

Investigação Diagnóstica na Síndrome de Werdnig-Hoffmann

Diagnostic investigation in the Werdnig-Hoffmann Syndrome

ANA MOEMA PEREIRA DA NÓBREGA¹
KALINY CRISTINE TREVEZANI DE SOUZA²
RANIERE DANTAS MONTEIRO³
HENRIQUE GIL DA SILVA NUNESMAIA⁴

RESUMO

A partir do relato de um caso de Síndrome de Werdnig-Hoffmann, a mais grave forma de Amiotrofia Espinhal (AME tipo I), são discutidos aspectos da Investigação Diagnóstica dessa Síndrome. As atrofia muscular espinhais são doenças neuromusculares hereditárias caracterizadas pela degeneração dos motoneurônios superior, inferior ou ambos e transmitidas seguindo o padrão mendeliano autossômico recessivo. A Síndrome de Werdnig-Hoffmann cursa com hipotonia, atrofia e debilidade muscular e diminuição ou ausência dos reflexos osteotendinosos. O tratamento é sintomático e muito limitado. Os pacientes evoluem na maioria das vezes para o óbito durante o primeiro ano de vida por falência respiratória. O relato ilustra a importância do seguimento de procedimentos usados no diagnóstico clínico.

DESCRITORES

Atrofia Muscular Espinhal na Infância. Doenças Desmielinizantes. Doenças da Medula Espinhal.

SUMMARY

From a report concerning a case of Werdnig-Hoffmann Syndrome, the most severe form of Spinal Amyotrophy (type I), the aspects of the Diagnostic Investigation of such Syndrome are discussed. The spinal muscle atrophies are hereditary neuromuscular diseases characterized by the degeneration of the upper motoneurons, lower motoneurons or both and transmitted according to the recessive autosomic Mendelian standard. The Werdnig-Hoffmann Syndrome occurs together with hypotonia, atrophy and muscular debility and reduction or absence of the osteotendinous reflexes. The treatment is symptomatic and very restricted. In the majority of cases the patients die during the first year of life, due to respiratory collapse. The report illustrates the importance of following the procedures used in the clinical diagnostic.

DESCRIPTORS

Spinal Muscular Atrophies in Childhood. Demyelinating Diseases. Spinal Cord Diseases.

1 Professora Substituta. Departamento de Pediatria e Genética. CCM/UFPB

2 Acadêmica de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Niterói - RJ

3 Residente de Pediatria. Hospital Universitário Lauro Wanderley UFPB

4 Professor Associado. Departamento de Pediatria e Genética. Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba.

Na infância a principal forma de neuropatia é a Amiotrofia Muscular Espinhal (AME), uma doença neurodegenerativa severa de herança autossômica recessiva com grande variabilidade quanto a época de início e gravidade do comprometimento motor (DANIELS *et al.* 2001). Afeta, aproximadamente, 1/10000 nascidos vivos e uma frequência de portador que oscila entre 1/40 a 1/60 (ZANOTELI *et al.*, 2004). Caracteriza-se por debilidade e hipotonia muscular simétrica secundária à degeneração de neurônios motores localizados no corno anterior da medula espinhal (ARAUJO *et al.*, 2005).

Hipotonia, paresia, amiotrofia, arreflexia, e fasciculações constituem os sinais clínicos da AME, geralmente de início assimétrico e nos membros superiores e posteriormente envolvendo os membros inferiores e os músculos bulbares (COLLADO-ORTIZ *et al.*, 2007).

Na Infância e na Adolescência se distinguem três formas clínicas da doença:

- (1) o tipo I ou infantil, que é a forma mais grave da doença, é precoce e letal, também conhecida com Doença de Werdnig-Hoffmann;
- (2) o tipo II ou intermediária, que inicia antes dos dois anos.
- (3) o tipo III ou juvenil, que é a forma mais benigna na qual os pacientes podem chegar a caminhar, ainda que com dificuldade (COLLADO-ORTIZ, 2007).

