



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RUI DINIS AFONSO FERNANDES

***Atrofia Muscular Espinhal num Hospital Pediátrico: a  
emergência dos novos fenótipos na era dos tratamentos  
inovadores***

ARTIGO CIENTIFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR.ª JOANA AFONSO RIBEIRO

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

ABRIL /2022

---

**ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL NUM HOSPITAL PEDIÁTRICO: A  
EMERGÊNCIA DOS NOVOS FENÓTIPOS NA ERA DOS  
TRATAMENTOS INOVADORES**

---

Rui Dinis Afonso Fernandes<sup>1</sup>

Guiomar Gonçalves Oliveira<sup>2,3</sup>

Joana Afonso Ribeiro<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Estudante de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal -  
ruidinisfernandes@hotmail.com

<sup>2</sup> Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar  
e Universitário de Coimbra, Portugal

<sup>3</sup> Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,  
Coimbra, Portugal

<sup>4</sup> Neuropediatria, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra,  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal - 10675@chuc.min-saude.pt

<b>Índice</b>	
<b>Resumo</b> .....	<b>2</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>4</b>
<b>Materiais e Métodos</b> .....	<b>9</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>11</b>
<i>Early-onset symptoms</i> .....	11
<i>Late-onset symptoms</i> .....	15
<b>Discussão</b> .....	<b>20</b>
<b>Conclusão</b> .....	<b>26</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>27</b>
<b>Anexo I</b> .....	<b>28</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	<b>30</b>

## Resumo

**Introdução:** A atrofia muscular espinhal 5q (AME) é uma doença neuromuscular degenerativa, manifestando-se por fraqueza muscular progressiva com envolvimento respiratório. O objetivo deste projeto unicêntrico é a caracterização fenotípica da população com AME acompanhada na consulta de Doenças Neuromusculares no Hospital Pediátrico (HP) de Coimbra, tratada com medicações inovadoras. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, com recolha de dados clínicos (incluindo respiratórios, osteoarticulares e nutricionais). Analisou-se a evolução nas escalas motoras CHOP-INTEND, HINE-2, HFMS-E e RULM. A avaliação intelectual realizou-se através das Escala de Desenvolvimento Mental de Griffiths e da Escala de Inteligência de Weschler. Recorreu-se a métodos de estatística descritiva e comparativa. **Resultados:** Obtivemos uma amostra de 11 doentes, 6 “*early-onset*” (tipo I) e 5 “*late-onset*” (2 tipo II, 3 tipo IIIa). Os 5 doentes “*early-onset*”, diagnosticados desde 2017, registaram uma melhoria mediana de 22 pontos na CHOP-INTEND e de 12 pontos na HINE-2, desde o início do tratamento; quatro doentes mantêm-se sentados sem apoio e um faz marcha com apoio. Os 6 doentes “*early-onset*” mantêm suporte ventilatório não invasivo (VNI) noturno, 3 alimentam-se por gastrostomia, e 5 apresentam cifoescoliose. O Quociente Geral de Desenvolvimento mediano foi de 66 (n=3), sendo maior o comprometimento nas áreas dependentes da função motora. Os doentes “*late-onset*” registaram, desde o início do tratamento, uma melhoria mediana de 4 pontos na RULM e de 1 ponto na HFMS-E. Destes, 3 mantêm VNI noturno, 1 tem alimentação por gastrostomia, e 3 fizeram cirurgia de correção de escoliose. O QI global destes doentes (n=4) foi de 94, sendo geralmente superior nas áreas verbais. **Discussão:** A amostra do HP é heterogénea, quer em relação ao tempo de evolução da doença quer ao seu tratamento. Observaram-se melhorias motoras nesta amostra, tal como relatado nos ensaios clínicos e em estudos de mundo real. Mantém-se, no entanto, compromisso respiratório, complicações ortopédicas e nutricionais. O neurodesenvolvimento destas crianças é atípico essencialmente pela componente motora. **Conclusão:** Os tratamentos inovadores alteraram o paradigma da doença, especialmente na AME tipo I. Os dados obtidos neste trabalho enriquecem a experiência de mundo real em relação a esta patologia. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce para otimizar o sucesso terapêutico.

### Palavras-chave:

Atrofia Muscular Espinhal; Tratamentos Inovadores; Avaliação Motora; Cognição; Avaliação Nutricional; Avaliação Ortopédica.

## **Abstract**

**Introduction:** Spinal muscular atrophy 5q (SMA) is a degenerative neuromuscular disease, manifested by progressive muscle weakness with respiratory involvement. The aim of this single-centre project is the phenotypic characterisation of the SMA population followed-up in the Neuromuscular Diseases consultation at the Coimbra Paediatric Hospital (HP), treated with innovative medications. **Methods:** A retrospective observational study was conducted, with clinical data collection (including respiratory, osteoarticular and nutritional data). The evolution was analysed in the motor scales CHOP-INTEND, HINE-2, HFMS-E and RULM. The intellectual evaluation was conducted through Griffiths Mental Development Scale and Weschler Intelligence Scale. Descriptive and comparative statistical methods were used. **Results:** We obtained a sample of 11 patients, 6 early-onset (type I) and 5 late-onset (2 type II, 3 type IIIa). The 5 early-onset patients, diagnosed since 2017, had a median improvement of 22 points in CHOP-INTEND and 12 points in HINE-2; four patients remain sitted without support and one achieved gait with support. The 6 early-onset patients maintain nocturnal non-invasive ventilatory support (NIV), 3 are fed by gastrostomy, and 5 present kyphoscoliosis. The median General Developmental Quotient was 66 (n=3), with greater impairment in the areas dependent on motor function. Late-onset patients registered, since the beginning of treatment, a median improvement of 4 points in RULM and of 1 point in HFMS-E. Of these, 3 maintained nocturnal NIV, 1 had gastrostomy feeding, and 3 had scoliosis surgery. The overall IQ of these patients (n=4) was 94, being generally higher in verbal areas. **Discussion:** The HP sample is heterogeneous, both regarding the time of evolution of the disease and its treatment. Motor improvements were observed in this sample, as reported in clinical trials and real-world studies. However, respiratory compromise, orthopaedic and nutritional complications remain. The neurodevelopment of these children is atypical mainly due to the motor component. **Conclusion:** Innovative treatments have changed the paradigm of the disease, especially in SMA type I. The data obtained in this work enriches the real world experience regarding this pathology. We highlight the importance of early diagnosis to optimize therapeutic success.

### **Key-words:**

Spinal Muscular Atrophy; Innovative Treatments; Motor Assessment; Cognition; Nutritional Assessment; Orthopedic Assessment.

## Introdução

A atrofia muscular espinhal 5q (AME) é uma doença neuromuscular degenerativa decorrente da disfunção progressiva dos neurónios motores do corno anterior da medula espinhal e dos núcleos inferiores do tronco cerebral, manifestando-se por fraqueza muscular progressiva com envolvimento respiratório. Trata-se da causa mais comum de mortalidade infantil de transmissão monogénica, com incidência estimada em 1:10800 nados-vivos e frequência estimada de portadores de 1:52 na população portuguesa.<sup>1,2,3</sup>

A AME é um distúrbio autossómico recessivo causado por mutações em homozigotia ou heterozigotia composta do gene Survival Motor Neuron - *SMN1*, localizado no cromossoma 5 (5q13.2), que codifica a proteína Survival Motor Neuron (SMN), essencial para a sobrevivência do motoneurónio alfa.<sup>2</sup> Desde a identificação do mecanismo genético, percebeu-se que a gravidade do fenótipo está inversamente relacionada com o número de cópias do gene *SMN2* - um parálogo centrométrico do gene *SMN1* que forma uma proteína menos funcional devido à inclusão variável do exão 7 por um mecanismo de *splicing* alternativo.<sup>1,2</sup>

A classificação fenotípica mais utilizada divide a AME, de acordo com a idade de início dos sintomas e a aquisição máxima de competências motoras, em: tipo 0 - neonatal grave; tipo I - incapazes de sentar (*“non-sitters”*); tipo II - não deambuladores, capazes de sentar (*“sitters”*); tipo III – capazes de marcha sem apoio (*“walkers”*); e tipo IV – de início na idade adulta.<sup>2</sup> As principais características clínicas da AME em idade pediátrica apresentam-se na Tabela 1. A AME tipo I é a mais frequente, também designada *“early-onset”*, em contraste com as formas AME tipo II e III, mais heterogéneas em relação à sua gravidade, e designadas *“late-onset”*. As principais manifestações clínicas da AME tipo I são: paralisia flácida, hipotonia, arreflexia, disfunção bulbar e insuficiência respiratória. Nos estudos de história natural deste tipo de AME, a taxa de mortalidade aos dois anos de idade é próxima dos 70%.<sup>1,2</sup> O diagnóstico da AME é estabelecido com a realização de testes genéticos moleculares, na presença de clínica sugestiva da doença. Os testes utilizados incluem a análise quantitativa do gene *SMN1*, usando amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA), e pesquisa de mutações pontuais por reação em cadeia da polimerase quantitativa (PCR). A quantificação de cópias do gene *SMN2* é importante para o prognóstico e decisão sobre terapêuticas inovadoras.<sup>4</sup>

A AME é uma doença complexa pelo envolvimento de vários grupos musculares, destacando-se complicações respiratórias, nutricionais e ortopédicas.<sup>4</sup> Esta complexidade reflete-se na multiplicidade dos cuidados a prestar, sistematizados em documentos de consenso internacional (*Standards of Care*)<sup>4,5</sup>, e que referem, nomeadamente, a avaliação neurológica (incluindo a aplicação de escalas motoras funcionais e testes cronometrados), respiratória

(avaliação e tratamento sintomático da insuficiência respiratória restritiva, com utilização de ventilação não-invasiva (VNI) e outros cuidados respiratórios) e ortopédica (avaliação de deformidades da coluna vertebral, tórax, instabilidade da anca, contraturas, e respetivas intervenções). Outros componentes essenciais na avaliação destes doentes incluem a capacidade de deglutição e avaliação de formas alternativas de alimentação (sonda nasogástrica ou gastrostomia - PEG)<sup>4</sup>. O ingresso num programa de reabilitação regular (fisioterapia, terapia ocupacional, terapia da fala) é essencial para a manutenção de funcionalidade e prevenção de complicações osteoarticulares.

