

## Distrofias Musculares Progressivas – Variabilidade Clínica

HELENA DRAGO<sup>1</sup>, HELENA GENS<sup>2</sup>, ISABEL FINEZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria do  
Hospital Pediátrico de Coimbra

<sup>2</sup> Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra  
Serviço de Neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra

### Resumo

Apresentam-se os resultados da análise de 38 casos com distrofia muscular progressiva seguidos na Consulta de Doenças Neuromusculares do Hospital Pediátrico de Coimbra, a partir de 1992. Os doentes com distrofia muscular de Duchenne constituem o grupo mais representativo. Atraso motor e dificuldades da marcha foram as primeiras manifestações de doença. A idade média de aparecimento das primeiras manifestações foi 2.7 anos e da primeira observação foi 6.3 anos. A evolução clínica caracterizou-se pela progressiva dependência funcional motora. Mais de metade dos doentes apresentava dificuldades escolares e 32% tinham atraso mental. Foram detectadas deleções em 25% das famílias com estudo genético.

Em 2 doentes do sexo feminino com fenótipo tipo Duchenne, o estudo imunohistoquímico do músculo esquelético revelou ausência total de adalina, permitindo classificá-los na forma de distrofia muscular autossómica recessiva severa da infância.

**Palavra-Chave:** Distrofias musculares; Distrofina; Adalina; Clínica; Aconselhamento Genético.

### Summary

We report the results of the analyse of 38 cases with progressive muscular dystrophies that have been followed at the Consulta de Doenças Neuromusculares of the Hospital Pediátrico de Coimbra since 1992. The patients with Duchenne dystrophy were the most representative group. Delayed motor milestones and motor impairment were the initial manifestations. The mean age of onset of the first manifestations was 2.7 years and of the first observation was 6.3 years. The clinical course was determined by a progressive functional dependence and motor deterioration. Most of the patients had learning disabilities and 32% had mental retardation. A deletion was detected in 25% of the families studied.

In 2 females, the immunohistochemical examination of skeletal muscle showed complete absence of adhalin and they were included in the form of severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy.

**Key-Words:** Muscular Dystrophies; Dystrophin; Adhalin; Clinical features; Genetic Counselling.

### Introdução

As distrofias musculares (DM) são um grupo de doenças hereditárias que se caracterizam clinicamente por um padrão de fraqueza muscular de predomínio proximal, com início nos primeiros anos de vida. São altamente incapacitantes com importantes repercussões sócio-familiares, sendo dramática a sua evolução<sup>(1)</sup>.

A DM de Duchenne (DMD) e DM de Becker (DMB) apresentam uma transmissão ligada ao cromossoma X. Trata-se de deleções no locus Xp21 com expressões fenotípicas diferentes; a DMD traduz-se pela ausência total de distrofina e a DMB pela presença de distrofina

anómala mas parcialmente funcionante<sup>(1, 2, 3)</sup>. A DM autossómica recessiva severa da infância (severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy – SCARMD) tem características clínicas semelhantes às observadas nas distrofinopatias<sup>(4)</sup>. Na SCARMD, a expressão da distrofina é normal, caracterizando-se por um défice parcial a total da adalina (glicoproteína 50 kDa)<sup>(5)</sup>. O defeito genético localiza-se a nível do cromossoma 13 e, mais recentemente, foi também referido ao cromossoma 17<sup>(6, 7)</sup>. No músculo, a distrofina está associada a um complexo de glicoproteínas do sarcolema que tem um papel importante na estabilização da membrana<sup>(8)</sup>. A ausência de um destes componentes, nomeadamente a adalina, interrompe a ligação entre o citoesqueleto e a matriz celular, levando à necrose das fibras musculares<sup>(9)</sup>.

Em 1992 foi criada a Consulta de Doenças Neuromusculares do Hospital Pediátrico de Coimbra (HP). É uma

consulta multidisciplinar que envolve neuopediatria, fisiatra, ortopedista, terapeuta ocupacional, professora, educadora do ensino especial e técnica do serviço social. Pretende proporcionar as melhores ajudas técnicas, corrigir em tempo útil as complicações, planear a integração escolar, esclarecer e orientar as famílias, proporcionando-lhes o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal.

### Material e Métodos

Foram seleccionados todos os casos seguidos regularmente na consulta com o diagnóstico de DM progressiva. Os casos de DM congénitas foram excluídas, uma vez que constituem um grupo heterogéneo e de classificação ainda imprecisa<sup>(10)</sup>.

