

Atrofia muscular espinhal com desconforto respiratório tipo 1 (SMARD1), da admissão ao diagnóstico: um relato de caso

Spinal muscular atrophy with respiratory distress (SMARD1), from admission to diagnosis: a case report

DOI:10.34119/bjhrv5n6-114

Recebimento dos originais: 28/10/2022

Aceitação para publicação: 30/11/2022

Brandon Thomaz Sousa

Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal do Amapá

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Juscelino Kubitscheck, km 02, Jardim Marco Zero, Macapá - AP,

CEP: 68903-419

E-mail: brandonthomaz@hotmail.com

Reny Wane Vieira dos Santos

Médica Neurologista pela Universidade Estadual do Pará.

Instituição: Universidade Federal do Amapá e Médica Assistente do Hospital da
Criança e do Adolescente

Endereço: Rod. Juscelino Kubitscheck, km 02, Jardim Marco Zero, Macapá - AP,

CEP: 68903-419

E-mail: renywane@unifap.br

Waldomauro Ferreira de Melo

Médico Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria

Instituição: Hospital da Criança e do Adolescente

Endereço: Av. FAB, 80, Centro, Macapá - AP, CEP: 68900-073

E-mail: waldomauro@bol.com.br

Priscila Kesla Fonseca Sousa Melo

Médica Residente em Pediatria pela Universidade Federal do Amapá

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rod. Juscelino Kubitscheck, km 02, Jardim Marco Zero, Macapá - AP,

CEP: 68903-419

E-mail: priscila.kesla@hotmail.com

Fernanda Barros Cruz Alcolumbre

Médica Neuropediatra pela Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Instituição: Hospital da Criança e do Adolescente (HCA)

Endereço: Av. FAB, 80, Centro, Macapá - AP, CEP: 68900-073

E-mail: fbarroscruz@gmail.com

Uilton Jose Tavares

Médico Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria
Instituição: Unidade de terapia intensiva no Hospital da Criança e do Adolescente
Endereço: Av. FAB, 80, Centro, Macapá - AP, CEP: 68900-073
E-mail: uilton1960@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: relatar o caso de um paciente pediátrico portador de hipotonia distal e déficit respiratório. Método: as informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, registro dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. Considerações finais: o caso relatado busca elucidar a apresentação clínica precoce e evolução súbita dos sintomas apresentados, assim como as complicações desenvolvidas e os métodos para diagnóstico desta patologia.

Palavras-chave: atrofia, muscular, espinhal, desconforto, respiratório, SMARD1.

ABSTRACT

Objective: to report the case of a pediatric patient with distal hypotonia and respiratory deficit. Method: information was obtained by reviewing the patient's medical records, recording the diagnostic methods to which the patient was submitted, and reviewing the literature. Final considerations: the case reported seeks to elucidate the early clinical presentation and sudden evolution of the symptoms presented, as well as the complications developed and the methods for diagnosing this pathogenesis.

Keywords: atrophy, muscular, spinal, distress, respiratory, SMARD1.

1 INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal com Desconforto Respiratório tipo 1 (SMARD1, OMIM #604320) é uma doença neuromuscular autossômica recessiva rara acarretada por mutações no gene IGHMBP2 cujo a principal característica é o desconforto respiratório secundário à paralisia diafragmática irreversível e geralmente entre 6 semanas e 6 meses de idade, sendo precedida por estridor inspiratório, choro fraco, broncopneumonia recorrente e falhas na deglutição. Posteriormente, inicia-se o quadro de paralisia muscular distal e progressiva dos membros inferiores causada pela degeneração dos neurônios motores α nos cornos anteriores da medula espinhal e nas células ganglionares nos gânglios da raiz espinhal, se espalhando para os membros superiores distais e eventualmente para as regiões proximais dos quatro membros e para os músculos do tronco, ocorrendo o desenvolvimento progressivo da cifoescoliose. (KAINDL, 2007; HAN, 2015; LINGAPPA, 2016; CARDENAS, 2021).

