Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 26/05/2022
Data de Aprovação: 15/06/2023

ARTIGO DE REVISÃO

O PAPEL DO PEDIATRA NA INVESTIGAÇÃO DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES DA INFANCIA

THE ROLE OF THE PEDIATRICIAN IN SUSPECTED NEUROMUSCULAR DISEASES IN CHILDHOOD

Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo[1,2], Clarisse Pereira Dias Drumond Fortes[1,2], Flavia Nardes[1,2,] ,Eduardo Jorge[3], Salmo Raskin[4]

Palavras-chave:
Monitoração Neuromuscular, Hipotonia Muscular, Distrofias Musculares.

Resumo

Objetivo: Auxiliar o Pediatra na suspeita de doenças neuromusculares quando a criança apresenta queixas ou achados alterados no desenvolvimento neuropsicomotor, apresentando uma revisão sobre o tema.
Metodologia: Revisão não sistemática da literatura utilizando artigos publicados entre 2015 e 2021 obtidos com os termos "neuromuscular disorder" e "children"; "distúrbios neuromusculares" e "pediatria"; "marcos" e "atraso"; "desenvolvimento motor" e "atraso"; "desenvolvimento" e "distúrbios neuromusculares"; "distúrbio neuromuscular" e "avaliação"; "distúrbios neuromusculares" e "exame" nas bases de pesquisa Lilacs, Medline, Paho, Wholis e Scielo.
Resultados: Os dados encontrados na revisão foram compilados e divididos em três tópicos: (1) Sinais de alerta para doenças neuromusculares: como a história e o exame físico ajudam a definir hipotonia e sinais de fraqueza muscular; (2) Diagnósticos Etiológicos Diferenciais: apresentações clínicas mais comuns e breve descrição das principais doenças com terapias disponíveis; e (3) Investigação de Doenças Neuromusculares: exemplos de situações divididas entre aquelas com hipotonia central ou periférica, uso da dosagem de creatinofosfoquinase em casos de fraqueza muscular e atraso motor e exemplos de testes confirmatórios de doenças neuromusculares com possibilidades terapêuticas.
Conclusão: Embora as doenças neuromusculares sejam individualmente raras, elas podem ter tratamento específico que modifique sua história natural, daí o importante diagnóstico diferencial quando há atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. É imprescindível que o pediatra, como profissional de referência para as famílias, tenha alto grau de suspeição e conhecimento que permita a avaliação inicial e encaminhamento para um serviço especializado.

[1] UFRJ, Serviço de Neuropediatria do IPPMG - RIO DE JANEIRO - RJ - Brasil.
[2] UFRJ, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) - RIO DE JANEIRO - RJ - Brasil.
[3] UERJ, Hospital Universitario Pedro Ernesto - RIO DE JANEIRO - RJ - Brasil.
[4] Centro de Aconselhamento e Laboratório Genetika, Genética - Curitiba - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:
Salmo Raskin.
Centro de Aconselhamento e Laboratório Genetika. Av. Sete de Setembro, 4682 - SL 1804 - Batel, Curitiba - PR, 80240-000. E-mail: s.raskin@genetika.com.br

DOI: 10.25060/residpediatr-2023.v13n4-901

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
Development Indicators, Child Development, Muscle Hypotonia.

Abstract

Objective: Help the pediatrician in the suspicion of neuromuscular diseases when the child has complaints or altered findings in neuropsychomotor development, presenting one review on the topic.
Methodology: Non-systematic literature review using articles published between 2015 and 2021 obtained with the terms "neuromuscular disorders" and "children"; "neuromuscular disorders" and "pediatric"; "milestones" and "delay"; "motor development" and "delay"; "development"and "neuromuscular disorders"; "neuromuscular disorder" and "evaluation"; "neuromuscular disorders" and "examination" in the Lilacs, Medline, Paho, Wholis and Scielo research bases.
Results: Data found in the review were compiled and divided into three topics: (1) Warning signs for neuromuscular diseases: how history and physical examination help define hypotonia and signs of muscle weakness; (2) Differential Etiological Diagnoses: most common clinical presentations and brief description of the main diseases with available therapies; and (3) Investigation of Neuromuscular Diseases: examples of situations divided between those with central or peripheral hypotonia, the use of creatine phosphokinase dosage in cases of muscle weakness and motor delay and examples of confirmatory tests of neuromuscular diseases with therapeutic possibilities.
Conclusion: Although neuromuscular diseases are individually rare, they may have specific treatment that modifies their natural history, then the important differential diagnosis when there is a delay in neuropsychomotor development. It is imperative that the pediatrician, as a reference professional for families, have a high degree of suspicion and knowledge that allows initial assessment and referral to a specialized service.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios neuromusculares pediátricos agrupam diferentes doenças originadas no corno anterior da medula espinhal, no sistema nervoso periférico, na junção neuromuscular ou nos músculos esqueléticos, com prevalência estimada de 0,3:1.000 crianças.[1] De forma geral, os sinais e sintomas não são específicos e se sobrepõem. A combinação de hipotonia, fraqueza muscular, hiporreflexia/arreflexia e atraso nos marcos do neurodesenvolvimento na infância representa as manifestações clínicas iniciais dos distúrbios desta natureza, embora outras queixas como mialgia, intolerância ao exercício e rabdomiólise também possam se fazer presentes. Muitos destes achados podem causar comprometimento sistêmico, afetando os sistemas respiratório, cardiovascular, osteometabólico, nutricional e psiquiátrico.[2-3]

Neste grupo de doenças, as famílias comumente sofrem com sobrecarga financeira e emocional, dada a sua natureza crônica e progressiva. O diagnóstico precoce possibilita o início do manejo multidisciplinar e o acesso aos serviços de saúde. O tratamento retarda a progressão da doença e muitas vezes atenua o fenótipo clínico (como no caso dos corticosteroides na distrofia muscular de Duchenne, reposição enzimática na doença de Pompe, medicamentos para miastenia gravis, terapias genéticas na atrofia muscular espinhal, etc.).[4,5]

O presente artigo é direcionado ao pediatra geral, no desempenho do papel crítico de acompanhar e acolher famílias e suas crianças, cuja prática gira em torno da observação cuidadosa das habilidades neuropsicomotoras e seus domínios. A atenção às queixas dos familiares sobre o neurodesenvolvimento da criança deve resultar na pronta investigação e encaminhamento ao especialista.