A região no genoma onde se localiza o gene da doença (5 q11.2-q13.3) é particularmente instável, o que sugere que são produzidos mutações diferentes no mesmo locus (COLLADO-ORTIZ, 2007; MENENDEZ *et al.*, 1998). A genética da AME é complexa e está relacionada com eventos de duplicação, deleção e transição intragênica na região do gene SMN-1. As formas clínicas mais leves da enfermidade se associam com deleções menores. As deleções homozigóticas do gene SMN-1 estão presentes em mais 98% dos portadores da doença, sendo que em mais de 90% são detectáveis no éxon 7 constituindo um teste genético que pode completar o diagnóstico clínico (COLLADO-ORTIZ, 2007; TAYLOR *et al.*, 1998; LEFEBVRE *et al.*, 1995). A variabilidade na apresentação clínica parece envolver a expressão de genes vizinhos, incluindo um pseudogene SMN-2. A presença e a expressão de múltiplas cópias do SMN-2 e uma cópia quase completa do SMN-1 aumentam a complexidade da análise genética molecular.

O mecanismo de perda do neurônio-motor ainda não está completamente compreendido, mas parece envolver apoptose dos neurônios na ausência do produto do gene SMN-1.

In childhood, the main form of neuropathy is the Spinal Muscular Amyotrophy (SMA), a severe neurodegenerative disease of recessive autosomic inheritance with great variability in the time of commencement and seriousness of motor impairment (DANIELS *et al.* 2001). It affects, approximately, 1/10000 born and a frequency of individuals with it in between 1/40 to 1/60 (ZANOTELI *et al.*, 2004). It is characterized by debility and symmetrical muscular hypotony secondary to the degeneration of motor neurons located in the anterior horn of the spinal cord (ARAUJO *et al.*, 2005).

Hypotony, paresis, amyotrophy, absence of reflex, and fasciculations constitute the clinical signals of SMA, in general, of asymmetrical beginning and in the upper limbs and subsequently involving the lower limbs and the bulbar muscles (COLLADO-ORTIZ *et al.*, 2007).

Three clinical forms of the disease are distinguished during Childhood and Adolescence:

- (1) type I or infantile, which is the most serious form of the disease; it takes place early and it is lethal, also known as Werdnig-Hoffmann Disease;
- (2) type II or intermediate, which commences before two years of age.
- (3) type III or juvenile, which is the most benign form in which the patients are able to walk, even though with difficulty (COLLADO-ORTIZ, 2007).

The region in the genome where the gene of this disease is located (5 q11.2-q13.3) is particularly unstable, which suggests that different mutations are produced in the same place (COLLADO-ORTIZ, 2007; MENENDEZ *et al.*, 1998). The genetics of the SMA is complex and it is associated with events of duplication, deletion and intragenic transition in the region of the SMN-1 gene. The lighter clinical forms of the disease are associated with minor deletions. The homozygotic deletions of the SMN1 gene are present in more than 98% of those who have the disease. And in more than 90% they are detectable in the exon 7, which is a genetic test that completes the clinical diagnostic (COLLADO-ORTIZ, 2007; TAYLOR *et al.*, 1998; LEFEBVRE *et al.*, 1995). The variability in the clinical presentation seems to involve the expression of neighbor genes, including a SMN2 pseudogene. The presence and the expression of multiple copies of the SMN2 and an almost complete copy of the SMN1 increase the complexity of the molecular genetic analysis.

The mechanism in the loss of the motor neuron is still not completely understood, but it seems to involve the apoptosis of neurons in the absence of the product of SMN1 gene.

The diagnostic of the Werdnig-Hoffmann

O diagnóstico da Síndrome de Werdnig-Hoffmann se baseia no quadro clínico, nos antecedentes familiares, na biópsia muscular e nos achados dos estudos neuro-fisiológicos da eletroneuromiografia (ESPERON *et al.*, 1998). O estudo cromossômico permite o diagnóstico pré-natal, através de marcadores genéticos da região do cromossoma 5q, permitindo a análise do SMN1 ou de ligações genéticas.