A SMARD I foi descrita pela primeira vez em 1974 por Mellins et al. quando apresentou dois bebês com o diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal Tipo I (AME I) que evoluíram com desconforto respiratório no quadro inicial da doença. Apenas em 1996 Rudnik- Schonebor et al. reconheceram a SMARD1 como uma entidade nosológica distinta da AME I em um estudo

no qual mais de 200 pacientes com AME I foram analisados e descobriu-se que em torno 1% apresentavam envolvimento diafragmático e eram negativos para mutações do gene SMN1, sendo considerada a partir de então diagnóstico diferencial das hipotonias musculares pediátricas. Em consonância, em 2003 o neurofisiologista Dr. Matt Pitt e seu grupo propuseram critérios diagnósticos para SMARD 1 baseada em suas características clínicas, histológicas e eletromiográficas, no entanto, atualmente, a SMARD 1 pode ser diagnosticada apenas com testes genéticos, devido as mutações no gene IGHMBP2. (RUDNIK-SCHÖNEBORN, 1996; PITT, 2003; HAN, 2015; LINGAPPA, 2016; CARDENAS, 2021).

Apesar de mais de 100 casos desta patologia já serem descritos na literatura científica desde 1974, a prevalência atual da SMARD 1 permanece desconhecida, dada a sua raridade. A partir dos estudos de Rudnik-Schonebor et al., estima-se que a paralisia diafragmática afeta cerca de 1% dos pacientes diagnosticados com AME de início precoce, a qual afeta 8 a cada 100.000 nascimentos. Neste caso, apresentamos o caso de uma paciente que iniciou o quadro clínico aos 04 meses de idade tendo como primeira hipótese diagnóstica a patologia AME I. Os benefícios potenciais deste estudo visam fornecer informações para um diagnóstico mais rápido e preciso, visto que quanto mais precoce a identificação da doença, otimiza a possibilidade de tratamentos mais direcionados. (PITT, 2003; PEREGO, 2020)

2 RELATO DE CASO

Lactente, 04 meses, sexo feminino, pesando 5,1 kg, deu entrada no Pronto Atendimento Infantil no dia 22/07/2022 devido à febre, tosse e dispneia com evolução de 18 dias.

Os pais relataram terem ido à unidade básica de saúde e nas unidades de pronto atendimento nesse período, nas quais a criança foi avaliada e liberada para tratamento sintomático em casa, porém não houve melhora.

Já em estado grave, com piora do desconforto respiratório no dia 24/07/2022 a paciente foi submetida a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica, em 02/08/2022 foi transferida para internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital da Criança e Adolescente (HCA). Neste momento a paciente encontrava-se agitada, hipocorada, acianótica, anictérica, afebril, pulsos periféricos de difícil palpação, ausculta cardíaca sem alterações e ausculta pulmonar apresentando ronos difusos em ambos hemitórax, abdome flácido sem visceromegalia e com funções de eliminações preservadas.

Paciente foi mantida sob cuidados intensivos na UTI, na qual foi solicitado exames laboratoriais (anexo 01) e exames de imagem (anexo 02), além de duas tentativas de extubação sem sucesso devido a paralisia diafragmática.

Ao exame físico neurológico realizado pela neuropediatria no dia 22/08/2022, paciente encontrava-se ativa, reativa ao manuseio, pupilas fotorreagentes e simétricas, mímicas faciais preservadas, ptose palpebral bilateral e simétrica, hipotonia global assimétrica, força grau 4 em membros superiores e grau 0 em membros inferiores, reflexos osteotendinosos abolidos em membros inferiores e +1 nos membros superiores.

Após exame neurológico, houve a suspeita diagnóstica de atrofia muscular espinal (AME), sendo coletado teste para painel dna AMPLO (doenças neuromusculares).

