

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Alice Vilas Boas Marinho

Ana Beatriz Carvalho Fraga

Débora Contin Ferreira Oliveira

Elisa Rocha Oliveira Figueiredo

**O Painel de Doenças Tratáveis como método
simplificador do processo diagnóstico da Atrofia
Muscular Espinhal do tipo 1: relato de caso e revisão
de literatura.**

IPATINGA-MG

2024

Alice Vilas Boas Marinho
Ana Beatriz Carvalho Fraga
Débora Contin Ferreira Oliveira
Elisa Rocha Oliveira Figueiredo

**O Painel de Doenças Tratáveis como método
simplificador do processo diagnóstico da Atrofia
Muscular Espinhal do tipo 1: relato de caso e
revisão de literatura.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya
Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito
parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^(a) orientador(a): Profa Fabiana Melato Caetano e
Sousa Clemencio

IPATINGA-MG

2024

O PAINEL DE DOENÇAS TRATÁVEIS COMO MÉTODO SIMPLIFICADOR DO PROCESSO DIAGNÓSTICO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL DO TIPO 1: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.

Alice Vilas Boas Marinho¹; Ana Beatriz Carvalho Fraga¹, Débora Contin Ferreira Oliveira¹; Elisa Rocha Oliveira Figueiredo¹; **Fabiana Melato Clemêncio e Sousa Caetano²**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: A Atrofia Muscular Espinhal é uma doença neuromuscular degenerativa e progressiva, com herança genética autossômica recessiva. As manifestações clínicas são consequências dos níveis reduzidos da proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN), que culminam na degeneração neuromuscular. Dessa maneira, a afecção se manifesta clinicamente através de fraqueza muscular, sobretudo em tronco e regiões proximais dos membros, redução ou perda completa dos reflexos tendíneos, fasciculações linguais, deglutição dificultada e insuficiência respiratória, podendo levar a complicações relacionadas. Deste modo, o diagnóstico precoce é fundamental para o aumento da sobrevida, manejo precoce e especializado do quadro clínico e para a melhoria da qualidade de vida dos acometidos. Para esse fim, o Painel de Doenças Tratáveis, um teste genético, se mostra como um método diagnóstico revolucionário, pois se trata de um método mais específico e minimamente invasivo quando comparado a estratégias diagnósticas convencionais, como a eletroneuromiografia e a biópsia neuromuscular. **Objetivo:** Discutir, por intermédio de um relato de caso e revisão da literatura, como o Painel de Doenças Tratáveis é útil no diagnóstico do tipo 1 dessa doença de forma objetiva e precoce. **Método:** Buscou-se artigos de revisão sobre relatos de caso, diretrizes, sites oficiais e artigos originais nas bases de dados PubMed, DynaMed e ScienceDirect do período 2017-2024. O paciente foi convidado pelo médico que acompanhou o caso e a genitora aprovou e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, responsabilizando-se pelo fornecimento de informações sobre a gestação, o desenvolvimento e o método diagnóstico utilizado no caso, visto que se trata de um paciente menor. **Relato do caso:** Criança do sexo masculino, nascido por via de parto cesárea, com dois anos de idade até a finalização deste estudo. Foram realizados testes de triagem neonatal e todos obtiveram resultados dentro dos padrões de normalidade. No primeiro mês de vida, a mãe relatou a observação de hipotonia de membros e fasciculações linguais frequentes. No quarto mês, os sintomas se intensificaram e foi diagnosticada uma displasia de quadril. Aos seis meses de idade, os sintomas supracitados se intensificaram ainda mais e se obteve o diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal tipo 1 através do Painel de Doenças Tratáveis. Em nenhum momento foi notado declínio de função cognitiva na criança. Ainda aos seis meses, o paciente foi tratado com quatro doses do medicamento SPINRAZA® e uma dose do medicamento ZOLGENSMA®. **Conclusão:** O teste genético configura-se como padrão ouro para

diagnosticar o tipo 1 da AME, pois trata-se de um método sensível e específico em qualquer momento da vida do paciente. Isso permite um diagnóstico precoce, que é útil para aumentar a sobrevida e a qualidade de vida da criança. O Painel de Doenças Tratáveis se trata de um teste genético, muito útil e acessível, representando uma opção importante de diagnóstico da afecção em questão.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal. Diagnóstico. Doenças neuromusculares.

Introdução

A Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1 (AME), também denominada de Síndrome de Werdnig-Hoffman, é uma doença que leva à degeneração neuromuscular causada pela degradação paulatina nos neurônios motores localizados no corno anterior da medula e nos núcleos de nervos cranianos, sendo caracterizada como progressiva e debilitante. O padrão de herança genética dessa condição é autossômico recessivo e a causa da degeneração neuronal motora advém dos baixos níveis da proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN). Existem duas espécies de genes que atuam na produção da SMN: os tipos 1 e 2. O tipo 1 (SMN1) relaciona-se à produção em maior quantidade da proteína em questão quando comparada ao tipo 2 e está amplamente presente em indivíduos saudáveis. A deficiência de SMN da AME tipo 1 advém das mutações no gene SMN1, localizado no cromossomo 5q13, responsável pela transcrição em RNA mensageiro, para subsequente tradução em SMN. Já o gene SMN2, está envolvido na produção de uma quantidade significativamente menor da proteína e, por isso, não possui uma capacidade substitutiva suficiente quando há deficiência de SMN1 (Zanoteli *et al.*, 2021).

Segundo Rae-Grant (2023), a predisposição genética familiar para AME é um elemento significativo que aumenta consideravelmente o risco de sua manifestação e evolução. Acerca dos sinais clínicos característicos da AME tipo I, inclui-se, principalmente: fraqueza simétrica e progressiva, mais pronunciada em tronco, regiões proximais de membros inferiores e superiores, incapacidade de sustentação cefálica, diminuição ou ausência de reflexos tendíneos profundos, tremor fino de extremidades, perda de movimentos antigravitários, tórax em formato de sino associado a desconforto e/ou insuficiência respiratória, fasciculações na língua e deglutição ineficiente. Tais manifestações elevam, principalmente, o risco e a frequência de desenvolvimento de doenças do trato respiratório, a subnutrição e desordens relacionadas. Essas manifestações se tornam mais evidentes no portador de AME a partir dos dois anos de vida, quando a deterioração da função neuromuscular se torna mais evidente e nociva, devido ao seu caráter progressivo e debilitante. O acometimento da função cognitiva não faz parte do quadro clínico da doença.

