

## ARTIGO ORIGINAL

Acta Med Port 2011; 24(S2): 95-102

# ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

## Análise Descritiva de Uma Série de Casos

Mafalda PIRES, Humberto MARREIROS, Rita Cardoso FRANCISCO, Ana SOUDO,  
José Pedro VIEIRA

## RESUMO

**Introdução:** A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é o nome dado a uma doença neuromuscular específica caracterizada pela degeneração dos neurónios motores medulares, condicionando atrofia e fraqueza muscular progressivas. É determinada pela alteração do gene Survival Motor Neuron-1 (SMN1), localizado no braço longo do cromossoma cinco. Uma cópia quase idêntica do gene SMN1, chamada SMN2, modula a gravidade da doença. A AME repercute-se a nível de vários órgãos e sistemas, envolvendo frequentemente os sistemas respiratório, osteoarticular e gastrointestinal.

Estão descritos vários subtipos da doença, com base quer na idade do início dos sintomas quer na máxima aquisição motora alcançada.

**Objectivos:** Estudar a população de doentes com o diagnóstico de AME (clínico e/ou genético) seguida na Consulta de Medicina Física e de Reabilitação (CMFR) do Hospital de Dona Estefânia (HDE) em Lisboa, no período de Janeiro de 2007 a Outubro de 2009.

**Métodos:** Estudo retrospectivo com análise de parâmetros sócio-demográficos, clínica, exames complementares de diagnóstico, evolução e complicações da doença.

**Resultados e Discussão:** A casuística é constituída por doze doentes, com idades compreendidas entre os 0 meses e os 21 anos de idade, tendo sete o diagnóstico de AME I, um AME II equatro o diagnóstico de AME tipo III.

Verificou-se que a gravidade da doença era inversamente proporcional à idade no início dos sintomas e à função motora máxima atingida pelo indivíduo durante o seu desenvolvimento.

Todos os doentes apresentaram infecções respiratórias recorrentes e nos óbitos ocorridos, verificou-se como causa de morte a insuficiência respiratória, complicada de paragem cardio-respiratória.

As principais complicações ortopédicas foram o desenvolvimento de contracturas articulares das grandes articulações dos membros inferiores, bem como o desenvolvimento de escoliose. A disfagia foi a principal complicação gastroenterológica.

**Conclusão:** A não aquisição de etapas do desenvolvimento motor está correlacionada com um agravamento do prognóstico funcional e vital.

M.P., H.M., R.C.F., A.S.:  
Serviço de Medicina Física e  
de Reabilitação. Hospital Dona  
Estefânia. Lisboa. Portugal

J.P.V.: Serviço de Neurologia  
Pediátrica. Hospital Dona  
Estefânia. Lisboa. Portugal

## SUMMARY

**SPINAL MUSCULAR ATROPHY****Descriptive analysis of a case series**

**Introduction:** Spinal Muscular atrophy (SMA) is a genetically determined specific neuromuscular disease, characterized by the deterioration of spinal motor neurons, causing progressive muscular atrophy and weakening. It is genetically determined, with the absence or mutation of the survival motor neuron 1 (SMN1) as a hallmark. A similar copy of the SMN1, named SMN2, modulates the severity of the disease. Several types of the disease have been described along with several classification systems based either on the age at onset of symptoms or on the maximum function achieved.

SMA leads to a vast group of secondary manifestations in various organ systems,

particularly the respiratory, muscle-skeletal and gastrointestinal.

Goal: To study the population with the diagnosis of SMA (clinical and/or genetic) followed in the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic (PMR) of the Hospital de Dona Estefânia (HDE) in Lisbon, from January 2007 to October 2009.

Methods: The authors conducted a retrospective study focusing on socio-demographic, clinical parameters, evolution and complications of the disease.

Results and Discussion:

Twelve children were enrolled in the study, with age ranging from 0 months to 21 years, four diagnosed with SMA type III, seven with SMA type I and one with SMA II.

An inverse relation was found between the severity of the course of illness and the age at onset and maximum motor function achieved.

All patients sustained recurrent lower respiratory infections during the course of the disease. Respiratory insufficiency complicated by cardio-respiratory arrest was the cause of death in the deceased patients.

The main musculoskeletal complication was the development of contractures in the main joints of the lower limbs, as well as scoliosis.

Dysphagia was the main gastroenterological complication.

Conclusion:

The authors conclude that the lack of acquisition of motor developmental milestones is correlated to worse vital and functional prognosis.

## INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa dos neurónios a motores medulares, condicionando atrofia e fraqueza muscular progressivas<sup>1</sup>. É determinada pela alteração do gene Survival Motor Neuron (SMN1), no cromossoma 5q, estando descritos vários subtipos da doença. Uma cópia quase idêntica do gene SMN1, o gene SMN2, modula a gravidade da doença. Em geral, o subtipo AME I está associado a uma deleção homocigótica do gene SMN1, o subtipo AME II a deleção hemizigótica e conversão génica no outro gene, e o subtipo AME III a conversão génica em ambos cromossomas<sup>2-5</sup>. O principal factor de influência na gravidade do fenótipo é o número de cópias do gene SMN2. A maioria dos doentes AME I apresenta duas cópias SMN2, os doentes AME II apresentam 3 cópias SMN2, os doentes AME III apresentam 3 ou 4 cópias. Logo, há uma relação inversamente proporcional entre o número de cópias SMN2 e a gravidade da doença<sup>6</sup>. A AME apresenta-se sob um amplo espectro clínico que varia desde a morte na primeira infância até uma história natural caracterizada apenas por fraqueza muscular ligeira, com sobrevida até à idade adulta. Sendo uma doença rara, é fundamental o conhecimento de indicadores clínicos que permitam antecipar a evolução, aferindo de forma mais concreta, os prognósticos funcional e vital.

## OBJECTIVO

Este estudo pretende caracterizar clinicamente os doentes com diagnóstico de AME seguidos em Consulta de Medicina Física e de Reabilitação (CMFR) do Hospital Dona Estefânia (HDE) em Lisboa, analisando parâmetros sócio-demográficos, evolução clínica da doença e sua relação com o resultado de exames complementares de diagnóstico, frequência de complicações e mortalidade.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de doentes em idade pediátrica, com o diagnóstico de AME, genético e/ ou clínico, seguidos na CMFR do HDE no período de Janeiro de 2007 a Outubro de 2009. Considerou-se critério de exclusão a perda de processo clínico. O estudo decorreu inicialmente com revisão dos processos clínicos, seguidamente completada por contacto telefónico com os pais. Avaliaram-se parâmetros demográficos, manifestações clínicas, avaliação diagnóstica, desenvolvimento motor e complicações (respiratórias, músculo-esqueléticas e gastrintestinais).

## RESULTADOS

Nos registos clínicos foram identificados dezassete

Quadro I - Dados demográficos.

DOENTE	SEXO	RAÇA	IDADE NO INÍCIO DA DOENÇA	SUBTIPO DE AME	ESTADO VITAL	CAUSA DA MORTE	IDADE ACTUAL
1	M	caucasiano	24 meses	AME III	VIVO	-	15 anos
2	M	caucasiano	12 meses	AME III	VIVO	-	21 anos
3	F	caucasiano	4 meses	AME II	VIVO	-	5 anos
4	F	caucasiano	5 anos	AME III	VIVO	-	16 anos
5	F	caucasiana	6 meses	AME I	VIVO	-	12 meses
6†	M	caucasiano	1 mês	AME I	Falecido com 4 meses	IR e PCR	-
7†	F	caucasiano	2 meses	AME I	Falecido com 9 meses	IR e PCR	-
8†	M	negra	6 meses	AME I	Falecido com 2 anos	IR e PCR	-
9†	M	caucasiano	4 meses	AME I	Falecido com 14 meses	IR e PCR	-
10†	M	caucasiano	0 meses	AME I	Falecido com 14 meses	IR e PCR	-
11†	M	caucasiano	3 meses	AME I	Falecido com 6 meses	IR e PCR	-
12†	M	caucasiano	12 meses	AME III	Falecido com 13 anos	IR e PCR	-

Abreviaturas: AME- atrofia muscular espinhal; F- feminino; IR- insuficiência respiratória; M- masculino; PCR-paragem cardio-respiratória; † - falecido.

doentes com o diagnóstico de AME, onze do sexo masculino e seis do sexo feminino. Da amostra inicial eliminaram-se cinco doentes, quatro dos quais por não ter sido efectuada consulta devido a falta de comparência, e o quinto devido a extravio do processo.

A casuística é constituída por doze doentes, oito do sexo masculino e quatro do sexo feminino, com idades compreendidas entre os zero meses e os 21 anos: sete AME I, um AME II e quatro com o diagnóstico de AME tipo III. (Quadro I).

