

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE SINTOMÁTICA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO: ESTUDO DE CASO

ALMEIDA, Gustavo¹
SAKURADA, Rogério Yassuaki²
FRONZA, Dilson³

RESUMO

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma desordem hereditária recessiva ligada ao cromossomo X que provoca, como principal sintoma, fraqueza muscular. Afeta principalmente crianças do sexo masculino, no entanto, em raros casos meninas também podem apresentar os sintomas da doença. A doença é causada pela mutação do gene da distrofina, localizado no cromossomo X, que codifica uma importante proteína, de mesmo nome, que tem a função de estabilizar o complexo muscular. A perda desta proteína gera degradação das fibras muscular e surgimento da sintomatologia. Neste estudo acompanhamos o caso de uma mulher de 31 anos que faz parte de uma família com história familiar positiva para esta distrofia, apresentando sintomas característicos da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Distrofia muscular de Duchenne; mulheres; estudo de caso.

SYMPTOMATIC DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY IN A FEMALE PATIENT: CASE REPORT

ABSTRACT

Duchenne muscular dystrophy is a X-linked recessive inherited disorder that causes as the main symptom, muscle weakness. It mainly affects boys; however, in rare cases girls may also have symptoms of the disease. The disease is caused by mutation of the dystrophin gene located on the X chromosome that encodes an important protein of the same name, which has the function of stabilizing the muscle complex. The loss of this protein causes degradation of muscle fibers and the appearance of symptoms. In this study we followed the case of a 31 year old woman who belongs to a family with a positive family history for this dystrophy, exhibiting characteristic symptoms of the disease.

KEYWORDS: Duchenne muscular dystrophy; female; case report

1 INTRODUÇÃO

As distrofias musculares são um grupo de desordens miopáticas hereditárias que resultam de defeitos em um número de genes requeridos para a função normal dos músculos (EMERY, apud DARRAS, 2013). Neste grupo de doenças se encaixa a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) que se caracteriza por ser uma desordem hereditária recessiva ligada ao cromossomo X que provoca, como principal sintoma, fraqueza muscular progressiva.

Segundo Yonn *et al* (2011), a doença é causada por mutações no gene da distrofina localizado no Xp 21.2, que codifica uma proteína no citoesqueleto muscular. Esta importante proteína esta localizada na face citoplasmática da membrana plasmática das fibras musculares e é chamada de distrofina (ERVASTI, apud DARRAS, 2013).

Aproximadamente um terço dos pacientes afetados pela DMD são originados por novas mutações, enquanto o restante herda a doença através de suas mães portadoras (YOON, 2011).

A DMD afeta principalmente meninos, de todas as raças e etnias, no entanto, em raros casos meninas também podem apresentar os sintomas da doença. Segundo Behrman *et al.*, a incidência é de 1:3600 meninos nascidos vivos.

Embora evidências histológicas e laboratoriais de miopatia possam ser observadas já ao nascimento, em meninos com DMD, a instalação clínica de fraqueza usualmente ocorre entre dois e três anos (GARDNER-MEDWIN, apud DARRAS, 2013). Porém, em alguns casos a instalação pode ser mais tardia.

O quadro clínico da doença é bastante amplo, geralmente iniciando com fraqueza muscular, que afeta a musculatura proximal antes da distal e extremidades inferiores antes das superiores. A criança afetada pode manifestar dificuldade para correr, pular, subir escadas e apresentar quedas freqüentes.

Pode-se notar a presença do sinal de Gower (uso das mãos para se projetar à posição ortostática), pseudo-hipertrofia da panturrilha, andar cambaleante, andar na ponta dos pés e lordose lombar (DARRAS, 2013). Além disso, cardiomiopatia dilatada e anormalidades na condução elétrica cardíaca, especialmente intra-atrial e inter-atrial, mas também envolvimento do nodo AV, e arritmias primariamente supraventriculares podem ser encontradas (PERLIOFF, apud DARRAS, 2013). Complicações ortopédicas são bastante comuns, tais como, fraturas dos membros inferiores e superiores e desenvolvimento de escoliose progressiva.

Além de todas estas complicações, um grande problema é o envolvimento progressivo dos músculos respiratórios que leva a alterações secundárias como: atelectasias, diminuição da complacência pulmonar, tosse inefetiva e infecções recorrentes, assim como um desequilíbrio na ventilação-perfusão e hipóxia durante o sono (MACHADO *et al*, 2012).