A inovação científica e o conhecimento aprofundado dos mecanismos genéticos fizeram da AME uma doença neuromuscular pioneira em relação a tratamentos inovadores. Em junho de 2017 foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (AEM) o nusinersen, um oligonucleotídeo *antisense* que promove a inclusão do exão 7 no pré-mRNA do gene *SMN2*, administrado periodicamente por via intratecal. O estudo ENDEAR avaliou a resposta ao tratamento em doentes AME *“early-onset”*, em comparação com placebo. O grupo sob nusinersen demonstrou melhor sobrevida e aquisição de capacidades motoras logo numa primeira análise interina. A resposta do tratamento foi também avaliada na população AME *“late-onset”* no estudo CHERISH. Estes estudos conduziram à aprovação do nusinersen, comercialmente disponível em Portugal.<sup>6</sup> Em maio de 2020, é aprovado o onasemnogene abeparvovec<sup>7</sup>, que utiliza vetores adenovirais para introduzir o gene *SMN1* nos neurónios motores, com uma administração única por via endovenosa. A segurança e a eficácia do fármaco em doentes *“early-onset”* foram inicialmente avaliadas no estudo START (ensaio clínico de fase 1), e posteriormente nos estudos STR1VE.<sup>8</sup> O onasemnogene abeparvovec está aprovado pela AEM para doentes com mutação bialélica no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME Tipo I, ou AME com mutação bialélica no gene *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*, estando também comercializado em Portugal.<sup>9</sup> Em março de 2021, o risdiplam<sup>10</sup>, uma pequena molécula modificadora do *splicing* do gene *SMN2* administrada diariamente por via oral, foi aprovado com base em ensaios clínicos de fase 2 – FIREFISH e SUNFISH – para doentes a partir dos dois meses de idade e com diagnóstico genético de AME com até 4 cópias do gene *SMN2*.<sup>11</sup> Em Portugal, o risdiplam está disponível a partir de programas de uso compassivo (CUP) ou de acesso precoce. Os principais resultados dos ensaios clínicos dos 3 fármacos inovadores aprovados para a AME estão sumariados na tabela 2.

O paradigma da AME alterou-se com a emergência destes novos tratamentos modificadores de doença que conduziram, especialmente na AME tipo I, a um aumento da sobrevida e à aquisição de capacidades motoras.<sup>10</sup> Sendo uma terapêutica recente, são ainda escassos os dados do mundo real em relação a estes tratamentos inovadores.

O objetivo deste projeto unicêntrico é a caracterização fenotípica da população com AME acompanhada na consulta de Doenças Neuromusculares do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), tratada com medicações inovadoras. Será dado um especial enfoque à população com AME tipo I, procurando-se estudar manifestações clínicas pouco exploradas até à data<sup>12</sup>, nomeadamente a caracterização do neurodesenvolvimento e os aspetos ortopédico e nutricional.

**Tabela 1 – Classificação em subtipos e características clínicas observadas na AME de idade pediátrica.<sup>2</sup>**

	<b>Tipo 0</b>	<b>Tipo I “non-sitters”</b>	<b>Tipo II “sitters”</b>	<b>Tipo III “walkers”</b>
<b>Idade de Início</b>	Pré-natal	≤6 meses	6-18 meses	≥18 meses
<b>Controlo Cefálico</b>	Não	Alguns	Sim	Sim
<b>Desenvolvimento Motor</b>	Ausência	Incapazes de sentar	Controlo do tronco	Marcha
<b>Fraqueza Muscular</b>	Generalizada e últimos pares cranianos	Generalizada (predomínio proximal) e bulbar; Hipotonia	Generalizada (++)MI)	Generalizada (MI>>MS)
<b>Marcha</b>	Não	Não	Alguns	Perde marcha mais tarde
<b>Falência Respiratória</b>	Sim	Sim (fraqueza músculos intercostais)	Tardiamente (insuficiência respiratória restritiva)	Não
<b>Esperança Média de Vida</b>	Semanas, ≤6 meses	8-10 Meses	70% vivos aos 25 anos	Igual à pop. geral
<b>Subtipos (de acordo com a idade de aparecimento dos sintomas)</b>		a – até às 2 semanas b – até aos 3 meses c – até aos 6 meses		a – até aos 3 anos b – depois dos 3 anos

Legenda: MI – Membros inferiores; MS – Membros superiores; Pop. – População.

**Tabela 2 - Resumo dos principais resultados dos ensaios clínicos dos três fármacos inovadores aprovados para a AME: “early-onset” - ENDEAR (nusinersen), STR1VE-EU (onasemnogene) e FIREFISH (risdiplam); e “late-onset” - CHERISH (nusinersen) e SUNFISH (risdiplam).<sup>13-17</sup>**

	<b>População alvo Numero doentes sob fármaco</b>	<b>Morte Sobrevida livre de ventilação</b>	<b>Resposta motora - Aquisições motoras</b>	<b>Resposta motora - Escalas</b>	<b>Outros componentes avaliados</b>
<b>ENDEAR<sup>13</sup> (nusinersen)</b>	“Early-onset” 80 Doentes	Risco de morte/ventilação permanente 47% menor	51% dos doentes (22% controlo cefálico, 8% Sentar sem apoio)	Aumento > 4 pontos na escala CHOP-INTEND: 71%; Aumento > 5 pontos na HINE-2: 28%	
<b>STR1VE-EU<sup>14</sup> (onasemnogene abeparvovec)</b>	“Early-onset” 33 Doentes	97% sem necessidade de ventilação permanente	82% alcançaram algum marco motor (77% Controlo cefálico; 44% Sentar sem apoio)	Aumentos médios na CHOP INTEND de 6,0 pontos em 1 mês, 10,3 pontos em 3 meses e 13,6 pontos aos 6 meses de tratamento.	Aos 18 meses: 65% têm peso acima do P3; 87% sem necessidade de vias alternativas de alimentação
<b>FIREFISH<sup>15</sup> (risdiplam)</b>	“Early-onset” 41 Doentes	90,5% sobrevida global aos 12 meses de tratamento 85% VNI inferior a 16h/dia	29% Sentar sem apoio	Aumento de > 4 pontos na CHOP-INTEND: 90% (56% pontuação >40); 78% respondedores na HINE-2 <sup>a</sup>	82,9% capazes de se alimentar por via oral, exclusivamente ou em associação com sonda nasogástrica, aos 12 meses.
<b>CHERISH<sup>16</sup> (nusinersen)</b>	“Late-onset” 84 Doentes		20% dos doentes alcançaram pelo menos um novo marco motor da OMS	57% aumentaram > 3 pontos na HFMS-E, com um aumento médio de 3,9; Aumento médio de 4,2 pontos na RULM	77% dos doentes tiveram um aumento de pelo menos 7% no peso em comparação com a baseline
<b>SUNFISH<sup>17</sup> (risdiplam)</b>	“Late-onset” 120 Doentes		Avaliação apenas por escalas validadas	38,3% aumentaram > 3 pontos na <i>Motor Function Measure</i> , com um aumento médio de 1,36; Aumento médio de 1,61 pontos na RULM; Aumento médio de 0,95 na HFMS-E	

<sup>a</sup> Respondedores HINE-2 - Aqueles que atingem: um aumento  $\geq 2$  pontos ou pontuação máxima na capacidade de chutar; ou um aumento  $\geq 1$  ponto nos marcos motores de controlo da cabeça, rolar, sentar, gatinhar, ficar em pé ou andar, além de melhoria em mais categorias de marcos motores do que agravamento.

Legenda: OMS - Organização Mundial de Saúde; VNI - Ventilação não invasiva

## **Materiais e Métodos:**

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, com recolha dos dados clínicos dos processos de doentes com diagnóstico genético de AME em idade pediátrica (tipo I, II e III), sob tratamentos modificadores de doença, acompanhados em consulta de Doenças Neuromusculares do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Esta análise tem enfoque na caracterização motora, respiratória, nutricional, ortopédica e cognitiva.

Definiram-se as seguintes variáveis para caracterização dos doentes:

- Demográficas: idade atual, género;
- Genéticas: mutação gene *SMN1*, número de cópias do gene *SMN2*, idade confirmação genética, história familiar de doença;
- Caracterização da doença: tipo clínico de AME, idade primeiras manifestações, melhor capacidade motora sem tratamento;
- Estado atual da doença: envolvimento respiratório (utilização de ventilação não invasiva (VNI), *cough assist*, internamentos por infeções respiratórias), componente nutricional (PEG, suporte nutricional, evolução somatométrica - peso e altura, utilização de suplementos alimentares), envolvimento osteoarticular (deformidades osteoarticulares, respetiva correção cirúrgica, utilização de ortóteses);
- Tratamento direcionado para a AME e o seu impacto: identificação do fármaco, tempo de início de sintomas até ao início de tratamento, efeitos secundários, melhor capacidade motora atual, nº de internamentos por infeção respiratória após início de tratamento.