Nos doentes com AME I, verificou-se o início dos sintomas em idades compreendidas entre zero e seis meses (com uma média de idades no início dos sintomas de três meses e quatro dias). À data da realização do estudo, a duração mínima da doença neste grupo foi de três meses e máxima de 18 meses. Os doentes falecidos neste grupo, apresentavam à data de óbito, idades com valores extremos de quatro e 24 meses.

A única doente com AME II, iniciou os sintomas com quatro meses e tem à data do estudo cinco anos.

No grupo com AME III, verificou-se o início dos sintomas em idades compreendidas entre 12 meses e cinco anos (com uma média etária no início dos sintomas de 27 meses). A duração mínima da doença neste grupo, foi de 11 meses e

máxima de 20 anos, à data do estudo.

À data de realização do presente estudo, sete dos doentes tinham falecido. Destes, seis eram do sexo masculino e um do sexo feminino, tendo seis dos casos AME I e o sétimo caso AME III.

Relativamente ao desenvolvimento motor verificou-se que, nos doentes com idade inferior a dois meses no início dos sintomas, a manifestação inicial foi hipotonia axial e/ou periférica associada a fraqueza muscular. Nos doentes que adquiriram marcha o sintoma inicial mais comum foi fraqueza muscular dos membros inferiores, manifestada por quedas frequentes e dificuldade em subir/descer escadas (Quadro 2).

Todos os doentes foram submetidos a estudo genético de deleção homocigótica dos exões 7 e 8 do gene SMN1. O gene SMN2 não foi alvo de estudo.

Em dez dos casos o estudo foi positivo, confirmando definitivamente a presença desta entidade nosológica. Para os doentes nº4 e 12, porém, o resultado foi negativo. Nestes doentes foi realizada a análise de detecção de hemizigotia de SMN1 (avaliação do número de cópias do gene SMN1 ou sequenciação génica do locus), sendo que à data de realização do estudo, o doente nº 4 aguardava o resultado desta análise e o doente nº 12 revelou na

Quadro 2 - Aquisições motoras

DOENTES	SUBTIPO DE AME	AQUISIÇÕES MOTORAS						
		Controlo cefálico	CC perda (idade)	Posição de sentado	Gatinhar	Marcha	Marcha perda (idade)	Deambulação Actual
1	AME III	Sim	-	Sim	Sim	Sim	6 anos	CR eléctrica
2	AME III	Sim	-	Sim	Sim	Sim	Não	Marcha autónoma sem auxiliares
3	AME II	Sim	-	Sim	Não	Não	-	CR eléctrica
4	AME III	Sim	-	Sim	Sim	Sim	9 anos	CR
5	AME I	Não	-	Não	Não	Não	-	-
6†	AME I	Não	-	Não	Não	Não	-	-
7†	AME I	Não	-	Não	Não	Não	-	-
8†	AME I	Sim	-	Não	Não	Não	-	CR
9†	AME I	Sim	-	Não	Não	Não	-	Não
10†	AME I	Sim	5 meses	Não	Não	Não	-	Não
11†	AME I	Não	-	Não	Não	Não	-	-
12†	AME III	Sim	5anos	Sim	Sim	Sim	5 anos	CR

Abreviaturas: AME – Atrofia Muscular Espinhal;  
CC – controlo cefálico; CR – cadeira de rodas; † - falecido.

análise quantitativa do gene SMN1 a presença de apenas uma cópia do gene, com uma mutação (c.346A>T) no exão 3 SMN.

Outros estudos complementares de diagnóstico (ECD) solicitados foram o electromiograma (EMG) e a biópsia muscular (BM). Verificou-se que em seis doentes foi requisitada BM e em nove EMG. Em dois dos casos, onde a BM foi negativa (nº7) ou inconclusiva (nº1), o estudo genético confirmou o diagnóstico de AME. Nos dois casos (nº 6 e 7) em que o EMG foi negativo, também o estudo genético se revelou positivo (Quadro 3).

Da análise das complicações do foro respiratório, verificou-se que todos os doentes, excepto o doente 4, sofreram infecções respiratórias nomeadamente bronquiolites e pneumonias, embora este último tipo de infecção respiratória se tenha verificado com menor frequência. Os doentes com AME III apresentaram um menor número de infecções respiratórias. Dos doze doentes estudados, sete necessitaram de ventilação assistida não invasiva (VNI), tendo como critérios de início: hipoxémia, dessaturação nocturna e hipercapnia diurna. Neste grupo, verificou-se uma média de idades no início da VNI mais baixa nos doentes com AME I, com início até 12 meses de idade e maior frequência de intercorrências infecciosas respiratórias. A doente nº3, com AME II, iniciou VNI pelos 21 meses, e o doente 12, com AME III, pelos 11 anos de idade. Todos os doentes submetidos a VNI utilizavam o

modo de BiPAP por máscara nasal. Cinco dos doentes falecidos encontravam-se em VNI e oxigenoterapia, com início pelo menos três meses antes do óbito.