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG), gugoldna@hotmail.com

² Professor do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG), rysakurada@hotmail.com

³ Professor do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz (FAG), fronzad@terra.com.br

Apesar de mais rara no sexo feminino, cerca de 8 por cento das mulheres portadoras podem manifestar a doença com fraqueza muscular de qualquer extensão, sendo estas mulheres denominadas portadoras manifestas da DMD. A idade de instalação dos sintomas varia muito, geralmente entre 8-28 anos de idade (WALCHER, apud SONG *et al*, 2011).

A maioria das portadoras são assintomáticas, no entanto, muitas revelam níveis aumentados de creatinafosfoquinase (CPK), e também apresentam biópsias musculares mostrando padrão mosaico característico, usando anticorpos anti-distrofina. Apenas poucas mulheres, portadoras manifestas, mostram hipertrofia da panturrilha, fraqueza muscular ou envolvimento cardíaco (MOSEER, apud WALCHER *et al*, 2000).

Um dos sintomas mais característicos da doença é a fraqueza muscular, no entanto, segundo Mirabella. *et al* (1993), cardiomiopatia pode ser a única manifestação clínica em mulheres portadoras da Distrofia Muscular de Duchenne.

Acredita-se que a inativação do cromossomo X normal seja o principal mecanismo por trás da manifestação da doença, porém, ainda há controvérsia. Outras anomalias cromossômicas são bem conhecidas por serem associadas à doença destacando-se a Síndrome de Turner (45, X), dissomia uneparental do cromossomo X e translocações produzindo pontos de interrupção no gene da distrofina.

O diagnóstico pode ser suspeitado quando, além da presença de sinais e sintomas, o paciente apresentar níveis elevados de creatinafosfoquinase (CPK) ou alterações características ao eletrocardiograma (ECG). Segundo Rosalki (1989, apud DARRAS, 2013), os níveis de CPK estão aumentados em aproximadamente 70% das mulheres portadoras da doença.

Testes genéticos podem ser indicados para os pacientes com níveis aumentados de CPK e achados clínicos sugestivos de distrofinopatia. O diagnóstico é estabelecido quando uma mutação no gene da distrofina, causadora da doença, é identificado. Deleção/duplicação são as mutações mais comuns, presente em 80-85 por cento dos casos (DARRAS, 2013).

Além dos testes genéticos, a confirmação é feita através da biópsia muscular. Esta pode mostrar ausência completa ou quase completa da distrofina. O teste ainda demonstra degeneração, regeneração, fibras hipertróficas isoladas e significativa substituição de músculo por gordura e tecido conjuntivo (DARRAS, 2013).

O tratamento desta condição envolve a antecipação e detecção precoce de alterações orgânicas como forma de otimização da terapia. Além disso, os pacientes devem ser avaliados por pneumologistas, cardiologistas e anestesistas (BIRNKRANT *et al*, 2007).

Os glicocorticóides são o esteio do tratamento para DMD, e são indicados para meninos de 5 ou mais anos de idade que já não estão mais ganhando habilidades motoras, ou naqueles em que as habilidades motoras estão em declínio (BUSHBY *et al*, apud DARRAS, 2013).

Dentre os glicocorticóides, a prednisona e deflazacorte são agentes mais estudados e utilizados. Os mesmos mostram benefícios semelhantes, quando comparados, e também apresentam efeitos colaterais semelhantes. Com essa terapia, há um significativo aumento da força, da função muscular e pulmonar. O tratamento diário com prednisona com uma dosagem inicial de 0,75 mg/kg/dia ou daflazacorte com dosagem inicial de 0,9 mg/kg/dia é o tratamento inicial ótimo e efetivo (MOXLEY, 2005).

Segundo Darras, 2013, a progressão da doença até o paciente ficar confinado à cadeira de rodas ocorre aproximadamente aos 12 anos. A maioria dos com DMD morre ao final da adolescência de insuficiência respiratória ou arritmia secundária a cardiomiopatia.