O diagnóstico diferencial inclui todas as causas de hipotonia infantil, além de esteatose e síndromes cerebelares, dentre outras menos frequentes (MOREIRA *et al.*, 2004).

Não existe tratamento específico na Doença de Werdnig-Hoffmann. A terapêutica está dirigida para medidas de suporte com atenção especial para o monitoramento cardiorrespiratório. Além disso, medidas de profilaxia de infecções, fisioterapia, dieta hiperprotéica e normocalórica, acompanhamento psicológico, e eventualmente a ventilação pulmonar assistida. Nos casos de dificuldades intensas na sucção e deglutição indica-se a alimentação por sonda ou por gastrostomia. O prognóstico é reservado e depende da extensão da paralisia e ao agravamento da função respiratória (MOREIRA *et al.*, 2004).

RELATO

Paciente do sexo feminino, de 1 mês e 28 dias de idade, parda, natural de Patos (PB), procedente de Cacimba de Areia. Paciente encaminhada ao Hospital Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (João Pessoa-PB) para investigação diagnóstica. Genitor com 30 anos de idade, genitora com 27 anos, gozando saúde aparente. A propósito é fruto da primeira gestação, planejada e desejada, com acompanhamento médico durante a gravidez. Genitora refere movimentação normal do feto e quadro de infecção do trato urinário no oitavo mês de gestação, fazendo na ocasião uso de Ampicilina. A Gravidez evoluiu sem demais intercorrências. O trabalho de parto foi demorado. A criança nasceu de parto natural a termo, pesando ao nascer de 3.420g. Mãe relata que não ouviu a criança chorar. Após o nascimento, a mesma ficou na incubadora por mais ou menos uma hora e em seguida foram para o alojamento conjunto. Algumas horas após o nascimento, a criança apresentou dispnéia, dificuldade de deglutir e hipotonia. Cartão de vacinação atualizado. “Teste do Pezinho Máster” com resultado dentro dos padrões de normalidade. Criança em aleitamento materno exclusivo, livre demanda (mais de oito vezes em 24 horas), apresentando boa sucção.

Syndrome is based on the clinical framework, of the family history, the muscle biopsy and the findings of the neurophysiologic studies of the electroneuromyography (ESPERON *et al.*, 1998). The chromosomic study allows the prenatal diagnosis through genetic markers of the region of the 5q chromosome, allowing the analysis of the SMN1 or of genetic linkages.

The differential diagnosis includes all the causes of hypotony in children besides steatosis and cerebellar syndromes, among others, which are less frequent (MOREIRA *et al.*, 2004).

There is no specific treatment for Werdnig-Hoffmann Disease. The therapeutic treatment is directed towards measures of support with special attention to the cardiorespiratory monitoring. Moreover, measures of prophylaxis of infections, physiotherapy, hyperproteic and normocaloric diet, psychological assistance, and eventually assisted pulmonary ventilation. In cases of intense difficulties, suction and deglutition tube feeding or gastrostomy is indicated. The prognostic is reserved and it depends on the extent of the paralysis and aggravation to the respiratory function (MOREIRA *et al.*, 2004).

REPORT

Female patient, 1 month and 28 days old, dark-skinned, born in Patos (PB) and residing in Cacimba de Areia. The patient was referred to the Lauro Wanderley Hospital (HULW) of the Federal University of Paraíba (João Pessoa) for diagnostic investigation. The father is 30 years old and the mother is 27, both in good health. The baby is the result of the first pregnancy, which was planned and desired, with medical assistance throughout the pregnancy. The mother reports normal activity of the fetus and infection of the urinary tract in the eighth month of pregnancy, in this time making use of Ampicillin. The Pregnancy developed without any further incurrance. The labor took a long time with the child being born from natural delivery at term, weighing 3,420g at birth. The mother reports she did not hear the child cry. After the birth, the baby stayed in the incubator for nearly an hour and taken next to the infirmary. Some hours after the birth, the child presented dyspnea, swallowing difficulty and hypotony. Vaccination card updated. “Guthrie test” with thr results within the standards of normality. The child feeds exclusively through breastfeeding, at her desire (more than eight times in 24 hours), presenting good suction.