De forma a responder ao objetivo do estudo foram aplicadas diversas escalas validadas para doenças neuromusculares pediátricas. A avaliação motora realizou-se através das escalas: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND), e *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE-2), para os "early-onset"; e, para os "late-onset", pela *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMS-E), e *Revised Upper Limb Module* (RULM). A avaliação do neurodesenvolvimento e intelectual foi realizada utilizando a Escala de Desenvolvimento Mental de Griffiths, em doentes até aos 5 anos, e a Escala de Inteligência de Weschler para Crianças (WISC-III), a partir dos 5 anos. Todas as escalas encontram-se pormenorizadas no anexo I.

Os dados foram analisados com recurso a estatística descritiva e comparativa, utilizando testes não paramétricos e assumindo um nível de significância de  $p < 0,05$ , utilizando o “SPSS Statistics 27”.

## Resultados

A amostra é constituída por 11 doentes: 6 com AME “*early-onset*” (4 tipo Ia; 2 tipo Ic) e 5 com AME “*late-onset*” (2 tipo II; 3 tipo IIIa), 54,5% (n=6) do sexo masculino. As principais características clínicas dos doentes “*early-onset*” encontram-se descritas na tabela 3 e dos “*late-onset*” na tabela 4. Esta amostra constitui toda a população com AME acompanhada no HP, todos estes doentes encontram-se sob terapêutica com fármacos inovadores. Dois doentes têm história familiar positiva para AME – um com familiar em primeiro grau e outro com familiar em quarto grau e com antecedentes de consanguinidade remota.

A apresentação dos resultados será subdividida em doentes “*early-onset*” e “*late onset*”.

### 1. Early-onset symptoms (AME tipo I):

A amostra é constituída por 6 doentes, 5 do sexo masculino. Destaca-se que 3 apresentam deleção em homozigotia dos exões 7 e 8 do gene *SMN1*, e 3 são heterozigotos compostos. O número de cópias do gene *SMN2* varia entre 2 (n=4) e 3 (n=2). O primeiro sintoma, transversal a todo este conjunto de doentes, foi a hipotonia, tendo sido observada em mediana ao primeiro mês (amplitude interquartil (AIQ) 4; min. 1 – max. 6). A idade mediana ao diagnóstico foi de 1,5 meses (AIQ 12; min. 1 – max. 16). Os doentes com 3 cópias do gene *SMN2* apresentaram uma média de início de sintomas mais tardia em comparação com os doentes com duas cópias do gene *SMN2* (5,5 meses vs. 2,5 meses, p=0,028).

Neste grupo, distingue-se um doente que iniciou tratamento com risdiplam, ao abrigo de um CUP, após vários anos de evolução de doença (doente F.), sendo excluído da análise estatística que se segue. Dos doentes com diagnóstico de AME desde 2017, com idade mediana atual de 54 meses (AIQ 24; min. 25 - max. 63), o tratamento direcionado para a AME foi iniciado em mediana aos 3 meses (AIQ 9; min. 2 - máx. 17), com tempo mediano entre o início dos sintomas e medicação de 2 meses (AIQ 7; min. 1 – máx. 12), tendo atualmente uma mediana de seguimento sob tratamento de 44 meses (AIQ 25; min. 22 - máx. 61). Três doentes encontram-se em tratamento com nusinersen, e dois iniciaram nusinersen e fizeram alteração para onasemnogene abeparvovec. Neste momento, 4 doentes (80%, com idade mediana atual de 55 meses) mantêm-se sentados sem apoio e um (20%, atualmente com 46 meses) é capaz de marcha com apoio. A evolução motora avaliada por escalas encontra-se na figura 1, observando-se, desde o início do tratamento, uma melhoria mediana de 22 pontos na escala CHOP-INTEND (AIQ 18; min 14 – max. 34) - todos os doentes aumentaram mais de 4 pontos, o que é considerado clinicamente significativo. Registou-se também uma melhoria mediana de 12 pontos na HINE-2 (AIQ 9; min. 7 - max.19), o que significa aquisição de capacidades motoras.

Todos os doentes (n=6) mantêm suporte ventilatório, que consiste no uso de VNI noturna, e *cough assist* diário. Desde o início do tratamento, 3 doentes não tiveram necessidade de internamento por infeções respiratórias, e outros 3 tiveram menos de 5 internamentos por esta causa.

Neste grupo, 3 doentes foram submetidos a cirurgia para colocação de PEG, e outros 3 mantêm alimentação exclusivamente por via oral. Na avaliação somatométrica cinco doentes apresentam percentil de peso inferior a 3 e um entre 3 e 15. Quatro doentes (66,7%) utilizam suplementos nutricionais.

Do ponto de vista ortopédico, os problemas observados foram pés valgus (n=4), escoliose (n=5) e contraturas ligeiras (n=4). Nenhum doente foi submetido a cirurgia ortopédica. Um doente utiliza colete rígido, 4 coletes semirrígidos, e 2 utilizam ortóteses para os membros inferiores.

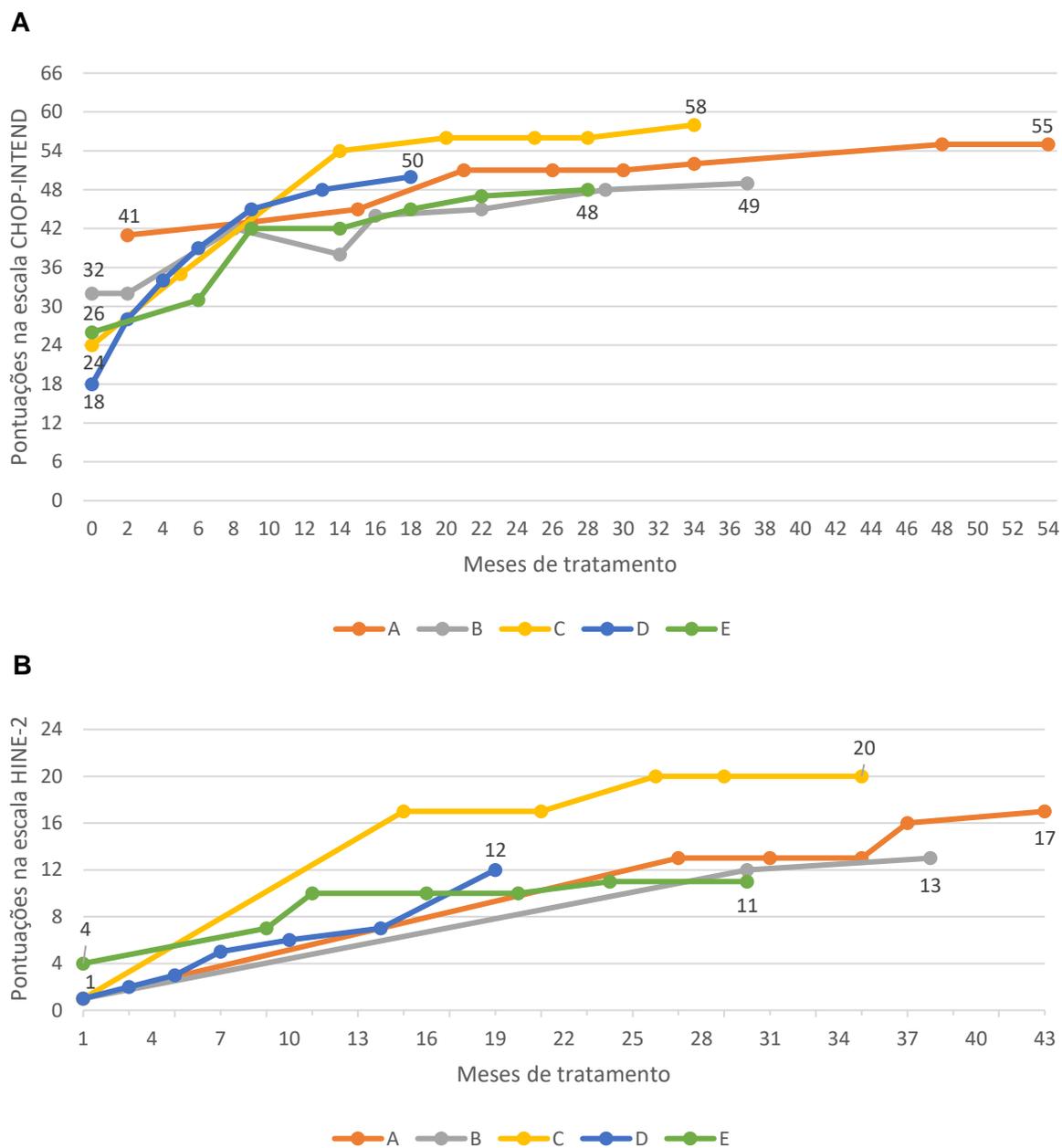
Nenhum doente sob nusinersen ou risdiplam apresentou efeitos secundários do tratamento. Os dois doentes com transição para onasemnogene abeparvovec apresentaram alterações transitórias da enzimologia hepática, e um deles apresentou anemia e trombocitopenia, também transitórias.