Conforme Silva *et al.* (2021), o diagnóstico precoce do quadro de AME Tipo 1 aumenta as chances de sobrevivência de seus portadores e pode proporcioná-los uma melhor qualidade de vida, pois permite um manejo mais precoce e específico para a condição clínica. O Painel de Doenças Tratáveis é um método de avaliação genética revolucionário, com papel de suma relevância na detecção precoce e precisa de diversas doenças raras com tratamento disponível, incluindo AME tipo 1. O diagnóstico também pode ser realizado por intermédio de técnicas como a eletroneuromiografia e a biópsia neuromuscular, todavia, estes exames apresentam grandes desvantagens em relação ao estudo genético, pois são invasivos e possuem baixas especificidade e sensibilidade, além de estarem suscetíveis à subjetividade de interpretação do examinador. No Painel de Doenças Tratáveis, é realizado o sequenciamento genético completo por meio da avaliação da Variação de Número de Cópias (CNV) e Sequenciamento de Nova Geração (NGS) de genes relacionados a doenças raras de manifestação precoce e com tratamento disponível. No caso da AME tipo 1, somam-se à investigação genética as técnicas Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real que complementam o estudo através da análise qualitativa e quantitativa das cópias dos genes SMN1 e SMN2. Juntas, as técnicas são capazes de confirmar as variações genéticas presentes na condição e classificar o tipo da doença (entre 0 e 4) por meio da quantificação de cópias de gene SMN-2 presentes.

O presente estudo teve como principal objetivo discutir a maneira como o Painel de Doenças Tratáveis, é capaz de diagnosticar a AME tipo 1 de forma mais objetiva, precoce e menos invasiva, sobretudo quando comparado aos métodos de diagnóstico não-genéticos.

Método

Trata-se de uma pesquisa com delineamento observacional de uma condição rara do tipo relato de caso e revisão narrativa de literatura. O paciente retratado é do gênero masculino, com dois anos de idade até o momento da finalização deste trabalho, portador de Atrofia Muscular Espinhal do tipo 1. O convite à participação do estudo foi feito pelo médico pediatra responsável pelo acompanhamento e diagnóstico do caso à

mãe do paciente. A mesma, consentiu com a realização desse e autorizou-o por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A proposta da pesquisa foi abordada e explicada para a genitora do paciente relatado de forma oral durante uma entrevista presencial com a mesma; a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Responsável (TCLE – Apêndice A) se deu após a apresentação da proposta do projeto para a mãe e devidamente assinado por essa ainda no momento da consulta em questão, assim como a coleta de dados, em que se buscou informações sobre a gestação, a criança e o exame do Painel de Doenças Tratáveis (Apêndice B e C).

Para este relato de caso com revisão de literatura, foram feitas buscas de material bibliográficos em que foram utilizados os seguintes descritores: survival motor neuron protein AND Gene SMN-1 AND Gene SMN-2 AND AME 1 – atrofia muscular espinhal tipo 1 OR AME – atrofia muscular espinhal OR Spinal muscular atrophy AND Diagnosis AND Neuromuscular diseases - spinal muscular atrophy AND case report. Na busca e seleção de artigos, foram utilizados artigos do PubMed, DynaMed e ScienceDirect do período 2017-2024, levando em questão a necessidade de atualizações mais recentes sobre os critérios diagnósticos acerca da Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1, e pesquisados artigos de revisão sobre relatos de caso, diretrizes, sites oficiais e artigos originais, com os critérios de seleção: ser relato de caso, trabalhos compreendidos nos últimos 7 anos, idioma português, inglês e espanhol, trabalhos em texto completo disponíveis, revisão sistemática, ensaio clínico e caso clínico. As pesquisas demonstraram limitação quantitativa de materiais de estudo disponíveis, bem como escassez de publicações sobre a condição em questão nas últimas décadas.

Relato do caso

Criança do sexo masculino, atualmente com dois anos de idade, nascido por via de parto cesárea às 41^a semanas, pesando 3,612kg e medindo 50cm, filho unigênito de seus progenitores, os quais não possuem parentesco consanguíneo. Apresentou índices de APGAR 8 e 9 no primeiro e no quinto minutos de vida, respectivamente. O Teste de Triagem Neonatal (teste do Pezinho), Triagem Auditiva Neonatal (Teste da

Orelhinha), Teste do Reflexo Vermelho (Teste do Olhinho) e o Teste da Oximetria de Pulso (Teste do Coraçõzinho) foram realizados e apresentaram resultados dentro dos padrões de normalidade. O paciente recebeu amamentação materna exclusiva, sob livre demanda, até os 5 meses de idade e, a partir de então, sob orientação pediátrica, foi associada à dieta da criança uma suplementação alimentar com a finalidade de suprir as carências nutricionais geradas pela dificuldade de alimentação. O aleitamento materno foi suspenso aos 7 meses de vida. Também, foi vacinado de acordo com o que é preconizado pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), recebendo todas as vacinas previstas por este até a idade em que este trabalho foi realizado.

Acerca do período gestacional, não foi relatada nenhuma anormalidade na saúde do binômio mãe-bebê. Os movimentos fetais estavam normalmente presentes.

No primeiro mês de vida, a mãe observou na criança a presença de hipotonia de membros inferiores e superiores e presença de uma hérnia umbilical que se tornava mais proeminente com os choros. A partir dos quatro meses de idade a perda de tônus muscular se tornou significativamente mais intensa, fator que levou a mãe da criança a procurar assistência de um médico ortopedista que identificou um quadro de displasia de quadril por meio da realização de um exame de radiografia de abdome, condição comumente presente em portadores de AME. A mãe então foi orientada pelo profissional a iniciar um acompanhamento pediátrico especializado para melhor investigação e assistência ao quadro do paciente, sob a suspeita de alguma afecção adicional à displasia diagnosticada no momento.