A equipe médica recebeu o resultado do painel genético neuromuscular (realizado pelo laboratório Mendelics) no dia 16/09/2022 apresentando achados conforme anexo:

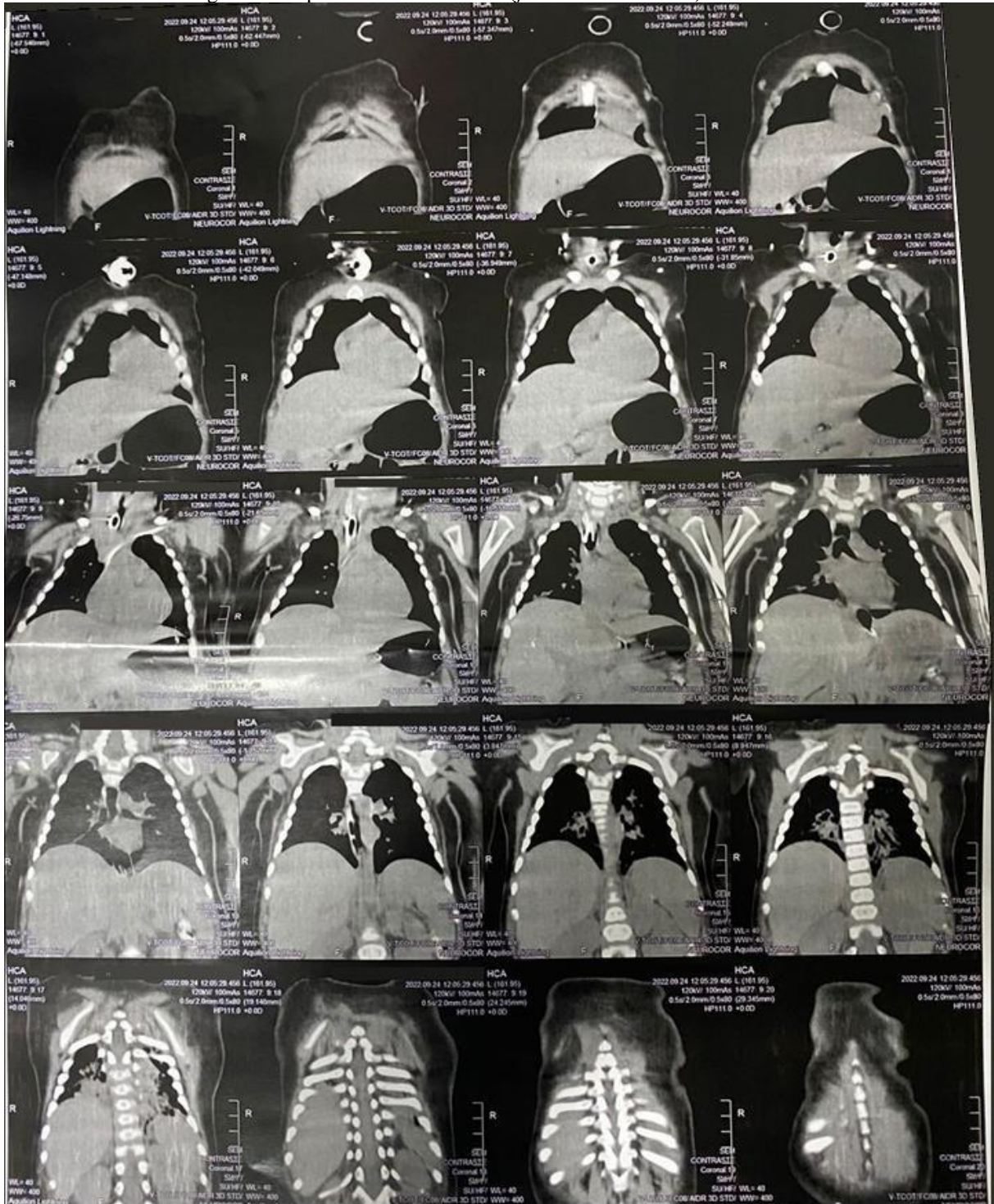
3 EXAMES LABORATORIAIS DURANTE O PERÍODO DE INTERNAÇÃO NA UTI

Anexo 01: Exames laboratoriais da paciente no período de 02/08/2022 à 20/09/22.