Os resultados dos doentes avaliados utilizando a escala de Desenvolvimento Mental de Griffiths (n=3), encontram-se apresentados na figura 3. Obteve-se um quociente mediano de 10 (min. 0 - max. 22) na subescala motora, 69 (min. 55 - max. 82) na Pessoal-Social, 100 (min. 82 - max. 120) na Linguagem, 62 (min. 53 - max.75) na Coordenação Olho-Mão, 65 (min.56 - max. 95) na Realização, e 85 (min. 71 - max.93) no Raciocínio Prático. O Quociente Geral de Desenvolvimento mediano foi de 66 (min.57 - max. 69).

**Tabela 3 - Características clínicas dos doentes AME "early-onset"**

Doentes	A.	B.	C.	D.	E.	F.
<b>Idade ao diagnóstico (meses)</b>	1	2	1	1	16	12
<b>Idade atual (meses)</b>	63	54	46	25	56	19A7M
<b>Sexo</b>	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino
<b>Estudo genético Gene SMN1</b>	Deleção do exão 7 e 8 e mut. c.770_780dup exão 6	Deleção do exão 7 e 8 e mut. c.597dup	Deleção em homocigotia do exão 7 e 8	Deleção do exão 7 e 8 e mut. c.770_780dup exão 6	Deleção em homocigotia do exão 7 e 8	Deleção em homocigotia do exão 7 e 8
<b>Cópias gene SMN2</b>	2	2	2	2	3	3
<b>Idade 1º sintoma (meses)</b>	1	2	1	1	6	5
<b>Primeiros Sintomas</b>	Hipotonia	Hipotonia	Hipotonia	Hipotonia	Hipotonia	Hipotonia
<b>Capacidade motora antes do tratamento</b>	Sem controlo cefálico	Sem controlo cefálico	Sem controlo cefálico	Sem controlo cefálico	Sem controlo cefálico	Sem controlo cefálico
<b>Idade início tratamento</b>	2M	4M	2M	3M	17M	18A10M
<b>Tratamento</b>	nusinersen	nusinersen	nusinersen /onasemno gene	nusinersen /onasemno gene	nusinersen	risdiplam
<b>Capacidade motora depois do tratamento</b>	Controlo cefálico; capacidade de sentar	Controlo cefálico; capacidade de sentar	Dá passos com apoio	Controlo cefálico; capacidade de sentar	Controlo cefálico; capacidade de sentar	Melhoria da mastigação, menos fadiga, esboço de movimentos distais
<b>Uso de VNI</b>	Durante o sono	Durante o sono	Durante o sono	Durante o sono	Durante o sono	Durante o sono
<b>Alimentação</b>	PEG aos 14M	PEG aos 14M	Via oral	Via oral	Via oral	PEG aos 41M
<b>Complicações Ortopédicas</b>	Contraturas Cifoescoliose	Pés valgus Cifoescoliose	Pés valgus	Contraturas Pés valgus Cifoescoliose	Pés valgus Escoliose	Contraturas Cifoescoliose
<b>Admissões Hospitalares de causa respiratória</b>	4 Antes do tratamento; 1 Durante o tratamento	8 Antes do tratamento, (2 com VI); 1-5 Durante tratamento	4 Antes do tratamento; 1 Durante tratamento	0 Antes e Durante tratamento	2 Antes do tratamento, (1 com VI); 1 Durante tratamento	5-10 Antes do tratamento 0 Durante tratamento

Legenda: A – anos; M – meses; Mut.- mutação; VI – ventilação invasiva.



**Figura 1 – Avaliação motora dos doentes AME “early-onset”**

A - evolução dos doentes “early-onset” na escala CHOP-INTEND ao longo do tratamento (n=5). O valor máximo da escala é 64. B - evolução dos doentes “early-onset” na escala HINE-2 ao longo do tratamento (n=5). O valor máximo da escala é 26.

## 2. Late-onset symptoms (AME tipo II e III):

A amostra é constituída por 5 doentes, 4 do sexo feminino. A alteração genética mais frequente foi a deleção em homozigotia dos exões 7 e 8 do gene *SMN1* (n=4). Uma doente apresenta heterozigotia composta. O número de cópias do gene *SMN2* variou entre 1 (n=1), 3 (n=4) e 4 (n=1). A idade mediana de aparecimento do primeiro sintoma foi aos 18 meses (AIQ 15, min. 7 – max. 24), com diagnóstico realizado, em mediana, aos 30 meses (AIQ 76, min. 11 – máx.116). A idade mediana atual é 11 anos e 3 meses (AIQ 75 meses, min. 9 anos – max.19 anos). A máxima capacidade motora adquirida no decurso da doença foi marcha autónoma em 3 doentes, marcha com apoio numa, e capacidade de sentar sem apoio noutra.

Os doentes encontram-se sob tratamento com nusinersen (n=3) e risdiplam (n=2), com idade mediana de início de tratamento de 10 anos e 10 meses (AIQ 81 meses, min. 8 anos – max. 18 anos), e tempo mediano entre início dos sintomas e tratamento de 8 anos e 10 meses (AIQ 92 meses, min. 6 anos e 2 meses – max. 17 anos e 2 meses). Destaca-se que três doentes têm avaliações por escalas motoras seriadas antes do início do tratamento, assistindo-se a um decréscimo mediano na pontuação obtida na HFMS-E de 4 pontos (min. 3 – max. 14), num período de avaliação mediano de 14 meses (min. 6 – max. 15). Neste momento, os doentes têm um tempo mediano de seguimento sob medicação de 12 meses (AIQ 10, min. 5 - max. 22). Nenhum doente readquiriu capacidades motoras, no entanto duas doentes são agora capazes de transitar de decúbito para sentadas. A evolução motora avaliada por escalas encontra-se resumida na figura 2, observando-se, desde o início do tratamento, uma melhoria mediana na escala HFMS-E, de 1 ponto (AIQ 3, min. 0 – máx. 6); e, na escala RULM, de 5 pontos (AIQ 8, min. 0 – máx. 10).

Neste grupo, 3 doentes mantêm suporte ventilatório (uso de VNI durante o sono e *cough* assist diariamente). Em relação aos internamentos por infeções respiratórias, antes do tratamento, 2 doentes ficaram internados menos de 5 vezes e 1 teve mais de 10 internamentos. Desde o início do tratamento, duas doentes tiveram 1 intercorrência respiratória com necessidade de internamento, uma delas com necessidade de ventilação invasiva.

No aspeto nutricional, a maioria dos doentes tem alimentação por via oral exclusiva (n=4) – apenas uma é alimentada por PEG. Em relação à evolução estatura-ponderal, 3 doentes encontram-se num valor de IMC inferior ao P3, e 2 no P85-P97.

Do ponto de vista ortopédico, os problemas observados foram: contraturas (n=3), escoliose (n=4) e pés valgus (n=1). Três doentes fizeram cirurgia de correção de escoliose, e outra foi proposta para esta intervenção.

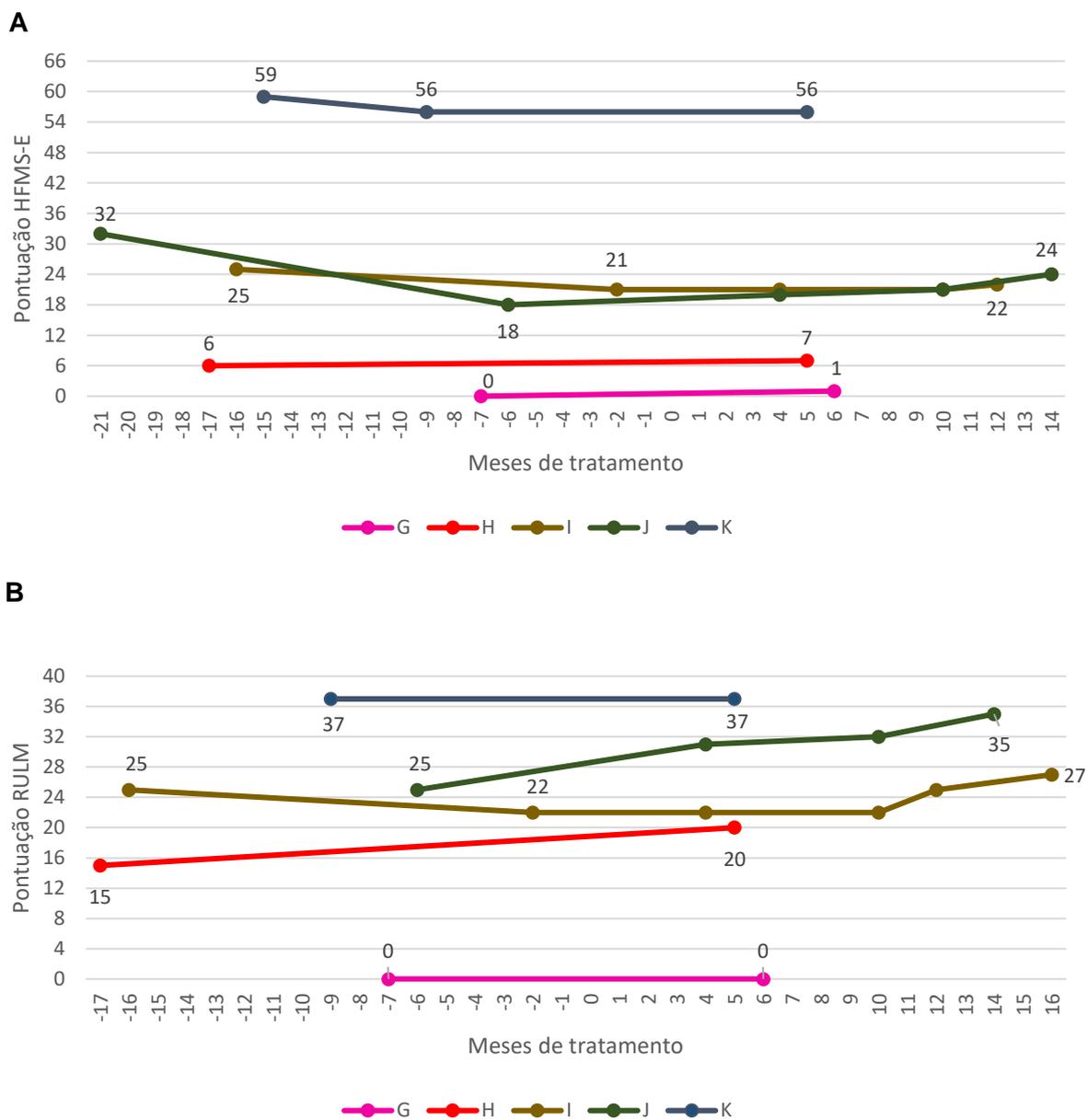
Nenhum doente em tratamento com nusinersen apresentou efeitos secundários. Uma doente sob tratamento com risdiplam apresentou alopecia transitória e cistite, resolvida com antibioterapia dirigida.