2 MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho por tratar de pesquisa com ser humano está em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, antes de sua realização, foi enviado para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da FAG - Faculdade Assis Gurgacz, sendo realizado somente após sua aprovação (Protocolo: 051/2013). Aborda o tema de forma descritiva, qualitativa e longitudinal, sendo a coleta de dados realizada através de avaliações clínicas seriadas e análise de exames complementares, de paciente com suspeita de ser portadora de Distrofia Muscular de Duchenne. Na avaliação da força muscular da paciente foi utilizada a Graduação da força muscular do Medical Research Council. O estudo foi realizado junto ao Programa de Atendimento e Internação Domiciliar (PAID) do município de Cascavel – PR. Utilizou como base científica artigos pesquisados em banco de dados, sendo eles: SCIELO, PUBMED, MEDLINE, UPTODATE.

3 DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente M.C.S., do sexo feminino, 31 anos, branca, natural de Santa Tereza do Oeste – PR, procedente de Cascavel – PR, nível de escolaridade: primeiro grau incompleto, desempregada. É a primeira filha de um casal cuja prole é de seis filhos, três destes saudáveis (duas mulheres e um homem), tendo o restante a seguinte apresentação: um filho de 12 anos diagnosticado com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), e o mais novo apresentando todas as características desta desordem muscular, porém, ainda sem diagnóstico fechado.

De acordo com as informações obtidas com a mãe, que é portadora assintomática da doença, a gestação transcorreu sem anormalidades, tendo a criança nascido a termo e sem apresentar qualquer tipo de problema. Seu desenvolvimento, no período neonatal e lactância (até os 2 anos), transcorreu sem nenhum tipo de dificuldade, como: manter-se sentada e firmar a coluna, sentar, engatinhar, rolar, arrastar-se ou segurar a cabeça. Mesmo após este período, ela relata que não foi observado nenhum tipo de dificuldade nas atividades normais do cotidiano de uma criança, tais como, correr, brincar, pular, etc., quando comparada a outras crianças da mesma idade. Desenvolvimento intelectual adequado, segundo o relato dos familiares.

A paciente começou a apresentar os primeiros sintomas há cerca de 5 anos, quando notou a presença de fraqueza muscular. Referiu que houve piora da sintomatologia nos últimos três anos, e durante as avaliações clínicas, além da fraqueza referiu também incapacidade para levantar objetos pesados, uma maior dificuldade para subir lances de escada, dificuldade anormal para se projetar da cama ou solo, dificuldade para andar/correr/pular, dificuldade para levantar os membros superiores e relata episódios relativamente freqüentes de quedas. A paciente nega cirurgias prévias, internamentos e doenças prévias. Não há relato de fraturas. Tem história familiar positiva para DMD.

Ao exame físico, ausência de fácies de doença crônica, sinais vitais sempre estáveis, exame precordial, de aparelho respiratório e abdome dentro da normalidade. Exame de pares cranianos sem alterações. Alguns sinais clínicos típicos da doença, que se notam principalmente em pacientes do sexo masculino, tais como: pseudo-hipertrofia do músculo gastrocnêmico, deambulação nas pontas dos pés, deambulação cambaleante e sinal de Gower (consiste no ato de “escalar” o próprio corpo; o paciente necessita da ajuda dos braços para se colocar em posição ortostática) não foram constatados.

A avaliação da força muscular foi realizada de acordo com a escala de graduação do Medical Research Council e estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Teste de força muscular.

Membros superiores		Membros inferiores	
Flexão MSE	4	Flexão joelho E	4
Flexão MSD	4	Flexão joelho D	4
Extensão MSE	3	Extensão joelho E	4
Extensão MSD	3	Extensão joelho D	4
Abdução ombro E	3	Flexão coxa sobre quadril E	4
Abdução ombro D	3	Flexão coxa sobre quadril D	4
Adução ombro E	4	Extensão coxa sobre quadril E	4
Adução ombro D	4	Extensão coxa sobre quadril D	4
Flexão cotovelo E	5		
Flexão cotovelo D	5		
Extensão cotovelo E	5		
Extensão cotovelo D	5		

Escala Medical Research Council: 0 = nenhuma contração visível; 1 = Contração visível sem movimento do segmento; 2 = Movimento ativo com eliminação da gravidade; 3 = Movimento ativo contra a gravidade; 4 = Movimento ativo contra a gravidade e resistência; 5 = Força normal

Com base na anamnese e exame físico, foram requisitados exames complementares para corroborar a hipótese de a paciente ser portadora manifesta da Distrofia Muscular de Duchenne. De início foram solicitados: hemograma completo, transaminases, dosagem de ácido lático e Creatina-fosfoquinase (CPK). Todos os exames mostraram resultados dentro da normalidade, exceto a CPK cujo resultado foi 571,2 U/L (Valor de referência para mulheres: 20,0 a 180,0 U/L). Posteriormente foi realizado o exame de eletroneuromiografia, cujo laudo conclui: o exame de membros

superiores e inferiores é compatível com quadro miopático crônico, simétrico, com presença de atividade desnervatória atual.