EXAMES	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA
	02/08/22	07/08/22	18/08/22	24/08/22	29/08/22	11/09/22	16/09/22	20/09/22
Ht	9	12,1	12,4	12,2	10,9	10,1	9,5	10,1
Hb	25,8	34,9	34,9	34,2	30	30,1	28,5	30,7
Leucócitos	12690	8070	7340	14000	17290	8240	7530	7430
Neutrófilos	19,8	46,3	52	69,4	58,6	52,3	46	49,8
Linfócitos	67,4	48,9	43,9	26,1	31,2	34,3	41,4	16
Eosinófilos	1,5	0	0	0	0,8	1,5	1,2	0,1
Monócitos	11,2	4,5	4,1	4,4	9,3	11,3	11	12
Basófilos	0,1	0,3	0	0,1	0,1	0,6	0,4	0,1
Plaquetas	422000	353000	341000	320000	254000	406000	298000	258000
Glicose	116	-	91	-	110	132	126	148
Uréia	6	-	19	15	20	23	19	17
Creatinina	0,07	-	0,16	0,14	0,19	0,4	0,12	0,05
Na	134	-	139	142	140	135	135	136
K	4,3	-	4,6	3,9	4,6	4,3	4,2	4,3
Ca	1,24	-	1,3	1,38	1,32	1,37	1,39	1,32
TAP	-	11	12,5	18,4	13,7	-	12,1	-
INR	-	0,95	1,04	1,53	1,15	-	1	-
TTPA	-	24	21	24	27	-	25	-
PCR	0,035	-	-	0,084	0,644	0,203	-	2,9
TGO	-	59	-	32	27	41	32	-
TGP	-	101	-	103	57	63	42	-
ProteínasT	-	-	-	6,1	5	-	-	-
Albumina	-	-	-	4	3,3	-	-	-
Globulina	-	-	-	2,1	1,7	-	-	-
DHL	-	-	-	337	274	-	-	-

