

Síndrome de Werdnig-Hoffman

Um Relato de Caso

Werdnig-Hoffman Syndrome – A case report.

Gastal GR¹, Caballero MA¹, Garcia MDP¹, Fiorin L¹, Huber F¹, Novaes LHVS²

Resumo

A síndrome de Werdnig-Hoffman é uma doença genética extremamente incomum e com elevada mortalidade. Raramente os pacientes completam um ano de idade. É relatado um caso de uma paciente portadora da síndrome que completou um ano de vida e feita uma revisão com a finalidade de discutir os aspectos clínicos e suas complicações, assim como os relacionados ao aumento de sobrevida de pacientes portadores.

Palavras-chave: atrofia muscular progressiva, Werdnig-Hoffman, doenças do neurônio motor, doenças neuromusculares.

Abstract

Werdnig-Hoffman's syndrome is an extremely uncommon genetic disease with an elevated mortality. Patients complete rarely one year of life. A case of a patient who has completed one year of live carrying the syndrome it's related. A review is done with the purpose of discussing it's clinical aspects and complications, as well as the facts related to the increase of survival in bearer patients.

Key words: progressive muscular atrophy, Werdnig-Hoffman, motor neuron disease, neuromuscular disease.

Introdução

A Síndrome de Werdnig-Hoffman é uma rara desordem neuromuscular progressiva, com uma incidência cumulativa de 1 em 8000 a 1 em 10000 nascimentos e de herança autossômica recessiva. É caracterizada pela degeneração dos grupos de células neurais do núcleo motor dentro da porção mais baixa do cérebro, ou seja, tronco cerebral inferior e de certos neurônios motores da medula espinhal, especificamente as células do corno anterior, levando a perda da função muscular. O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma paciente com 12 meses de idade portadora da doença e focar os aspectos relacionados ao aumento da sua sobrevida.

Relato de Caso

ELM, feminina, branca, com 12 meses de idade, natural e procedente de Pelotas; interna no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP) por apresentar quadro de tosse, gemência e "chiado" no peito há um dia, com ausência de hipertermia.

Antecedentes patológicos: A paciente é portadora da Síndrome de Werdnig-Hoffman, diagnosticada aos sete meses de idade a partir de observações maternas de dificuldades motoras no controle de membros superiores, inferiores e da região cervical, com a não sustentação desta, além de quadros de infecções respiratórias de repetição nos quatro meses anteriores. O diagnóstico foi confirmado mediante uma eletroneuromiografia, que mostrou sinais neurofisiológicos de lesão dos segmentos do corno anterior da medula, confirmando um quadro de Amiotrofia Espinhal Infantil. Em repouso os músculos dos membros superiores e inferiores estudados apresentavam fasciculações e à contração potenciais de unidade motora polifásicos longos e padrão de interferência rarefeito. Antecedentes familiares: dois irmãos falecidos, um aos sete e o outro aos nove meses, portadores dessa mesma síndrome.

Ao exame físico apresentava-se corada, hidratada, afebril, acianótica. À ausculta pulmonar, murmúrio vesicular presente com sibilos e crepitanes difusos; frequência respiratória de 68 mrpm, ausculta cardíaca sem alterações com 137 bpm. Musculatura atrofica e hipotônica.

¹ Acadêmicos da Escola de Saúde da UCPel.

² Professora Adjunta da Escola de Saúde da UCPel.

Exames complementares: hemácias 4.18 milhões/mm³, hematócrito 31%, hemoglobina 9,7g/dl, leucócitos 9000/mm³, bastonetes 4%, segmentados 45%, eosinófilos 9%, monócitos 4%, linfócitos 38%, sódio 142mg/dl, potássio 4,5mg/dl, cloreto 94mg/dl e cálcio 9,8mg/dl. O exame radiológico evidenciava redução da transparência pulmonar em lobo médio direito e em lobo inferior esquerdo (Figura 1).

O diagnóstico de pneumonia se impôs e o tratamento prescrito com amoxicilina-clavulanato, associado à fisioterapia respiratória. Após alguns dias de evolução, a paciente ainda apresentava disfunção respiratória evidenciada pela taquipnéia e esforço respiratório, além de picos febris. A medicação antibiótica foi trocada para cefalotina que mostrou bons resultados. Porém, ao término do tratamento, apresentou nova piora da função respiratória, sendo então iniciada terapia com sulfametoxazol-trimetoprim. A paciente a completou um ano de idade no hospital, manteve essa última medicação e apresenta, até então, uma melhora clínica do quadro infeccioso pulmonar.

