

---

***ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME) – DIAGNÓSTICO E  
ACONSELHAMENTO GENÉTICO***

---

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

**Elaboração:** janeiro de 2021.

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica e Academia Brasileira de Neurologia.

**Participantes:** Edmar Zanoteli, Ana Beatriz Alvarez Perez e Carlo Domênico Marrone.

**Grupo MBE AMB:** Wanderley Marques Bernardo.

## Objetivos

- Definir principais achados de anamnese e clínicos da AME.
- Orientar sobre o papel e utilização dos testes genéticos, assim como quando indicar o rastreamento genético dos casais.

## Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) compreende um grupo de doenças caracterizadas por degeneração progressiva dos neurônios motores localizados no corno anterior da medula e nos núcleos de nervos cranianos. A forma mais comum de AME, em mais de 95% dos casos, é causada por mutações no gene *SMN1* (*survival motor neuron 1*) responsável pela codificação da proteína SMN e localizado no cromossomo 5q13<sup>1</sup> **(A)**. Nesta Diretriz iremos abordar esta forma de AME ligada ao 5q.

A doença é classificada conforme a gravidade e a época do início dos sintomas em pelo menos quatro subtipos principais: tipo I, ou doença de Werdnig-Hoffman, tipo II (forma intermediária), tipo III (doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (forma do adulto)<sup>2,3</sup> **(A)**.

A AME é a segunda doença autossômica recessiva mais comum depois da fibrose cística, e apresenta uma incidência de aproximadamente 1 em cada 10.000 nascimentos<sup>4,5</sup> **(A)**. A frequência de portadores é de aproximadamente 1 em cada 50 indivíduos <sup>4,5</sup> **(A)**.

A mortalidade e a morbidade são relacionadas diretamente com a idade do início das manifestações<sup>7,8</sup> **(A)**. A maior frequência de óbito ocorre nos casos de início mais recente. Em crianças com o tipo I a média de sobrevida é sete meses, com a mortalidade de 95% até os 18 meses de vida<sup>9,10</sup> **(A)**. A principal causa de óbito são as infecções respiratórias. No tipo II o óbito é usualmente ocasionado por complicações respiratórias na adolescência ou adulto jovem <sup>8,11</sup> **(A)**.

## Descrição do método de coleta de evidências

Foram identificados 3250 artigos na pesquisa de referências bibliográficas realizada de 1995 a 2020 na base de dados PubMed (*National Library of Medicine*) usando os descritores: Spinal muscular atrophy AND genetic test, spinal muscular atrophy AND genetic counseling, spinal muscular atrophy AND diagnosis. Nesta busca foram usados os limites: humanos e língua inglesa. Utilizando a forma *best match* do próprio Pubmed foram selecionados 325 artigos que após leitura do abstract foram identificados como diretamente relacionados ao assunto.

Tipos de artigos consultados:

*Meta-Analysis*

*Journal Article*

*Evaluation Studies*

*Consensus Development Conference*

*Clinical Trial*

*Review*

*Systematic Reviews*

*Practice Guideline*

*Guideline*

*Observational Study*

### **Grau de recomendação e força de evidência**

**A:** Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

**B:** Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

**C:** Relatos e séries de casos clínicos.

**D:** Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

### **1. Quais são os principais achados da anamnese e sinais ao exame clínico sugestivos da AME?**

Pelo fato de a doença evoluir progressivamente, a rapidez em se estabelecer um diagnóstico preciso é imprescindível. A presença de sinais clínicos na criança com hipotonia, tais como fraqueza, ausência dos reflexos tendíneos profundos e eventuais fasciculações, como por exemplo em língua, deve ser levada em consideração na suspeita de AME. Embora tais manifestações possam estar presentes em outras condições neuromusculares nesta idade. Pacientes com AME apresentam atrofia e fraqueza muscular preferencialmente nos membros inferiores, músculos respiratórios e bulbares. Os músculos das porções proximais dos membros são preferencialmente afetados, e os reflexos tendíneos profundos estão usualmente abolidos. Outros sinais característicos são as fasciculações e tremor fino das extremidades. Não há evidência de comprometimento cerebral, e o nível de inteligência é usualmente normal ou acima da média<sup>12</sup> **(B)**. O exame da sensibilidade é normal não havendo comprometimento da coordenação motora<sup>2,3</sup> **(B)**.