Quatro doentes foram avaliados com a escala WISC-III, encontrando-se os resultados apresentados na figura 3. Obteve-se um QiV mediano de 112 pontos (AIQ 38, min. 62 – max. 112), QiR mediano de 83,5 pontos (AIQ 39, min. 60 – max. 101) e QiEC mediano de 94 pontos (AIQ 44, min. 57 – max. 108). Destaca-se uma doente que apresenta resultados inferiores em todas as subescalas (doente I.).

**Tabela 4 - Características clínicas dos doentes AME "late-onset"**

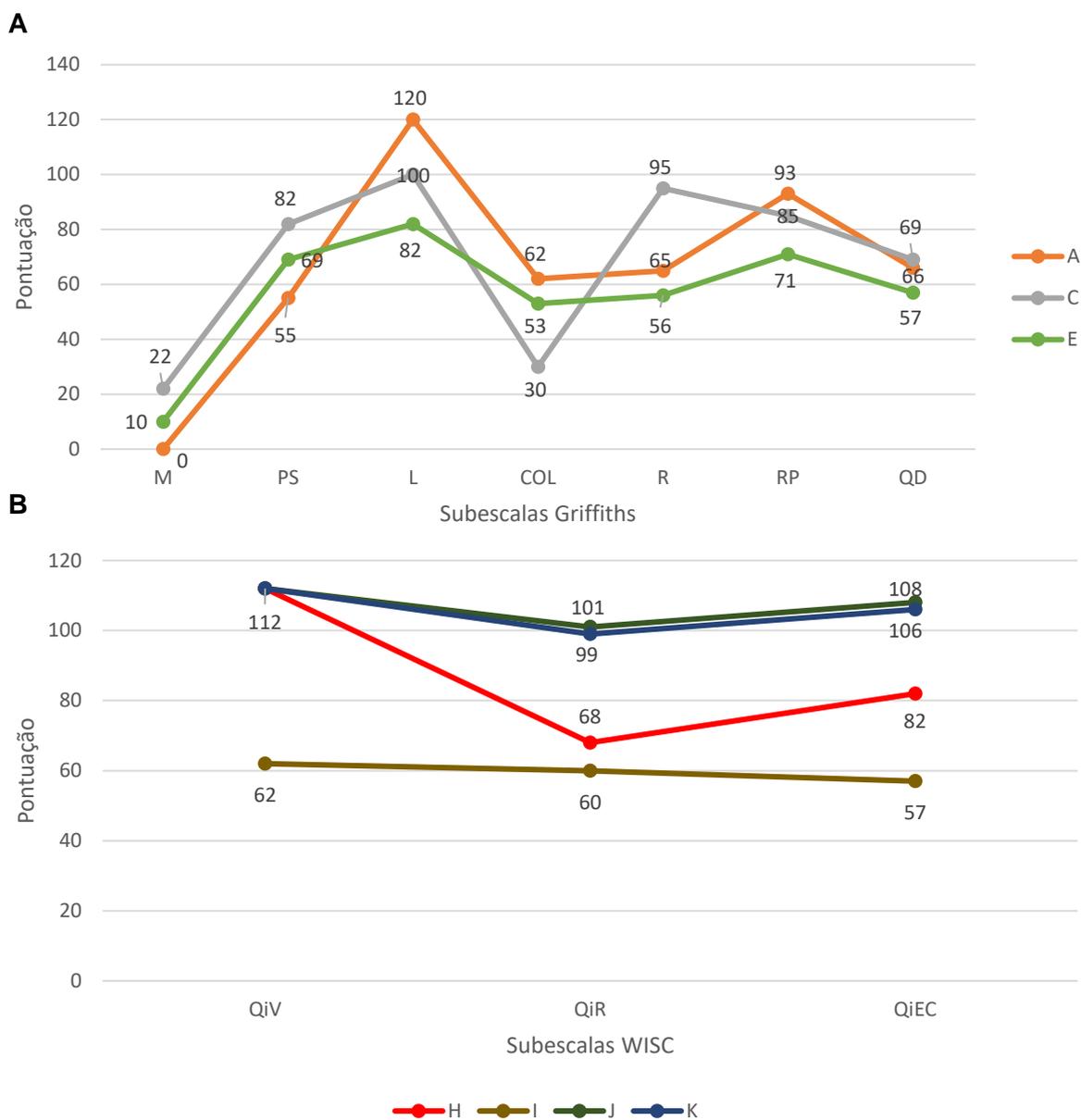
<b>Doentes</b>	<b>G.</b>	<b>H.</b>	<b>I.</b>	<b>J.</b>	<b>K.</b>
<b>Idade ao diagnóstico (meses)</b>	11	15	61	30	9A8M
<b>Idade atual</b>	12A3M	19A	9A	9A10M	11A3M
<b>Sexo</b>	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino
<b>Estudo genético</b>	Deleção em homozigotia do exão 7 e 8	Deleção em homozigotia do exão 7 e 8	Deleção do exão 7 e 8 e mutação c.5C>G (p.Ala2Gly)	Deleção em homozigotia do exão 7 e 8	Deleção em homozigotia do exão 7 e 8
<b>Cópias gene SMN2</b>	3	3	1	3	4
<b>Idade primeiro sintoma (meses)</b>	7	10	18	22	24
<b>Primeiros Sintomas</b>	Hipotonia	Fraqueza muscular	Atraso aquisição marcha	Atraso aquisição marcha	Dificuldade em subir escadas
<b>Melhor capacidade motora atingida antes do tratamento</b>	Sentar sem apoio	Sentar sem apoio	Marcha	Marcha	Marcha
<b>Capacidade motora antes do início do tratamento</b>	Sem controlo cefálico	Controlo cefálico; sentar-se com apoio	Sentar-se sem apoio	Sentar-se sem apoio	Marcha
<b>Idade início tratamento</b>	11A5M	18A	8A	8A	10A10M
<b>Tratamento</b>	risdiplam	risdiplam	nusinersen	nusinersen	nusinersen
<b>Uso de VNI</b>	Durante o sono	Durante o sono	Durante o sono	Sem apoio	Sem apoio
<b>Alimentação</b>	PEG aos 24M	Via oral	Via oral	Via oral	Via oral
<b>Complicações Ortopédicas</b>	Contraturas graves Cifoescoliose, submetida a cirurgia aos 10A	Contraturas moderadas Escoliose submetida a cirurgia aos 13A	Contraturas Escoliose	Contraturas graves Escoliose submetida a cirurgia aos 6A8M	Contraturas ligeiras
<b>Admissões Hospitalares de causa respiratória</b>	>10 Antes do tratamento. 1 Durante o tratamento.	1-5 Antes do início do tratamento; 0 Durante o tratamento	2 Antes do tratamento; 1 Durante o tratamento (com VI)	0	0

Legenda: A – anos; M – meses; VI – ventilação invasiva.



**Figura 2 – Avaliação motora dos doentes AME “late-onset”.**

A - evolução dos doentes “late-onset” na escala HFMS-E em função dos meses de tratamento. O valor máximo da escala é 66. B - evolução dos doentes “late-onset” na escala RULM em função dos meses de tratamento. O valor máximo da escala é 37.



**Figura 3 – Avaliação do neurodesenvolvimento dos doentes AME “early-onset” e “late-onset”.**

A - caracterização cognitiva dos doentes “early-onset” pela escala de Griffiths (n=3); M: Motor; PS: Pessoal-Social; L: Linguagem; COL: Coordenação Olho-Mão; R: Realização; RP: Raciocínio Prático; QD: Quociente de desenvolvimento. B - caracterização cognitiva dos doentes “late-onset” pela escala WISC-III (n=4); QIV: Quociente de inteligência verbal; QIR: quociente de inteligência de Realização; QIEC: Quociente de inteligência Escala Completa.

## Discussão

Apresentamos uma caracterização clínica de uma amostra de doentes pediátricos com AME. Em relação à apresentação clínica (idade e sintomatologia), os resultados vão de encontro ao descrito na literatura. Na amostra, apenas dois doentes apresentaram história familiar de doença – a suspeita de AME surgiu após o aparecimento de sintomatologia. Os médicos que observam crianças devem estar preparados para reconhecer os principais sinais clínicos, especialmente nas formas precoces de doença.