O paciente foi apresentado à pediatra responsável pelo diagnóstico aos 5 meses de idade e, na primeira avaliação, foram observados sinais que incluíam hipotonia axial difusa, ausência de reflexos profundos, incapacidade de sustentação cervical, além de esforço respiratório com padrão irregular e superficial, sem sintomas gripais associados. Um achado significativo nessa consulta foi a contínua de fasciculação da língua, sinal importante para o levantamento da hipótese diagnóstica de AME.

Notavelmente, o desenvolvimento cognitivo do paciente estava integralmente conservado, demonstrando interação visual e expressão de sorriso social adequados e esperados para a idade. O atraso motor compunha a única manifestação, sugerindo uma patologia neuromuscular. Subsequentemente, a pediatra responsável buscou

pareceres adicionais de profissionais das áreas de neuropediatria e fisioterapeuta pediátrica e, numa discussão multidisciplinar, houve uma unanimidade de hipótese diagnóstica de AME. Suspeitando-se de desordem neuromuscular no paciente em questão, iniciou-se, a partir de então, uma atenção integrada e interdepartamental entre os profissionais mencionados.

Aos seis meses de idade, a criança apresentou um quadro de bronquiolite associado a desconforto e esforço respiratório intensos, levando à necessidade de internação do paciente e monitorização com suporte ventilatório. A hospitalização durou, inicialmente, cerca de sete dias e, durante o período, houve a necessidade de admissão e permanência da criança em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por sessenta dias, graças a uma rápida progressão do quadro de hipotonia de membros criança. Nesse período, foi realizada uma investigação genética que diagnosticou a AME tipo 1, por meio do Painel de Doenças Tratáveis.

Figura 1. Radiografia de abdome revelando displasia de quadril



Fonte: arquivo pessoal, 2024.

O diagnóstico AME tipo 1 foi estabelecido aos seis meses de idade por meio de uma análise molecular do DNA. A amostra foi colhida por intermédio de swab bucal e analisada através da técnica de NGS. A avaliação revelou a presença de uma deleção homozigótica nos éxons 7 e 8 do gene SMN1, uma das mutações mais prevalentes associadas à AME tipo 1. Todavia, esse método diagnóstico não é considerado o padrão

de referência diagnóstica para a AME tipo 1 associada ao gene SMN1, porque não consegue identificar com precisão o número de cópias tanto do gene SMN1 quanto do gene SMN2, que compartilha uma região codificante quase idêntica. Ademais, a identificação da quantidade de cópias desse segundo gene é essencial para determinar a gravidade da afecção em questão. Por esses motivos, foi realizado um estudo genético complementar pelas técnicas MLPA e PCR, dirigidas aos genes SMN1 e SMN2, especificamente, que envolve processos de amplificação seletiva de sequências de DNA e permite sua análise e quantificação. Por meio dessas avaliações foi possível confirmar a existência da deleção de duas cópias do gene SMN1 e identificar também a presença de duas cópias do gene SMN2, que confirmaram a hipótese diagnóstica de AME e classificaram-na como tipo 1.

O paciente foi então tratado com quatro doses do medicamento SPINRAZA® (nusinersena) aos 6 meses, por via intratecal. Essa medicação é usada no tratamento da AME tipo 1 que atua modificando o processamento do RNA e promovendo a inclusão do éxon 7 no gene SMN2, aumentando a produção da proteína SMN funcional produzida por esse gene e, por consequência, apresenta melhoria da função motora. Aos 11 meses foi realizado o tratamento com o medicamento ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque), administrado uma única vez por via endovenosa. Esse medicamento se trata de uma terapia gênica que se utiliza de um vetor viral AAV para fornecer uma cópia funcional do gene SMN1 ausente ou defeituoso para as células do sistema nervoso central. Essa reposição leva ao aumento da produção de proteína SMN funcional e melhora a deficiência motora apresentada pela doença.

As terapias utilizadas atuaram na interrupção da progressão da atrofia neuromuscular, mas não reverteram as limitações motoras já estabelecidas.

Até o momento da finalização do estudo - aos dois anos de vida - , a criança não deambulava, não engatinhava e sentava-se apenas com auxílio de terceiros. Prejuízos nas musculaturas relacionadas à deglutição e à respiração estão nitidamente presentes no paciente, que necessita de CPAP intermitente e permanece com a indicação de suplementação alimentar, com a finalidade de compensar os efeitos da respiração e a deglutição incompetentes. Além disso, realizava sessões de fisioterapia para estimular o desenvolvimento motor, na frequência de 5 vezes por semana.

Revisão da literatura

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL CONCEITO E FISIOPATOLOGIA

De acordo com Schorling *et al.*, (2020), a AME compreende uma afecção genética rara, autossômica e recessiva que afeta os neurônios motores na medula espinhal resultando em fraqueza e atrofia muscular progressivas. Cinco subtipos de AME são conhecidos (tipos 0, 1, 2, 3 e 4), com diferenças específicas em relação à gravidade, idade de início e progressão do quadro clínico, todavia, há uma característica fisiopatológica comum a todos esses subtipos: a produção insuficiente da proteína SMN. Essa proteína é essencial para a sobrevivência e o funcionamento adequados dos neurônios motores porque atua na montagem e estabilidade dos Complexos Ribonucleoproteicos (RNPs), no processamento do RNA, no transporte axonal, na manutenção das sinapses neuromusculares e na proteção dessas células. Essas funções são cruciais para favorecer a transmissão eficiente dos impulsos elétricos neuronais para os músculos, conseqüentemente, permitir a coordenação e precisão dos movimentos. Num indivíduo saudável, os genes SMN1 e SMN2 estão relacionados à produção da proteína adscrita, sendo o primeiro, o responsável pelo maior percentual dessa produção. Na AME tipo 1, há uma mutação no gene SMN1 e, por conseqüência, os indivíduos portadores dessa condição apresentam deficiência grave na disponibilidade de SMN. Ainda sobre o tipo 1 da doença, a carência de níveis adequados da proteína SMN compromete a montagem e estabilidade dos RNPs. Isso resulta em disfunções no processamento do RNA e afeta a estabilidade e a funcionalidade dos RNPs. Como resultado, o transporte axonal dos RNPs ao longo dos axônios dos neurônios motores é lesado e a entrega adequada de proteínas e RNA a locais específicos dentro dessa célula é prejudicada.

