

Actualități teoretice și practice în diagnosticul amiotrofiei spinale

Spinal muscular atrophy diagnostic: practical and theoretical update

Dr. NICULINA BUTOIANU¹, Dr. DANIELA IANCU²

¹Clinica de Neurologie Pediatrică 2 a Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. A. Obregia”, București

²Laboratorul de Genetică, Institutul Național de Medicină Legală „Mina Minovici”, București

REZUMAT

Obiectiv. Amiotrofiile spinale (AMS) sunt un grup de afecțiuni genetice autosomal recesive care se caracterizează prin degenerescența progresivă a neuronilor din măduva spinării, determinând deficit muscular progresiv.

Articolul își propune trecerea în revistă a datelor clinice, paraclinice și genetice (diagnostic molecular), atât teoretice cât și practice, pentru realizarea unui diagnostic precoce.

Material și metodă. Plecând de la datele teoretice (clinice, paraclinice și genetice), am prezentat datele practice, utile pentru recunoașterea și îndrumarea pacienților în clinici specializate pentru realizarea diagnosticului de certitudine. Din punct de vedere clinic, ele sunt împărțite în trei tipuri distincte, în funcție de vârsta de debut și de severitatea simptomelor: tipul I (boala Werdnig-Hoffmann), tipul II (forma intermediară) și tipul III (boala Kugelberg Welander).

În prezent diagnosticul de certitudine se pune prin testarea genetică. Pacienții cu AMS pot avea deleții homozigote sau alte mutații. Cea mai frecventă mutație (la 94%) este deleția homozigotă a genei SMN1.

Concluzii. În prezent testele moleculare pentru mutația cea mai frecventă sunt disponibile gratuit și la noi în țară în cadrul unui program național de sănătate. După confirmarea diagnosticului, pacienții sunt îndrumați pentru consiliere genetică la specialistul genetician. Lipsa unui tratament curativ și frecvența bolii face ca amiotrofia spinală să fie una dintre cele mai importante cauze genetice de dizabilități și moarte infantilă; de aceea, considerăm importantă depistarea cât mai precoce și îndrumarea spre specialiști de neurologie pediatrică și genetică medicală.

Cuvinte cheie: amiotrofia spinală, gena SMN1, hipotonie

ABSTRACT

Objective. The spinal muscular atrophies (SMA) are a group of autosomal recessive genetic disease characterized by progressive degeneration of neurons in the spinal cord resulting in progressive muscular deficit.

The purpose of the article is to review clinical, laboratory and genetic (molecular diagnostics) data, theoretical and practical, to achieve an early diagnosis.

Material and method. Starting from the theoretical data (clinical, laboratory and genetic) we presented practical information useful for recognition and guidance of the patients in special clinics for genetic diagnosis.

Adresă de corespondență:

Dr. Niculina Butoianu, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. A. Obregia”, Șos. Berceni Nr. 10, București
e-mail: nbutoianu@yahoo.com

On the basis of the age at onset and severity of symptoms, SMA is subclassified into three clinical phenotypes: type I (Werdnig-Hoffmann disease), type II (intermediate form) and type III (Kugelberg Welander disease).

Currently, the method employed to confirm the diagnosis is molecular genetic analysis. SMA patients show homozygous deletions or other mutations. The most common genetic defect in 94% of the patients is a homozygous deletions of SMN1 gene.

Conclusions. At the moment molecular tests for the most common mutation are freely available in our country in a national health program. After confirmation of diagnosis the patients are directed to specialist geneticist for genetic counseling.

The lack of a treatment and the high frequency of the disease make spinal muscular atrophy to be one of the most important genetic cause of infant death and disability, so we consider very important the early diagnosis and guidance to pediatric neurologists and geneticist.

Key words: spinal muscular atrophy, SMN1 gene, hypotonia

OBIECTIV

Atrofiile musculare spinale sau amiotrofiile spinale (AMS) sunt cele mai frecvente afecțiuni degenerative ale sistemului nervos central, fiind a doua cea mai frecventă boală neuromusculară ereditară după distrofia musculară progresivă tip Duchenne.