METODOLOGIA

Este artigo foi redigido a partir de uma revisão bibliográfica não sistemática das principais bases de dados da área da saúde – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde f(Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (Medline), Organização Pan-Americana da Saúde (Opas); Sistema de Informação da Biblioteca da Organização Mundial da Saúde (Wholis) e Scientific Electronic Library Online (Scielo) – no período entre 2015 e 2021.

A presente compilação foi estruturada em três partes: (1) Principais sinais de alerta para doenças neuromusculares, em que são descritos os sinais/sintomas tipicamente observados neste grupo de doenças; (2) Diagnósticos diferenciais etiológicos, onde são descritas as principais características das doenças para as quais existe tratamento modificador do fenótipo; (3) Investigação complementar, em que é estabelecido o fluxo correto de exames para elucidação diagnóstica.

Com tal fim, foram utilizados nas bases de dados citadas os seguintes termos de busca (títulos e resumos): "*neuromuscular disorders*" and "*children*"; "*neuromuscular disorders*" and "*pediatric*"; "*milestones*" and "*delay*"; "*motor development*" and "*delay*"; "*development*" and "*neuromuscular disorders*"; "*neuromuscular disorder*" and "*evaluation*"; "*neuromuscular disorders*" and "*examination*".

Sinais de alerta para doenças neuromusculares

Hipotonia

A hipotonia é definida como a redução da resistência muscular ao movimento passivo da articulação, levando à

flacidez. Pode ou não estar associada a fraqueza, que é a redução da força máxima de contração muscular.[6] A avaliação clínica neurológica permite identificar alguns sinais de hipotonia e fraqueza muscular (Tabela 1):

Tabela 1. Avaliação neurológica em lactentes com suspeita de hipotonia e fraqueza muscular.

Sinais de hipotonia muscular	
	• Manobra de puxar para sentar: o examinador segura as mãos do lactente na posição supina, puxando-o para a posição sentada, avaliando o tônus/força do pescoço, região paravertebral, ombros e braços. • Resposta normal: por volta dos dois meses de vida, a queda da cabeça é mínima e a criança apresenta semiflexão de ombros e cotovelos. • Sinais de hipotonia: cabeça pendendo completamente para trás e membros superiores esticados sem qualquer resistência.
	• Manobra da echarpe: o examinador segura as mãos do lactente em posição supina, cruzando-as na frente do peito, avaliando a força/tônus dos ombros e braços. • Resposta normal: resistência do cotovelo, impedindo a ultrapassagem da linha média. • Sinais de hipotonia: cotovelo estendido para além da linha média.
	• Manobra de suspensão vertical: o examinador segura o lactente pelo tórax, em posição vertical, avaliando a força/tônus dos músculos axiais. • Resposta normal: resistência nos membros superiores e semiflexão dos membros inferiores. • Sinais de hipotonia: os membros ficam esticados, sem resistência, e a criança parece "escorregar" pelas mãos do examinador.
	• Manobra de suspensão ventral: o examinador segura o lactente pelo tórax e abdômen em posição horizontal para avaliar a força/tônus dos músculos axiais. • Resposta normal: semiextensão do pescoço e da pelve com relativo endireitamento da coluna vertebral. • Sinais de hipotonia: coluna permanece flexionada, cabeça e pelve pendidas, com membros superiores e inferiores estendidos, como se o corpo do lactente formasse um "C" invertido.
Sinais de fraqueza muscular	
• Tosse fraca, com dificuldade de remoção de secreções das vias aéreas superiores. • Dificuldades na deglutição, causando acúmulo de secreções na cavidade oral. • Choro fraco. • Respiração paradoxal: durante a inspiração, há maior expansão abdominal do que torácica, por conta da fraqueza dos músculos respiratórios intercostais e da relativa preservação da força diafragmática. • Posição de batráquio: membros inferiores abduzidos e lateralizados. • Movimentos espontâneos reduzidos. • Queda excessiva da cabeça durante a manobra de puxar para sentar; apoio mínimo de tronco e membros durante as manobras semiológicas citadas acima.	

Fonte: Bodensteiner, 2008.[7]

Quanto ao diagnóstico topográfico, a hipotonia pode ser dividida em central (ou secundária ou grupo não paralítico) ou periférica (ou primária ou grupo paralítico), com características clínicas que ajudam na sua distinção (Tabela 2).[8,9]

Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e fraqueza muscular

Quando não apresentam os sinais clássicos de hipotonia, as doenças neuromusculares na infância podem evoluir com atraso no desenvolvimento motor (grosso ou fino) com ou sem comprometimento cognitivo. As preocupações expressadas por pais e cuidadores em relação ao neurodesenvolvimento de seus filhos são confirmadas em mais de 80% dos casos, indicando a importância que se deve dar às queixas e à sua abordagem correta.[11] A Tabela 3 mostra as principais queixas familiares relacionadas a algumas das doenças neuromusculares da infância, enquanto a Tabela 4 lista as avaliações clínicas que devem ser realizadas de acordo com a idade da criança.