Ao Exame físico o propósito apresentou os achado descritos a seguir. Peso de 4,1kg. Olhar vivo. Fontanelas normotensas. Fronte estreita. Orelhas de implantação baixa e rotação ântero-posterior. Cavidade oral: palato em ogiva, sem apresentar fasciculações da língua. Tórax em sino, hipotrófico, retração intercostal discreta, respiração abdominal, taquipnéia. Hipotrofia e hipotonia muscular simétrica nos quatro membros (Figura 1a). Antebraço fletido, mãos com postura em contração, facilmente desfeitas, flexão dos quirodáctilos (Figura 1b). Sulcos cutâneos dos pés profundos. Ausência dos reflexos de Moro, dos pontos cardeais, de Babinski, de fuga, do esgrimista, de lateralização da cabeça, da marcha, de preensão palmar e tônico-cervical. Reflexo de sucção presente e discreto Reflexo da preensão plantar. FR= 78 irpm, respiração abdominal, tiragem intercostal, abundante secreção oral.

The Physical exam presented the following findings: 4.1kg of weight. Lively eyes. Normotense fontanelle. Narrow forehead. Ears of low implantation and anteroposterior rotation. Oral cavity: ogival palate, without presenting tongue fasciculations. Bell-shaped thorax, hypotrophic, discrete intercostal retraction, abdominal breathing, tachypnea. Symmetrical muscular hypotony and hypotrophy in the four limbs (Figure 1a). Forearm in flexion, hands in contraction, easily open, flexion of the fingers (Figure 1b). Deep cutaneous skinfolds in the feet. Absence of the Moro reflex, cardinal points reflex, Babinski reflex, withdrawal reflex, fencing reflex, rooting reflex, walking reflex, palmar grasp reflex and tonic neck reflex. Suction reflex present and discrete Plantar grasp reflex. FR= 78 irpm, abdominal breathing, intercostal circulation, abundant oral secretion.



Figura 1a - Paciente apresentando pescoço curto, hipotrofia de tórax e flexão simétrica dos cotovelos e punhos do caso relatado.

Figure 1a - Patient with short neck, thorax hypotrophy and symmetrical flexion of the elbows and fists in the case reported.



Figura 1b - Detalhes da mão em garra com punho e cotovelo fletidos do caso relatado.

Figure 1b - Details of the claw-like hand with fist and elbow bent in the case reported.

Paciente foi avaliada pela Neurologia Pediátrica com hipótese diagnóstica inicial de Amiotrofia Espinhal.

Investigações complementares realizadas: (1) Exame eletroneuromiográfico realizado no 55º dia de vida sendo observada presença de fibrilações nos músculos vasto medial, tibial anterior, deltóide e extensor comum dos dedos. Não foi obtida atividade muscular voluntária quando examinado os músculos dos MMII. No período de esforço máximo, padrão de recrutamento reduzido nos músculos deltóide e extensor comum dos dedos bilateralmente. (2) As dosagens de Creatinínofosfoquinase (CPK), Dehidrogenase Láctica (LDH) e Fosfase Alcalina (AF) foram realizadas no 46º dia de vida, com resultados dentro do padrão de normalidade. (3) Estudo radiológico do tórax mostrou tórax estreito, sem alterações no parênquima pulmonar. (4) No Heredograma construído não foi constatado consanguinidade nos genitores da criança afetada apenas entre os avós maternos da mesma. Não houve relato de casos semelhantes entre familiares de quatro gerações.

O caso foi discutido com equipe médica multidisciplinar, composta por Pediatra, Neurologista e Geneticista a qual concluiu que o exame eletroneurofisiológico associado aos achados clínicos da paciente são sugestivos do diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal Tipo I (Doença de Werdnig Hoffmann).

Os genitores foram informados sobre a evolução da doença, os riscos de complicações médicas, o prognóstico reservado e da necessidade de tratamento de suporte. Orientações também foram oferecidas quando da ocorrência das complicações. O paciente recebeu alta com quadro estável.