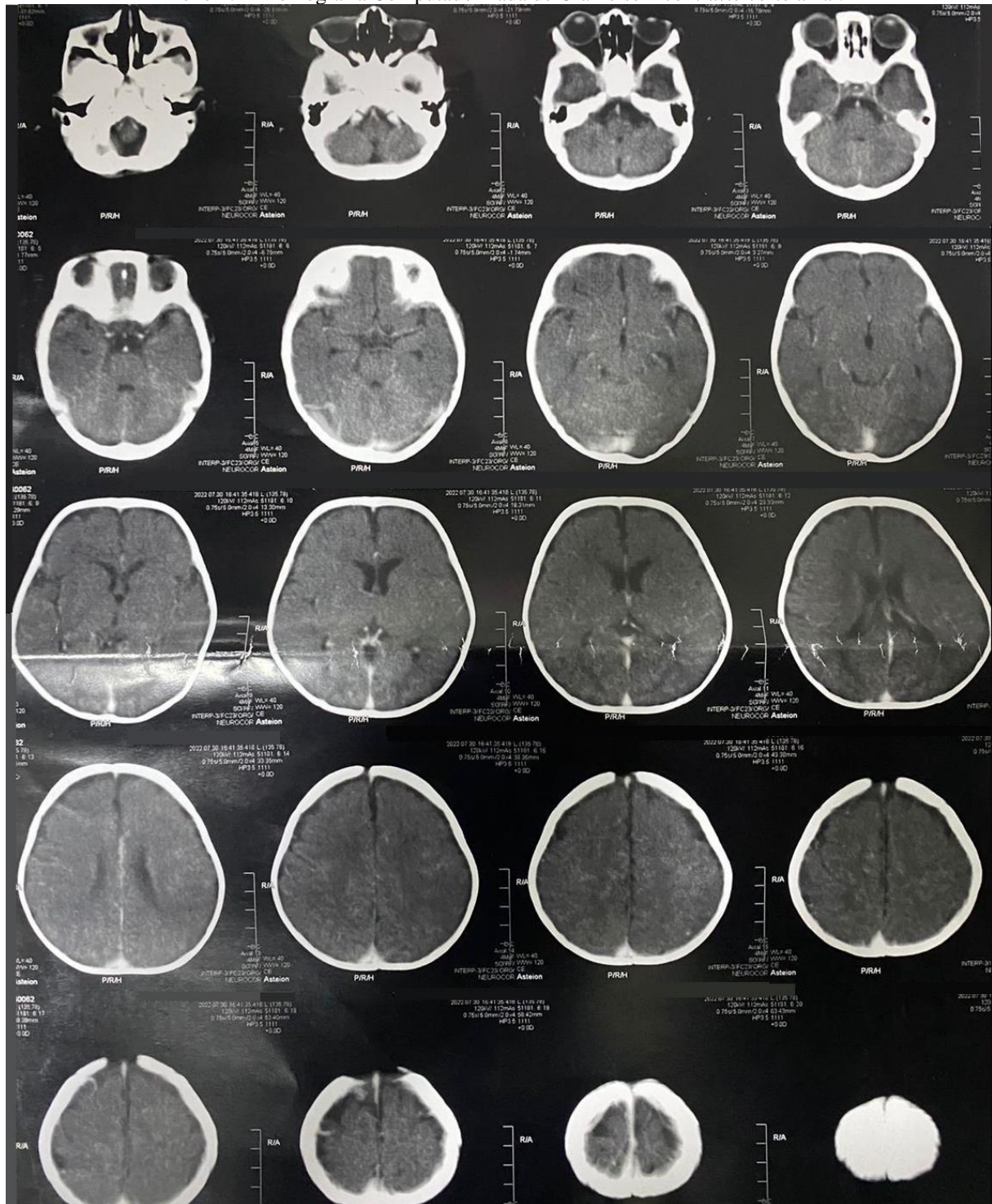
(Fonte: Prontuário)

Anexo 2.1 - Tomografia Computadorizada de Tórax (janela de mediastino) sem contraste corte coronal.



(Fonte: Prontuário)

Anexo 2.2 - Tomografia Computadorizada de Crânio sem contraste corte axial.



(Fonte: Prontuário)

Anexo 3: Painele dno AMPLO (doenças neuromusculares), exame CW0257-001, Mendelics.

RESULTADO					
Diagnóstico: Atrofia Muscular Espinal Distal, Autossômica Recessiva 1?					
Gene	Posição	Varição	Consequência		Cópias
IGHMBP2	chr11:68.933.390	C > T	p.Arg443Cys ENST00000255078	Heterozigose	4 (1 cópia)
IGHMBP2	Chr11:68.929.243	T > G	p.Ile374Ser ENST00000255078	Heterozigose	3 (1 cópia)

4 Provavelmente Patogênico

3 Variante de significado incerto

(Fonte: Prontuário)

4 CONDUÇÃO DO CASO

A condução deste caso consistiu em estabilizar a paciente que se encontrava em franco desconforto respiratório evoluindo com instabilidade hemodinâmica, sendo necessário implementar uma via aérea definitiva, com intubação orotraqueal e ventilação mecânica no dia 24/07/2022, permanecendo com o tubo orotraqueal até 01/09/2022, quando optou-se por realizar traqueostomia pela equipe de cirurgia pediátrica do HCA, e administrar drogas vasoativas, fazendo uso de noradrenalina até o dia 03/08/2022 e dobutamina até o dia 31/08/2022. A criança recebeu durante a internação antibioticoterapia composta por Cefepime, Vancomicina e Anfotericina B para tratamento de pneumonia aspirativa.