Tabela 2. Diagnóstico topográfico de hipotonia na infância

Hipotonia primária/central	Hipotonia secundária/periférica/neuromuscular
• Representam de 60% a 88% dos casos. • Topografia: alterações do SNC, síndromes genéticas:	• Representam de 15% a 30% dos casos. • Topografia: alterações na unidade motora (neurônio motor inferior, raízes nervosas, nervos periféricos, junção neuromuscular e músculos):
− Síndrome de Down (trissomia do 21): braquicefalia, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, prega palmar única e reflexo de Moro fraco. - Síndrome de Prader-Willi: hipotonia, obesidade/compulsão alimentar na idade pré-escolar. - Peroxissomopatias (mutações em 12 genes PEX): na forma grave (síndrome de Zellweger) há hipotonia grave, fontanela anterior grande, comprometimento hepático, renal, ocular, cerebral, ósseo e suprarrenal	− Neurônio motor inferior: presença de miofasciculações (ex.: atrofia muscular espinhal). - Nervos periféricos: alterações de sensibilidade e predomínio de fraqueza distal (ex.: neuropatias sensório-motoras). - Placa motora: presença de fadiga e flutuação da fraqueza ao longo do dia (ex.: síndromes miastênicas; botulismo; uso de aminoglicosídeos; hipermagnesemia). - Músculos: fácies miopática (mimetismo facial deficiente, boca em tenda, ptose palpebral e palato arqueado), fraqueza proximal, artrogripose (ex.: miopatias e distrofias congênitas).
Hipotonia: • Predominância axial • Presença de movimentos apendiculares antigravitacionais. • Polegares em abdução. • Associação com encefalopatia (alterações no nível de consciência, comportamento e nível cognitivo). • Associação com convulsões. • Associação com distúrbios metabólicos. • Incoordenação sucção-deglutição.	Hipotonia: • Axial e apendicular. • Fraqueza muscular difusa, com ausência ou redução significativa de movimentos antigravitacionais. • Possível acometimento dos músculos oculares, faciais ou bulbares. • Retrações de tendões ao nascimento; luxação de quadril ou artrogripose; palato arqueado.
Reflexos profundos: exacerbados ou reduzidos. Persistência de reflexos primitivos (ex.: Moro, RTCA). Tórax: formato normal.	Reflexos profundos: ausentes ou muito reduzidos. Reflexos primitivos deficientes. Tórax: em forma de sino, estreito, com respiração paradoxal.
Histórico pré-natal: • Exposição a agentes infecciosos ou tóxicos. • Histórico familiar de síndromes genéticas.	Histórico pré-natal: • Redução dos movimentos fetais. • Polidrâmnio.

Legenda: RTCA: reflexo tônico-cervical assimétrico; SNC: sistema nervosa central.

Tabela 3. Principais queixas relacionadas às duas doenças neuromusculares mais comuns

Doença	Queixas familiares
Atrofia muscular espinhal	• "Não consegue sustentar o pescoço" • "Não consegue deitar de bruços" • "Engatinha lentamente e não consegue suportar peso com as pernas" • "As mãos tremem, cai muito e anda de forma estranha"
Distrofia muscular de Duchenne	• "Atraso para andar e falar 'mãe' e 'pai'" • "Cai muito" • "Dificuldade para correr, pular e subir escadas" • "Anda na ponta dos pés"

Fonte: Lurio, Peay e Matheus, 2015, com acréscimos dos autores.12

Prestar atenção a todos os marcos do neurodesenvolvimento e suas áreas (motora grossa, motora fina/adaptativa, pessoal-social e linguagem) é fundamental para determinar o nível de suspeita e permitir o diagnóstico precoce. A Tabela 5 mostra as principais características do desenvolvimento e os sinais clínicos da distrofia muscular de Duchenne.

Diagnóstico etiológico diferencial

As doenças neuromusculares manifestam-se clinicamente através de hipotonia congênita, atrasos no neurodesenvolvimento ou sinais clássicos de fraqueza muscular. Conforme descrito anteriormente, o histórico e o exame físico neurológico auxiliam na elaboração do diagnóstico e orientam investigações posteriores, que serão discutidas a seguir. A Tabela 6 resume as principais doenças neuromusculares e suas formas de apresentação.

Conforme descrito, muitos são is diagnósticos diferenciais de doenças que causam hipotonia, atraso do desenvolvimento ou fraqueza. Na maioria das vezes, a hipotonia é de origem central (66% a 88%), com apenas 15% a 30% apresentando topografia periférica ou neuromuscular.[10] Embora raras, as doenças neuromusculares são progressivas e estão associadas a uma série de repercussões sistêmicas, acrescentando importante morbidade e mortalidade para os pacientes e seus familiares. Atualmente, existem tratamentos para algumas doenças neuromusculares baseados na correção da alteração genética ou de suas consequências moleculares,

Tabela 4. Avaliação clínica do atraso do desenvolvimento motor e fraqueza de acordo com a idade

Idade	Avaliação
< 6 meses	Realizar manobras de puxar para sentar, echarpe, suspensão vertical e suspensão ventral. • Se houver atraso na capacidade de sustentar a cabeça, sentar com apoio ou rolar, encaminhar para fisioterapia motora e reavaliar em um mês. • Se o atraso persistir após um mês, solicitar dosagem sérica de creatinoquinase e encaminhar ao neurologista pediátrico.
6-12 meses	Avaliar a capacidade de sentar sem apoio aos seis meses, passar de deitado para sentado aos nove meses e permanecer nesta posição com as mãos livres para pegar objetos. • Se o lactente não conseguir sentar sem apoio aos sete meses de idade ou passar para a posição sentada aos nove meses, solicitar dosagem sérica de creatinoquinase, encaminhar para fisioterapia e reavaliar em um mês. • Se os atrasos motores persistirem após um mês, encaminhar ao neurologista pediátrico.
> 12 meses	Avaliar a marcha e capacidade de passar da posição sentada para em pé (teste stand-up). • Caso o lactente não esteja andando aos 15 meses, solicitar dosagem de creatinoquinase e encaminhar para estimulação com fisioterapia motora, seguida de reavaliação em três meses. • Se aos 18 meses a criança não estiver andando bem e houver alguma regressão, encaminhar ao neurologista pediátrico. • Se no teste de stand-up a criança só conseguir permanecer em pé utilizando apoios sequenciais das mãos nas pernas, joelhos e coxas (sinal de Gowers), solicitar dosagem de creatinoquinase e encaminhar ao neurologista pediátrico. • Se os valores séricos de creatinoquinase estiverem acima de 2.000 UI/L, encaminhar ao neurologista pediátrico.