Analysaram-se retrospectivamente os seguintes parâmetros: sexo; motivo de referência; idade da primeira observação; primeiras manifestações; história familiar; idade do diagnóstico; idade da perda da marcha; idade à data da última consulta; resultados da aplicação da escala de Medida de Independência Funcional (MIF) para crianças; complicações cardio-respiratórias e ortopédicas; cirurgia ortopédica efectuada; avaliação escolar e estudo genético. Pela escala de MIF são avaliadas, em termos funcionais, as seguintes áreas: auto-cuidados (alimentação, higiene pessoal, vestir); controle dos esfínteres; mobilidade/transferências; locomoção: comunicação (expressão, compreensão) e cognição funcional (interacção social, resolução de problemas, memória). São considerados quatro graus de capacidade funcional: dependência modificada (com ajudas técnicas), dependência completa, independência modificada e independência completa.

### Resultados

Os 47 casos com DM progressiva representam 67% dos 70 doentes seguidos na consulta. No Quadro I é apresentada a distribuição dos doentes pela forma de DM progressiva.

QUADRO I

Classificação dos doentes pela forma de DM progressiva.

DM Progressivas	N.º doentes	%
DM Duchenne	28	60
DM Congénita	9	19
DM Becker	4	8,4
SCARM	2	4,2
Facio-Escapulo-Umeral	2	4,2
DM Indeterminada	2	4,2
Total	47	100

### Distrofia Muscular Duchenne

Dificuldades da marcha constituíram o principal motivo de referência ao HP (85%). A idade média da primeira observação foi 6.3 anos (figura 1). O diagnóstico foi sugerido, na quase totalidade dos casos, na primeira consulta pela distribuição típica da fraqueza muscular, pseudohipertrofia dos gêmeos e presença de valores de creatinoquinase compatíveis (>5000 U/L)<sup>(2)</sup>.

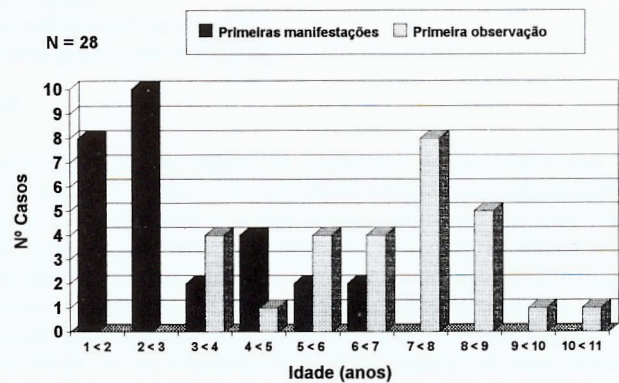


FIG. 1 – Idade das primeiras manifestações e da primeira observação no grupo de doentes com DMD.

As primeiras manifestações clínicas foram atraso motor (13 casos) e dificuldades da marcha (15). Quedas frequentes, dificuldades em subir escadas e em se levantar do chão surgiram em média aos 2.7 anos de idade. A idade média de início da marcha foi 20 meses, variando entre 9 e 36 meses.

O intervalo de tempo entre a idade das primeiras manifestações e a idade da primeira observação no HP variou entre 6 meses e 8.5 anos (média 3 anos).

Sete casos tinham antecedentes familiares e as esporádicas (figura 2).

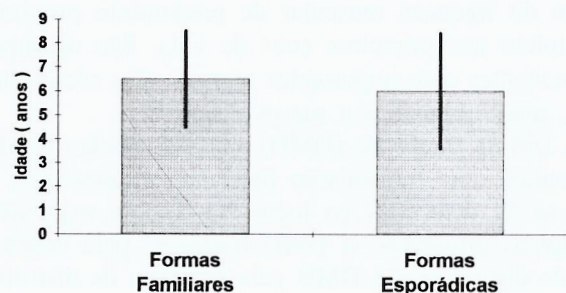


FIG. 2 – Idade na primeira observação nas formas familiares (6.5±2.3 anos) e nas formas esporádicas (6±2.3 anos).

Vinte e dois doentes já perderam a marcha, em média aos 10.8 anos de idade (figura 3). As limitações articulares são mais evidentes neste grupo de doentes.

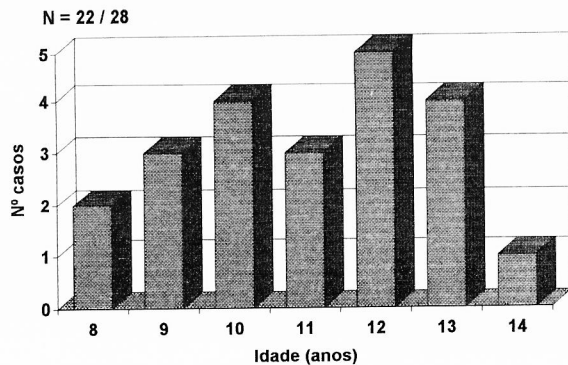


FIG. 3 – Idade de perda da marcha nos doentes com DMD.