Um estudo sobre o custo e carga da doença em Portugal estimou que, em 2019, existiam 147 doentes com AME no país, dos quais 18 tipo I, 46 tipo II e 83 tipo III, encontrando-se 11% em idade pediátrica.<sup>18</sup> A distribuição em fenótipos clínicos da amostra estudada está de acordo com a realidade nacional. Destaca-se a probabilidade de um aumento progressivo da prevalência com o início de terapêuticas modificadoras de doença, devido à maior sobrevivência da forma mais comum, a AME tipo I.<sup>18</sup>

Em relação às características genéticas, realça-se a presença da variante c.770\_780dup no gene *SMN1* (a mutação intragénica mais frequente em doentes heterozigóticos em Portugal<sup>19</sup>) em 18,2% dos doentes. Foi detetada uma variante rara (c.597dup), num doente com AME tipo I. Uma doente, natural do Brasil, com AME tipo IIIa, apresenta a mutação c.5C>G (p.Ala2Gly) e uma cópia do gene *SMN2*. A atipia na forma de apresentação clínica desta última em relação ao número de cópias do gene *SMN2* provavelmente relaciona-se com a variante do gene *SMN1*, que confere níveis da proteína SMN próximos dos de pessoas saudáveis.<sup>19,20</sup> Excetuando este caso, encontrou-se uma relação entre o fenótipo e o número de cópias do gene *SMN2*: doentes com 2 cópias apresentaram geralmente AME tipo I; os dois doentes com AME tipo I e 3 cópias do gene *SMN2* tiveram início da sintomatologia mais tardio do que os com 2 cópias; e os doentes com AME tipo II e tipo IIIa apresentaram 3 e 4 cópias do gene *SMN2*.

Os estudos de história natural da AME demonstraram que doentes AME tipo I não tratados morriam ou necessitavam de suporte ventilatório, pelo menos 16 horas/dia, numa idade mediana de 13,5 meses, com os doentes com 2 cópias do gene *SMN2* a registar maior morbimortalidade do que os com 3 cópias.<sup>21</sup> Nos doentes AME tipo II a sobrevivência aos 10 anos era próxima dos 100%. Aqueles capazes de manter ortostatismo revelaram melhor prognóstico, com menor comprometimento da função respiratória e menos sinais de fraqueza nos membros superiores nos primeiros 5 anos de vida. Os doentes AME tipo III apresentaram esperança média de vida semelhante à população geral.<sup>22</sup> O perfil neurodegenerativo da patologia, de evolução mais rápida nos doentes “early-onset”, foi comprovado por medidas eletrofisiológicas, que detetaram perda de potenciais do neurónio motor, e pelo declínio de

1,26 pontos por ano na escala CHOP-INTEND.<sup>21</sup> Um outro estudo de história natural realizado em 107 doentes mostrou um declínio médio de 1,52 pontos na escala RULM ao fim de 24 meses de seguimento, em doentes AME tipo II, e de 0,06 pontos nos tipo III.<sup>23</sup> Doentes AME “*late-onset*” apresentaram pequenas alterações na escala HFMS-E, num período de 12 meses, sendo esta em 75% dos casos não superior a 2 pontos. Os doentes AME tipo III com idade entre 5 e 15 anos apresentaram declínio anual, enquanto doentes mais jovens apresentaram variação positiva.<sup>23</sup>

Nos estudos do mundo real em doentes sob tratamento, na coorte AME italiana de 68 doentes avaliados ao fim de 12 meses de tratamento com nusinersen, os doentes com menos de 5 anos registaram uma melhoria estatisticamente significativa na escala CHOP-INTEND. Na HINE-2 os doentes com menos de 2 anos obtiveram as melhorias mais significativas.<sup>24</sup> Na coorte AME húngara, 13 doentes tipo I obtiveram uma melhoria média de 14,9 pontos, na CHOP INTEND, 307 dias após o início do tratamento com nusinersen. Os 21 doentes AME tipo II registaram um aumento de 7,2 pontos na HFMS-E e 4,3 pontos na RULM, sob tratamento.<sup>25</sup>

Na amostra de doentes “*early-onset*” do HP, sob tratamento, a idade mediana é, atualmente, de 55 meses. Nenhum doente se encontra com suporte ventilatório superior a 12 horas/dia, houve aquisição de marcos motores em todos os doentes mais novos (4 sentam-se e 1 tem marcha com apoio), e melhoria nas escalas CHOP-INTEND e HINE-2, contrariando o perfil de história natural da doença. Embora seja difícil a comparação dos resultados obtidos na amostra com os dos ensaios clínicos, dado que os critérios de inclusão dos últimos foram mais restritos, registaram-se melhorias motoras mais expressivas na nossa amostra em relação à aquisição motora “sentar” em comparação com o estudo inicial do nusinersen.<sup>13</sup> Observaram-se aquisições motoras e melhorias nas escalas, de forma relativamente semelhante à coorte húngara – cinco dos doentes do HP foram diagnosticados numa época de medicamentos inovadores, possibilitando-lhes o acesso precoce à medicação (tempo mediano entre início de sintomas e medicação de 2 meses). O facto do doente F., com anos de evolução da doença antes do tratamento, não ter obtido nenhum ganho funcional ou motor, corrobora a importância do tratamento precoce, como foi observado nos ensaios clínicos<sup>13-15</sup> e nos estudos de mundo real.<sup>24,25</sup> Apesar da melhoria motora, revelada pela CHOP-INTEND e HINE-2, os doentes AME tipo I continuam a não ter etapas motoras normais quando comparados com crianças da mesma faixa etária.

Na amostra de doentes “*late-onset*” do HP, sob tratamento, a idade mediana atual é 11 anos e 3 meses; e apenas três doentes estão sob suporte ventilatório (inferior a 12 horas/dia). O decréscimo na pontuação da HFMS-E em 3 doentes, prévio ao tratamento, revela agravamento motor e confirma o carácter neurodegenerativo da AME na ausência de

medicação modificadora de doença. Na análise dos resultados dos doentes “*late-onset*” é importante ter presente que o intervalo de tempo entre o aparecimento da clínica e o início do tratamento foi longo, no entanto, desde o início do tratamento, os doentes estabilizaram ou melhoraram a sua função motora na avaliação por escalas. Tal como nos “*early-onset*” a comparação dos resultados obtidos com os dos ensaios clínicos foi difícil, especialmente porque os doentes dos ensaios clínicos apresentavam menor duração de doença e tiveram critérios de inclusão mais restritos em relação à sua gravidade. A amostra do HP apresentou melhorias nas escalas motoras tal como na húngara e nos ensaios clínicos, mas com progressos mais modestos, o que poderá decorrer do menor tempo de seguimento sob tratamento ou de maior duração da doença até ao início de tratamento.

Outro dos aspetos observados nos doentes sob tratamento é a estabilidade da função respiratória (nenhum doente aumentou as necessidades ventilatórias sob tratamento), e a redução do número de internamentos por infeções respiratórias, o que, mais uma vez, contraria a história natural da doença, especialmente nas formas de início mais precoce da doença. Destaca-se que a VNI é muitas vezes iniciada e mantida de forma preventiva, permitindo a expansibilidade da caixa torácica, visto que estes doentes apresentam uma fraqueza importante da musculatura intercostal.

Na avaliação nutricional, apenas um doente “*early-onset*” apresentou evolução ponderal no P3-P15 - todos os outros tiveram evolução abaixo do P3, apesar da utilização de suplementos alimentares. Esta situação poderá advir da atrofia muscular generalizada, que provoca diminuição da massa muscular e conseqüentemente do peso, associado a dificuldades alimentares (3 doentes têm PEG), e mesmo das intercorrências respiratórias. Comparando estes resultados com o ensaio clínico FIREFISH, que avaliou a capacidade de deglutição, percebeu-se que muitos doentes “*early-onset*” mantêm necessidade de formas alternativas de alimentação, embora os do ensaio clínico tivessem evoluído de um percentil mediano de peso superior aos da amostra analisada.<sup>15</sup> Já nos doentes “*late-onset*”, 2 doentes apresentaram uma evolução ponderal no P85-P97, ambos com AME tipo IIIa, e apenas uma doente tem via alternativa de alimentação. Estes resultados revelam que o ganho ponderal pode ser um problema neste grupo de doentes<sup>3</sup>, ao contrário das formas mais precoces de doença com maior envolvimento da deglutição. Realça-se a importância de desenvolvimento de curvas de peso específicas para esta patologia.

Todos os doentes da amostra desenvolveram deformidades osteoarticulares. Destaca-se o aparecimento praticamente universal da cifoescoliose, cujo agravamento progressivo provoca complicações motoras de posicionamento e respiratórias, requerendo monitorização clínica e radiológica seriada, e eventual intervenção cirúrgica (que aconteceu em três doentes “*late-onset*” da amostra). As contraturas, manifestadas em ambos os grupos de doentes,

evidenciaram maior gravidade nos “*late-onset*”, podendo resultar de maior duração de doença associado a maior funcionalidade (por exemplo, utilização frequente de cadeira de rodas, necessidade de se manterem sentados mais tempo para frequência escolar).