Fonte: Lurio, Peay e Matheus, 2015, com acréscimos dos autores.12

Tabela 5. Neurodesenvolvimento e sinais clínicos da distrofia muscular de Duchenne

Distrofia Muscular de Duchenne
Aspectos do neurodesenvolvimento
Há atrasos em todos os domínios do neurodesenvolvimento (motor grosso, motor fino/adaptativo, linguagem e pessoal-social) a partir dos três meses de idade. Após 12 meses de vida, o atraso no domínio motor grosso se torna mais acentuado. • Idade média de aquisição das primeiras palavras: em torno de 16,1 meses seria o tolerável. • Idade média para aquisição de marcha sem apoio: em torno de 16,27 meses seria o tolerável. • 70% dos pacientes adquirem independência para atividades de vida diária aos 5 anos de idade. • 30% dos pacientes apresentam deficiência intelectual.
Sinais clínicos
• Sinal de Gowers (Figura 1). • Pseudohipertrofia das panturrilhas.

Fonte: Dommellen et al., 2020; Nardes et al., 2018; Chang et al., 2012.13-15

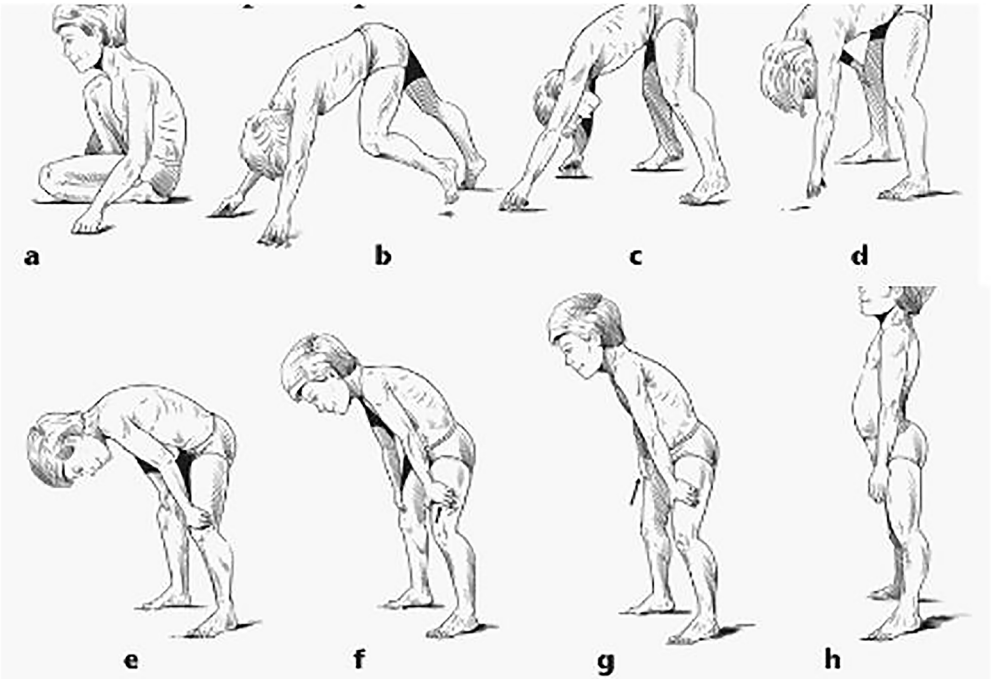
proporcionando modificação fenotípica e melhor qualidade de vida (Tabela 7).

Investigação de doenças neuromusculares

Conforme discutido nos tópicos anteriores, enfatizaremos as condições clínicas para as quais existe terapia modificadora da história natural. A seleção dos exames é idealmente orientada pela apresentação clínica, com diagnóstico de localização realizado a partir de exame neurológico (a sequência de manifestações é orientada pela provável topografia do quadro clínico, e determinada pelas características do exame neurológico, conforme descrito nos tópicos 1 e 2).

A hipotonia é uma manifestação clínica dos distúrbios neuromusculares em lactentes. Contudo, ela também pode ser uma apresentação característica de muitas outros distúrbios do sistema nervoso central. As doenças neuromusculares apresentam, além do baixo tônus motor, sinais de fraqueza, redução ou ausência dos reflexos tendinosos e, na presença de atrofia muscular espinhal, podem cursar com fasciculações na língua. Esses achados distintos no exame físico definem a hipotonia periférica. Assim, a abordagem diagnóstica da hipotonia é fundamentada nos dados de histórico e exame físico, (seguindo uma sequência de exames complementares que devem acompanhar a lógica do diagnóstico sindrômico e topográfico). Outros testes diferem de acordo com a definição topográfica de hipotonia central ou periférica (Tabela 8).

Caso a localização topográfica não seja definida pelo exame neurológico na abordagem diagnóstica da fraqueza ou atraso motor, exames de triagem não invasivos e de baixo custo deve ser solicitados. O nível sérico de creatinoquinase deve ser o primeiro exame de triagem a ser pedido.[25] O



Fonte: Chang et al., 2012.[15]
Figura 1. Sinal de Gowers. Adquire a posição prona e em seguida realiza a postura triangular (a-d); continua apoiado nos joelhos e coxa, até assumir a posição em pé (e-h).

Tabela 6. Diagnósticos diferenciais das doenças neuromusculares

Apresentação clínica	Diagnóstico etiológico
Hipotonia ao nascimento	- Atrofia muscular espinhal 0 e 1. - Distrofias musculares congênitas. - Miopatias congênitas. - Miopatias metabólicas. - Síndromes miastênicas congênitas.
Atraso motor grosso com ou sem atraso de linguagem	- Distrofia muscular de Duchenne. - Atrofia muscular espinhal 2 e 3. - Miopatias metabólicas.
Fraqueza muscular	- Distrofia muscular de Duchenne. - Distrofia muscular da cintura. - Miastenia gravis. - Miopatias inflamatórias (ex.: dermatomiosite, miopatias infecciosas).

fluxograma a seguir (Figura 2) ilustra a sequência de exames diagnósticos a serem solicitados em caso de suspeita de doença neuromuscular.