Discussão

A Síndrome de Werdnig-Hoffman faz parte de um grupo de patologias conhecido como Atrofias Musculares Espinhas (AME). Estas compreendem quatro patologias subdivididas de acordo com a idade de aparecimento dos sintomas. A Síndrome de Werdnig-Hoffman inicia-se na primeira infância, mais precisamente entre o período pré-natal e os 6 meses de vida e está classificada como AME do tipo 1. Dentre as atrofias, é a mais rara e a de pior prognóstico.⁴

É uma doença autossômica recessiva, causada por mutação nos genes de sobrevivência dos neurônios motores (SMN), localizados no cromossomo 5q13. Ocorrem de-



Figura 1. Rx tórax mostrando redução da transparência pulmonar em lobo médio direito e em lobo inferior es-

leções homozigóticas nos éxons 7 e 8 da cópia telomérica do gene (SMNt), deleções nos éxons 5 e 6 ou ausência completa de outro gene em 5q13, o inibidor da apoptose neuronal (NAIP)¹, em 45% a 65% dos casos de AME 1 com mais frequência do que nos tipos subsequentes.⁷ As mutações NAIP parecem modificar a gravidade da doença. A relação entre as mutações específicas no gene SMN e os genes próximos continua sendo investigada. C.A. Kim e colaboradores (1999) realizaram um estudo genético de pacientes com características clínicas de AME de todos os tipos e não confirmaram essa associação entre deleção do gene SMN e a severidade do fenótipo.⁷

Em autópsias, os pacientes com essa enfermidade têm medulas espinhais atroficas, com perda de motoneurônios alfa e evidências de degeneração dos neurônios motores e gliose. As raízes ventrais são atroficas, assim como os grupos musculares inervados por estes neurônios motores e raízes e mostram evidências microscópicas de desnervação e reinervação. Antes que estivessem disponíveis os testes genéticos, as biópsias musculares eram a principal ferramenta usada para a confirmação diagnóstica de AME 1 a 3.¹

A AME 1 é a forma mais severa, com surgimento de sintomas usualmente antes dos seis meses de idade, inviabilizando para alguns pacientes o desenvolvimento de habilidades motoras. Aproximadamente 50% dos lactentes morrem por volta dos sete meses e 95% até os 17 meses. A causa habitual de morte é a insuficiência respiratória. Contudo, o estudo de C.A. Kim e colaboradores (1999) relatou que, entre os pacientes estudados, 12 classificados com AME 1 ultrapassaram os 2 anos de idade, submetidos a ventilação mecânica contínua e um deles sobreviveu até os 11 anos de idade, tendo permanecido em ventilação mecânica desde os cinco meses de idade.⁷

As manifestações clínicas incluem paresia grave difusa, hipotonia, redução ou ausência de reflexos e fasciculações da língua. As crianças com pior prognóstico têm problemas de sucção e deglutição; algumas apresentam respiração abdominal nos primeiros meses de vida. A fraqueza muscular ocorre em ambos os lados do corpo e a musculatura ocular extrínseca não é afetada. Os pacientes apresentam, também, perda do suporte da cabeça e do seu próprio peso, com pequena ou nenhuma movimentação, um quadro de paralisia flácida. A atividade muscular diminui progressivamente e, com o tempo, atinge também a musculatura respiratória.^{1,2,5}

O diagnóstico da AME é feito mediante investigação genética em pacientes com sinais e sintomas clínicos apropriados. Noventa e cinco por cento dos pacientes afetados tem deleções no gene SMN. Atualmente, os

testes para portadores só podem ser realizados por análise de ligação. Eletro-neuromiografia (ENMG) e biópsia muscular revelam evidências de desnervação, mas são desnecessárias se for estabelecido um diagnóstico molecular. Araújo e cols. (2005) realizaram um estudo de casos com o objetivo de descrever o perfil clínico e laboratorial de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) com deleção no gene da proteína sobrevivência do neurônio motor (SMN). Em cerca de um quarto dos pacientes estudados o diagnóstico não foi confirmado pelos estudos neurofisiológicos e/ou de biópsia muscular realizados previamente ao exame de genética molecular. No Brasil, o acesso ainda é restrito ao método de diagnóstico genético-molecular, o que torna os critérios adicionais, clínicos e laboratoriais necessários em muitos centros. A análise do líquido cefalorraquidiano é normal e os níveis de creatinaquinase não são elevados.^{1,6}

É importante distinguir AME tipo 1 de botulismo infantil uma vez que apresentem quadros clínicos semelhantes. A ENMG com estimulação nervosa repetitiva de alta frequência mostra um decréscimo no botulismo, mas não na AME. O exame de fezes para toxina botulínica pode confirmar o botulismo infantil. Outros diagnósticos diferenciais da síndrome são: esclerose lateral amiotrófica, distrofias miotônicas congênitas, miopatias congênitas, miastenia gravis congênita e neonatal e desordens metabólicas.^{1,6,8}

Devido à dificuldade de sucção, deglutição e respiração, esses pacientes têm grande susceptibilidade de desenvolver infecções respiratórias e anormalidades potencialmente fatais nos primeiros meses de vida. As pneumonias ocorrem com frequência, são de difícil tratamento e, na maioria dos casos, a causa de insuficiência respiratória e morte.⁴

Não existe atualmente um tratamento específico, embora estejam em andamento ensaios clínicos com o fator neurotrófico ciliar, fator neurotrófico derivado do cérebro, gabapentina e riluzol. Existem, também, pesquisas sendo realizadas com o uso de células-tronco, mas que ainda enfrentam dificuldades com as leis de biossegurança do país.¹