A AME do tipo I se caracteriza por início das manifestações antes dos seis meses de vida, grave comprometimento motor (hipotonia e fraqueza muscular) e respiratório<sup>2,3,9,10</sup> **(A)**. Nestes casos, há importante comprometimento bulbar, com a presença de disfagia, fraqueza para sucção e dificuldade respiratória. Não há comprometimento dos músculos oculares extrínsecos, e as crianças apresentam-se alertas. Comprometimento facial é mínimo ou ausente. Fasciculações na língua podem ser observadas. As crianças não adquirem a habilidade de sentar sem apoio. O óbito ocorre, em mais de 90% dos casos, antes dos dois anos de idade.

A AME do tipo II apresenta sintomatologia menos intensa, com início das manifestações ocorrendo antes dos 18 meses de vida, sendo o atraso motor o sinal mais evidente, especialmente para sentar-se e para ficar de pé. As crianças são capazes de sentar sem apoio, porém não chegam a deambular<sup>2,3</sup> **(A)**. São crianças com uma expressão facial normal, mas com grave comprometimento dos membros, mais facilmente observado nos músculos proximais, especialmente de membros inferiores. Frequentemente se associa com deformidades osteoesqueléticas, tais como retrações musculares e escoliose. Tremor fino postural dos dedos é frequentemente observado, assim como fasciculações na língua e arreflexia tendínea profunda. A sobrevida é variável, com o óbito ocorrendo devido a complicações respiratórias<sup>13</sup> **(A)**.

A AME do tipo III possui um quadro clínico mais brando, com início das manifestações ocorrendo após 18 meses de vida<sup>2,3</sup> **(A)**. Clinicamente, caracteriza-se por fraqueza e atrofia muscular das porções proximais dos membros, hipotonia, e arreflexia tendínea profunda. Os pacientes chegam a deambular em algum momento da vida. A marcha tem um padrão anserina devido a fraqueza proximal nos membros inferiores, e usualmente observa-se o sinal de Gowers. Disfunção bulbar é mínima e ocorre tardiamente no curso da doença. Apesar do curso mais benigno do tipo III, observa-se uma piora lentamente progressiva do quadro motor podendo ocorrer perda da capacidade para marcha na evolução da doença, embora a sobrevida seja próxima da normalidade<sup>13</sup> **(A)**.

Por último, na AME tipo IV os sintomas surgem usualmente após os 20 anos de idade, sendo o quadro clínico similar ao tipo III. Em geral, o curso da doença é lentamente progressivo, porém com uma sobrevida normal<sup>3</sup> **(D)**.

### **Recomendação**

A AME é uma doença degenerativa de origem genética, caracterizada por degeneração progressiva dos neurônios motores localizados no corno anterior da medula,

levando à fraqueza e atrofia muscular com prejuízo de importantes funções motoras como segurar a cabeça, sentar e andar. Os pacientes são classificados em pelo menos quatro tipos, baseado na idade de início dos sintomas e na evolução clínica. Hipotonia, fraqueza, redução dos reflexos tendíneos profundos, atrofia e fasciculações especialmente em língua, constituem sinais característicos da doença, embora ocorram também em outras condições <sup>2,3,7-10,13</sup> **(A)**.

## 2. Qual é o papel dos testes genéticos utilizados no diagnóstico da AME?

O padrão de herança genética da AME é autossômico recessivo <sup>2,3</sup> **(A)**. A forma mais comum de AME é causada por mutações no gene *SMN1* (*survival motor neuron 1*), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13. Mais de 95% dos pacientes apresentam deleção do exon 7 do gene *SMN1* em homozigose, enquanto 2 a 5% dos pacientes apresentam deleção do exon 7 em um alelo e mutação de ponto no outro (heterozigose composta) <sup>1,14</sup> **(A)**. Muito raramente, pacientes podem apresentar mutação de ponto em homozigose. Um outro gene similar ao *SMN1*, conhecido como *SMN2*, localiza-se no centrômero do cromossomo 5. Devido a uma mudança de um único nucleotídeo no éxon 7, que cria uma região supressora do *splicing* no pré-RNA mensageiro, uma redução drástica na eficácia da inclusão do éxon 7 no RNA mensageiro produzido pelo *SMN2* ocorre na maioria das vezes, resultando na tradução de uma proteína menor, truncada, e que é rapidamente degradada <sup>1,15</sup> **(A)**. O *splicing* do pré-RNA mensageiro do *SMN2* é anormal em até 90% das vezes, fazendo com que o total de proteína SMN produzida a partir do gene *SMN2* não seja suficiente para evitar a degeneração progressiva dos neurônios motores inferiores na ausência do gene *SMN1*. O número de cópias do gene *SMN2* é variável e diversos estudos mostraram uma correlação inversa entre o número de cópias do *SMN2* e a gravidade do fenótipo da AME <sup>1,6</sup> **(A)**. A maior parte dos pacientes com AME tipo I apresenta 2 cópias do gene *SMN2*, ao passo que a maioria dos pacientes com fenótipo de AME tipo II carregam 3 cópias do gene *SMN2*, enquanto pacientes com AME tipo IV podem ter 3 ou 4 cópias do gene *SMN2*. No entanto, esta não é uma correlação estrita e o número de cópias do *SMN2* não é o único determinante do fenótipo dos pacientes com AME.