Suspeita de doença neuromuscular sem definição topográfica: a maioria das miopatias (doenças da topografia muscular), sejam congênitas ou adquiridas, apresentam níveis plasmáticos mais elevados de creatinoquinase, de forma intermitente ou contínua, e merecem investigação mais detalhada.[25]

Suspeita de doença neuromuscular com definição topográfica:

- **Corno anterior**: abordar inicialmente a doença tratável, realizando testes genéticos (MLPA) para deleção em homozigose no gene SMN1, seguido de sequenciamento do gene SMN1, se necessário. A atrofia muscular espinhal pode cursar com aumento da creatinoquinase, mas nunca em níveis maiores que cinco vezes o limite normal.[17]
- **Nervos periféricos**: diagnóstico clínico com definição topográfica de sinais físicos juntamente com padrão de herança define a presença de neuropatia sensório-motora hereditária de herança autossômica recessiva/dominante ou ligada ao cromossomo X. Testes genéticos/painel para neuropatias hereditárias podem ser solicitados, embora nem todas as patologias tenham genes identificados.
- **Junção neuromuscular**: para pacientes com idade inferior a 2 anos com manifestação de sintomas, o foco

Tabela 7. Principais doenças neuromusculares sujeitas a tratamentos específicos

Atrofia muscular espinhal

A atrofia muscular espinhal 5q é uma doença genética de herança autossômica recessiva, determinada por mutações no gene SMN1 e ausência da proteína SMN (sobrevivência do neurônio motor), que leva à degeneração dos neurônios motores espinhais e bulbares inferiores. O fenótipo clínico é variável em gravidade e muito influenciado pelo número de cópias de um pseudogene denominado SMN2, conforme visto abaixo:

Classificação e subtipos de atrofia muscular espinhal

Subtipos de atrofia muscular espinhal	**Frequência**	**Início de sintomas**	**Marco motor alcançado**	**Subclassificação**	**Número de cópias do gene SMN2**
Tipo 0	Desconhecido	Nenhum pré-natal	-	1 cópia em 100% dos pacientes	
Tipo 1					
Doença de Werding-Hoffmann	60%	0-6 meses	Controle parcial da cabeça		
Não consegue se sentar			1A: sinais mais de 1 mês		
1B: sinais entre 1-3 meses					
1C: sinais entre 3-6 meses			1-2 cópias em 80% dos pacientes		
Tipo 2					
Doença de Dubowitz	27%	7-18 meses	Sentar		
Nunca anda sem apoio			2A: senta-se sem apoio, mas perde capacidade		
2B: senta-se sem apoio e mantem capacidade			3 cópias em mais de 70% dos pacientes		
Tipo 3					
Doença de Kugelberg-Welander	12%	Mais de 18 meses	Ficar de pé		
Andar sem apoio			3A: sinais entre 18-36 meses		
3B: sinais com mais de 36 meses			3-4 cópias em mais de 95% dos pacientes		
Tipo 4	1%	10-30 anos	Andar	-	Mais de 4 cópias em mais de 90% dos pacientes

Trata-se de uma patologia multissistêmica, que exige cuidados multidisciplinares. Existem medicamentos específicos que estimulam a produção da proteína SMN nos pacientes com atrofia muscular espinhal, seja através de oligonucleotídeos antisense ou terapia genética. Independentemente da opção terapêutica, melhores desfechos em termos de preservação muscular e funcional dos pacientes estão relacionados ao diagnóstico precoce e à rápida instituição do tratamento. A terapia com oligonucleotídeos antisense modificadores do curso da doença está disponível em nosso sistema de saúde pública.

Distrofia muscular de Duchenne

A distrofia muscular de Duchenne é a mais frequente distrofinopatia de início na infância. Por ser uma doença genética e hereditária ligada ao cromossomo X, afeta principalmente meninos. Mutações no gene DMD, que codifica a proteína distrofina, levam à fragilidade das células musculares do sarcolema, causando destruição celular (aspecto distrófico à histologia) e lipossubstituição.
Cursa com fraqueza muscular progressiva, com perda da marcha por volta dos 1-12 anos de idade e óbito por complicações cardíacas ou respiratórias na terceira década de vida. Consensos brasileiros e internacionais recomendam o uso de corticoides para reduzir a velocidade de progressão da doença e atendimento multidisciplinar. Medicamentos que atuam diretamente em algumas das mutações definidoras da distrofia muscular de Duchenne estão agora disponíveis para uso clínico e mostram resultados promissores.

Doença de Pompe

A doença de Pompe é um distúrbio lisossômico causado por mutações no gene GAA que codifica a enzima alfa-glicosidase ácida. Devido à deficiência parcial ou total da enzima, o glicogênio acumula-se patologicamente em diversos tecidos do corpo, causando principalmente disfunções cardíacas e musculares. O espectro clínico é variável: no extremo mais grave, com início antes dos 12 meses de vida, há manifestações de cardiomiopatia, hipotonia, fraqueza muscular, dificuldade alimentar e rápida progressão para insuficiência respiratória e cardíaca, que, sem tratamento, determinam o óbito no primeiro ano de vida. Uma forma menos grave, de início tardio (após os 12 meses de idade), comporta-se como uma miopatia da cintura, sem comprometimento cardíaco significativo, mas com fraqueza muscular progressiva que resulta em perda da marcha e insuficiência respiratória. A terapia de reposição enzimática modificadora do curso da doença de Pompe está disponível em nosso sistema de saúde público

