



## Miopatia miotubular ligada ao cromossoma X – caso clínico

Alexandra Emílio<sup>1</sup>, Rita Soares<sup>2</sup>, Cláudia Cristóvão<sup>3</sup>, José Pedro Vieira<sup>4</sup>, Teresa Tomé<sup>5</sup>, João Estrada<sup>6</sup>, Deolinda Barata<sup>6</sup>, Teresa Costa<sup>5</sup>

- 1 - Serviço de Pediatria do Hospital de São Bernardo, Setúbal
- 2 - Serviço de Pediatria do Hospital do Divino Espírito Santo, Angra do Heroísmo
- 3 - Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha
- 4 - Serviço de Neuropediatria do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa
- 5 - Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa
- 6 - Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

### Resumo

**Introdução:** A miopatia miotubular ligada ao cromossoma X é uma miopatia congénita grave neonatal que afecta o sexo masculino, com prognóstico reservado.

**Relato do Caso:** Lactente com hipotonia generalizada grave detectada após o nascimento, atrofia muscular generalizada e abolição dos reflexos osteotendinosos, cujo estudo etiológico específico (biópsia muscular e estudo de genética molecular) revelou tratar-se de miopatia miotubular ligada ao cromossoma X. Internado em Unidades de Cuidados Intensivos até aos oito meses, foi submetido a traqueostomia e gastrostomia, tendo alta para o domicílio. Faleceu aos dez meses, subitamente, de causa indeterminada.

**Discussão:** Este caso mostra que, apesar da terapêutica actual ser apenas paliativa, a importância do conhecimento do mecanismo genético é enorme, abrindo novos horizontes para uma terapia génica no futuro.

**Palavras-chave:** hipotonia neonatal; miopatia congénita; miopatia miotubular; MTM1; miotubularina.

*Acta Pediatr Port 2006;37(4):162-4*

### X-linked Myotubular myopathy – A Case Report

#### Summary

**Introduction:** X-linked recessive myotubular myopathy is a rare congenital muscle disorder with severe hypotonia and generalized muscle weakness in affected males.

**Case Report:** This report describes a male infant presenting extreme hypotonia and muscle wasting, respiratory insufficiency and swallowing difficulty. He needed ventilatory support after

birth to sustain his respiratory function. Muscular biopsy and genetic analysis confirmed the diagnosis of X-linked myotubular myopathy. He died at ten months of age (unknown cause).

**Discussion:** This case reminds us of the importance of knowing the genetic mechanism of the disease for future genetic applications.

**Key-Words:** neonatal hypotonia; congenital myopathy; myotubular myopathy; MTM1; myotubularin.

*Acta Pediatr Port 2006;37(4):162-4*

#### Introdução

A miopatia miotubular (centronuclear) recessiva ligada ao cromossoma X (MTM1) é uma miopatia congénita, do período neonatal, fazendo parte de um grupo clínico e geneticamente heterogéneo de miopatias, que partilham o mesmo padrão de alterações histológicas musculares. A classificação faz-se em três grupos com base nas características clínicas e genéticas: a forma grave ligada ao cromossoma X, com início pré ou neonatal; a forma autossómica recessiva, com início na infância; e a forma autossómica dominante, mais ligeira, com início tardio<sup>1</sup>. Por vezes há sobreposição de quadros clínicos, nem sempre sendo possível prever o tipo de transmissão genética tendo em conta a apresentação clínica. Todas estas formas de apresentação da doença são extremamente raras, com uma prevalência mundial global de 1:50.000 nados-vivos<sup>2</sup>.

Os primeiros sintomas da MTM1 têm início *in utero*, com diminuição dos movimentos fetais e polihidrâmnios; há geralmente apresentação pélvica. Na história familiar materna podem existir abortos, partos prematuros do sexo masculino e óbitos neonatais não esclarecidos. Por vezes, as mães portadoras apresentam alterações fenotípicas *minor*, nomeadamente ptose palpebral e diplegia facial.