COMENTÁRIOS

Considerando a complexidade da Síndrome de WERDNIG-HOFFMANN o diagnóstico diferencial pode ser situado em dois níveis. O primeiro nível deve ser estabelecido no Grupo das Doenças Degenerativas dos Neurônios ou mais amplamente nas Neuropatias Hereditárias. O segundo nível deve ser estabelecido dentro das chamadas Amiotrofias Espinhais Progressivas (Tipo I, II, III e IV).

A principal abordagem da investigação diagnóstica ainda são os dados da exploração clínica semiológica. No entanto, nos últimos anos a caracterização molecular dos dois principais genes relacionados com a síndrome (SMN e NAIP) está permitindo estabelecer o diagnóstico preciso naqueles pacientes com acesso a este exame.

A investigação diagnóstica da doença pode

The patient was evaluated by the Pediatric Neurology with initial diagnostic hypothesis of Spinal Amyotrophy.

Complementary investigations were performed: (1) electroneuromyographic assessment carried out on the 55th day of birth, observing the presence of fibrillations in the medial vastus, anterior tibial, deltoid and common extensor muscles of the fingers. No voluntary muscular activity was found when the muscles of the lower limbs were examined. During the period of maximum strength, there was a reduced recruitment standard in the deltoid and common extensor muscles of the fingers, bilaterally. (2) The levels of Creatine phospho kinase (CPK), Lactate dehydrogenase (LDH) and Alkaline Phosphatase (AP) were tested in the 46th day of life, with results within the standards of normality. (3) The radiological study of the thorax showed a narrow thorax, without alterations in pulmonary parenchyma. (4) In the Heredogram produced, only the mother's parents did not present consanguinity with the affected child. There was no report of similar cases among members of the family in the last four generations.

The case was debated with a multidisciplinary medical team, made up of a Pediatrician, a Neurologist and Geneticist who concluded that the electroneurophysiological examination associated to the clinical findings of the patient suggest a diagnosis of Type I Spinal Muscular Atrophy (Werdnig Hoffmann Disease).

The parents were informed of the evolution of the disease, the risks of medical complications, the caution taken in the prognosis and of the need for treatment of support. Orientation was also provided at the moment of occurrence of the complications. The patient was released in stable conditions.

COMMENTS

Considering the complexity of the WERDNIG-HOFFMANN Syndrome, the differential diagnosis can be situated a two levels. The first must be established in the Group of the Neuron Degenerative Diseases or, more widely, in the Hereditary Neuropathies. The second level must be established within the so-called Progressive Spinal Amyotrophies (Types I, II, III and IV).

The main approach of the diagnostic investigation is still found in the data of the semiologic clinical exploration. However, in the last years the molecular characterization of the two main genes associated to the syndrome (SMN and NAIP) has allowed the establishment of the precise diagnosis in those patients with access to this exam.

ocorrer em diferentes instâncias, semiológica, genético-familiar e na exploração complementar. Dados epidemiológicos como a idade de início, localização de sinais e sintomas neuromusculares, caracterização histológica compõem o quadro diagnóstico.

Características Clínicas e Semiológicas: Na Síndrome de Werdnig-Hoffmann a hipotonia se manifesta intra-útero ou durante os dois primeiros meses de vida. Em um terço das gestações que resultam no nascimento de portadores da enfermidade, constata-se a diminuição dos movimentos fetais no terceiro trimestre de gestação. Ao nascimento ou no decorrer dos primeiros meses, a criança mostra amiotrofia e hipotonia severa simétrica dos quatro membros, mais importante nas raízes que nas extremidades. É comum que o recém-nascido permaneça inativo no leito, completamente hipotônico. Lembrando que a Síndrome de Werdnig-Hoffmann é uma das principais causas de hipotonia severa do recém-nascido.