O teste genético é definitivo para o diagnóstico da AME. Devido ao espectro uniforme de mutação, a análise molecular realizada mais frequentemente é a detecção de deleção do éxon 7 do gene *SMN1* com suspeita clínica <sup>1,16</sup> **(A)**. Dentre as metodologias, as mais usadas são o MLPA (*multiplex ligation probe amplification*) e a PCR em tempo real. Se o paciente com suspeita de AME possuir uma cópia do gene *SMN1*, deve-se então investigar a presença

de mutação de ponto através de sequenciamento de todo o gene *SMN1*<sup>16-18</sup> **(D)** Mendonça RH. Paralelamente, métodos quantitativos podem determinar o número de cópias do *SMN2*, que pode ser útil na correlação com o fenótipo. Métodos quantitativos também estão indicados no estudo de portadores. No entanto, os resultados nem sempre são fáceis de serem interpretados, pois alguns portadores possuem na verdade duas cópias do gene *SMN1* no mesmo cromossomo (4% da população geral), ou então apresentam mutação pontual no *SMN1*<sup>16-18</sup> **(D)**. Além do mais, em 2% dos indivíduos a mutação é nova em um dos alelos, indicando que apenas um dos pais é portador.

### Recomendação

O estudo genético objetivando a análise de mutação do gene *SMN1* deve ser o primeiro passo na confirmação do diagnóstico da AME. Os métodos utilizados incluem o MLPA e a PCR em tempo real, aos quais são capazes de quantificar as cópias do gene *SMN1* e do *SMN2*. Casos clinicamente suspeitos, mas sem confirmação pelos métodos de MLPA e PCR em tempo real, devem ser submetidos a sequenciamento gênico.

### 3. Rastreamento genético. Quando indicar?

A AME é herdada por meio de herança autossômica recessiva. Assim, em cada gravidez de um casal que já teve uma criança com AME, o risco de gerar uma nova criança com a doença é de aproximadamente 25%, e de crianças portadoras de aproximadamente 50%<sup>3,19</sup> **(A)**. Este risco apresenta pequena variação na medida que em aproximadamente 2% dos indivíduos com AME a mutação é nova em um dos alelos, sendo que apenas um dos pais é portador<sup>19</sup> **(B)**. Neste caso não há risco de outras crianças nascerem afetadas. Os casais devem entender que o teste genético não pode prever a gravidade que a doença terá, pois não é infrequente diferença de gravidade entre irmãos<sup>3</sup> **(D)**.

Aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal e detecção da mutação no gene *SMN1* podem ser oferecidos àqueles com história familiar de AME<sup>20-23</sup> **(D)**. Teste genético precoce incluindo triagem neonatal favorecem a abordagens terapêuticas proativas com resposta mais satisfatória as novas terapias específicas para a doença<sup>23</sup> **(D)**.

### Recomendação

O rastreamento genético da AME pode ser oferecido aos casais de alto risco, não sendo indicado, no momento, para a população geral.



#### 4. Quais são os exames complementares que podem ser utilizados no diagnóstico da AME?

Em pacientes com suspeita de AME e que apresentem ausência de mutação no gene *SMN1*, o diagnóstico clínico pode ser apoiado por eletroneuromiografia, e eventualmente, através de biopsia muscular<sup>24-26</sup> **(A)**.