Recebido: 25.10.2005  
Aceite: 07.06.2006

#### Correspondência:

Alexandra Emílio  
Serviço de Pediatria  
Hospital de São Bernardo (Setúbal)  
Tel.: 265 549 000  
E-mail: alexandraemilio@netcabo.pt

Os critérios de diagnóstico foram definidos no XX Congresso Europeu de Doenças Neuromusculares (1994), por Wallgren-Pettersson e Clarke, e são: sexo masculino, início perinatal, hipotonia e atrofia muscular generalizadas e graves, bem como insuficiência respiratória. Dificuldade na deglutição, arcos costais finos, anquiloses, oftalmoplegia, fácies miopático e criptorquidia são também aspectos clínicos associados<sup>3</sup>. O prognóstico é reservado, habitualmente com morte no primeiro ano de vida, por insuficiência respiratória ou qualquer das suas complicações<sup>4</sup>.

A biópsia muscular é essencial ao diagnóstico, apresentando alterações muito sugestivas desta patologia: núcleos centrais circundados por um halo de elementos oxidativos centrais contendo mitocôndrias e glicogénio e pequena quantidade de miofibrilhas. As fibras musculares são tendencialmente menores e mais arredondadas do que as dos indivíduos sem patologia, lembrando miotubos fetais. A quantidade de núcleos centralizados e de elementos oxidativos é muito variável (entre 25-95%). Outros achados constantes são: hipotrofia e predomínio das fibras tipo 1; hipertrofia das fibras de tipo 2; abundância de vimentina, desmina, utrofina e laminina<sup>5-7</sup>.

Na miopatia miotubular ligada ao X (MTM1) o gene afectado está localizado em Xq28, codificando uma proteína citoplasmática cuja função ainda não está completamente esclarecida (miotubularina)<sup>8</sup>.

### CASO CLÍNICO

Lactente do sexo masculino, caucasiano, primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos; mãe com ptose palpebral unilateral congénita, não investigada (Figura 1). Gravidez vigiada, IV Gestação Para (três abortos anteriores, espontâneos e precoces), com percepção dos movimentos fetais às 24 semanas de gestação, pouco frequentes. Diagnóstico de polihidrâmnios às 29 semanas. Parto às 34 semanas de gestação, de cesariana, por ruptura espontânea de membranas amnióticas e sofrimento fetal agudo, com apresentação pélvica. Índice de Apgar de quatro ao primeiro minuto, reanimação com entubação endotraqueal na sala de partos por ausência de movimentos respiratórios e com resposta favorável; ao quinto minuto de vida apresentava Índice de Apgar de oito, mas por depressão respiratória foi novamente entubado.

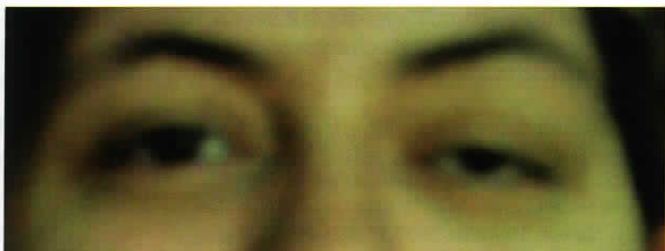


Figura 1 – Ptose palpebral esquerda.

Internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) por insuficiência respiratória, foi ventilado em pressão controlada. Somatometria ao nascimento: peso 1520 g (p10), comprimento 46 cm (p75) e perímetro cefálico 32 cm (p75). O exame clínico evidenciava hipotonia e fraqueza muscular generalizadas graves (posição de batráquio), ausência de movimentos espontâneos, de reflexos primitivos ou osteoten-

dinosos, diplegia facial e lábio superior em V invertido, palato em ogiva, ptose palpebral bilateral, movimentos oculares diminuídos, *pectus carinatum*, prega palmar única bilateral, aracnodactilia, criptorquidia bilateral (Figura 2). Efectuaram-se hemograma, ionograma, doseamento de electrólitos, creatinafosfo-quinase, transaminases, amónia, lactato, piruvato, cromatografia dos aminoácidos e ácidos orgânicos no sangue e urina, função tiroideia, observação por cardiologia, ecografia abdominal e renal, que foram considerados normais para o grupo etário. A telerradiografia do tórax antero-posterior mostrava arcos costais finos, com redução da expansão pulmonar.



Figura 2 – Lactente com um mês de vida, conectado ao ventilador, evidenciando postura de batráquio.