Articolul își propune trecerea în revistă a datelor clinice, paraclinice și genetice (diagnostic molecular), atât teoretice, cât și practice, utile medicilor care văd patologie pediatrică și pot îndruma apoi pacienții în clinici de specialitate (pentru realizarea unui diagnostic precoce).

DATE CLINICE, PARACLINICE ȘI GENETICE

AMS sunt un grup de afecțiuni genetice care se caracterizează prin degenerescența progresivă a neuronilor din măduva spinării, determinând deficit muscular progresiv. Incidența în populație pentru a AMS a fost consistent măsurată a fi 1/6.000-10.000 nou-născuți vii. (1)

Clasic, tipurile de AMS care au mutații pe cromozomul 5 (I, II, III) sunt definite în funcție de vârsta de debut și de severitatea simptomelor și vor fi detaliate mai jos. (2)

Amiotrofia spinală tip I (Boala Werdnig-Hoffmann)

Este o afecțiune cu debut înaintea vârstei de 6 luni, prin scăderea motilității la nivelul proximal al membrelor, mai accentuat la nivelul membrelor inferioare.

Sugarul are aspect de „floppy baby”, dat de afectarea în mai mică măsură a regiunii distale a membrelor, care permit mișcări distale ale de-

getelor de la picioare și de la mâini și chiar ale antebrațelor („aspect de batracian”) (Fig. 1). Paralizia mușchilor intercostali este frecventă și constantă, sugarul respiră numai cu diafragma, ceea ce determină o deprimare paradoxală a cutiei toracice în inspir, în timp ce abdomenul se expansionează (respirație paradoxală). Plânsul este scurt și fără vigoare, tusea ineficientă. Reflexele osteotendinoase (ROT) sunt abolite precoce în cursul bolii, ajutând la diferențierea de alte cauze de sindrom hipoton central. Fasciculațiile la nivelul limbii sunt prezente la majoritatea, dar nu la toți pacienții. Funcțiile cognitive sunt normale și sunt atestate de privirea vie și de achizițiile psihice normale.

Trăsătura cheie de prognostic este aceea că copiii nu achiziționează abilitatea de a ședea nesușinuți, majoritatea decedând prin insuficiență respiratorie în primii 2 ani de viață.



Figura 1. Copil cu aspect de „floppy baby”

Amiotrofia spinală tip II

Este cea mai frecventă formă de AMS, cu debutul între 6 și 12 luni de viață. (3). Evoluția este insidioasă, motivul pentru care se prezintă la medic fiind mai frecvent nedobândirea achizițiilor motorii decât regresul acestora:

- cel mai adesea nedobândirea poziției șezând sau a mersului până la vârsta de 1 an;
- câteodată absența achiziției mersului, când au fost achiziționate poziția șezândă și ortostațiunea cu sprijin la vârsta normală;
- mai rar, stagnarea completă a progreselor motorii după achiziția menținerii capului la vârsta normală.

Achiziția motorie maximă obținută este abilitatea de a șede independent. ROT rotuliene sunt întotdeauna abolite, ROT achiliene și ale membrelor superioare pot fi conservate, dar dispar ulterior. Fasciculațiile la nivelul limbii nu sunt o trăsătură frapantă în tipul I, dar sunt prezente la 70% dintre pacienții cu AMS tip II, ca și tremurul membrelor. Pot apărea deformări scheletale și insuficiența respiratorie. Afectarea cutiei toracice e constantă.

În forma AMS tip II, pacienții afectați achiziționează abilitatea de a șede fără sprijin, dar nu stau în ortostatism niciodată și din acest motiv au o dizabilitate severă. Prognosticul, care este foarte variabil, depinde în mare măsură de gradul de afectare al mușchilor respiratori și de problemele asociate determinate de dezvoltarea cifoscoliozei. Durata de viață variază de la 2 ani până la a 3-a decadă de viață, moartea fiind rezultatul infecțiilor respiratorii în majoritatea cazurilor. (4).

Amiotrofia spinală tip III (Boala Kugelberg-Welander, Wohlhart-Kugelberg-Welander)

Pacienții cu AMS tip III se caracterizează prin deficit muscular proximal lent progresiv, cu debut după vârsta de 18 luni. Pacienții descriu adesea dificultăți la urcatul scărilor sau de ridicare dintr-o poziție șezândă, dificultăți de mers sau alergare.

