

Boala Werdnig-Hoffman

Maria Puiu

Definiție clinică

Boala Werdnig-Hoffman (amiotrofia spinală - Spinal Muscular Atrophy, Type I; SMA1) este o boală rară a copiilor mici, care se manifestă prin slăbirea mușchilor și probleme musculare severe. După vârsta de debut a semnelor clinice și evoluția lor, Consorțiul Internațional a definit trei tipuri de amiotrofii spinale ale copilului: tipul I sau boala Werdnig-Hoffman (cea mai severă formă), tipul II (forma intermediară) și tipul III, forma cea mai moderată, numită și boala Kugelberg-Welander.

Este o boală neuromusculară progresivă, rară, caracterizată prin degenerescența neuronilor motori. În peste 95% din cazuri ea este determinată de deleții sau anomalii ale genei SMN1, antrenând un deficit major al proteinei SMN.

Frecvența bolii

Boala Werdnig-Hoffman se întâlnește la 1 din 25.000 de nașteri.

Aspecte genetice

Cauza bolii Werdnig-Hoffman pare a fi o genă defectivă. Toți oamenii se nasc cu mai multe celule nervoase; celulele în plus și inutile sunt programate de organism să moară. Copiii sănătoși au o genă care este capabilă să comunice organismului momentul când au murit suficient de multe celule. Copiii născuți cu boala Werdnig-Hoffman nu au această genă: celulele nervoase continuă să moară până în momentul în care organismul și mușchii sunt afectați.

Semne clinice

Copiii cu boala Werdnig-Hoffman sunt de obicei diagnosticați înainte de vârsta de 6 luni. Le poate merge bine timp de câteva luni, dar apoi încep să aibă probleme de mișcare și de alimentație. Aceștia nu își vor mai putea ține sus capul, sau nu își vor mai putea întoarce capul. Pot apărea următoarele manifestări clinice:

- Mușchi slăbiți
- Tonul muscular scăzut (hipotonie)
- Dimensiuni scăzute ale mușchilor (atrofiere)
- Reflexe osteotendinoase diminuate sau absente
- Mișcări slabe ale articulațiilor (contractii)
- Respirație neregulată
- Cutie toracică în formă de clopot
- Mișcare greoaie a degetelor de la mâini și de la picioare
- Mișcări înainte și înapoi a limbii (fasciculații).

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul bolii Werdnig-Hoffman este evocat în cazul unui deficit motor cu predominanță proximală, simetrică, asociat unei amiotrofii, absenței sau diminuării marcate a reflexelor osteotendinoase și prezența frecventă a fasciculațiilor musculare.

Examenul electromiografic (EMG) și studiul vitezei de conducere nervoasă relevă un tablou de denervare, cu viteze de conducere nervoasă motorie și

senzitivă normale, ceea ce permite diferențierea unei SMA de o neuropatie periferică senzitivo-motorii.

Punerea în evidență a anomaliei moleculare (mutație) a genei SMN, prezentă la 95% dintre pacienți, permite un diagnostic direct de SMA și confirmarea diagnosticului clinic. Testarea genetică moleculară a relevat că toate tipurile de SMA recesiv autozomal sunt cauzate de mutații ale genei SMN (neuron motor de supraviețuire) din cromozomul 5. Deleția genei NAIP (proteina inhibitoare neuronală a apoptozei) care este apropiată de gena SMN este de asemenea asociată cu SMA. Legătura dintre mutațiile specifice genei SMN și a genelor apropiate și severitatea SMA este încă investigată, prin urmare clasificarea subdiviziunilor SMA este bazată pe vârsta de apariție a simptomelor și nu pe profilul genetic.

Pentru diagnostic, biopsia musculară nu este, de obicei, necesară decât în cazurile la care nu s-a identificat mutația genei SMN.

Sfat genetic

Boala Werdnig-Hoffman este transmisă copiilor de la părinți prin ceea ce se numește modelul autozomal recesiv. Aceasta înseamnă că fiecare părinte poartă o genă pentru boală, fără a ști asta (fiecare părinte este heterozigot pentru gena recesivă patologică; el se mai numește purtător clinic sănătos). Dacă unul din copii moștenește ambele gene cu defect, câte una de la fiecare părinte, acesta va dezvolta boala.

Probabilitatea unui cuplu, având deja un copil afectat, este de $\frac{1}{4}$ pentru fiecare alt descendent, oricare ar fi sexul copilului.

Depistarea heterozigoților a devenit posibilă și este realizabilă în mai multe laboratoare europene. În același timp acest test nu poate fi considerat fiabil 100%. Indicarea unui asemenea test trebuie făcută în cadrul unui consult genetic, de către un genetician care cunoaște bine problema. Boala apare mai frecvent la cuplurile consangvine, când gena este prezentă la un strămoș comun al celor doi parteneri.

Diagnostic prenatal

Este posibil și se realizează prin metoda directă, analizând exonul 7 al genei SMN (căutarea unei deleții homozigote). Analiza markerilor polimorfici care flanchează anomalia genică (C212 și C272) – metoda indirectă, permite excluderea unei eventuale contaminări maternale și detectarea unei eventuale deleții de novo.

Evoluție și prognostic

La copiii afectați de boala Werdnig-Hoffman semnele clinice debutează în primele șase luni de viață și se caracterizează prin hipotonie marcată, evoluție severă, culminând cu insuficiență respiratorie gravă, care conduce, de obicei, la deces, în al doilea an de viață.

Posibilități de tratament, îngrijire și urmărire

Nu există în acest moment terapie curativă.

Tratamentul bolii Werdnig-Hoffman se concentrează atât pe ameliorarea simptomelor cât și pe reabilitare. Copiii pot beneficia de fizioterapie și de dispozitive mecanice care îi ajută să mănânce. Copiii ai căror mușchi sunt prea slăbiți pentru a putea respira vor avea nevoie de un ventilator.

Până la acest moment, nu există tratament de vindecare pentru boala Werdnig-Hoffman, deși cercetătorii rămân plini de speranță. Copiii cu boala Werdnig-

Hoffman au o inteligență normală. Cel mai mare risc apare atunci când aceștia răcesc sau au o viroză, înrăutățind mușchii respiratori și așa slăbiți.

Urmărirea atentă și regulată a funcțiilor respiratorii, a statusului articular, permite evitarea sau retardarea apariției complicațiilor respiratorii (infecții bronhopulmonare, insuficiență respiratorie), a retracțiilor articulare sau rahidiene.

Viața cotidiană

Diagnosticul timpuriu, consilierea părinților și managementul corect al bolii pot ajuta copiii cu boala Werdnig-Hoffman, mai ales în formele mai puțin severe. În amiotrofia spinală de tip 1 evoluția este extrem de gravă, complicațiile imposibil de temporizat și copiii se pierd la vârste fragede.