Na Tomografia de Crânio, observa-se o crânio dentro dos parâmetros da normalidade para a idade. Na Tomografia Computadorizada de Tórax encontra-se consolidações parenquimatosas com broncogramas aéreos comprometendo boa parte dos lobos inferiores, além de bandas parenquimatosas nos lobos superiores e médio, por vezes confluentes, correspondentes ao quadro de pneumonia. Observa-se também distensões gástricas, com níveis hidroaéreos. Ademais, nota-se traqueia centrada e de calibre usual com traqueostomia, brônquios livres sem alterações detectáveis, ausência de linfonodomegalias ou massas mediastinais, ausência de derrame pleural e pericárdico e preservação da anatomia diafragmática.

Ao teste genético, foram identificadas duas variantes em heterozigose no gene IGHMPB2 (Immunoglobulin Mu DNA Binding Protein 2, OMIM# 600502). Variantes patogênicas em homozigose ou em heterozigose composta no gene IGHMPB2 são associadas a um espectro de condições que afetam neurônios e axônios motores:

1. Atrofia muscular espinal distal, autossômica recessiva 1 (OMIM # 604320), também conhecida como Atrofia Muscular Espinal com Falência Respiratória (SMARD1) ou Neuropatia Motora Distal Hereditária tipo VI (HMN6). Os sintomas mais proeminentes são insuficiência respiratória grave decorrente de paralisia diafragmática com evidência de eventração, e atrofia predominante em membros superiores e músculos distais. Alguns indivíduos também apresentam acometimento sensitivo e autonômico. (KAINDL, 2007; PEREGO, 2020)

2. Doença de Charcot-Marie-Tooth axonal tipo 2S (CMT2S, OMIM ## 61655), o espectro mais brando das condições associadas ao gene IGHMPB2, caracterizada por uma neuropatia axonal periférica lentamente progressiva e de início na primeira década de vida. (KAINDL, 2007; PEREGO, 2020)

Em virtude dessa variação no gene IGHMPB2, e por se tratar de doença distinta daquela descrita por Guido Werdnig e Johann Hoffmann, não foi prescrito uso da Nusinersena por não haver indicação. O caso foi apresentado e discutido com a equipe multiprofissional do HCA (Responsáveis técnicos da nutrição, fisioterapia, enfermagem, psicologia, serviço social e núcleo interno de regulação) com as presença da equipe de neuropediatria e do diretor clínico da UTI pediátrica do HCA, na qual foram apresentando aos presentes vários artigos médicos (apenas estrangeiros traduzidos, por não ter sido encontrado descrições brasileiras), e esclarecido aos pais da criança e demais familiares presentes o diagnóstico, a inexistência de tratamento medicamentoso, a necessidade de tratamento de suporte principalmente ventilatório, assim como o prognóstico reservado desta patologia. Não obstante, foi recomendado aos genitores a realização de aconselhamento genético para planejamento familiar

REFERÊNCIAS

1. PITT, M. et al. Severe infantile neuropathy with diaphragmatic weakness and its relationship to SMARD1. *Brain*, v. 126, n. 12, p. 2682–2692, 1 dez. 2003.
2. CARDENAS, J. et al. Infantile Hypotonia: A Case of Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1 Presenting As Infant Botulism. *Cureus*, 24 out. 2021.
3. LINGAPPA, L. et al. Spinal muscular atrophy with respiratory distress syndrome (SMARD1): Case report and review of literature. *Annals of Indian Academy of Neurology*, v. 19, n. 3, p. 395, 2016.
4. HAN, C. et al. Patient with spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 presenting initially with hypertonia. *Brain & Development*, v. 37, n. 5, p. 542–545, 1 maio 2015.
5. KAINDL, A. M. et al. Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1 (SMARD1). *Journal of Child Neurology*, v. 23, n. 2, p. 199–204, 13 dez. 2007.
6. RUDNIK-SCHÖNEBORN, S. et al. Apparent autosomal recessive inheritance in families with proximal spinal muscular atrophy affecting individuals in two generations. *American Journal of Human Genetics*, v. 59, n. 5, p. 1163–1165, 1 nov. 1996.
7. PEREGO, M. G. L. et al. Current understanding of and emerging treatment options for spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 77, n. 17, p. 3351–3367, 2 mar. 2020.