A debilidade muscular compromete as extremidades proximais dos músculos de ambos os membros. A “posição de rã” é característica, com os membros inferiores em abdução e rotação externa e flexionados nas articulações da cintura pélvica e dos joelhos. Os movimentos ativos dos membros estão confinados aos dedos das mãos e dos pés. Observa-se também atrofia muscular do tronco, apresentando acentuada cifose e tórax na forma de sino. Os reflexos tendinosos, em geral, estão ausentes. A face é expressiva e vivaz. A debilidade e a miofasciculação da língua fazem parte integrante do quadro clínico. São aparentes as dificuldades na sucção e deglutição, agravadas pelas secreções orofaríngeas e broncopneumonias recorrentes. A sensibilidade cutânea, o sensorio, o intelecto, a consciência e os esfíncteres dos pacientes não são afetados.

À medida que a enfermidade evolui, a respiração mais se compromete tornando-se nitidamente diafragmática. Excepcionalmente o diafragma está afetado. O comprometimento dos núcleos motores dos nervos cranianos é raro.

A Hipotonia do recém-nascido vai remeter a dezenas de etiologias, portanto este sinal deve ser bem caracterizado no contexto da doença, observado a atrofia muscular, a progressão e o aparecimento de problemas respiratórios.

Os pacientes com esta forma clínica, em geral, morrem antes dos dois anos em virtude das complicações respiratórias agudas.

The diagnostic investigation of the disease may occur in different instances, the semiologic, the family-genetic and the complementary exploration. Epidemiologic data such as the age of commencement, location of neuromuscular signals and symptoms, and histological characterization will make part of the diagnostic framework.

Clinical and Semiologic Characteristics: In Werdnig-Hoffmann Syndrome, hypotony appears inside the uterus or during the first two months of life. In one third of the pregnancies that produce the birth of babies with the disease, there is a reduction of fetal movements in the third trimester of pregnancy. At birth or during the first months, the child presents amyotrophy and symmetrical severe hypotony of the four limbs, more significant in the roots than in the extremities. It is common that the new-born remains inactive in bed, completely hypotonic. It is important to remind that Werdnig-Hoffmann Syndrome is one of the main causes of the severe hypotony of the new-born.

The muscular debility compromises the proximal extremities of the muscles of both limbs. “Frog position” is characteristic, with the lower limbs in abduction and external rotation and bent in the articulations of the pelvic girdle and the knees. The active movements of the limbs are restricted to the fingers and toes. It is noticed, as well, the muscle atrophy of the torso, presenting accentuated kyphoscoliosis and bell-shaped thorax. The tendon reflexes are in general, absent. The face is expressive and lively. Debility and myofasciculation of the tongue are an integral part of the clinical condition. The difficulties in sucking and swallowing are apparent and they are aggravated by the oropharyngeal secretions and recurrent bronchopneumonias. The cutaneous sensibility, the sensing, the intellect, conscience and the sphincters of the patients are not affected.

As the disease develops, breathing becomes more compromised and it becomes clearly diaphragmatic. The diaphragm is greatly affected. The compromising of the motor nuclei of the cranial nerves is rare.

The hypotony of the new-born will refer to dozens of etiologies, therefore this signal must be well characterized within the context of the disease, observing the muscular atrophy, the development and the appearance of breathing problems.

The patients with this clinical form, in general, die before they become two years old due to the acute respiratory complications.

Características genético-familiares: Considerando que os genes SMN e NAID possuem haploinsuficiência é importante a investigação dos antecedentes familiares, primeiro para afastar ou não a consangüinidade entre os pais do afetado, depois para identificar casos semelhantes entre familiares de pelo menos três gerações.

Exames complementares: A investigação complementar pode ser realizada a nível bioquímico, eletroencefalográfico e molecular, esta última através da análise de mutações em SMN e NAIP. Na investigação bioquímica é importante para o diagnóstico diferencial especialmente nas dosagens enzimáticas da CPK (Creatinofosfoquinase), LDH (Desidrogenase Láctica) e a APh (Fosfatase Alcalina), quando estas revelam valores normais irão compor o quadro diagnóstico da doença, quando são encontrados valores fora da normalidade irão redirecionar a investigação diagnóstica. Na Eletroencefalografia há aumento da irritabilidade da membrana por desnervação aguda. A velocidade de condução está reduzida em 50% devido a perda dos axônios. Recentemente tem-se observado várias estruturas neurológicas comprometidas: não só os neurônios motores do corno anterior. A Eletromiografia é importante para o diagnóstico diferencial das Amiotrofias Espinhas, das Neuropatias Congênitas Severas e das Miopatias Metabólicas Congênitas. A biópsia muscular permite o exame de microscopia óptica o qual revela atrofia das fibras musculares estriadas difusas e fibras hipertróficas separadas e atrofia muscular neurogênica. A Microscopia eletrônica revela desorganização das fibrilas e filamentos, além de alterações estruturais das mitocôndrias.