A falta de SMN também impacta na qualidade das sinapses neuromusculares e culmina na ineficiência da transmissão de impulsos nervosos dos neurônios motores aos músculos. A incompetência das transmissões nervosas neuromusculares é causa direta da fraqueza e atrofia muscular observadas na AME tipo 1, bem como a carência da proteção celular fornecida pela proteína SMN, que torna os neurônios motores mais susceptíveis ao estresse celular e apoptose. Isso contribui para a degeneração

progressiva das fibras nervosas motoras, exacerbando os sintomas e agravando o quadro clínico da doença ao longo do tempo (Babic *et al.*, 2023).

EPIDEMIOLOGIA DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

Em primeiro lugar, é importante ressaltar que os primeiros casos de Atrofia Muscular Espinhal foram relatados no ano de 1891 pelo neurologista da Áustria Guido Werdnig e, 99 anos depois, em 1990 comprovou-se a heterogeneidade genética e as variações dessa doença. Dessa maneira, ela ainda continua perpetuando-se na população de todo o mundo, sendo considerada a principal causa genética de morte pediátrica global, o que leva a um grande impacto na economia, na família e na sociedade como um todo (Zanoteli, 2024; Butchbach, 2021). Pode-se perceber que essa é uma doença pouco prevalente, uma vez que sua prevalência é de 1 a 2 pacientes acometidos em 100.000 indivíduos, além da incidência ser de 1 acometido a cada 6.000 a 10.000 nascidos vivos em todo o mundo (Cavdarli, 2020) e a frequência é de 1/40 a 1/70 na população em geral (Nishio, 2023).

No Brasil, de 60% dos nascidos com Atrofia Muscular Espinhal têm o tipo 1 da doença, sendo a mais comum delas (Richard, 2024). E, de acordo com, Abrechtsen (2020) aproximadamente 8 crianças com AME nascem da Dinamarca anualmente. Além do mais, essa enfermidade atinge os sexos feminino e masculino de forma igual (INAME, 2020).

QUADRO CLÍNICO DO PACIENTE ACOMETIDO

De acordo com Babic *et al.* (2023), na Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1, os pacientes apresentam uma sintomatologia severa, de apresentação precoce e de caráter progressivo que envolve fraqueza muscular generalizada, hipotonia, fasciculação dos músculos da língua, arreflexia tendinosa profunda e diminuição acentuada da capacidade motora, com comprometimento principalmente dos músculos proximais. Os sintomas da ineficiência muscular são evidentes desde o nascimento ou a partir dos primeiros meses de vida, tornando o bebê incapaz de sustentar a cabeça e realizar movimentos simples. A hipotonia resulta em uma sensação de flacidez muscular

e instabilidade postural. Os sintomas são progressivos, tornando-se mais exacerbados e danosos à qualidade de vida dos pacientes ao longo do tempo.

Além disso, devido ao comprometimento dos músculos respiratórios, os pacientes com AME tipo 1 frequentemente enfrentam dificuldades respiratórias significativas, incluindo respiração rápida, superficial e com esforço. Essas dificuldades podem aumentar o risco de infecções recorrentes do trato respiratório, contribuindo para o agravamento do quadro clínico. O acometimento de músculos envolvidos nos processos de sucção e deglutição dificultam o processo de alimentação e, conseqüentemente, a nutrição adequada. A capacidade de alcançar marcos típicos do desenvolvimento motor, como rolar, sentar e engatinhar, é severamente comprometida devido à ineficiência muscular generalizada. (Babic *et al.*, 2023).

Conforme a progressão da doença, devido ao comprometimento significativo da mobilidade e sustentação muscular, alguns pacientes desenvolvem anormalidades na curvatura da coluna vertebral, como a escoliose. As progressões rápidas e graves da fraqueza muscular, juntamente com as complicações respiratórias e de alimentação, contribuem para uma expectativa de vida significativamente reduzida para os pacientes portadores da AME tipo 1, geralmente limitada aos primeiros anos de vida. (Schorling *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO DA AME PELO PAINEL DE DOENÇAS TRATÁVEIS

Segundo Silva *et al.* (2021), a detecção precoce da AME Tipo 1 pode aumentar as perspectivas de sobrevivência dos indivíduos afetados, melhorando potencialmente a qualidade de vida tanto para eles quanto para seus cuidadores. Isso é viabilizado por um manejo mais preciso dos sintomas, reduzindo as chances de complicações e, por conseguinte, a mortalidade. Um avanço significativo nesse processo é o Painel de Doenças Tratáveis, uma abordagem genética inovadora que desempenha um papel fundamental na identificação precoce de várias doenças raras, incluindo a AME tipo 1, para as quais existem tratamentos disponíveis.

Anteriormente ao surgimento e disponibilidade da avaliação genética como método diagnóstico, a identificação dessas condições envolvia procedimentos mais invasivos e genéricos, como eletroneuromiografia e biópsia muscular. No entanto, com

o surgimento de técnicas diagnósticas como o Painel de Doenças Tratáveis, tornou-se possível realizar um sequenciamento completo e análise da quantidade de cópias de genes específicos associados a essas condições. Este método visa identificar variantes entre os genes estudados, permitindo correlacionar essas alterações a patologias específicas. No caso da AME tipo 1, a análise qualitativa e quantitativa do número de cópias dos genes SMN1 e SMN2 é realizada usando técnicas como MLPA e PCR em tempo real (Zanoteli *et al.*, 2021).