Ao quarto dia de vida, realizou-se biópsia muscular do músculo quadricípete esquerdo, cujo exame histológico mostrou aspectos sugestivos de miopatia congénita miotubular (Figura 3). O estudo genético por biologia molecular para análise do triploto repetitivo CTG no gene DMPK foi negativo (não sendo, por conseguinte, portador de distrofia muscular miotónica). Quanto ao estudo genético para detecção de mutações no gene da miotubularina, revelou-se hemizigótico para a mutação c.867+1G>A (previsível alteração de *splicing*), confirmando o diagnóstico de MTM1; esta mutação foi detectada também na mãe. A mãe foi posteriormente referenciada à Consulta de Genética, tendo sido esclarecida da probabilidade de transmissão da patologia aos descendentes e eventual diagnóstico pré-natal em futuras gravidezes.

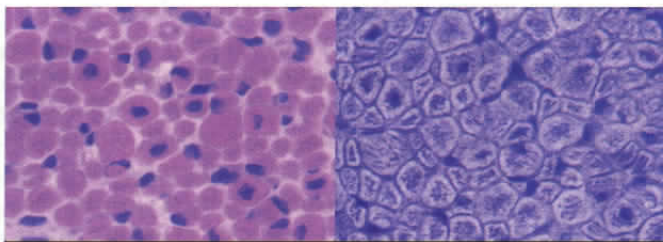


Figura 3 – Biópsia Muscular (aspecto histológico com coloração de HE (40X) e PAS (40X)) mostrando grande variabilidade do diâmetro de fibras com a presença de numerosas fibras atrofiadas; grande proporção de fibras com centralizações nucleares, sem necrose ou fibrose; estrutura interna das fibras normal, diferenciando-se de forma habitual nos seus diferentes tipos.

Durante o internamento na UCIN manteve dependência total do ventilador, com diversos episódios de pneumonia e atelectasia lobar. Submetido a suporte nutricional parentérico até ao 21º dia de vida, altura em que iniciou alimentação entérica

exclusiva por sonda nasogástrica. Ao mês de idade foram observados alguns movimentos espontâneos, embora escassos, revelando pouca interação com o meio; manteve apoio de cinesioterapia e estimulação psicomotora.

Aos três meses, foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), onde permaneceu até aos oito meses de vida, por necessidade de ventilação assistida. Durante o internamento, verificou-se uma melhoria clínica progressiva, sobretudo traduzida por abertura dos olhos, contacto visual, expressão facial e alguns movimentos espontâneos. Manteve ventilação de suporte, tendo sido submetido a traqueostomia aos quatro meses. Fez alimentação entérica por sonda nasogástrica até ao sétimo mês, com episódios frequentes de refluxo gastro-esofágico (apesar da terapêutica médica instituída) e má progressão ponderal, tendo sido efectuada gastrostomia endoscópica percutânea. Teve alta para o domicílio ao oitavo mês de vida, conectado a ventilador domiciliário Harmony S/T, em modo BIPAP, com parâmetros fisiológicos. O óbito ocorreu aos dez meses de vida, na sequência de paragem cardio-respiratória no domicílio.

### Discussão

O caso clínico apresentado é paradigmático da apresentação clínica habitual da MTM1. Cumpre enfatizar os dados anamnésicos, bem como os do exame objectivo, pela sua importância no diagnóstico diferencial deste caso: história pré-natal, presença de sintomas logo após o nascimento, inexistência de sucção e deglutição eficazes, insuficiência respiratória, e hipotonia generalizada associada a atrofia muscular e ausência de reflexos (primitivos e osteotendinosos). Dado que a hipotonia e a atrofia muscular são os elementos mais relevantes do quadro clínico, impõe-se o diagnóstico diferencial entre hipotonia central e periférica. Muitas são as afecções neurológicas responsáveis por hipotonia neonatal generalizada, estando as causas centrais entre as mais frequentes (nomeadamente a encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI)). A inexistência de outras dismorfias e malformações de órgãos, convulsões ou outra evidência de EHI remetem para segundo plano a etiologia central.