No passado foram usados marcadores genéticos, estudos de ligação para haplótipos localizados próximo ao locus SMN ou análise de microsátélites. Tudo isto oferecia de modo indireto o diagnóstico genético. Atualmente a técnica do PCR pode identificar mutações gênicas principalmente nos exons 7 e 8 do gene SMN localizado em 5q12.2-q13.3.

O diagnóstico molecular para identificação das mutações dos genes SMN e NAIP está se tornando cada vez mais imperativos para: 1) o diagnóstico preciso, especialmente nas situações em que os resultados eletromiográfico e histológico não foram conclusivos; 2) o Aconselhamento Genético de familiares do afetado. e 3) o Diagnóstico Pré-Natal de casais em risco.

No presente relato clínico a paciente foi atendida aos dois meses de idade onde foi realizada a suspeita de Amiotrofia Espinhal, no entanto horas após o nascimento já apresentava dispnéia, dificuldade de

Family-genetic characteristics: Taking into account that the SMN and NAID genes are haploinsufficient, it is important to investigate the family history, first to rule out the consanguinity between the parents of the individual affected, and then to identify similar cases among family members of at least three generations.

Complementary exams: The complementary investigation can be carried out at the biochemical, electroencephalographic and molecular levels. This last one, made through the analysis of mutations in the SMN and NAIP. In the biochemical investigation it is important for the differential diagnostic especially in the enzymatic dosages of CPK (Creatine phosphokinase), LDH (Lactic Dehydrogenase) and APh (Alkaline phosphatase), when they reveal normal values they will create the diagnostic condition of the disease. When the values are out of normality they will redirect the diagnostic investigation. In the Electroencephalography there is an increase of the irritability of the membrane by acute denervation. The speed of conduction is reduced by 50% due to the loss of the axons. Recently, several compromised neurological structures have been observed: not only the motor neurons of anterior horn. The Electromyography is important for the differential diagnostic of the Spinal Amyotrophies, of the Severe Congenital Neuropathies and the Congenital Metabolic Myopathies. The muscle biopsy allows the examination of the optical microscopy which reveals the atrophy of the diffuse skeletal muscle fiber and separate hypertrophic fibers and neurogenic muscular atrophy. The electronic microscopy reveals the disorganization of fibrils and filaments, in addition to the structural alterations of the mitochondria.

Genetic markers were used in the past, studies of linkage for haplotypes located close to the SMN place or analysis of microsattellites. All that offered, in an indirect way was the genetic diagnostic. Currently, the PCR technique can identify gene mutations mainly in exons 7 and 8 of the SMN gene located at 5q12.2-q13.3.

The molecular diagnostic for the identification of the mutations of the SMN and NAIP genes is becoming more and more necessary for: 1) the precise diagnosis, especially in the situations in which the electromyographic and histological results has not been conclusive; 2) the Genetic Counseling of the family members of the individual affected, and 3) the Prenatal Diagnosis of couples at risk.