La examenul clinic prezintă deficit muscular de centură pelvină mult mai accentuat decât la nivelul centurii scapulare, cu semnul Gowers pozitiv (nu se pot ridica din poziția șezut decât cu sprijin pe propriul corp) și mers legănat.

ROT sunt diminuate (cele achiliene pot fi prezente până târziu în cursul bolii). Poate fi prezent un tremor fin, neregulat la nivelul degetelor, când membrele superioare sunt întinse anterior. (5)

Pseudohipertrofia de moleți se poate întâlni, dar mai evidente sunt atrofiile musculaturii afectate. Scolioza este mai puțin frecventă la pacienții cu AMS tip III decât la cei cu tipul II și nu este atât de severă. Afecțiunile pulmonare sunt cauza majoră de morbiditate și mortalitate

la pacienții cu AMS tip I și II, dar în proporție mică la pacienții cu AMS tip III. (6) Expectanța de viață este considerată normală (4).

Dintre analizele de laborator sunt utile creatinkinazele, care pot avea valori normale sau ușor crescute (ajută și la diferențierea de afecțiunile musculare).

Următoarele teste au fost folosite în trecut pentru a stabili diagnosticul de AMS, dar în prezent au un rol puțin important în diagnosticul majorității pacienților cu AMS și se folosesc în special dacă testarea genetică moleculară a genei SMN1 este normală: electromiografia și vitezele de conducere, biopsia de mușchi.

Caracteristicile electromiografice ale afecțiunii arată trăsături de denervare și scăderea potențialului de acțiune motorie. Vitezele de conducere nervoasă (VCN) motorii și senzitive sunt normale. Studiile electrofiziologice sunt utile în diferențierea atrofiilor musculare spinale de alte afecțiuni neurogene sau miogene.

Trăsăturile histologice ale mușchiului constau în grupuri de fibre largi și fibre mici (grupare pe tipuri de fibre). Biopsia musculară poate fi necesară pentru a diferenția atrofiile musculare spinale de alte boli neuromusculare dacă testarea genetică nu e relevantă.

AMS sunt determinate de mutații în regiunea cromozomială 5q11.2-13.3 și se transmit autosomal recesiv. Principala genă implicată în producerea amiotrofiei spinale este gena SMN1, celelalte gene având rol în modificarea fenotipului AMS. (7) (Fig. 2).

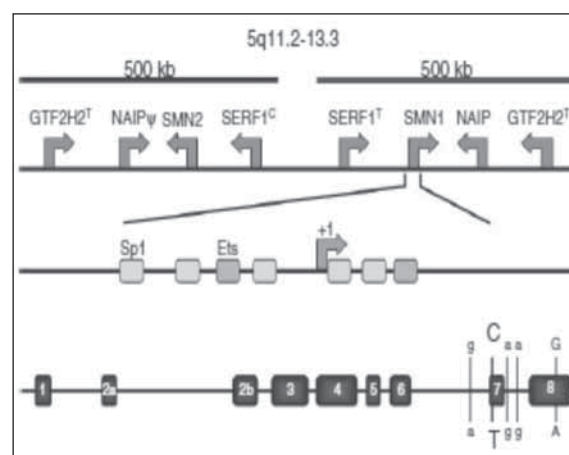


FIGURA 2. Regiunea cromozomială 5q11.2-13.3 implicată în AMS (7)

Mutațiile responsabile de apariția amiotrofiei spinale sunt localizate la nivelul genei SMN1 și pot fi: (8).

- Deleția homozigotă a genei SMN1 (cea mai frecventă mutație – în 94% dintre cazuri)
- Mutații punctiforme, de obicei cu sens greșit

Gena SMN1 codifică proteina SMN, o proteină foarte larg răspândită, prezentă atât în citoplasmă, cât și în nucleul celulelor, care are două roluri celulare: biogeneza ribonucleoproteinelor mici (snRNP) (în matisarea preARN mesager) și translocarea β actinei în conurile de creștere axonale. (9). Deși se cunoaște în prezent faptul că mutațiile genei SMN1 pe cromozomul 5 determină niveluri scăzute de proteină SMN la pacienții cu AMS, secvența patogenică a evenimentelor care duc la moartea celulară selectivă a motoneuronilor din măduva spinării nu este încă complet cunoscută.