Deficiência primária de carnitina
Doença autossômica recessiva que leva ao déficit de transporte de carnitina. Metade dos pacientes com deficiência primária de carnitina apresenta a forma infantil, sendo fundamental o reconhecimento das crises metabólicas e a pronta correção da hipoglicemia, evitando coma e morte. Entre as recomendações de tratamento na deficiência primária de carnitina está a monitorização dos níveis plasmáticos de carnitina e a sua suplementação (se necessária) com L-carnitina oral (50-400 mg/kg/dia, em três doses). As principais formas clínicas são: • Forma metabólica infantil (hepática): início entre 3 meses e 2,5 anos de idade; episódios de hipoglicemia hipocetótica, hiperamonemia, hepatomegalia, transaminases elevadas, encefalopatia hepática (falta de apetite, irritabilidade, letargia), que podem ser desencadeados por jejum ou infecção; cardiomiopatia, fraqueza muscular e aumento da creatinoquinase. • Forma miopática infantil (cardíaca): início entre 1 e 7 anos de idade (normalmente 4 anos); cardiomiopatia dilatada; hipotonia; fraqueza muscular. • Forma adulta: baixa energia e intolerância ao exercício.
Miastenia gravis
A miastenia gravis é uma doença autoimune que evolui com fraqueza muscular caracterizada por fadiga, variabilidade diurna, piora após exercício e melhora com repouso. Em 85% dos casos, há presença de anticorpos contra o receptor da acetilcolina. O diagnóstico parte de suspeita clínica diante de fraqueza flutuante e é confirmado por padrão eletroneuromiográfico típico, com ou sem presença de anticorpos típicos. A avaliação da função tireoidiana e do timo na investigação da miastenia gravis é importante. O tratamento de primeira escolha para miastenia gravis inclui uso de inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina). Nos casos refratários a piridostigmina, recomenda-se prednisona ou outros imunossupressores, como ciclosporina, azatioprina ou ciclofosfamida. Em caso de piora clínica aguda, pode-se fazer uso de imunoglobulina ou plasmaferese. É importante ressaltar que as síndromes miastênicas congênitas são doenças genéticas não autoimunes, com clínica e tratamento diferentes da miastenia gravis

Fonte: Ministério da Saúde, 2019; Mercuri et al., 2018; Finkel et al., 2017; Chen, 2020; Araújo et al., 2017; Araújo et al., 2018; Kohler, Puertollano e Raben, 2018; Magoulas et al., 2012.[16-23]

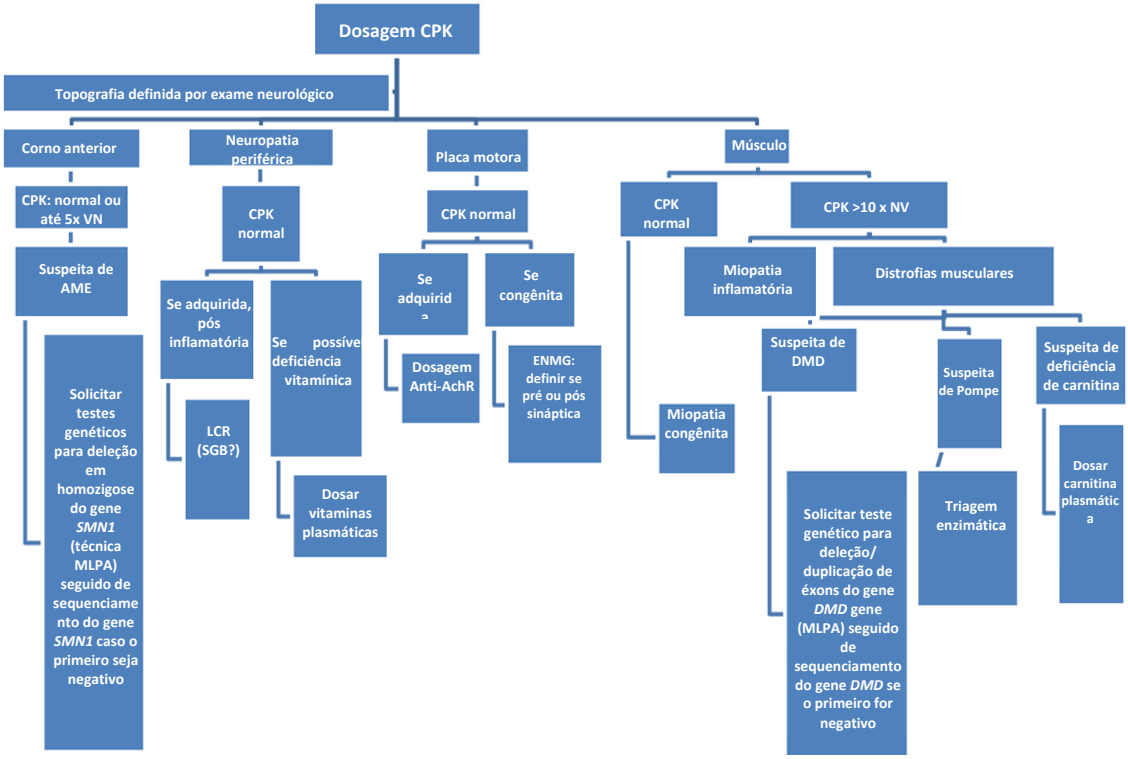
Tabela 8. Diagnóstico diferencial das hipotonias congênitas

Hipotonia central	Hipotonia periférica
• Encefalopatia hipóxico-isquêmica: histórico pré-natal ou perinatal compatível· • Infecções bacterianas (sepse): exames de sangue, LCR e culturas • Infecções congênitas (STORCH+Z): sorologia e reação em cadeia da polimerase (PCR) para toxoplasmose, rubéola, sífilis, HIV, hepatite, herpes, Zika • Doenças genéticas/dismorfias: cariótipo, hibridização fluorescente in situ (FISH) e hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos (array CGH), painel para doenças neuromusculares e sequenciamento de exoma • Doenças metabólicas: glicemia, lactato, piruvato, amônia, cromatografia de aminoácidos na urina e no sangue; investigação de ácidos orgânicos na urina; ácidos graxos de cadeia muito longa (C26, C24 e C22), ácidos fitânico e pristânico para suspeitas de peroxissomopatias; perfil de acilcarnitinas (suspeita de distúrbios de ácidos orgânicos e da beta-oxidação)	• Creatinoquinase sérica: muito alta (> 10 ×) em distrofias musculares congênitas e moderadamente alta (< 10 ×) em algumas miopatias congênitas e miopatias metabólicas • Magnésio: níveis acima de 0,15 mmol/L (2,8 mg/dl) causam hipotonia, arreflexia, íleo paralítico e bradicardia • Potássio: hipercalemia pode se manifestar com hipotonia, fraqueza e distúrbios do ritmo cardíaco • Eletroneuromiografia (ENMG): pode auxiliar no estudo da localização neuromuscular (nervo periférico, placa motora ou músculo) quando o exame físico é inconclusivo; é particularmente útil na definição de doenças da placa motora • Eletrocardiograma (ECG): intervalo PR curto e QRS de amplitude aumentada (doença de Pompe) • Dosagens enzimáticas/metabólicas: alfa-glicosidase ácida (doença de Pompe); dosagem de carnitina livre e total (deficiência primária de carnitina) • Testes genéticos: atrofia muscular espinhal (amplificação multiplex de sondas dependente de ligação [MLPA]/sequenciamento do gene SMN1/SMN2; doença de Déjèrine-Sottas (testes genéticos para neuropatias hereditárias sensitivo-motoras); testes genéticos para distrofias/miopatias congênitas • Biópsia muscular: suspeita de miopatias congênitas