Relativamente às complicações músculo-esqueléticas foi possível verificar principalmente o desenvolvimento de contracturas articulares, particularmente a nível das ancas e joelhos (flexum bilateral), com seis doentes (nºs 1,2,3,4,8 e 12) desenvolvendo esta complicação; tibiotársicas e pés (com deformidade em equinovarum), manifestada em quatro doentes (nºs 3, 4, 8 e 12). A luxação/subluxação da anca está documentada em três casos, com: luxação bilateral no doente nº 3, luxação da anca esquerda nos nºs 8 e 12. A ocorrência de fracturas está documentada em dois doentes (nºs 3 e 12) os quais revelaram duração da doença superior a quatro anos e deambulação em cadeira de rodas durante pelo menos quatro anos. Foi iniciado protocolo de administração de pamidronato endovenoso à doente nº3.

Em três dos casos (nº3, 4 e 12) verificou-se o desenvolvimento de escoliose, com utilização de ortótese de tronco do tipo Garchois (doente nº3) e necessidade de fixação por artrodese posterior com instrumentação D4-L5 (doente nº4).

Quatro doentes sofreram complicações gastroenterológicas motivando a sua referenciação a consulta da especialidade. A disfagia com perda ponderal foi a principal complicação manifestando-se em três doentes (nºs 7,9,12). O doente nº7 (AME I) foi referenciado para

Quadro 3 - Marcha diagnóstica.

DOENTE	Idade no início da doença	Sintomas e sinais iniciais	SUBTIPO DE AME	ESTUDO GENÉTICO	EEF	BIÓPSIA MUSCULAR (compatível com atrofia muscular neurogênea sugestiva de AME progressiva)
1	24 meses	Dificuldade em andar; Quedas frequentes; Dificuldade em subir/descer escadas	AME III	Positivo <sup>a</sup>	-	Inconclusiva
2	12 meses	Fraqueza muscular dos membros inferiores	AME III	Positivo <sup>a</sup>	Positivo	Positivo
3	4 meses	Perda progressiva da força muscular dos membros superiores e membros inferiores	AME II	Positivo <sup>a</sup>	Positivo	Positivo
4	60 meses	Dificuldade em andar; Quedas frequentes; Dificuldade em subir/descer escadas	AME III	Negativo <sup>a</sup> Em curso <sup>b</sup>	Positivo	Positivo
5	6 Meses	Hipotonia e perda da força dos membros inferiores		Positivo <sup>b</sup>	-	-
6†	1 mês	Hipotonia axial e periférica marcadas	AME I	Positivo <sup>a</sup>	Negativo	
7†	2 meses	Falta de força nos membros inferiores	AME I	Positivo <sup>a</sup>	Negativo	Negativo
8†	6 meses	Fraqueza muscular dos membros inferiores	AME I	Positivo <sup>a</sup>	Positivo	-
9†	4 meses	Falta de força nos membros inferiores	AME I	Positivo <sup>a</sup>	-	-
10†	0 meses	Hipotonia Diminuição global da força muscular	AME I	Positivo <sup>a</sup>	Positivo	-
11†	3 meses	Sem controlo cefálico, Perda da força dos 4 membros, hiporreflexia, hipotonia axial e dificuldades de sucção com engasgos ocasionais	AME I	Positivo <sup>a</sup>	Positivo	-
12†	12 meses	Perda progressiva da força muscular dos membros superiores e progressivamente dos membros inferiores	AME III	Negativo <sup>a</sup> Positivo <sup>b</sup>	Positivo	Positivo

Abreviaturas: AME – Atrofia Muscular Espinhal; SMN1 – survival motor neuron 1; EEF – estudo electrofisiológico; MMSS – membros superiores; MMII – membros inferiores; † - falecido.

<sup>a</sup>- Delecção homozigótica dos exões 7 e 8 do gene SMN1

<sup>b</sup>- Análise quantitativa do gene SMN1

(Técnica de Multiplex ligation-dependent probe amplification)

Terapia da Fala. O doente nº9 (AME I) iniciou o seu seguimento em Gastreterologia pelos nove meses e necessitou de entubação naso-gástrica (ENG) profilática. O doente nº12 (AME III), iniciou seguimento pelos sete anos tendo sido colocada gastrostomia percutânea (PEG). O doente nº3 foi referenciado a consulta de Gastreterologia por perda ponderal sem disfagia.