ELETRONEUROMIOGRAFIA E BIÓPSIA MUSCULAR NO DIAGNÓSTICO

De acordo com Richard *et al.* (2023), o procedimento de Eletroneuromiografia (ENMG) geralmente envolve duas partes principais: a Eletromiografia (EMG) e os Estudos de Condução Nervosa (ECN). Durante a EMG, eletrodos de agulha fina são inseridos em músculos específicos para registrar a atividade elétrica dos mesmos durante o repouso e a contração voluntária. O médico avalia os padrões de atividade elétrica dos músculos para identificar anormalidades, como fasciculações, potenciais de unidade motora aumentados ou diminuídos e sinais de denervação. Nos estudos de ECN, eletrodos de superfície são colocados na pele em várias áreas do corpo para estimular os nervos com impulsos elétricos e registrar a velocidade e a amplitude da resposta nervosa. Esses estudos avaliam a integridade e a função dos nervos periféricos, identificando anormalidades como atraso na condução nervosa, bloqueio nervoso ou redução na amplitude dos potenciais de ação. Com base nos resultados de ambas análises, o médico é capaz de avaliar a função dos nervos e músculos, identificar anormalidades e fazer um diagnóstico ou diferencial de condições neurológicas, como a AME tipo 1.

Em contrapartida, na biópsia muscular, geralmente a amostra é colhida de um músculo periférico, como por exemplo o músculo deltóide. Durante essa análise, são observados a presença de: atrofia e degeneração muscular, diminuição da quantidade de neurônios motores, presença de fibroses nas fibras musculares e expressão reduzida da proteína SMN (Babic *et al.*, 2023).

Discussão

Como descrito anteriormente, a Atrofia Muscular Espinhal é uma condição neuromuscular degenerativa que apresenta uma condição clínica que, com o progredir da doença, pode repercutir severamente no funcionamento efetivo do controle de musculaturas essenciais para a plena vivência do indivíduo (Silva *et al.*, 2021).

Devido a isso, o diagnóstico dessa patologia urge pela necessidade de ser realizado de forma o mais precoce possível, apesar de não haver um consenso de idade para tal, preferencialmente espera-se que a confirmação diagnóstica ocorra nos primeiros meses de idade. Por esse motivo, no Brasil, a inclusão da AME nos testes de triagem neonatal teve início em 2021. No Sistema Único de Saúde (SUS), o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), conhecido popularmente como Teste do Pezinho, foi ampliado em setembro de 2021 para incluir a detecção precoce da AME. Essa medida visa identificar precocemente os casos de AME e permitir o início rápido do tratamento, melhorando assim o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. Os principais exames utilizados para diagnosticar a AME tipo 1 envolve a eletroneuromiografia, a biópsia neuromuscular e os testes genéticos, sendo o último o mais eficaz (INAME, 2022).

A ENMG não é comumente usada como um teste diagnóstico primário para a AME tipo 1, mas pode ser utilizada como parte da avaliação neuromuscular em casos de suspeita de AME ou para descartar outras condições. Esse teste avalia a função dos nervos periféricos e dos músculos. Embora não forneça um diagnóstico definitivo de AME tipo 1, pode fornecer informações importantes sobre a integridade dos nervos e dos músculos (Zanoteli *et al.*, 2021).

Quando é realizada a biópsia muscular de um paciente com AME tipo 1, várias alterações observadas são indicativas da doença. Embora a biópsia possa revelar padrões específicos de degeneração muscular e atrofia característicos da AME Tipo 1, ela não é geralmente usada como método de diagnóstico primário para essa condição. Isso porque é um procedimento invasivo, que envolve riscos potenciais para o paciente, como dor, sangramento e infecção, e pode não ser tão sensível ou específico quanto outras técnicas de diagnóstico disponíveis, como o teste genético. Todavia, essas alterações não são específicas apenas para a AME tipo 1 e podem ocorrer em outras

condições neuromusculares. Ademais, um contratempo importante relacionado ao diagnóstico da AME por biópsia neuromuscular dizem respeito à baixa especificidade do exame e à capacidade de identificação das alterações estruturais apenas em estágios avançados. As deformidades neuromusculares estão visíveis em estágios mais tardios de desenvolvimento da doença, transformando-o em um método de identificação pouco útil em estágios iniciais da doença, como confirma (Babic *et al.*, 2023).

O teste genético, que inclui o Painel de Doenças Tratáveis, é considerado o padrão-ouro para a detecção desta condição genética. Trata-se de um conjunto de avaliações genéticas que identifica alterações em genes específicos de doenças raras com tratamento disponível. Para identificar a AME tipo 1, o teste baseia-se na análise dos genes SMN1 e SMN2, permitindo identificar qualquer deleção ou mutação no gene SMN1, bem como quantificação de cópias do gene SMN2. Se uma deleção ou mutação significativa for detectada, isso pode indicar a presença de AME tipo 1. Além de ser um método menos invasivo e mais específico, ele ainda permite que o diagnóstico seja realizado em qualquer fase da doença, contribuindo na detecção precoce do quadro (Zanoteli *et al.*, 2021).

O paciente em questão teve seu diagnóstico estabelecido aos 6 meses de idade por meio da realização do Painel de Doenças Tratáveis, o qual se baseia na análise de DNA extraído de amostra celular obtida por meio de swab bucal. Inicialmente, o material genético foi submetido à técnica de NGS. Este procedimento indicou a presença de deleção em homozigose dos éxons 7 e 8 do gene SMN1, confirmando a AME. No entanto, como complemento a essa análise, foi empregada a técnica MLPA, reconhecida como método de referência para determinação precisa do número de cópias do gene SMN2, possibilitando uma avaliação mais acurada da severidade dos sintomas. Esta avaliação adicional confirmou a presença de deleção em duas cópias do gene SMN1 e identificou a presença de duas cópias do gene SMN2, que corresponde ao tipo 1 da doença identificada.

Em relação à sintomatologia, o paciente apresentou os sinais iniciais típicos do quadro de Atrofia Muscular Espinhal, que são eles: hipotonia de caráter axial e difuso, miofasciculações da língua, ausência de reflexos profundos, perda de sustentação do pescoço de forma independente ou mesmo com assistência, além de esforço

respiratório com padrão irregular e superficial. O que vai de encontro aos sintomas descritos por (Rae-Grant, 2023).