Das doenças neuromusculares com sintomatologia grave no período neonatal destacam-se casos raros com início pré-natal de síndrome de Werdnig-Hoffmann, polineuropatia congénita hipomielinizante, síndromas miasténicas congénitas, distrofias miotónica e muscular congénitas, forma infantil da distrofia fásquio-escápulo-humeral, MTM1, miopatia nemalínica neonatal e mitocondriopatias (sobretudo as formas designadas miopatia infantil com acidose láctica e deficiência de citocromo C oxidase). No entanto, cada uma dessas patologias apresenta características que orientam o diagnóstico, tais como: um valor normal de creatinina-fosfoquinase (essencial nas distrofias musculares congénitas), a ausência de fenómeno miotónico na mãe (que ocorre na distrofia miotónica congénita) ou, ainda, a ausência de fasciculações musculares na língua (muito comum nos casos de doença de Werdnig-Hoffmann). Por seu turno, a presença de ptose e oftalmoplegia sugere em particular o diagnóstico de miastenia congénita e de MTM1.

Os achados da biópsia muscular são muito importantes para o diagnóstico, ainda que falíveis na discriminação entre miopatia miotubular e distrofia miotónica congénita. Actualmente, o diagnóstico molecular permite quer a exclusão de algumas das patologias referidas quer a confirmação diagnóstica da mutação do gene da miotubularina, fundamentais para um aconselhamento genético adequado.

A proporção de casos esporádicos nesta afecção é superior a 50%, sendo o aconselhamento genético especialmente difícil nestes casos. Os intrões 4, 8, 9, 11 e 12, onde 73% das mutações têm lugar, devem ser analisados prioritariamente<sup>9</sup>.

Mutações que frenam a produção da proteína (*truncating*) estão associadas a prognósticos mais graves do que as que diminuem a sua produção (*missense*). No caso apresentado, a criança possuía uma alteração no intrão 9 (c.867+1G>A, herdada da mãe) e um polimorfismo no intrão 11 (c.1260+3G>A).

Assim, este caso mostra que, apesar dum conhecimento preciso do mecanismo genético, no contexto actual a terapêutica é apenas paliativa. Contudo a importância deste conhecimento é enorme no aconselhamento genético para futuras gravidezes, abrindo novos horizontes para uma terapia génica no futuro.

### Agradecimentos

Ao Dr. António Levy (Consultor em Neuropediatria da Maternidade Dr. Alfredo da Costa) pelo apoio prestado durante o internamento na UCIN. Ao Dr. Melo Pires (Unidade de Neuropatologia do Hospital de Santo António) pelo contributo determinante à orientação diagnóstica deste caso.

### Referências

1. North K, Goebel HH. Congenital Myopathies. In: Jones HR, De Vivo DC, Danna BT. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a clinician's approach*. 1ª ed. Butterworth and Heinemann, Philadelphia 2003; p.613-17.
2. Mandel JL, Laporte J, Buj-Bello A, Sewry C, Wallgren-Pettersson C. X-linked myotubular myopathy. In: Karpati G. *Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases*. World Federation of Neurology. Lawrence KS. ISN Neuropath Press, Allen Press, 2002; p.124-9.
3. Wallgren-Pettersson C, Thomas NST. Report on the 20th ENMC sponsored international workshop: myotubular/centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:71-4.
4. Cabello A, Ricoy-Campo JR. Miopatias congénitas. *Rev Neurol* 2003;37:779-86.
5. Laporte J, Biancalana V, Tanner SM, Kress W, Schneider V, Wallgren-Pettersson C et al. MTM1 mutations in X-linked myotubular myopathy. *Human Mutation* 2000;15:393-409.
6. Laporte J, Guiraud-Chaumeil C, Vicent MC, Mandel JL, Tanner SM, Liechti-Gallati S et al. Mutations in the MTM1 gene implicated in X-linked myotubular myopathy. *Human Molecular Genetics* 1997;6:1505-11.
7. Riggs JE, Bodensteiner JB, Schochet SS. Congenital myopathies/dystrophies. *Neurol Clin N Am* 2003;21:779-94.
8. Wagner KR. Genetic diseases of muscle. *Neurol Clin N Am* 2002;20:645-78.
9. Krajewski KM, Shy ME. Genetic testing in neuromuscular disease. *Neurol Clin* 2004;22:481-508.