As medidas de suporte, como a fisioterapia respiratória, ajudam a mobilizar as secreções e a diminuir a incidência de infecções respiratórias, assim como o uso de sonda nasogástrica para a alimentação em vista da dificuldade de deglutição.⁸

O manejo respiratório agressivo ainda traz controvérsias entre a decisão de oferecer ou não suporte ventilatório, por ser uma doença fatal, e qual tipo de suporte, como a traqueostomia com ventilação invasiva de longo prazo. O dilema ético em decidir o que é melhor para a

criança, a família e a sociedade é imenso. As decisões devem ser discutidas intra equipe de saúde e com a família, com o devido registro no prontuário médico do paciente. A família precisa estar ciente e esclarecida do caráter de irreversibilidade da doença, com a necessidade, em algum momento, somente de cuidados paliativos.⁹ Ressalta-se que somente a função motora é afetada nessas crianças – sensação e intelecto são normais – então encorajar carícias e interação são importantes para o bem-estar da criança e dos parentes.⁸

É fundamental orientar os pais para um aconselhamento genético antes de novas gestações, e o planejamento familiar torna-se imperativo.⁸

Conclusão

A Síndrome de Werdnig-Hoffman ou Atrofia Muscular Espinhal tipo 1 é uma doença hereditária, rara e fatal, caracterizada pela perda progressiva da atividade muscular, resultando em deficiência da musculatura respiratória, insuficiência respiratória e morte nos primeiros anos de vida.

Não existe, até o momento, um tratamento específico para a doença, mas medidas como ventilação mecânica, alimentação por sonda, antibioticoterapia para as frequentes infecções respiratórias podem aumentar a sobrevida do paciente. A partir disso, alguns aspectos éticos precisam ser discutidos: 1) Qual o benefício em aumentar a sobrevida de um paciente com uma doença fatal? 2) É justificado submeter tais pacientes, conscientes, a cuidados de UTI que provoquem sofrimento como trocas de sondas e procedimentos invasivos? 3) É válido prolongar a sobrevida de tais pacientes aguardando que um tratamento definitivo seja descoberto?

Todos são aspectos pertinentes ao capítulo da bioética em pediatria, tema atualmente em um momento de grande discussão na literatura especializada, uma vez que a morte infantil não é mais considerada uma inimiga quando todo o conhecimento científico e instrumental disponíveis não são úteis para preservar ou salvar a vida de uma criança afetada por uma doença terminal. Mais vale, nesses casos, o acolhimento e o alívio, sempre, de seu sofrimento, com medidas paliativas e a presença de seus familiares.

Referências Bibliográficas

1. Feldman EL. Amyotrophic Lateral Sclerosis and other

- motor neuron diseases. In: Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004:2317-20
2. WebMD Children's Health Center [homepage na Internet]. Danbury: National Organization of Rare Disorders; c2005-2007 [atualizada em 2007 Jan 03; acesso em 2007 Aug 17]. Werdnig Hoffman Disease; [aproximadamente 4 telas]. Disponível em: <http://children.webmd.com/Werdnig-Hoffman-Disease>.
 3. Symptoms, Diseases and Diagnosis – WrongDiagnosis.com [homepage na Internet]; c2000-2007 [atualizada em 2007 Jul 25; acesso em 2007 Aug 15]. Werdnig-Hoffman Disease – WrongDiagnosis.com; [aproximadamente 6 telas]. Disponível em: http://www.wrongdiagnosis.com/medical/werdnig_hoffman_disease.htm.
 4. Disability Online [homepage na Internet]. Victoria: Victorian (Australia) Government's Department of Human Services, Disability Services Division; c2002-2007 [atualizada em 2007 Aug 26; acesso em 2007 Aug 26]. Infantile spinal muscular atrophy; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: http://www.disability.vic.gov.au/dsonline/dsarticles.nsf/pages/Infantile_spinal_muscular_atrophy?OpenDocument.
 5. Araújo APQC, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2005;63(1):145-49.
 6. Ferraz MAMR, Zanoteli E, Oliveira ASB, Gabbai AA. Atrofia muscular progressiva: Estudo clínico e laboratorial em onze pacientes. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2004;62(1):119-26.
 7. Kim CA, Passos-Bueno MR, Marie SK, Cerqueira A, Conti U, Marques-Dias MJ, Gonzáles CH, Zatz M. Clinical and molecular analysis of spinal muscular atrophy in Brazilian patients. Genetics and Molecular Biology 1999;22(4):487-92.
 8. Health information at your fingertips - Patient UK [homepage na Internet]. Horsforth: Egton Medical Information Systems Limited; c1997-2007 [atualizada em 2007 Aug 26; acesso em 2007 Aug 26]. Werdnig-Hoffman Syndrome – Patient UK; [aproximadamente 5 telas]. Disponível em: <http://www.patient.co.uk/showdoc/40001509/>.
 9. Kopelman BI *et al.* Bioética e Pediatria. In: Lopez FA, Campos Jr D (Orgs). Tratado de Pediatria. Barueri, SP: Manole, p.15-25, 2007.