A importância de uma equipe multidisciplinar no cuidado diário dos pacientes com AME é inestimável, uma vez que esta abordagem abrangente proporciona um apoio que cobre todas as necessidades do paciente. Essa é uma doença complexa que afeta múltiplos sistemas do corpo e requer uma coordenação cuidadosa entre vários profissionais de saúde, incluindo neurologistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, fonoaudiólogos e psicólogos. Cada especialista possui uma perspectiva única e competências específicas que, quando combinadas, criam um plano de cuidados personalizado e eficaz. Esta colaboração não só melhora a qualidade de vida dos pacientes, abordando os sintomas e complicações, mas também proporciona às famílias apoio emocional e educacional para ajudá-las a lidar com os desafios associados à doença. Portanto, uma equipe multidisciplinar é essencial para garantir um tratamento contínuo e de qualidade e promover a saúde geral do paciente.

Conclusão

Este estudo abordou a Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1 (AME), uma doença genética rara que afeta os neurônios motores na medula espinhal, resultando em fraqueza muscular progressiva e atrofia. Destacou-se a importância do diagnóstico precoce, fundamental para melhorar as perspectivas de sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes. Demonstrou-se como o Painel de Doenças Tratáveis pode diagnosticar a AME tipo 1 de forma mais objetiva, menos invasiva e precoce, por meio da análise molecular do DNA utilizando técnicas como Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Identificaram-se mutações nos genes SMN1 e SMN2, confirmando o diagnóstico da doença. Discutiu-se os sintomas típicos da AME tipo 1 e a importância do tratamento precoce com medicamentos como SPINRAZA® e ZOLGENSMA® para interromper a progressão da atrofia muscular. Concluiu-se que o teste genético é o padrão-ouro para o diagnóstico da AME tipo 1, permitindo uma identificação precisa em qualquer fase da doença, e ressaltou-se a relevância do diagnóstico precoce e da abordagem genética na gestão dessa condição devastadora, fornecendo *insights* valiosos para profissionais de saúde e cuidadores.

Agradecimentos

Expressamos aqui nossa sincera gratidão a todos que contribuíram para a realização deste trabalho. Agradecemos à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga por proporcionar o ambiente acadêmico e os recursos necessários ao desenvolvimento deste estudo. Em especial, rendemos nossos agradecimentos à professora Analina Furtado Valadão, cujo apoio e contribuições foram inestimáveis.

Manifestamos nosso profundo reconhecimento à professora Fabiana Melato Caetano e Sousa Clemencio, nossa orientadora, cuja instrução, conhecimento e dedicação foram imprescindíveis para o êxito deste trabalho.

Aos colegas participantes, agradecemos pelo comprometimento, colaboração e espírito de equipe que foram fundamentais para o sucesso deste estudo. Reconhecemos que o esforço e a dedicação demonstrados ao longo de todo o processo foi essencial para alcançar os resultados obtidos.

Abstract

Introduction: Spinal Muscular Atrophy is a degenerative and progressive neuromuscular disease with autosomal recessive genetic inheritance. Clinical manifestations result from reduced levels of the Survival Motor Neuron (SMN) protein, leading to neuromuscular degeneration. Clinically, the condition presents as muscle weakness, particularly in the trunk and proximal limb regions, reduced or complete loss of tendon reflexes, tongue fasciculations, difficulty swallowing, and respiratory insufficiency, which can lead to related complications. Thus, early diagnosis is crucial for increased survival, early and specialized clinical management, and improved quality of life for those affected. For this purpose, the Teste da Painel de Doenças Tratáveis®, a genetic test, proves to be a revolutionary diagnostic method, as it is more specific and minimally invasive compared to conventional diagnostic strategies like electromyography and neuromuscular biopsy. **Objective:** To discuss, through a case report and literature review, how the Treatable Diseases Panel is useful in the objective and early diagnosis of type 1 Spinal Muscular Atrophy. **Method:** A review of articles on case reports, guidelines, official websites, and original articles was conducted in the PubMed, DynaMed, and ScienceDirect databases for the period 2017-2024. The patient was invited by the attending physician, and the mother approved and signed the Informed Consent Form, providing information about the pregnancy, development, and diagnostic method used in the case, as the patient is a minor. **Case report:** A male child, born via cesarean section, aged two years at the end of this study. Neonatal screening tests were performed, and all results were within normal standards. In the first month of life, the mother reported observing limb hypotonia and frequent tongue fasciculations. At four months, symptoms intensified, and hip dysplasia was diagnosed. At six months, the aforementioned symptoms worsened, and type 1 Spinal Muscular Atrophy was diagnosed through the Treatable Diseases Panel. At no point was a decline in cognitive function observed in the child. At six months, the patient was treated with four doses of the medication SPINRAZA® and one dose of the medication ZOLGENSMA®. **Conclusion:** Genetic testing is considered the gold standard for diagnosing type 1 SMA, as it is a sensitive and specific method at any stage of the patient's life. This allows for early diagnosis, which is useful for increasing the child's survival and quality of life. The Treatable Diseases Panel is a very useful and accessible genetic test, representing an important diagnostic option for the condition in question.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy. Diagnosis. Neuromuscular Diseases

Referências

CAVDARLI, B.; OZTURK, F. N.; ERGUN, S. G.; ERGUN, M. A.; DOGAN, O.; PERCIN, E. F. Intelligent Ratio: A New Method for Carrier and Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 24, n.9, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721240/>. Acesso em: 2 março de 2024.

BUTCHBACH, M. E. R. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7896, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8348669/pdf/ijms-22-07896.pdf>. Acesso em: 2 março 2024.

NISHIO, H.; NIBA, E. T. E.; SAITO, OKAMOTO, K.; TAKESHIMA, Y.; AWANO, H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 15, p. 11939, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10418635/#>. Acesso em: 3 março 2024.

ZANOTELI, E.; ARAUJO, A. P. Q. C.; BEKER, M. M.; FORTES, C. P. D. D.; JÚNIOR, M. C. F.; MACHADO-COSTA, M. C., *et al.* Consenso da Academia Brasileira de Neurologia para diagnóstico, aconselhamento genético e uso de terapias modificadoras da doença na atrofia muscular espinhal 5q. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 82, n. 1, p. 1-18, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10843933/>. Acesso em: 6 abr. 2024.

ZANOTELI, E.; DARRAS, B.; MASSON, R.; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, M.; ROSE, K.; XIONG, H., *et al.* Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 5, p. 427-435, 2021. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/003122693>. Acesso em: 3 março 2024.