Nove doentes tinham atraso mental. Vinte e sete doentes estavam em idade escolar e a maioria apresentava dificuldades escolares.

Na última observação, a idade média era 15.5 anos ( $\pm 3.3$  anos) no grupo de doentes sem marcha e 7.8 anos ( $\pm 1.4$  anos) no grupo com marcha.

Dezassete doentes apresentavam dependência completa na área de auto-cuidados e vinte na área da mobilidade/transferência (Quadro II).

QUADRO II

Avaliação de auto-cuidados, mobilidade / transferência pela MIF.

MEDIDA INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL	n.º doentes	Idade actual (anos) média $\pm$ SD
<b>Auto-cuidados</b>		
dependência completa	17	16.7 $\pm$ 2.4
dependência com ajuda	6	10.8 $\pm$ 2.6
independência completa	3	9 $\pm$ 0.3
independência com ajuda	2	6 $\pm$ 1.2
<b>Mobilidade / Transferência</b>		
dependência completa	20	16.1 $\pm$ 2.8
dependência com ajuda	4	10.6 $\pm$ 3.1
independência completa	–	–
independência com ajuda	5	8 $\pm$ 1.7

Nove doentes foram submetidos a cirurgia ortopédica do pé e três efectuaram correcção cirúrgica de escoliose.

Foram detectadas alterações ventilatórias, predominantemente do tipo misto, em 17 casos. Um doente apresentava cardiomiopatia dilatada e oito tinham alterações ecocardiográficas e/ou electrocardiográficas, sem repercussões clínicas.

Deste grupo de doentes, um faleceu aos 15 anos de idade, não sendo totalmente conhecidas as circunstâncias da morte que ocorreu no domicílio.

Deste grupo de doentes, um faleceu aos 15 anos de idade, não sendo totalmente conhecidas as circunstâncias da morte que ocorreu no domicílio.

Das 28 famílias, múltiplas em três e identificadas 15 portadoras.

### Distrofia Muscular Becker

Em 2 famílias foram diagnosticados 4 casos de DMB (2 pares de irmãos). A idade da marcha, as primeiras manifestações e a idade de diagnóstico estão descritas no Quadro 3. Foram referenciados à consulta 2 casos: um por dificuldades na marcha (doente 1) e outro por atraso da marcha (doente 3). O diagnóstico nos respectivos irmãos foi feito na sequência da determinação de CPK nos familiares. Aquando do diagnóstico, um estava assintomático (doente 2) e o outro tinha perdido a marcha aos 6.5 anos, apresentando deficiência mental grave (doente 4).

QUADRO III

Idade de início da marcha, dos primeiros sinais e do diagnóstico nos doentes com DMB. Os doentes 1 e 2 são irmãos assim como os doentes 3 e 4.

Idade	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
Início da marcha	?	18 meses	15 meses	14 meses
Primeiros sinais	4 anos	–	3 anos	–
Diagnóstico	6,5 anos	11 anos	4,8 anos	2 anos

### Outras Distrofias Musculares Progressivas

Neste grupo incluem-se 6 doentes, 2 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, em que o estudo da distrofina foi normal. Em 4 doentes, a clínica caracterizou-se pela presença de atraso motor e dificuldades progressivas da marcha, tendo um deles perdido a marcha aos 14 anos de idade. Dois destes doentes, ambos do sexo feminino, o estudo imunohistoquímico da biópsia do músculo esquelético, revelou ausência total de adalina e foram incluídos no grupo das adalinopatias (foram SCARMD). Nos outros 2 doentes, o estudo da adalina foi normal, tratando-se de formas indeterminadas. Os restantes 2 doentes apresentavam um padrão de DM Facio-Escápulo-Umeral.

### Comentários

A DMD é a DM progressiva mais frequente com uma incidência de 30/100000 nados vivos do sexo masculino <sup>(3)</sup>, constituindo o grupo mais representativo de doentes seguidos na consulta. A DMD apresenta uma evolução lenta, o que dificulta a identificação das primeiras manifestações que se relacionam, quase sempre, com a presença de fraqueza muscular da cintura pélvica <sup>(2)</sup>. Nos nossos doentes, os primeiros sinais surgiram por volta dos 3 anos de idade tal como é referido pela maioria dos autores <sup>(1)</sup>. As dificuldades da marcha, que constituíram o principal motivo de referência, foram tardiamente valorizadas, condicionando um atraso no envio ao HP e um atraso médio no diagnóstico de 3.6 anos.

Apesar da presença de história familiar ser um dado relevante em 25% dos casos, não se verificou diferença significativa na idade da primeira consulta entre as formas familiares e as esporádicas.

Cerca de metade dos nossos doentes com DMD apresentaram atraso da marcha o que está de acordo com a literatura <sup>(2)</sup>. A presença de atraso da marcha numa criança do sexo masculino justifica sistemática de CK <sup>(2)</sup>.