## DISCUSSÃO

A avaliação de doentes em idade pediátrica com progressiva hipotonia, fraqueza muscular de predomínio proximal nos membros inferiores, arreflexia osteotendinosa e sem alterações de sensibilidade, remete para um elevado

índice de suspeita de AME<sup>7</sup>.

Quanto à classificação clínica desta doença, estudos mostram que os tipos mais graves se apresentam precocemente, nos primeiros meses de vida, sendo a gravidade da doença inversamente proporcional à idade do indivíduo à data de apresentação dos sintomas<sup>7-9</sup>. No presente estudo, verificou-se esta relação inversa uma vez que, dos quatro doentes cujo início dos sintomas ocorreu em idade igual ou superior a 12 meses de idade, um viveu até aos 13 anos, estando os restantes três vivos à data de realização deste estudo (com respectivamente quinze, dezasseis e vinte e um anos de idade). No grupo dos doentes falecidos, verificou-se que, de um modo geral, quanto mais precoce o início dos sintomas menor a sobrevida

(Quadro 1).

Contudo, estudos recentes recomendam a classificação baseada na função motora máxima atingida durante o seu desenvolvimento<sup>10-12</sup>. À luz desta classificação verificou-se que, os doentes que adquiriram marcha (nº 1, 2, 4 e 12) apresentaram maior sobrevida, estando os doentes nº 1, 2 e 4 ainda vivos à data de realização deste estudo. O início precoce dos sintomas (anterior aos seis meses) associou-se a um desenvolvimento motor precário manifestando-se nalguns casos (nº 6, 10, 11) com hipotonia axial e periférica desde o nascimento, e noutros (nº 8, 9, 10) sem aquisição da posição de sentado na idade prevista.

Os achados obtidos estão de acordo com ambos os tipos de classificação referidos na literatura, reafirmando a utilização simultânea dos dois critérios: idade no início e função motora máxima atingida.

Ainda em relação à classificação da doença, estão descritos alguns casos cujas aquisições motoras adicionais determinaram uma reclassificação<sup>13</sup>. A classificação clínica da AME depende não só da idade de início mas também das aquisições motoras máximas, sendo importante o seguimento do doente para a classificação definitiva da doença<sup>10, 13, 14</sup>. Na presente série de casos esta afirmação é reforçada pelo caso nº3, classificado inicialmente como AME I uma vez que tinha quatro meses de idade à data de início dos sintomas. Contudo, o facto de ter adquirido controlo cefálico e da posição de sentado, motivou a sua reclassificação para AME II.

Actualmente, perante fenótipo sugestivo, realiza-se estudo genético para detecção de deleção homocigótica dos exões 7 e 8 do gene SMN1, com uma sensibilidade de cerca de 95% e especificidade de 100% no diagnóstico de AME<sup>7,3,15,16</sup>. Na presente série de casos, todos os doentes realizaram este estudo genético. Um resultado negativo não deve contudo excluir o diagnóstico, uma vez que em 5% dos doentes ocorre uma deleção hemizigótica associada a uma mutação pontual, ou raramente uma mutação pontual em ambos os cromossomas<sup>7,8,17</sup>. Antes de prosseguir com a análise de detecção de hemizigotia do SMN1 (avaliação do número de cópias do gene SMN1 ou sequenciação génica do *locus*), é necessário que a informação clínica e laboratorial seja compatível com o diagnóstico de AME e os resultados do EMG remetam para uma doença do neurónio motor<sup>6-8</sup>. De acordo com a literatura<sup>18</sup>, em um terço dos doentes o diagnóstico não é apoiado pelo EMG e/ou BM realizados previamente ao exame genético, proporção esta que se verificou nesta série de casos. Esta elevada taxa de falsos negativos reforça a necessidade de realizar o estudo genético no diagnóstico de AME.

A AME é uma doença com repercussões a nível de vários órgãos e sistemas, envolvendo frequentemente o sistema respiratório, o osteoarticular e o gastrointestinal. As complicações respiratórias são as que mais frequentemente ocorrem em doentes com AME, facto

que se verificou nos doentes do presente estudo, integrando muitas vezes o quadro de apresentação da doença<sup>7,19</sup>. As medidas de suporte, como a VNI e a cinesiterapia respiratória, ajudam a diminuir a incidência de infecções respiratórias<sup>19</sup>.