Fonte: Harris, 2008; Kaler et al., 2020.[10,24]

deve residir nas síndromes miastênicas congênitas, inclusive as tratáveis (como as relacionadas ao gene DOK7). Se a idade de início dos sintomas for superior a 2 anos, considerar a possibilidade de síndrome miastênica congênita ou adquirida, e realizar triagem para anticorpo contra o receptor de acetilcolina (anti-AchR).

- **Músculo**: abordar inicialmente as causas tratáveis:
  - Utilizar dados clínicos para separar condições adquiridas (miosite inflamatória infecciosa ou não infecciosa) de congênitas (distrofinopatias, doença de Pompe, distrofias musculares de cinturas).



Legenda: CPK, creatinoquinase; LCR, líquido cefalorraqueno; VN, valor normal.
Figura 2. Diagnóstico de doenças neuromusculares.

- Nos testes de triagem, níveis de creatinoquinase acima de dez vezes o limite normal são observados na maioria dos casos de miopatia; transaminases elevadas também podem estar presentes em distrofinopatia; miopatias inflamatórias cursam com aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS).
- Testes genéticos específicos (como MLPA seguido de sequenciamento do gene DMD) ou painel genético para miopatias são necessários para confirmar distrofinopatias e distrofias musculares de cinturas.[20]
- Se houver suspeita de miopatia metabólica, deve ser realizada investigação com painel genético de miopatia que inclua os genes de Pompe, deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenase e deficiência primária de carnitina (GAA, ETFDH, SLC22A2), que podem ser tratadas com reposição enzimática, suplementação de riboflavina e suplementação de carnitina, respectivamente.[26]

Anterior horn

Atrofia muscular espinhal deve ser investigada em caso de diagnóstico topográfico presente. Divulgar o diagnóstico é crítico, pois quando há manifestação de sintomas há disfunção dos neurônios motores. O passo seguinte é degeneração e morte celular, com progressão extremamente rápida em casos de início precoce. Os melhores resultados terapêuticos dependem da presença dos neurônios motores. Portanto, em casos suspeitos, o teste genético deve ser realizado imediatamente.[17]

A mutação dos dois alelos do gene SMN1 confirma o diagnóstico. Na maioria dos casos, a deleção em homozigose é a mutação. O teste genético pela técnica MLPA deve ser utilizado para detectar a deleção. Se o teste for negativo e a suspeita diagnóstica permanecer, o paciente pode apresentar heterozigose composta. Nestes casos, um dos alelos pode ter, por exemplo, uma deleção no éxon 7 e o outro alelo uma mutação diferente, possivelmente uma mutação pontual. A confirmação nesta situação é realizada pelo sequenciamento do gene SMN1. Sangue em EDTA ou células da mucosa oral podem ser coletadas com swab específico para esse fim, em procedimento menos invasivo.[17]

O aconselhamento genético para famílias com casos confirmados é de suma importância. As futuras gestações do casal ou dos pais em outros relacionamentos estão sob grande risco de recorrência. O teste genético é indicado para o recém-nascido, utilizando os mesmos métodos. Diagnóstico anterior ao surgimento de sintomas configura a possibilidade de usufruir da melhor janela terapêutica. Alguns países estão incluindo testes genéticos no procedimento de rastreio neonatal. No Brasil, tal tendência deve se confirmar com a expansão do programa de triagem neonatal.[27]

Nervos periféricos

As polineuropatias hereditárias ainda não desfrutam de tratamentos específicos que modifiquem o curso natural da doença. No entanto, testes genéticos (painel genético molecular para neuropatia periférica) para os genes com associação conhecida a essas doenças podem ser solicitados para confirmação diagnóstica.[27]

Junção neuromuscular

Síndromes miastênicas

Histórico de miastenia gravis materna deve orientar o cuidado de recém-nascidos com sintomas de miastenia neonatal transitória. O teste terapêutico com anticolinesterásicos ajuda a confirmar a suspeita. A reversão dos sintomas pode ocorrer espontaneamente, mas o impacto na deglutição e na respiração determina o uso transitório de anticolinesterásicos.

Fraqueza muscular com hipotonia com início logo após o nascimento e durante os primeiros anos de vida pode indicar miastenia congênita. Como no caso das doenças hereditárias, a coleta de dados familiares também é extremamente importante e ajuda a definir o padrão de herança como autossômica dominante, ligada ao X ou autossômica recessiva. Algumas características clínicas podem indicar a presença de condições específicas, como reflexo fotomotor pupilar lento, contraturas congênitas, episódios de apneia relacionados a febre, distribuição de fraqueza, estridor, síndrome nefrótica, malformações oculares, associação com crises convulsivas, deficiência intelectual ou epidermólise bolhosa. A flutuação dos sintomas é difícil de descrever em lactentes. Eletroneuromiografia contribui para o diagnóstico topográfico, definindo o caráter pré-sináptico, sináptico ou pós-sináptico da doença. O teste deve ser realizado por profissionais experientes. Painéis de miastenia congênita também podem ser solicitados. Algumas destas patologias respondem ao tratamento com agonistas colinérgicos, mas em outras estes medicamentos podem piorar os sintomas. Para outras, fluoxetina ou quinino podem ser eficazes, assim como os agonistas adrenérgicos.[28]