CRITERII DE DIAGNOSTIC

Trăsăturile clinice și paraclinice comune sunt (10):

- sindrom hipoton (la pacienții cu vârste sub 1 an) sau deficitul muscular trunchi și membre bilateral simetric, cu predilecție pentru musculatura proximală, cu un pattern progresiv;
- se pot asocia fasciculații și tremor al membrilor superioare;
- tremorul mâinilor este frecvent observat, cu particularități legate de tipul de AMS după vârsta de debut;
- areflexie (la toate membrele/proximal);
- CK normale sau ușor crescute;
- EMG-traseu neurogen, VCN normale.

Criteriile de excludere sunt:

- afectarea musculaturii extraoculare, diafragmatice și miocardice, dipareză facială importantă;
- tulburări de sensibilitate;
- disfuncție SNC;
- artrogripoză;
- implicarea afectării neurologice (auz, vâz);
- CK > 10 ori decât valorile normale;
- scăderea vitezei de conducere < 70% din limita inferioară a valorilor normale sau anomalii ale nervilor senzitivi.

Luând în considerare toate aspectele prezentate anterior, a fost elaborat următorul algoritm de diagnostic (Fig. 3) (1):

- orice pacient care prezintă semne clinice sugestive pentru AMS trebuie testat pentru deleția homozigotă a SMN1, care poate confirma diagnosticul de AMS 5q (disponibil în prezent și la noi în țară);
- un test negativ trebuie urmat de reevaluare clinică pentru trăsături atipice (ex. contracturi, eventrație hemidiafragm, absența congenitală a unor mușchi, deformări de tip varus equin) și testare de

laborator pentru creatinkinaze (CK) și studii electrofiziologice (electromiografie – EMG și viteze de conducere nervoasă-VCN);

- dacă aceste analize paraclinice sugerează totuși AMS, se va face o testare genetică care constă în detectarea numărului de copii SMN1 și se va stabili dacă este indicată secvențierea pentru depistarea mutațiilor punctiforme la pacienții cu o singură copie SMN1 (și deci confirmarea diagnosticului de AMS);
- când sunt prezente 2 copii SMN1, investigațiile trebuie îndreptate către altă boală neuromusculară: biopsie mușchi și nerv, teste genetice pentru miopatii, neuropatii, studii imagistice, teste de screening metabolic (SMARD-SMA with respiratory distress- AMS cu insuficiență respiratorie, N-valori normale).

Atunci când există o suspiciune clinică de AMS pacientul trebuie îndrumat spre neurologul pediatru pentru evaluare clinică și paraclinică specifică. Dacă suspiciunea persistă, se va recolta sânge (copilului și părinților) și proba va fi trimisă la laboratorul de genetică pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului. După confirmarea diagnosticului, familia pacientului este îndrumată spre medicul specialist genetician.

Având în vedere modalitatea de transmitere ereditară a bolii (autosomal recesivă), odată confirmat diagnosticul prin teste genetice moleculare, medicul specialist genetician va recomanda testarea părinților și diagnosticul prenatal pentru viitoarele sarcini. Riscul de recurență a bolii în familie este de 25% pentru fiecare sarcină, iar riscul de a avea un copil purtător de mutație este de 50%, indiferent de sexul copilului. Familiile acestor copii pot beneficia de diagnostic prenatal prin biopsie de vilozități coriale sau amniocenteză, urmate de testarea genetică specifică a materialului biologic prelevat. Indicația de diagnostic prenatal este stabilită de medicul specialist genetician și rezultatele testării sunt discutate și prezentate familiei în cadrul unei ședințe de sfat genetic.