Através do exame clínico, aliado aos exames complementares e corroborado pela história familiar positiva para DMD, a hipótese diagnóstica fica fortemente inclinada a Distrofia Muscular de Duchenne. A paciente segue em acompanhamento e investigação do caso, aguardando a liberação para a realização de biópsia muscular para fechar o diagnóstico.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico desta distrofinopatia é baseado na presença das seguintes características: idade característica e sexo; presença de sinais e sintomas sugestivos de um processo miopático; aumento dos níveis de CPK; mudanças miopáticas no exame de eletroneuromiografia e biópsia muscular; história familiar positiva de herança recessiva ligada ao cromossomo X (DARRAS, 2013).

Conforme descrito anteriormente, as manifestações clínicas de mulheres portadoras sintomáticas da Distrofia muscular de Duchenne são mais insidiosas quando comparadas aos quadros apresentados por pacientes do sexo masculino e se iniciam mais tardiamente, por volta dos 28 anos (WALCHER, apud SONG *et al*, 2011). Está de acordo com o caso apresentado neste estudo, onde a paciente desenvolveu uma vida normal até há cerca de 5 anos, somente iniciando quadro sintomático tardiamente.

A dosagem nível de CPK da paciente mostrou-se marcadamente elevada (571,2 U/L), corroborando com a hipótese diagnóstica levantada por este estudo. De acordo com Rosalki, *apud* Darras (2013), a CPK é o método mais comumente utilizado para detecção e está aumentada em aproximadamente 70% das mulheres portadoras de DMD. Porém, mais estudos a respeito da correlação entre os níveis de CPK e fraqueza muscular são necessários (SONG, 2011).

A história familiar é positiva para DMD. A paciente possui dois irmãos (12 e 8 anos) manifestando a doença, e destes, o mais velho já possui diagnóstico confirmado. Este fato demonstra que há uma herança familiar ligada ao cromossomo X, a qual aproxima ainda mais a paciente do diagnóstico.

Diante deste quadro, no qual há associação estreita entre os sinais e sintomas colhidos no exame físico e história familiar positiva, aliados aos exames complementares por hora realizados, a hipótese diagnóstica de Distrofia Muscular de Duchenne fica mais forte, necessitando apenas a confirmação através da análise imuno-histoquímica para distrofina ou análise genética.

REFERÊNCIAS

BEHRMAN, E. R.; KLIEGMAN, M. R.; JENSON, B. H. **Tratado de Pediatria**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

BIRNKRANT, D. J. *et. al.* “**American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation**” *Chest* 2007; 132:1977

DARRAS, B.T. “**Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy**”. UPTODATE, 2013.

_____. “**Treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy**”. UPTODATE, 2013.

EMERY, A.E. “**The muscular dystrophies**”. *Lancet* 2002; 359:687.

HOOGERWAARD, E. M. *et. al.* “**Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study**” *Lancet* 1999; 2116 – 9.

MACHADO, D. L. *et. al.* “**Lung function monitoring in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy**”. *Biomed Central* 2012; 5:435.

MIRABELLA, M. *et. al.* “**Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne Muscular Dystrophy**” *Neurology* 1993; 2342 – 5.

MOXLEY 3rd, R. T. *et. Al.* “**Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne Dystrophy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society**” *Neurology* 2005; 64:13.

SONG, T. *et. al.* “**Three Cases of Manifesting Female Carriers in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy**” *YMJ* 2011; 192:195.

WALCHER, T. *et. al.* “**Cardiac Involvement of Female Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy**” *Internal Medicine* 2000; N.1; 2:3.

YOON, J. *et. al.* “**Carrier woman of Duchenne Muscular Dystrophy Mimicking Inflammatory Myositis**” *JKMS* 2011; 587: 591.