A miastenia gravis juvenil é a forma autoimune adquirida de miastenia que pode começar na infância. Apresentação ocular isolada é comum em casos de início precoce. Aplicar gelo nos olhos por cinco minutos reduz a ptose. A fatigabilidade pode ser testada tanto nos músculos motores oculares quanto nos músculos proximais dos membros superiores. Eletroneuromiografia com estimulação repetitiva pode confirmar alterações na placa motora. Anticorpos contra receptores de acetilcolina podem estar presentes, embora menor frequência de positividade seja encontrada em crianças pré-púberes. Outros anticorpos também podem estar envolvidos (anti-MuSK, por exemplo). Testes com inibidores da colinesterase, realizados em ambiente hospitalar, também auxiliam na definição do diagnóstico.[29]

Músculo

Distrofia muscular de Duchenne

Um grande avanço no diagnóstico da distrofia muscular de Duchenne ocorreu com o acesso a testes genéticos. Crianças com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou dificuldades motoras (pular, correr, levantar do chão, andar na ponta dos pés ou com quedas frequentes) devem ter seu nível de creatinoquinase rastreado. Níveis acima de dez vezes o valor normal são indicativos da possibilidade de distrofias musculares. O diagnóstico pode ser confirmado por teste genético para o gene da distrofina (técnica MLPA seguida ou não de sequenciamento) ou por um painel genético para miopatias que inclua o gene DMD. Outros exames realizados anteriormente, como eletroneuromiografia e biópsia muscular, não são mais necessários.[20]

Doença de Pompe

Na suspeita de doença de Pompe, tanto na forma clássica inicial como na tardia, o nível de creatinoquinase também é um bom teste de rastreio. Em caso de suspeita, devem ser solicitados exames para verificar a atividade da enzima alfa-glicosidase ácida, seja em sangue coletado em papel filtro, seja em testes enzimáticos em leucócitos ou fibroblastos. Por fim, casos com deficiência enzimática exigem confirmação com teste genético.[30]

CONCLUSÃO

À luz dos os avanços na tecnologia de diagnóstico e tratamento específico de algumas doenças neuromusculares com elevada morbilidade e mortalidade, é necessário defender o reconhecimento precoce deste grupo de patologias. O pediatra, na sua missão de acompanhar o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças desde a mais tenra idade, desempenha um papel fundamental na suspeita de doença neuromuscular e na condução dos primeiros passos para a confirmação diagnóstica. Embora individualmente sejam doenças raras, uma boa anamnese e um exame físico cuidadoso podem orientar a solicitação de exames úteis e acessíveis, como a dosagem de creatinoquinase, para crianças com fraqueza muscular.

REFERÊNCIAS

1 Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases — a world survey. Neuromuscul Disord. 1991;1(1):19-29.

2. Darras BT, Jones HR Jr, Ryan MM, De Vivo DC. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adeloscence: a clinician's approach. 2. ed. San Diego: Academic Press, 2014.

3. Dowling JJ, Gonorazky HD, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: the future is now. Am J Med Genet A. 2018;176(4):804-41.

4. Langfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, et al. The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study. Neurology. 2014;83(6):529-36.

5. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med. 1989;320(24):1592-7.
6. Sparks SE. Neonatal hypotonia. Clin Perinatol. 2015;42(2):363-71.
7. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol. 2008;15(1):10-20.
8. Duarte RCB. Hipotonia na infância. Resid Pediatr. 2018;8(1):40-4 .
9. Reed UC. Síndrome da criança hipotônica: causas neuromusculares. Rev Med. 2007;86(2):82-93.
10. Harris SR. Congenital hypotonia: clinical and developmental assessment. Dev Med Child Neurol. 2008;50 (12):889-92.
11. National Task Force for the Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. Parent report [Internet]. 2014[acesso em 2021 Set 1].Disponível em: www.childmuscleweakness.org/index.php/by-parent-report.
12. Lurio JG, Peay HL, Matheus KD. Recognition and managment of motor delay and muscle weakness in children. Am Fam Physician. 2015;91(1):38-45.
13. Dommellen PV, Dijk OV, Wilde JAD, Verkek PH. Early developmental milestones in Duchenne muscular dystrophy. Developmental Medicine & Child Neurology. 2020 Oct;62(10):1198-1204. doi: 10.1111/dmcn.14623. Epub 2020 Jul 21.
14. Nardes F, Araújo APQC, Gonçalves MR. Cognitive Performance by Mini Mental State Examination in Duchenne Muscular Dystrophy. Rev Bras Neurol. 2018;54(4):5-11.
15. Chang RF, Mubarak SJ. Pathomechanics of Gowers' sign: a video analysis of a spectrum of Gowers' maneuvers. Clin Orthop Relat Res. 2012;470(7):1987-91.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1. Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
17. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord. 2018;28(2):103-15.
18. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord. 2018;28(3):197-207.
19. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where do we stand? Int J Mol Sci. 2020 May 7;21(9):3297. doi: 10.3390/ijms21093297.
20. Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França MC Junior, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(8):104-13.
21. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(7):481-9.
22. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-42.
23. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:68.
24. Kaler J, Hussain A, Patel S, Majhi S. Neuromuscular Junction Disorders and Floppy Infant Syndrome: A Comprehensive Review. Cureus. 2020;12(2):e6922.
25. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA. Significance of Asymptomatic Hyper Creatine-Kinase Emia. J Clin Neuromuscul Dis. 2019;21(2):90-102.
26. Manta A, Spendiff S, Lochmüller H, Thompson R. Targeted Therapies for Metabolic Myopathies Related to Glycogen Storage and Lipid Metabolism: a Systematic Review and Steps Towards a 'Treatabolome'. J Neuromuscul Dis. 2021;8(3):401-17.
27. Agência Senado. Sancionada lei que amplia doenças rastreadas em teste do pezinho do SUS. Senado [Internet]. 2021[acesso em 2021 Set 1]. Disponível em: www12.senado.leg.br/noticias/materias/2021/05/27/sancionada-leique-amplia-doencas-rastreadas-em-teste-do-pezinho-do-sus.
28. Engel AG, Shen X-M, Selcen D, Sine SM. Congenital myasteheic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol. 2015;14(4):420-34.
29. O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020;11:743.