De um modo abrangente, o prognóstico vital das crianças com AME, sofreu uma melhoria drástica com o uso crescente de suporte respiratório por VNI<sup>20</sup>. Existem várias séries de casos sobre a história natural da doença, mas escasseiam estudos prospectivos acerca da intervenção na insuficiência respiratória destes doentes<sup>23,24</sup>.

Os indivíduos tendem a progredir para insuficiência respiratória diurna mediante uma sequência de: infecções respiratórias baixas recorrentes, dessaturação nocturna, hipoventilação nocturna, e hipercapnia diurna<sup>25,26</sup>.

De um modo geral, evidência decorrente de séries de casos<sup>25-29</sup> e conferências de consensos<sup>30,31</sup> demonstram que o suporte ventilatório deve ser proporcionado no período nocturno, se existirem alterações respiratórias durante o sono. As complicações respiratórias são de difícil tratamento e, frequentemente, causa de insuficiência respiratória e morte, particularmente nos doentes com AME I e II, podendo também ocorrer, embora em menor proporção, na AME III<sup>7</sup>. Como referido anteriormente, nos sete óbitos ocorridos nesta série de casos verificou-se como causa de morte a insuficiência respiratória complicada de paragem cardio-respiratória. Estes resultados estão de acordo com a literatura no que se refere à causa de morte mais frequente, mas também relativamente ao subgrupo de doentes com menor esperança média de vida<sup>7</sup>.

Sabe-se que, sem suporte ventilatório, muitos dos doentes com AME I morrem ainda antes de completarem 2 anos de idade<sup>9,13,21,22</sup>. Devido às dificuldades de ventilação, mas também de sucção e deglutição, estes doentes têm grande susceptibilidade para infecções respiratórias potencialmente fatais nos primeiros meses de vida. Neste grupo, a introdução de suporte ventilatório deve ser individualizada. Os pais deverão ser esclarecidos relativamente ao carácter paliativo e de conforto desta abordagem.

Nos doentes com AME II a introdução da VNI poderá ser iniciada profilacticamente, antes do estabelecimento de insuficiência respiratória diurna, com os objectivos de melhorar a ventilação e o crescimento torácico.

A realização regular de provas de função respiratória nos doentes AME III, deverá orientar a necessidade de realização de estudo do sono, cujas alterações conduzirão à decisão da necessidade de VNI.

A melhoria da esperança média de vida do doente com AME está associada a uma prevalência crescente de complicações músculo-esqueléticas, nomeadamente, contracturas articulares e desvios da coluna vertebral<sup>32</sup>. A imobilidade associada à AME agrava a atrofia muscular

e pode determinar desvios axiais e deformidades dos membros<sup>7</sup>. Na presente série de casos, estas complicações foram registadas em doentes diagnosticados com os subtipos AME II e III, associados a uma sobrevida superior, mas também a imobilidade crescente e à utilização de cadeira de rodas para deambulação<sup>32</sup>. Isto explica a localização e tipo de contracturas articulares encontradas: contracturas em flexo bilateral da anca num doente, flexo bilateral dos joelhos em três dos doentes e pé equinovaro bilateral em três doentes. Relativamente à congruência articular, verificou-se subluxação unilateral da anca num doente e luxação em dois.

Está descrita a ocorrência de escoliose em 50% dos doentes com AME, sendo mais frequente em doentes que nunca tenham realizado marcha ou que tenham perdido esta capacidade<sup>33</sup>. Nos dados disponíveis para estudo, documenta-se a ocorrência de desvios da coluna vertebral, nomeadamente escoliose, em três casos de AME II e III, com início da doença após os quatro meses de idade e duração da doença superior a quatro anos.