Por meio da eletroneuromiografia, pode-se distinguir se o acometimento é do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos, da junção mioneural ou da fibra muscular. Na AME, a eletroneuromiografia revela desnervação em atividade e aumento da amplitude e da duração do potencial de ação muscular composto, denotando cronicidade. Atividade espontânea da unidade motora é comumente observada na AME tipo I e ocasionalmente na de tipo II. São observados potenciais de fibrilação e ondas positivas no repouso em casos de desnervação, seja ela localizada no corno anterior ou no nervo periférico, bem como são ainda encontrados potenciais de unidade motora de duração e amplitude aumentadas, podendo ocorrer redução da velocidade de condução motora nas formas mais precoces da AME<sup>25</sup> **(A)**. Outros achados incluem padrão de interferência reduzido com recrutamento neurogênico à atividade voluntária e potenciais polifásicos.

A biopsia muscular possibilita a identificação, em pacientes com AME, de alterações neurogênicas. Dentre os achados mais característicos se destacam a presença de fibras musculares atrofiadas com aspecto angulado, presença de atrofia agrupada de fibras e de agrupamento de tipo de fibras (*type grouping*)<sup>24,26</sup> **(A)**. Na AME do tipo I é possível identificar fibras do tipo I hipertrofiadas distribuídas pelos fascículos<sup>26</sup> **(A)**. Os achados neurogênicos são na verdade inespecíficos, podendo ser encontrados em outras condições. Dessa forma, esse tipo de exame não pode ser confirmatório para o diagnóstico, mas sim uma ferramenta a mais para auxiliar no diagnóstico. A dosagem sérica da creatinoquinase (CK) pode estar, em alguns casos, de 3 a 5 vezes acima do limite superior da normalidade, o que pode levar a confusão diagnóstica com as distrofias musculares<sup>8</sup> **(B)**.

#### Recomendação

Exames como a eletroneuromiografia e a biopsia muscular podem apoiar o diagnóstico clínico da AME. No entanto, devem ser considerados apenas quando não foi possível identificar o defeito genético no gene *SMN1*.

## Referências

1. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Violette L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.
2. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5–6):423–8.
3. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E, Group ESWS. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(7):593-602.
4. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* 2004;12(12):1015–1023.
5. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):27-32.
6. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al: Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018; 28:208-215.
7. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska 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.
8. Iannaccone ST, Browne RH, Samaha FJ, Buncher CR. Prospective study of spinal muscular atrophy before age 6 years. DCN/SMA Group. *Pediatr Neurol* 1993;9:187-93.
9. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:497-502.
10. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Dec;82[6]:883-891.
11. Samaha FJ, Buncher CR, Russman BS, White ML, Iannaccone ST, Barker L, et al. Pulmonary function in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 1994;9:326-9.
12. von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2002;12:130-6.



13. Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. *Neurology* 1996;47:973-6.
14. Talbot K, Ponting CP, Theodosiou AM, Rodrigues NR, Surtees R, Mountford R, Davies KE. Missense mutation clustering in the survival motor neuron gene: a role for a conserved tyrosine and glycine rich region of the protein in RNA metabolism? *Hum Mol Genet.* 1997 Mar;6(3):497-500.
15. Friesen WJ, Massenet S, Paushkin S, Wyce A, Dreyfuss G. SMN, the product of the spinal muscular atrophy gene, binds preferentially to dimethyl arginine containing protein targets. *Mol Cell* 2001;7:1111-7.
16. Prior TW, Russman BS. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews.* 2011.
17. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60: 1411-22.
18. Mendonça RH, Matsui C Jr, Polido GJ, Silva AMS, Kulikowski L, Torchio Dias A, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet.* 2020 Sep 1;6(5):e505.
19. Wirth B, Rudnik-Schoneborn S, Hahnen E, Rohrig D, Zerres K. Prenatal prediction in families with autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy (5q11.2q13.3): molecular genetics and clinical experience in 109 cases. *Prenat Diagn* 1995;15:407-17.
20. Prior TW; Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2008;10:840-2.
21. ACOG Committee on Genetics. ACOG committee opinion No. 432: spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol* 2009;113:1194-6.
22. Carré A, Empey C. Review of Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Prenatal and Pediatric Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2016 Feb;25(1):32-43.
23. Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors. *Eur J Hum Genet.* 2019 Dec;27(12):1774-1782.
24. Buchthal F, Olsen PZ. Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 1970;93:15-30.
25. Hausmanowa-Petrusewicz I, Karwanska A. Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 1986;9:37-46.
26. Mastaglia FL, Walton JN. Histological and histochemical changes in skeletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg-Welander syndrome). *J Neurol Sci* 1971;12:15-44.