A componente do neurodesenvolvimento na AME, incluído a capacidade intelectual destes doentes, tem sido alvo de vários estudos – os mais históricos referem que crianças com AME apresentam avaliações de inteligência e testes de memória com resultados superiores a crianças com Distrofia Muscular de Duchenne<sup>26</sup> e sobreponíveis ao de crianças saudáveis<sup>27</sup>. Uma revisão sistemática mais recente, prévia ao surgimento das terapêuticas modificadoras, revela que poderá existir compromisso na atenção, função executiva e comunicação oral das crianças com AME tipo I, possivelmente associado às restrições de interação com o ambiente.<sup>28</sup> Doentes com formas mais graves de AME (tipos Ia ou 0) demonstraram envolvimento cerebral na ressonância magnética em estruturas como o tálamo, gânglios da base, córtex temporal e frontal, hipocampo e cerebelo - obtendo desempenhos inferiores nos domínios de atenção e funções executivas. A disfunção bulbar, que condiciona dificuldade na articulação do discurso funcional e inteligível, contribuirá negativamente na fala e linguagem destes subtipos mais graves.<sup>29</sup> Por sua vez, crianças com AME tipo II, incapazes de andar, demonstraram avaliações de vocabulário e gramaticais acima da média, e níveis mais altos de desenvolvimento lexical e semântico.<sup>28</sup> Alguns adolescentes AME mostraram até QI médio superior a irmãos saudáveis, essencialmente, por diferença significativa no QI verbal da escala WISC.<sup>27</sup>

Na avaliação dos doentes “*early-onset*” do HP o quociente de desenvolvimento demonstrou perfil cognitivo com capacidade verbal adequada, enquanto todos os aspetos dependentes da função motora se encontraram abaixo do esperado para a idade. Os doentes “*late-onset*” do HP, avaliados pela escala WISC-III, obtiveram valores de QiEC, QiR normais, com QiV com uma mediana de 112, acima do normal.

A caracterização cognitiva da amostra do HP desafia os dados da literatura relativa aos doentes mais novos, possivelmente por consequência do tratamento – apesar do comprometimento motor e da disartria nos doentes AME tipo I, os 3 doentes avaliados obtiveram quocientes de desenvolvimento verbal relativamente adequados à idade. Em relação aos doentes mais velhos (AME tipo II e tipo III), os nossos dados vão de acordo ao previamente descrito, com resultados de função verbal superiores ao normativo para a população geral. Pode-se teorizar que a proteína SMN é vital para a sobrevivência do motoneurónio alfa, mas não para outras funções cerebrais, ao contrário de outras proteínas envolvidas em doenças neuromusculares, como a distrofina.<sup>30</sup>

A amostra apresentada neste trabalho é constituída por um grupo heterogéneo de doentes sob tratamentos distintos, instituídos individualmente consoante indicação clínica, e com

tempo entre o início dos sintomas e do tratamento também variável (entre 1 mês e os 17 anos e 8 meses). No entanto, observou-se que o paradigma da AME mudou com a introdução dos tratamentos, especialmente na AME tipo I. Os doentes beneficiaram do tratamento, especialmente quando instituído precocemente, mesmo nas formas mais graves, embora mantenham a componente motora afetada que condiciona várias das complicações descritas. A deteção precoce desta doença, com a conseqüente instituição da terapêutica, pode alterar ainda mais o fenótipo. Surgiu, recentemente, a noção de “janela terapêutica” no tratamento da AME – a introdução precoce de tratamentos modificadores permite a sobrevivência do neurónio motor e a aquisição e manutenção da função motora.<sup>31</sup> Surgiram também estudos de tratamento em doentes pré-sintomáticos – NURTURE<sup>32</sup> (nusinersen), SPR1NT<sup>33</sup> (onasemnogene abeparvovec), e RAINBOWFISH<sup>34</sup> (risdiplam). Os resultados do tratamento em fase pré-sintomática são superiores do ponto de vista de sobrevivência e capacidades motoras, pelo que se realça a importância do tratamento proativo após o estabelecimento do diagnóstico genético de AME em crianças pré-sintomáticas e a necessidade de esforços emergentes para implementação do rastreio neonatal.<sup>31</sup> Na Alemanha, um rastreio neonatal precoce examinou 165 525 crianças e revelou uma incidência de AME de 1:7089<sup>35</sup> – a título de exemplo, a Fibrose Quística apresenta uma incidência de 1:7500 em Portugal.<sup>36</sup> Apesar das variações genéticas da população, há sobreposição da frequência destas doenças, embora a Fibrose Quística já seja incluída, em Portugal, no rastreio neonatal precoce,<sup>37</sup> com a premissa que com o desenvolvimento de terapias, os doentes tratados apresentam uma esperança de vida mais longa, com melhor qualidade de vida. Dos 10 doentes tratados pré-sintomaticamente no estudo alemão da AME, nenhum apresentava fraqueza muscular, reiterando que o tratamento pré-sintomático melhora o prognóstico em crianças com AME geneticamente comprovada.<sup>35</sup>

O estudo apresentado revela algumas limitações, nomeadamente a natureza retrospectiva do registo de dados, a impossibilidade de obter caracterizações completas em todas as crianças, especialmente na caracterização intelectual, e uma frequência variável das avaliações motoras. Foi difícil comparar os dados de uma amostra real com os dados dos ensaios clínicos – nestes, a inclusão dos doentes foi mais restrita, obtendo uma amostra mais homogênea em termos de idade, início do tratamento com dispersão de idades reduzida e tempo de tratamento semelhante. Não foi, também, possível comparar os resultados de eficácia dos diferentes tratamentos, pelo facto de se tratar de uma amostra pequena e clinicamente heterogênea. Mesmo com estas limitações, este estudo demonstra a realidade atual de um centro terciário, num período temporal relativamente expressivo nos “early-onset” - mediana de tratamento de 44 meses, com o doente mais velho atualmente com 5 anos de idade e sob terapêutica há 61 meses. Nenhum doente perdeu capacidades motoras adquiridas sob

tratamento, o que demonstra que se alterou a história natural de uma doença neurodegenerativa, sendo, no entanto, necessário continuar a colher dados longitudinais sobre a eficácia da terapêutica.

## **Conclusão**

O tratamento da AME conduziu à aquisição de competências motoras, também quantificadas nas escalas, contrariando a história natural da doença, e indo de encontro aos resultados observados nos ensaios clínicos e nos escassos estudos de mundo real. No entanto, são doentes que mantêm complicações decorrentes da fraqueza muscular, destacando-se o envolvimento respiratório e as complicações nutricionais e ortopédicas.

Nesta amostra demonstra-se que os doentes com AME não parecem ter atingimento da capacidade intelectual independente da função motora, revelada pela capacidade verbal adequada à idade nos doentes “early-onset” e superior nos “late-onset”. Considera-se necessário explorar estes resultados em amostras de maiores dimensões de doentes, traçando um perfil neurodesenvolvimental para os doentes AME.

O rastreio pré-sintomático será a chave para um melhor sucesso terapêutico, uma vez que permitirá tratar os doentes antes do aparecimento da clínica e potenciar o efeito dos fármacos.

## **Agradecimentos**

À equipa multidisciplinar de doenças neuromusculares do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, em especial à Dr.<sup>a</sup> Cármen Costa, Dr.<sup>a</sup> Núria Madureira, Dr.<sup>a</sup> Cristina Alves, Dr.<sup>a</sup> Olíana Madeira, Dr.<sup>a</sup> Isabel Fineza, Dr. Miguel Félix e Dr. Pedro Figueiredo, às terapeutas ocupacionais Henriqueta Araújo e Vera Ribeiro e à psicóloga Dr.<sup>a</sup> Alexandra Pedruco.

## **ANEXO 1 – Descrição das escalas motoras (CHOP-INTEND, HINE-2, HFMS-E, RULM) e de avaliação do neurodesenvolvimento (GMDS, WISC) aplicadas à população AME do Hospital Pediátrico de Coimbra.<sup>38-44</sup>**

### **Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)**

A escala contém 16 itens abordando movimentos espontâneos, preensão manual, estabilização da cabeça, e movimentos dos membros. O estado dos doentes deve ser previamente avaliado usando a Escala de Avaliação Comportamental Neonatal de *Brazelton*. A CHOP-INTEND fornece informações sobre a força dos músculos axiais e apendiculares. Cada item é avaliado de 0 a 4 pontos - sem resposta (0), mínima (1), parcial (2), quase completa (3) e completa (4), e a pontuação máxima é de 64 pontos. Demora, geralmente, 10 a 15 minutos a ser aplicada, podendo variar de acordo com a cooperação do doente. É usada na prática clínica diária e em ensaios clínicos em doentes AME tipo I ou “*non-sitters*” com outros tipos de doença. Não apresenta limites de idade para a sua aplicação.<sup>38,39</sup>

### **Hammersmith Infant Neurological Examination – secção 2 (HINE-2)**

A escala HINE é composta por 37 itens divididos em 3 secções. A secção 1 avalia o estado neurológico das crianças, a secção 2 regista o desenvolvimento de marcos motores, e a secção 3 avalia o comportamento. A secção 2 desta escala avalia a capacidade de atingir marcos motores (controlo da cabeça, sentar, preensão voluntária, habilidade de chutar, rolar, gatinhar, ficar em pé, andar), e pode ser aplicada dos 2 aos 24 meses. A pontuação máxima é de 26 pontos. A vantagem da aplicação desta escala resulta da sua simplicidade e rapidez de aplicação. Esta escala tem maior sensibilidade para doentes com pontuações baixas noutras provas, ao atribuir diferentes classificações consoante o desempenho.<sup>38,40</sup>