In this clinical report, assistance was provided for the patient at the age of two months when there was

deglutir e hipotonia acentuada e simétrica dos quatro membros. Havia também ausência de reflexos tendinosos, hipotrofia muscular, sinais estes que dominavam o quadro clínico. Dosagens enzimáticas foram normais, mas os dados da Eletrofisiologia muscular e os sinais clínicos apresentados desde o nascimento, além da mencionada hipotonia, observou-se flacidez de membros inferiores acompanhados de abdução e rotação externa, caracterizando a postura de batráquio. Respiração diafragmática, tórax longo e estreito, ausência de reflexos próprios receptivos, contratura das grandes articulações anomalias dos quirodáctilos e dos punhos dando aspecto de mão em garra, foram compatíveis a com a suspeita diagnóstica formulada. Considerando as situações onde não seja possível estender a investigação a nível molecular para identificação das mutações dos genes SMN e NAIP, o presente relato é importante porque ilustra a aplicação dos procedimentos investigativos básicos no diagnóstico da Síndrome de Werdnig-Hoffmann.

a suspicion of Spinal Amyotrophy, however, hours after birth she already presented dyspnea, difficulty to swallow and accentuated and symmetrical hypotony of the four limbs. There was also absence of tendon reflexes, muscular hypotrophy, signals which prevailed in the clinical condition. The enzymatic dosages were normal, but the data of the muscular Electrophysiology and the clinical signals presented since birth, in addition to the hypotony mentioned, flaccidity was observed in the lower limbs together with external rotation and abduction, characterizing the batrachian position. Diaphragmatic breathing, long and narrow thorax, absence of receptive reflexes, contraction of the large articulations, anomalies of the fingers and fists giving the hand a claw aspect, were compatible with the diagnostic suspicion formulated. Taking into consideration the different situations in which it is not possible to extend the investigation to the molecular level for the identification of the mutations of SMN and NAIP genes, the present report is important because it illustrates the application of the basic investigative procedures in the diagnosis of the Werdnig-Hoffmann Syndrome.

REFERÊNCIAS

References

1. DANIELS G, PETTIGREW R, THORNHILL A, ABBS S, LASHWOOD, A, O'MAHONY F, MATHEW C, HANDYSIDE A, BRAUDE P. Six unaffected livebirths following preimplantation diagnosis for spinal muscular atrophy. *Molecular Human Reproduction*, 7 (10):995-1000, 2001.
2. ZANOTELI E, OLIVEIRA ASB, GABBAI AA. Biologia molecular nas doenças do neurônio motor. *Revista neurociência*, 12 (1):24-29, 2004.
3. COLLADO-ORTIZ AM. Atrofia Espinal Tipo I (Síndrome de Werdnig-Hoffmann). Reporte de um caso. *Cir Ciruj*; 75(sn):119-122, 2007.
4. ARAUJO APQC, RAMOS VG, CABELLO PH. Dificuldades Diagnósticas da Atrofia muscular espinhal. *Arq Neuropsiquiatria*, 68 (1):145-149, 2005.
5. MENÉNDEZ A, HERNÁNDEZ C, CERERO F. Estudio clínico, genético y molecular en un paciente con atrofia muscular en un paciente con atrofia muscular espinhal. *Rev Cubana Pediatr*, 70(1):48-52, 1998.
6. TAYLOR JE, THOMAS NH, LEWIS CM. Correlation of SMNt and SMNc gene copy number with age of onset and survival in spinal muscular atrophy. *Eur. J. Hum. Genet.*, 6(4): 467-474, 1998.
7. LEFEBVRE S, BURGLEN L, REBOULLET S. *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene [see comments]. *Cell*, 80 (2):155-165, 1995.
8. ESPERON LC, ESPERON PSM, ESPERON CJM, KLUJSZO MCC. Progressive spinal muscular atrophy in children: Werdnig-Hoffmann disease; a case report and literature review. *Pediatr. Mod*, 23 (5):267-268, 271-272, 275-276, 1998.
9. MOREIRA FA, MOREIRA LA, OLIVEIRA TO, AITA MA, MOREIRA MA, MIRANDA WA. Paciente com Síndrome de Werdnig-Hoffman. *Arq. med. ABC*, 29(1):61-62, 2004.

CORRESPONDÊNCIA

Correspondence

Ana Moema Pereira Nóbrega
Rua Jader Medeiros, 101 - Tambauzinho
58.042.090 João Pessoa – Paraíba – Brasil

E-mail

pereiranobrega@terra.com.br
rebrasa@ccs.ufpb.br