A idade média da perda da marcha foi 11 anos, tornando-se as deformidades osteoarticulares, nomeadamente, as anquiloses articulares e as escolioses. Mais evidentes a partir desse momento o que está de acordo com o referido na literatura <sup>(1, 2, 3)</sup>.

O atraso mental verificou-se em 32% dos doentes com DMD o que é sobreponível ao referido na literatura <sup>(2)</sup>. Contudo não existe uma relação linear entre a severidade da fraqueza muscular e o atraso mental <sup>(2)</sup>. O papel da distrofina no sistema nervoso central não está estabelecido, desconhecendo-se qual o efeito directo da sua ausência, sendo necessário no futuro saber se os problemas cognitivos poderão ser atribuídos a um defeito específico do gene distrofina <sup>(11, 12)</sup>.

As complicações cardio-respiratórias são uma causa importante de morbidade e mortalidade <sup>(2, 3)</sup>. Mais de metade dos nossos doentes apresentava alterações ventilatórias do tipo misto e 32% alterações cardíacas.

O desenvolvimento da genética molecular veio aumentar a exactidão do cálculo da probabilidade de mulheres familiares de doentes serem portadoras e tornou possível o diagnóstico pré-natal dos indivíduos afectados <sup>(13)</sup>. Contudo, a avaliação dos elementos fornecidos por Heredograma e pela média de três determinações de CK constituem um dos aspectos mais importantes para o cálculo do risco de recorrência familiar <sup>(3, 13)</sup>. O diagnóstico atempado do caso índice permite um estudo eficaz, sendo a única forma de evitar novos casos.

A DMB ocorre em 3/100000 nados vivos do sexo masculino e apresenta uma evolução clínica mais benigna

<sup>(3)</sup>. Consideramos que a nossa amostra não é representativa, uma vez que estes doentes pertencem a 2 famílias com graves problemas sociais, estando dois deles em instituição.

Alguns casos de DM com um fenótipo tipo Duchenne ocorrem no sexo feminino <sup>(6)</sup>. No nosso grupo de doentes, o estudo da adalina permitiu incluir 2 brapariças com uma clínica de DMD na forma SCARMD.

Actualmente, existem marcadores que permitem classificar grande número de doentes com distrofias das cinturas, reduzindo o número de casos indeterminados. Todas as formas atípicas ou com distrofina normal devem ser sujeitas a reavaliação imunohistoquímica da biópsia de músculo esquelético à medida que vão surgindo novos marcadores.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roland LP. Progressive Muscular Dystrophies. In: Roland LP, ed. Merritt's textbook of Neurology. New York: William & Wilkins, 1995: 768-81.
2. Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. Primary Muscle Disease. In: Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H, ed. Diseases of the nervous system in childhood. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 1172-237.
3. Griggs RC, Mendell JR, Miller RG. The Muscular Dystrophies. In: Reinhardt RW, Wissler BM, McNichol CS, ed. Evaluation and Treatment of Myopathies. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1995: 93-153.
4. Ben Hamida M, Fardeau M, Attia N. Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia. Muscle Nerve 1983; 6: 469-80.
5. Matsumura K, Tomé FMS, Collin H, et al. Deficiency of the 50K dystrophin-associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. Nature 1992; 341:521-22.
6. Ben Othmane K, Ben Hamida M, Pericak-Vance, et al. Linkage of Tunisian autosomal recessive Duchenne-like muscular dystrophy to the pericentromeric region of chromosome 13q. Nature Genet 1992; 2: 315-17.
7. Roberds SL, Leturcq F, Aliamand V, et al. Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. Cell 1994; 78: 625-33.
8. Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. Nature 1989; 338: 259-62.
9. Matsumura K, Campbell KP. Deficiency of dystrophin-associated proteins: common mechanism leading to muscle cell necrosis in severe childhood muscular dystrophy. Neuromusc Disord 1993; 3: 109-18.
10. Parano E, Pavone L, Fiumara A, et al. Congenital Muscular Congenital Dystrophies: clinical review and proposed classification. Pediatr Neurol 1994; 13: 97-103.
11. Bushby KMD, Appleton R, Anderson LV, et al. Deletion status and intellectual impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. Dev Med Child Neurol 1995; 37: 260-69.
12. Billard C, Gillet P, Signoret JL, et al. Cognitive functions in Duchenne Muscular Dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. Neuromusc Disord 1992; 2: 371-8.
13. Saraiva JM, Lavinha J, Fineza I. Aconselhamento genético de famílias com distrofia muscular de Duchenne. Coimbra Méd 1990; 11: 97-101.

Correspondência: Isabel Fineza  
Hospital Pediátrico  
3000 Coimbra  
Telefone: 039 48 03 00  
Fax: 039 71 72 16