### **Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMS-E)**

A escala contém 33 itens, com sistema de pontuação de 0 a 2 pontos, e pontuação máxima de 66 pontos, podendo ser aplicada a partir dos 2 anos de idade. Classifica as funções motoras grosseiras, funções motoras finas e tem um módulo de teste temporizado. A validade e reprodutibilidade da HFMS-E em doentes com AME tipo II e III foram confirmadas em vários estudos, sendo também aplicada em doentes mais velhos com AME tipo I. A escala original, *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS), foi inicialmente indicada para crianças com AME tipo II ou III, com idade superior a 30 meses, e é composta por 20 itens - testa a capacidade do doente de controlar a cabeça, rolar, alcançar a posição de apoio, ajoelhar, gatinhar, ficar em pé e dar pelo menos 4 passos sem ajuda, obtendo-se uma pontuação máxima de 40 pontos. Posteriormente, foram acrescentados mais itens para desenvolver a versão expandida da escala (HFMS-E), e capturar diferenças motoras em doentes com mais capacidades motoras. Esta escala é utilizada em toda a população de AME, sendo particularmente útil nos doentes com AME tipo II e III<sup>38,41</sup>

### **Revised Upper Limb Module (RULM)**

Contém 20 itens com pontuação máxima de 37 pontos, num sistema de pontuação de 3 pontos - 0 (incapaz), 1 (capaz, com modificação) e 2 (capaz, sem dificuldade). O doente escolhe o membro dominante e os exercícios são realizados unilateralmente. Demora, aproximadamente, 20 minutos a ser aplicada. Avalia a força dos membros superiores e movimentos precisos, que consistem em habilidades úteis da vida quotidiana (por exemplo, escrever ou levantar pesos). É aplicada em crianças com mais de 30 meses. A RULM pode avaliar as funções motoras em doentes AME sem capacidade de marcha.<sup>38,42</sup>

### **Griffiths Mental Development Scales (GMDS)**

Avalia 6 competências: Locomoção - motricidade global, equilíbrio, coordenação motora e controlo dos movimentos; Pessoal-Social - autonomia da criança em atividades quotidianas, nível de independência e a capacidade de interação com os pares; Audição e Linguagem - linguagem recetiva e expressiva; Coordenação Olho-Mão - motricidade fina, destreza manual e competências visuo-motoras; Realização - capacidades visuo-espaciais, rapidez de execução e precisão; Raciocínio Prático - resolver problemas práticos, ordenar sequências e questões morais - avaliada apenas dos 2 aos 8 anos. Os resultados obtidos são apresentados como quocientes de desenvolvimento (das várias subescalas e global) e por idades mentais. Os quocientes das subescalas podem ser convertidos em percentis permitindo expressar o desempenho da criança relativamente à população em geral, estimando uma idade mental. É aplicada entre os 0 e os 8 anos.<sup>43</sup>

### **Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)**

A WISC-III é constituída por treze subtestes, repartidos pelas escalas verbal e de realização. Os subtestes verbais são: informação; semelhanças; aritmética; vocabulário; compreensão; e memória de dígitos. Os subtestes de realização são: completar gravuras; organizar gravuras; códigos; cubos; composição de objetos; pesquisa de símbolos; labirintos. O desempenho das crianças e dos adolescentes pode ser analisado por seis componentes: QI Verbal, QI de Realização, QI da Escala Completa, Índice Compreensão Verbal, Índice Organização Percetiva e Índice Velocidade de Processamento.<sup>44</sup>

## Referências

- (1) Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004. PMID: 26515624; PMCID: PMC4628728.
- (2) Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. (2000). Spinal Muscular Atrophy. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
- (3) Oliveira J, R.L., Nuno M, Oliveira M, Santos R., *Atrofias Musculares Espinhais: do estudo genético ao registo de doentes*, in Reunião da Primavera da Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares, S.P.d.E.d.D. Neuromusculares, Editor. 2011: Coimbra.
- (4) Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005
- (5) Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, 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. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004
- (6) European Medicines Agency. ANNEX I: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. In: Spinraza: nusinersen [Internet]. [cited 2022 Fev 22] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_en.pdf)
- (7) Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med.* 2020 Jul 13;9(7):2222. doi: 10.3390/jcm9072222. PMID: 32668756; PMCID: PMC7408870.
- (8) Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):284-293. doi:10.1016/S1474-4422(21)00001-6
- (9) European Medicines Agency. ANNEX I: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. In: Zolgensma: Onasemnogene abeparvovec [Internet]. [cited 2022 Fev 22] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf)

- (10) Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:38-43. doi:10.1016/j.ejpn.2020.07.001.
- (11) European Medicines Agency. ANNEX I: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. In: Evrysdi: Risdiplam [Internet]. [cited 2022 Feb 22] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf)
- (12) Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):19-24. doi:10.1111/dmcn.14027
- (13) Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
- (14) Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384(10):915-923. doi:10.1056/NEJMoa2009965
- (15) Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):832-841. doi:10.1016/S1474-4422(21)00251-9
- (16) Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1710504
- (17) Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2022 Feb;21(2):e2] [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2022 Mar;21(3):e3]. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):42-52. doi:10.1016/S1474-4422(21)00367-7
- (18) Costa, J.; Coelho, T.;Moreno, T.;Negrão, L.;Ribeiro, J.;Santos, M.;Santos, M.; Vieira, J.; Pinheiro, E.; Guerreiro, R.; Miguel, L.; Borges, M.. Custo e Carga da Atrofia Muscular Espinhal em Portugal. *Sinapse*, vol. 21, nº 4. Pag 212-222.
- (19) Mendonça RH, Matsui C Jr, Polido GJ, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet*. 2020;6(5):e505. Published 2020 Sep 1. doi:10.1212/NXG.0000000000000505

- (20) Liu WL, Li F, He ZX, Ai R, Ma HW. Molecular analysis of the SMN gene mutations in spinal muscular atrophy patients in China. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):3598-3604. Published 2013 Sep 13. doi:10.4238/2013.September.13.4
- (21) Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000000741
- (22) Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67-72. doi:10.1016/s0022-510x(96)00284-5
- (23) Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(2):126-131. doi:10.1016/j.nmd.2015.10.006
- (24) Pane M, Coratti G, Sansone VA, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol.* 2019;86(3):443-451. doi:10.1002/ana.25533
- (25) Szabó L, Gergely A, Jakus R, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;27:37-42. doi:10.1016/j.ejpn.2020.05.002
- (26) Ogasawara A. Downward shift in IQ in persons with Duchenne muscular dystrophy compared to those with spinal muscular atrophy. *Am J Ment Retard.* 1989;93(5):544-547.
- (27) von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(2):130-136. doi:10.1016/s0960-8966(01)00274-7
- (28) Polido GJ, de Miranda MMV, Carvas N, et al. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(4):436-443. doi:10.1590/1980-57642018dn13-040011
- (29) Masson R, Brusa C, Scoto M, Baranello G. Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type 1: a scoping review. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(5):527-536. doi:10.1111/dmcn.14798
- (30) D'Alessandro R, Ragusa N, Vacchetti M, et al. Assessing Cognitive Function in Neuromuscular Diseases: A Pilot Study in a Sample of Children and Adolescents. *J Clin Med.* 2021;10(20):4777. Published 2021 Oct 18. doi:10.3390/jcm10204777

- (31) Jablonka S, Hennlein L, Sendtner M. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives for muscular dystrophies and neurodegenerative disorders. *Neurol Res Pract.* 2022;4(1):2. Published 2022 Jan 4. doi:10.1186/s42466-021-00162-9
- (32) De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842-856. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.007
- (33) Strauss K, Mutoni F, Farrar MA, et al. Onasemnogene abeparvovec in presymptomatic spinal muscular atrophy: SPR1NT study update in children with three copies of SMN2. Presented at: MDA 2022; March 13-16; Nashville, TN. Virtual Poster. [Cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://mdaconference.org/node/1708>
- (34) Kakazu J, Walker NL, Babin KC, et al. Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. *Orthop Rev (Pavia).* 2021;13(2):25579. Published 2021 Jul 12. doi:10.52965/001c.25579
- (35) Vill K, Kölbl H, Schwartz O, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-515. doi:10.3233/JND-190428
- (36) Marcão A, Barreto C, Pereira L, et al. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies. *Int J Neonatal Screen.* 2018;4(3):22. Published 2018 Jun 29. doi:10.3390/ijns4030022
- (37) Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6):589. Published 2020 May 26. doi:10.3390/genes11060589
- (38) Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, Kotulska K. Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurol Open.* 2021;8:2329048X211008725. Published 2021 Apr 27. doi:10.1177/2329048X211008725
- (39) Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-161. doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014
- (40) Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr.* 1999;135(2 Pt 1):153-161. doi:10.1016/s0022-3476(99)70016-8
- (41) Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol.* 2011;26(12):1499-1507. doi:10.1177/0883073811420294

- (42) Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017;55(6):869-874. doi:10.1002/mus.25430
- (43) Smith JA, Bidder RT, Gardner SM, Gray OP. Griffiths Scales of Mental Development and different users. *Child Care Health Dev*. 1980;6(1):11-16. doi:10.1111/j.1365-2214.1980.tb00792.x
- (44) Puttaswamy A, Barone A, Viezel KD, Willis JO, Dumont R. Wechsler Intelligence Scale for Children—Fifth Edition Ancillary and Complementary Index Critical Values and Base Rates for the Normative Sample. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2020;38(5):539-550. doi:10.1177/0734282919864227