CONCLUZII

AMS poate fi în prezent diagnosticat rapid și sigur prin identificarea mutațiilor responsabile pentru AMS (care în 94% dintre cazuri sunt reprezentate de deleția homozigotă a SMN1). De aceea, în majoritatea cazurilor, analize invazive precum biopsia de mușchi poate fi evitată. În plus, testarea deleției SMN1 permite identificarea

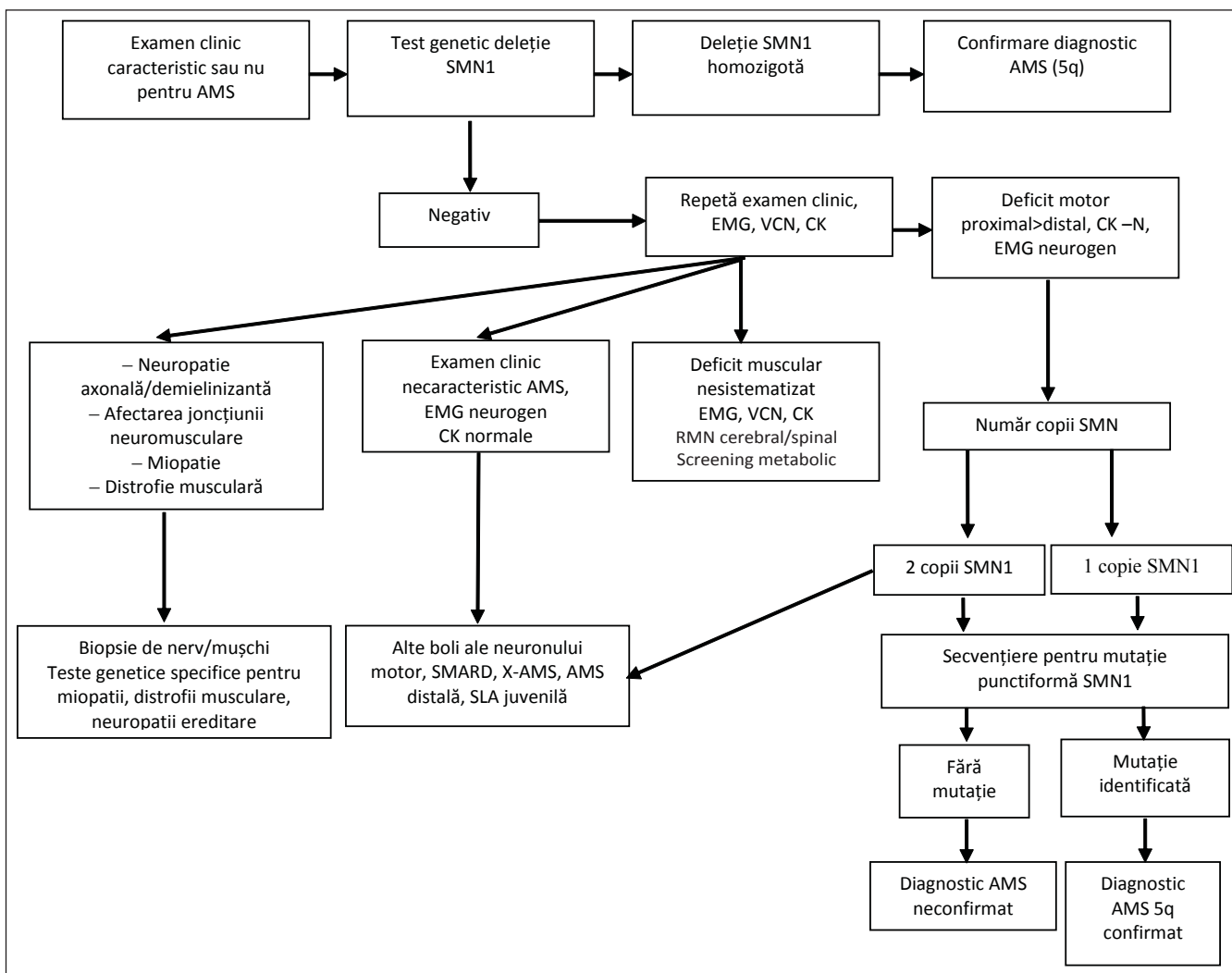


FIGURA 3. Algoritm de diagnostic în AMS (1)

pacienților cu AMS care nu au putut fi diagnosticați pe criterii clinice și paraclinice.