RICHARD, M.; BARROIS, R.; DESGUERRE, I.; DELADRIÈRE, E.; LELOUP-GERMA, V.; BERNERIAS, C., *et al.* Correlations between clinical motor scores and CMAP in patients with type 2 spinal muscular amyotrophy treated with nusinersen. **Archives de Pédiatrie**, v. 31, n. 1, p. 26-31, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X23001720?via%3Dihub>. Acesso em: 6 abr. 2024.

BABIC, M.; BANOVIC, M.; BERECIC, I.; BANIC, T.; LEKO, M. B.; ULAMEC, M., *et al.* Molecular Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Pharmacodynamics of Spinal Muscular Atrophy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 15, p. 5060, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/15/5060>. Acesso em: 4 março 2024.

ALBRECHTSEN, S. S.; BORN, A. P.; BOESEN, M. S. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. **Danish Medical Journal**, v. 67, n. 9, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800069/>. Acesso em: 4 março 2024.

SHARMA, P.; LOHIYA, S.; VAGHA, K.; VAGHA, J. D.; RAJ, H.; PRASAD, R. Spinal Muscular Atrophy With Severe Hyperlordosis: A Case Report. **Cureus**, v. 16, n. 2, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10924650/>. Acesso em: 3 abr. 2024.

PRIOR, T. W.; LEACH, M. E.; FINANGER, E.; ADAM, M. P.; FELDMAN, J.; MIRZZA, G. M., *et al.* Spinal Muscular Atrophy. **GeneReviews**, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>. Acesso em: 6 abr. 2024.

NIGRO, E.; GRUNEBAUM, E.; KAMATH, B.; LICHT, C.; MALCOLMSON, C.; JEEWA, A., *et al.* Case report: A case of spinal muscular atrophy in a preterm infant: risks and benefits of treatment. **Frontiers in Neurology**, v. 14, n. 1230889, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10539898/>. Acesso em: 5 abr. 2024.

INAME. **Atrofia Muscular Espinhal: entender, cuidar e viver**. Um guia para famílias e profissionais, 2020.

LEE, T. M.; KIN, S. W.; LEE, K. S.; JIN, H. S.; KOO, S. K.; JO, I., *et al.* Quantitative Analysis of SMN1 Gene and Estimation of SMN1 Deletion Carrier Frequency in Korean Population based on Real-Time PCR. **Journal of Korean Medical Science**, v. 19, n. 6, p. 870–873, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816285/>. Acesso em: 2 abr. 2024.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>. Acesso em: 4 março 2024.

MENDELICS. **Painel de Doenças Tratáveis**. 2021. Disponível em: <https://mendelics.com.br/especialidades/genetica-medica-pt/painel-de-doencas-trataveis-36/>. Acesso em: 4 março 2024.

FINKEL, R. S.; MERCURI, E.; DARRAS, B. T.; CONNOLLY, A. M.; KUNTZ, N. L.; KIRSCHNER, J. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 18, 2017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702752?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%2520%2520www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 2 abr. 2024.

SCHORLING, D. C.; PECHMANN, A.; KIRSCHNER, J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. **Journal of Neuromuscular Disease**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707373/>. Acesso em: 4 março 2024.

SILVA, F. S.; RODRIGUES, J. M. P.; BRITO, R. N.; MACEDO, T. C., BORGMANN, A. D. Intervenção Fisioterapêutica na Atrofia Muscular Espinhal: revisão de literatura. **Revista Neurociências**, v. 29, p. 1-22, 2021. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/11029/8595>. Acesso em: 2 abr. 2024.

SILVA, T.; MARTINS, P. P. Intervenção da Fisioterapia na Atrofia Muscular Espinhal: revisão integrativa. **Revista FT**, v. 26, 2023. Disponível em: <https://revistaft.com.br/intervencao-da-fisioterapia-na-atrofia-muscular-espinhal-revisao-integrativa/>. Acesso em: 4 março 2024.

RAE-GRANT, A. Spinal Muscular Atrophy (SMA). **Revista Neurociências**, 2023. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/spinal-muscular-atrophy-sma#GUID-88B61DED-7C34-4E55-8A89-7B84CECEA74D>. Acesso em: 8 mar. 2024.

ZANOTELI, E.; PEREZ, A. B. A.; MARRONE, C. D. Atrofia Muscular Espinhal (AME) - Diagnóstico e aconselhamento genético. **Associação Médica Brasileira**. 2021. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/ATROFIA-MUSCULAR-ESPINHAL-FINAL-01.02.2021.pdf>. Acesso em: 8 mar. 2024.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO MODELO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS LEGAIS

Título da pesquisa: Sequenciamento e Avaliação de Genes Relacionados a Doenças Raras como Método Diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1: Relato de Caso com Revisão de Literatura.

Pesquisadora Responsável: Fabiana Melato.

Telefone de contato:

E-mail:

1. Eu, [REDACTED], estou sendo convidado (a) a permitir que o caso clínico de meu (inha) filho (a) seja estudado e publicado pelos pesquisadores Fabiana Melato, Alice Vilas Boas Marinho, Ana Beatriz Carvalho Fraga, Débora Contín Ferreira Oliveira, Elisa Rocha Oliveira Figueiredo, na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. O objetivo dessa pesquisa é relatar um caso raro e discutir as particularidades deste caso clínico com profissionais de saúde e especialistas e, deste modo, ampliar o conhecimento adquirido sobre o assunto.
3. A participação de meu (inha) filho(a) incluirá a sua autorização para consulta e utilização dos dados clínicos, laboratoriais, de imagens e demais exames realizados e registrados em prontuários para finalidades científicas (apresentação em congressos ou publicação do caso em revista científica), sem ser possível sua identificação pessoal.
4. Ao participar desta pesquisa a (o) Sra. (Sr.) bem como seu (ua) filho (a) podem não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo deste caso possa beneficiar além de você outros pacientes e possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo;
5. Os riscos ou desconfortos que podem ocorrer, se eu concordar que meu(inha) filho(a) participe deste estudo, estão relacionados envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade e, para tanto, os pesquisadores se comprometem manter em sigilo a sua identidade assim como dados que possibilitem a sua identificação a fim de garantir o anonimato, além disso posso criar expectativas de que essa pesquisa possa melhorar a condição clínica de meu(inha) filho(a). Fui informado (a) também que minha identidade e de meu(inha) filho(a) não serão reveladas, ou seja, nossos dados pessoais não irão aparecer na divulgação desse trabalho;
6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à dignidade de meu(inha) filho(a). Ao participar não sofreremos nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade

social;