De uma forma geral, as doenças da unidade motora estão associadas a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) por desuso. Para este estado patológico contribuem a imobilização/diminuição da mobilidade e da locomoção que condicionam simultaneamente uma diminuição das forças aplicadas ao osso pela contracção muscular e pela gravidade, e a diminuição do limiar de remodelação óssea, com consequente diminuição da DMO trabecular e endocortical<sup>34</sup>. Quanto mais precoce for o início da doença e maior a sobrevida, pior o prognóstico, em termos do número de fracturas e da capacidade para marcha, devido a um ciclo de: imobilidade, diminuição da DMO, fractura patológica e assim sucessivamente<sup>34,35</sup>. Como anteriormente referido, foi iniciado protocolo de administração de Pamidronato endovenoso à doente nº3 com critérios de osteoporose pediátrica<sup>36</sup>: *Z-score* de -3,4 e história de fracturas dos ossos longos das extremidades inferiores. Existem poucos estudos controlados sobre o uso de bifosfonatos (BF) na osteoporose (OP) secundária em doentes pediátricos<sup>34</sup>. Autores referem que em crianças com OP sintomática, o risco/benefício favorece a utilização empírica dos BF<sup>37,38</sup> e que doentes com *Z-score* < - 2DP associado a fractura por fragilidade óssea devem ser adequadamente tratados, em qualquer idade<sup>37</sup>. O pamidronato endovenoso (EV) e o alendronato oral têm o maior número de estudos realizados em população pediátrica com OP de causa primária ou secundária<sup>38-42</sup>, com melhoria clínica relativamente à dor na manipulação e à ocorrência de novas fracturas.

Relativamente às complicações gastroenterológicas e nutricionais ocorrentes no decurso da AME, estas podem ser agrupadas em quatro grandes grupos:

1. Problemas na alimentação e deglutição: determinados pela disfagia orofaríngea e/ ou pela insuficiência

respiratória condicionando cansaço na alimentação com recusa alimentar;

2. Disfunção gastrointestinal: pela dismotilidade gastroesofágica com refluxo marcado e obstipação;

3. Má progressão estado-ponderal: determinada pelos dois grupos de problemas anteriores;

4. Problemas respiratórios: a ocorrência de complicações respiratórias recorrentes deve sempre levantar a suspeita de disfagia ou refluxo gastro-esofágico, condicionando pneumonias por aspiração<sup>7,19</sup>.

Os três doentes observados em Gastreterologia, eram seguidos por disfagia, dos quais, dois tinham o diagnóstico de AME I e um AME III. A literatura refere que é no primeiro grupo de doentes que mais ocorrem dificuldades na alimentação, sendo menos frequentes em doentes com o diagnóstico de AME III.

## CONCLUSÃO

A AME é uma doença rara, para a qual existe estudo diagnóstico genético que deve ser efectuado. O leque variado de complicações que pode determinar, exige uma abordagem multidisciplinar e coordenada do doente. A gravidade da doença, correlaciona-se inversamente com a aquisição de etapas motoras e consequentemente, de uma forma directa, com o prognóstico funcional e vital. Os dados, embora obtidos de uma amostra pequena, reforçam este conceito.

Os técnicos de saúde deverão, perante determinado subtipo de AME, saber antecipar complicações actuando em concordância, quer profilacticamente, quer perante a instalação das mesmas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. PRIOR TW: Spinal Muscular Atrophy Diagnostics. *J Child Neurol* 2007;22(8):952-956
2. HAHNEN E, SCHONLING J, RUDNIK-SCHONEBORN S, ZERRES K, WIRTH B: Hybrid survival motor neuron genes in patients with autosomal recessive spinal muscular atrophy: new insights into molecular mechanism responsible for the disease. *Am J Hum Genet* 1996;59:1057-65
3. RODRIGUES NR, OWEN N, K TALBOT, IGNATIUS J, DUBOWITZ V, DAVIES KE: Deletions in the survival motor neuron gene on 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1995;4:631-634

