileus em cerca de 66%. O quadro clínico apresentado pela nossa paciente encontra-se de acordo com os dados acima referidos.

A segunda paciente apresentou evolução rapidamente progressiva no decorrer de 10 meses. Foram descartadas possíveis causas paraneoplásicas, por analogia à eventual rápida evolução da esclerose lateral amiotrófica (ELA) e da AE do adulto, que pertencem ao mesmo grupo de patologias. Na ELA, entretanto, observa-se acometimento inicial preferencial dos membros superiores, frequentemente assimétrico ou focal, acompanhado de hiperreflexia pronunciada, fibrilações e fasciculações¹³. Há poucos relatos de ELA na infância, sendo descrito predomínio em meninos. Beauvais et al.¹ observaram síndrome piramidal bilateral, fasciculações frequentes e amiotrofia predominando nos membros superiores sendo, portanto, difícil aventar tal hipótese diagnóstica em nossa paciente. A progressão rápida, observada neste caso, já foi observada por outros autores^{3,5,9}, porém não de forma tão rapidamente evolutiva como no caso apresentado. Além disso, nesses relatos é mencionada a possibilidade de fatores infecciosos atuarem como agentes desencadeantes. Em nossa paciente não havia antecedentes que permitissem considerar tal hipótese. Não encontramos na literatura pertinente caso semelhante a este aqui analisado.

Nas formas clínicas raras apresentadas por nossos pacientes, assim como nas demais formas de AE, a patogenia da degeneração dos neurônios do corno anterior permanece obscura. Teorias mais recentes e estudos de genética molecular tendem a demonstrar que as várias formas seriam manifestação de uma única doença, com expressão variável, talvez dependente de fatores ambientais⁹. Brzustowicz et al.² descreveram homogeneidade genética entre as formas I, II e III de AEI, que parecem ser dependentes de um único locus no cromossomo 5q. Finalmente, Samat et al.¹⁰ relataram um defeito na transcrição do RNA, que resulta na falha da síntese de neurotransmissores, de enzimas e proteínas citoplasmáticas, levando à inanição e à morte celular.

REFERÊNCIAS

1. Beauvais P, Billette de Villemeur T, Richardet JM. Sclérose latérale amyotrophique probable de l'enfant. *Arch Fr Pediat* 1990, 47:519-522.
2. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla EH, Penchaszadeh GK, Wilhemsen KC, Daniels R, Davies RM, Leppert M, Ziter F, Wood D, Dubowitz V, Zerres K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Ott J, Munsat TL, Tillam TC. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990, 344:540-541.
3. Dubowitz V. Infantile muscular atrophy: a prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. *Brain* 1964, 87:707-718.
4. Emery AE. The nosology of the spinal muscular atrophies. *J Med Genet* 1971, 8:481-495.
5. Gardner-Medwin D, Hudgson P, Walton JN. Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. *J Neurol Sci* 1967, 5:121-158.
6. Harding AE, Thomas PK. Hereditary distal spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* 1980, 45:337-348.
7. Hoffmann J. Über chronische spinale Muskel-Atrophie im Kindesalter auf familiarer Basis. *Dtsch Z Nervenheilk* 1893, 3:427-470.
8. Martin-Sneessens L. Formes à évolution très prolongée de l'amyotrophie spinale de Werdnig-Hoffmann. *J Génét Hum* 1962, 11:251-269.
9. Roob SA, McShane MA, Wilson J, Payan J. Acute onset spinal muscular atrophy in siblings. *Neuropediatrics* 1991, 22:45-46.
10. Samat HB, Jacob P, Jimenez C. Spinal muscular atrophy: disappearance of RNA fluorescence of degenerating motor neurons (an acridine orange study). *Rev Neurol (Paris)* 1989, 145:305-311.
11. Serratrice G. Amyotrophies spinales progressives. *Encycl Méd Chir: Neurologie*. Paris, 1987, 17081 A/0, 10, p 7.
12. Swalman KF. *Pediatric neurology: principles and practice*. St Louis: Mosby, 1989, Vol 2, p 1066-1092.
13. Williams DB, Windenbank AJ. Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis). *Mayo Clin Proc* 1991, 66:54-82.
14. Werdnig G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auch neurotischer Grundlage. *Arch Psychiat Nervenkr* 1891, 22:437-481.
15. World Federation of Neurology Research Committee, Research Group on Neuromuscular Diseases. *J Neurol Sci* 1988, 86:333-360.