7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores;
8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa e também não terei nenhum ganho material por aceitar participar. Se por causa dessa pesquisa eu tiver alguma despesa essa será reembolsada pelos responsáveis por essa pesquisa;
9. Qualquer dúvida quanto aos direitos de meu filho(inha) participante desta pesquisa, ou se sentir que fomos colocados em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos. Abaixo informações do CEP referência dos pesquisadores.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios da pesquisa. Comprometo-me a colaborar voluntariamente autorizando meu(inha) filho (a) e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Responsável pelo participante: _____

Assinatura do Responsável pelo participante _____

CPF _____ Data 21 / 06 / 2023

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável (quando aplicável): _____

CPF _____ Data 21 / 06 / 2023

APÊNDICE B – Questionário sobre a gestação e a criança.

1. Essa é a sua primeira gestação?

Sim.

2. Houve complicações durante o período da gestação?

Não houveram complicações e a mãe não teve nenhuma doença, mas a partir das 35 semanas a mãe sentia que a criança se mexia menos.

3. Quando foi realizado o diagnóstico?

Faltavam quatro dias pra criança completar seis meses de idade.

4. Com quantas semanas foi realizado o parto?

41 semanas e dois dias, a mãe tinha contrações mas não tinha dilatação.

5. Qual foi o peso e altura da criança ao nascer?

Não relatou.

6. Qual foi o tipo de parto realizado?

Cesárea.

7. Houve alguma complicação durante o parto?

Não.

8. Todas as vacinas recomendadas para o período da gestação foram tomadas?

Sim.

9. A criança tomou todas as vacinas recomendadas para a sua idade?

Sim.

10. Qual foi o APGAR da criança ao nascer?

8 e 9, no primeiro e quinto minutos, respectivamente.

11. Foram realizados os exames neonatais de rastreio para doenças (Teste do Pezinho; Teste da Orelhinha; Teste do Coraçõzinho, Teste do Olhinho, Teste da Linguinha e Teste da Bochechinha)?

Sim, todos com exceção do teste da Bochechinha. O teste do pezinho, na época, ainda não diagnosticava AME.

12. Até qual idade foi oferecida a amamentação?

Até os 7 meses de idade.

13. A amamentação da criança foi exclusiva, em livre demanda?

Até os 5 meses. Após, recebeu suplementação alimentar associada ao leite materno.

14. Como é a dieta da criança hoje em dia?

Toma mamadeira com fórmula, café, almoço e jantar normalmente com a comida da casa.

15. Houve dificuldades para a amamentação da criança?

Inicialmente, não. Mas a criança apresentou dificuldades na pega da mama e na deglutição ao longo do avançar dos meses.

16. A criança possui alguma alergia?

Atropina.

17. Já existe algum histórico de doenças genéticas na família?

Não.

18. O diagnóstico precoce ajudou no preparo para o estilo de vida do paciente?

Sim, porém ele perdeu muitos movimentos pelo atraso dos pediatras que não identificaram, até chegar aos 5 meses, porque se a criança toma o Zolgensma até seis meses, o índice de ter uma vida normal é maior. E quando mais rápido começar o tratamento paralisa a doença.

19. Qual a sua visão sobre o diagnóstico por meio do painel de doenças tratáveis?

Ótimos, só o problema da demora pro resultado na nossa região.

20. Você acha que o método diagnóstico trouxe algum benefício? Se sim, qual?

Sim, paralisando a doença, e devolvendo vida e esperança na vida do meu filho, quanto mais rápido e aceitação de um diagnóstico, mais vida a criança terá.

21. Qual foi o método diagnóstico usado para identificar a AME?

Primeiro avaliação da médica, encaminhado pela neuro, e já colhido o painel de doenças tratáveis.

22. Há laço consanguíneo entre os genitores da criança?

Não.

APÊNDICE C – Exame diagnóstico da doença.

Mendelics

Exame AQE413-001

Nome: [REDACTED]

Sexo: Masculino

Data de nascimento: 21/05/2022

Solicitante: [REDACTED]

Sumário clínico: Suspeita de amiotrofia espinhal (AME).

Material: DNA extraído de SWAB bucal enviado ao laboratório.

Entrada no laboratório: 07/11/2022

Liberação do resultado: 18/11/2022

Exame: Painel de Doenças Tratáveis

Resultado

Diagnóstico: Atrofia Muscular Espinhal (AME) (OMIM * 600354)

Gene	Posição	Variação	Consequência	Cópias
SMN1	chr5:70.529.862 - 71.012.915	CNV	Deleção do éxon 7 ao 8 ENST00000380707	Homozigose (2 cópias)

5

5

Patogênico

Comentários

A análise molecular por sequenciamento de nova geração (NGS) foi realizada para investigar a presença de variantes potencialmente patogênicas nos genes listados.

Foi sugerida, pela técnica de NGS, a existência de deleção em homozigose dos éxons 7 e 8 do gene SMN1 (Survival of Motor Neuron 1, Telomeric, OMIM* 600354). No entanto, esta técnica não é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de amiotrofia espinhal infantil (AME) associada ao gene SMN1, uma vez que não permite identificar com precisão tanto o seu número de cópias como o do gene SMN2, que possui região codificante quase idêntica. O número de cópias deste último é o responsável por determinar a intensidade dos sintomas associados a AME. Em vista disto, foi realizado estudo adicional pela técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), dirigida aos genes SMN1 e SMN2 utilizando o kit SALSA MLPA P060-SMA. Esta análise adicional confirmou a existência de deleção de duas cópias do gene SMN1, além de identificar a presença de duas cópias do gene SMN2, o que confirma o diagnóstico de AME.