4. BURGHEES AHM: When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet* 1997;61: 9-15
5. CAMPBELL L, POTTER, IGNAUTIS J, DUBOWITZ V, DAVIES K: Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 40-50
6. WIRTH B, BRICHTAL L, HAHNEN E: Spinal Muscular Atrophy: From Gene to Therapy. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:121-131
6. SCHEFFER H, COBBEN JM, MATTHIJS G, WIRTH B: Best practice guidelines for molecular analysis in spinal muscular atrophy. *EMQN* 2001
7. WANG CH, FINKEL RS, BERTINI ES et al: Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22:1027-1049
8. MUNSAT TL, DAVIES KE: Meeting report: International SMA consortium Meeting. *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-428
9. DUBOWITZ V: Disorders of the lower motor neurone: the spinal muscular atrophies. In: Dubowitz V, ed. *Muscle Disorders in Childhood*. London: W B Saunders 1995;325-367
10. RUSSMAN BS: Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22(8): 946-951
11. RUDNIK-SCHÖNEBORN S, HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I, BORKOWSKA J, ZERRES K: The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. *Eur Neurol* 2001;45(3):174-181
12. DUBOWITZ V: Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord* 1995;5(1):3-5
13. IANNACCONE ST, BROWNE RH, SAMAHA FJ, BUNCHER CR: Prospective study of spinal muscular atrophy before age 6 years. *Pediatr Neurol* 1993;9:187-193
14. BYERS RK, BANKER BQ: Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol* 1961; 5:140-164
15. LEFEBVRE S, BURGLEN L, FREZAL J, MUNNICH A, MELKI J The role of the SMN gene in proximal spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1998;7:1531-6
16. LÓPEZ-PISÓN J, REBAGE V, BALDELLOU-VÁZQUEZ A et al. Enfermedades neuromusculares hereditarias en pediatría. Nuestra experiencia de 14 años. *Rev Neurol* 2005;41(3): 145-150
17. WIRTH B: An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000;15:228-237
18. ARAÚJO APQC, RAMOS VG, CABELLO PH: Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2005;63(1):145-149
19. MITCHELL RL, CHING HW. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008; 371: 2120-33
20. BUSH A, FRASER J, JARDINE E, PATON J, SIMONDS A, WALLIS C: Respiratory management of the infant with type 1 spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 2005;90:709-711
21. ZERRES K, RUDNICK-SCHÖNEBORN S: Natural history in proximal spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 1995;52: 518-523
22. KIM CA, PASSOS-BUENO MR, MARIE SK et al: Clinical and molecular analysis of spinal muscular atrophy in Brazilian patients. *Gen Mol Biol* 1999;22(4):487-92
23. ZERRES K, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, FORREST E, ŁUSAKOWSKA 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
24. IOOS C, LECLAIR-RICHARD D, MRAD S: Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest* 2004;126:831-837.
25. MELLIES U, DOHNA-SCHWAKE C, STEHLING F, VOIT T: Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:797-803
26. RAGETTE R, MELLIES U, SCHWAKE C, VOIT T, TESCHLER H: Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax*. 2002;57:724-728
27. MELLIES U, RAGETTE R, SCHWAKE C, BOEHM H, VOIT T, TESCHLER H: Long-term non-invasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2003;22:631-636
28. SIMONDS AK, WARD S, HEATHER S, BUSH A, MUNTONI F: Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000;16:476-481
29. MELLINS RB, HAYS AP, GOLD AP, BERDON WE, BOWDLER JD: Respiratory distress as the initial manifestation of Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatrics* 1974;53:33-40
30. MANZUR AY, MUNTONI F, SIMONDS A: Muscular dystrophy campaign sponsored workshop: recommendation for respiratory care of children with spinal muscular atrophy type II and III. 13th February 2002, London, UK. *Neuromuscul Disord* 2003;13:184-189
31. WALLGREN-PETTERSSON C, BUSHBY K, MELLIES U, SIMONDS A: 117<sup>th</sup> ENMC workshop: ventilatory support in congenital neuromuscular disorders—congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, congenital myotonic dystrophy and SMA (II) 4-6 April 2003, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:56-69
32. WARD S, CHATWIN M, HEATHER S, SIMONDS AK: Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-1024
33. DE GROOT IJ, DE WITTE LP: Physical complaints in ageing persons with spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med* 2005;37:258-262
34. RODILLO E, MARINI ML, HECKMATT JZ, DUBOWITZ V. Scoliosis in spinal muscular atrophy: review of 63 cases. *J Child Neurol* 1989;4:118-123
35. BARONCELLI GI, BERTELLONI S, SODINI F, SAGGESE G.: Osteoporosis in Children and Adolescents: Etiol Manag *Pediatr Drugs* 2005;7(5):295-323
36. SHAW NJ: Best Practice: Osteoporosis In Paediatrics, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:ep169-ep175
37. BAIM S et al: Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference, *J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health* 2008;11(1):6-21
38. BACHRACH L, WARD LM: Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis, *J Clin Endocrinol Metab* 2008;94(2):400-409
39. BATCH JA: Position Paper Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and Adolescence, *J Paediatr Child Health* 2003;39:88-92
40. APKON S, COLL J: Use of Weekly Alendronate to Treat Osteoporosis in Boys with Muscular Dystrophy, *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(2):139-143
41. ALLINGTON N, VIVEGNIS D, GERARD P: Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study, *Acta Orthop. Belg*, 2005; 71: 91-97
42. BIANCHI ML.: Review: Osteoporosis in children and adolescents, *Bone* 2007;41:486-495
43. STEELMAN J, ZEITLER P: Treatment Of Symptomatic Pediatric Osteoporosis With Cyclic Single-Day Intravenous Pamidronate Infusions, *J Pediatr* 2003;142: 417-23