În România nu există o statistică referitoare la numărul de cazuri sau tipurile de AMS identificate. Primele analize moleculare din România, utile în stabilirea diagnosticului de certitudine al pacienților suspecionați clinic cu AMS au fost realizate în Laboratorul de Diagnostic Molecular din cadrul Institutului de Genetică al Universității din București.

În prezent se derulează un program național de sănătate, denumit „Intervenția pentru diagnosticul și managementul amiotrofiilor spinale și distrofiilor musculare de tip Duchenne și Becker, precum și prevenirea transmiterii ereditare a acestora” coordonat de Clinica de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic Al. Obregia (coordonator: Conf. Dr. Dana Craiu) și la care participă clinici de neurologie pediatrică din toată țara, precum și clinicile de pediatrie din București. În cadrul acestui program, pacienții cu suspiciune clinică beneficiază de teste genetice (gratuite) pentru deleția SMN1 realizate

de colectivul Laboratorului de Diagnostic Molecular din cadrul Institutului de Genetică al Universității din București (Monica Stavarachi, Dan Cimponeriu, Mihai Toma, Pompilia Apostol).

Familiiile pacienților care sunt diagnosticați cu amiotrofie spinală sunt îndrumați pentru consiliere genetică. Aceasta se poate face atât în București (în cadrul Departamentului de Genetică a INML – Dr. Daniela Iancu, Dr. Elena Neagu), cât și în alte centre universitare (Timișoara, Iași, Cluj-Napoca, Oradea) în cadrul departamentelor de genetică de la nivelul Universităților de Medicină și Farmacie sau Spitalelor de Copii.

În cadrul programului am realizat registrul național unic al pacienților cu amiotrofie spinală, care este o bază de date securizată (ce asigură confidențialitatea pacienților), în care pacienții sunt înscriși (dacă doresc) în urma unui acord semnat de părinte/tutore legal și medicul care înscrie datele. Acest registru ajută la realizarea unei statistici a pacienților cu această afecțiune și, de asemenea, el va fi afiliat registrelor interna-

ționale în vederea selectării pacienților pentru trialurile clinice care se realizează în vederea descoperirii unui tratament curativ.

De asemenea, prin eforturile unor părinți ale unui copil cu AMS s-a înființat recent și asociația părinților copiilor cu AMS – Asociația „SMACARE” cu adresa de mail: asociatia-smacare@yahoo.ro și site amiotrofie-spinala.ro. Alte date de contact se găsesc pe site-ul programului Ministerului Sănătății, www.amiotrofiispinale.ro.

În concluzie, lipsa unui tratament curativ și frecvența bolii face ca amiotrofia spinală să fie una dintre cele mai importante cauze genetice de dizabilități și moarte infantilă; de aceea, considerăm importantă depistarea cât mai precoce și îndrumarea spre specialiști de neurologie pediatrică și genetică medicală.

BIBLIOGRAFIE

1. **Lunn M.R., Wang C.H.** – Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008; 371:2120-33
2. **Russman B.S.** – Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22: 946-951
3. **Talbot K., Phil D., Davies K.E.** – Spinal Muscular Atrophy. *Semin Neurol* 2001; 21:189-197
4. **Crawford Th. O.** – Spinal Muscular Atrophies. În H. Royden Jones Jr, Darril C. De Vivo, B.T. Darras *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence, A Clinician Approach*. Locul publicării: Elsevier, 2003:145-166
5. **Ciocea B., Stănescu H.** – Afecțiunile cronice genetice ale motoneuronului spinal – amiotrofia spinală. În: Măgureanu S. *Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent*. București: Amaltea, 2004:193-211
6. **Chung Brian H.Y., Virginia C.N. Wong, Patrick Ip** – Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status. *Pediatrics* 2004; 114:548-553
7. **Coady T.H., Lorson C.L.** – SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis. *WIREs RNA* 2011; 2:546-56
8. **Ogino S., Wilson R.B.** – Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert. Rev. Mol. Diagn* 2004; 4 (1):15-29
9. **Goran Simic** – Pathogenesis of proximal autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Acta Neuropathol* 2008; 116:223-234
10. **Zerres K., Rudnik-Schoneborn S.** – 93rd ENMC international workshop: non-5q-spinal muscular atrophies (SMA) – clinical picture. *Neuromuscul Disord* 2003; 13:179-183

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro