



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Distrofia Muscular Congênita com
Deficiência de Merosina**
A propósito de um caso clínico

Talita Gomes Macedo Leitão

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof.^a Doutora Maria Luiza Constante Rosado

Covilhã, Agosto de 2014

Nota: por uma questão de princípio pessoal, esta dissertação não foi redigida ao abrigo do Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, sendo, contudo elaborado em Língua Portuguesa do Brasil, conforme o acordo ortográfico de 1990.

Dedicatória

Aos meus pais - *Rosa Maria e Manuel Joaquim* - e aos meus irmãos - *Rodrigo e Tábata* - por fazerem do meu sonho, o deles.

Vocês me fazem uma pessoa melhor.

Agradecimentos

Ao longo desta difícil, mas alegre, caminhada, muitas pessoas participaram na minha formação acadêmica e mesmo pessoal, contribuindo para essa conquista e merecendo, assim, a minha sincera gratidão:

- Aos meus pais - *Rosa Maria e Manuel Joaquim* - por acreditarem em mim, mesmo quando tudo parecia improvável, e mais ainda por me ensinarem na prática, diariamente, o verdadeiro significado de “empatia” e “amor incondicional” - ensinamentos sem os quais eu não seria digna de seguir esta profissão.

- Aos meus irmãos - *Rodrigo e Tábata* - por serem a minha rede de segurança, evitando os terríveis ferimentos da queda, e ao mesmo tempo o meu “trampolim”, me impulsionando a continuar lutando pelos meus objetivos.

Vocês sempre estiveram presentes nos momentos decisivos da minha vida, me apoiando e me incentivando a continuar correndo atrás dos meus sonhos! Os valores que eu tenho de respeito e amor ao próximo, eu aprendi me espelhando em vocês. Esse momento não teria o mesmo valor... Eu não seria a mesma, sem vocês. Obrigada pelo amor, apoio e confiança! Eu amo vocês! Sempre!

- Às minhas avós - *Armanda e Carolina* - por alimentarem o meu “intelecto” e o meu espírito com azeitonas temperadas, Chocolate Bis® e “amor de vó”.

- Aos meus padrinhos - *Débora e Marcelo* - pelo exemplo de superação e companheirismo, pelo carinho e apoio com que sempre pude contar.

- Aos recentes membros e “agregados” familiares - *Gabriela Aranha, Rogério Bertolino e Sophia Medeiros* - pelos momentos divertidos e pelo carinho fraternal, e principalmente por escolherem entrar para a família.

- À minha família em Portugal - *Luisa, João, Fernando, Luisinha e Tia Fernanda* - pelo acolhimento e carinho que sempre me deram desde o início dessa jornada.

Agradeço ainda aos meus amigos, dos dois continentes, que de maneiras diferentes e únicas tornaram essa jornada tolerável e até divertida. *Bruna Tavares* - eu não tenho palavras para descrever o que você, o *Leandro*, a sua família, significam pra mim... Mas você sabe! Obrigada por tudo! *Catarina Cabral* - *You are my person...* Isso diz tudo! *André e Mayara* - mesmo fisicamente distantes vocês sempre estiverem... E sempre estarão comigo! Obrigada por me ouvirem e “retrucarem” quando preciso! *Ana Ventura* e *Tiago Filipe*, meu editor

particular - vocês foram a melhor herança de “cardio”. Herança que vou manter e, quem sabe, passar aos meus filhos. Obrigada pela amizade e apoio em todos os momentos. *Juliana e Liliane*, as “doidinhas” - obrigada pelas risadas e confissões regadas a “laracremes” e “pastéis de feira”. Vocês não existem! *Rodrigo, filósofo* - você foi uma amizade inesperada, mas muito valiosa. Obrigada por me ouvir, pelos *insights* e pela amizade! *Diana França e Terry Lima* - o tempo e as “francesinhas” que compartilhamos foram poucas, mas a qualidade foi imensurável. Obrigada pela amizade. *Almir e Olga* - nossa amizade começou com o início do curso e eu espero que ela ultrapasse, e muito, a minha aposentadoria. *Filomena e Frutuoso* - obrigada pelo carinho, pela hospitalidade e pelos “*réveillons*” regados a boas histórias. *Famílias Carvalho Cabral e Família Ventura Silva* - obrigada pela hospitalidade e carinho, e principalmente por provarem que “família” não se restringe a laços de sangue.

Agradeço ainda aos mestres que marcaram a minha vida além do nível acadêmico:

- À minha professora e amiga - *Rosemary Cuesta* - obrigada pelas aulas de redação e pela persistência em ensinar-me a difícil arte da escrita. Acredito que sem o seu esforço e empenho, a execução desse trabalho, assim como a capacidade de transformar minhas ideias em frases coerentes, seriam uma tarefa, no mínimo, difícil. Agradeço ainda as suas sábias e carinhosas palavras de incentivo quando atravessei o Atlântico para concretizar esse sonho.

- Aos meus mestres e tutores - *Dr. Paulo de Tarso, Dr. Gilberto Scandiucci, Dr. Ricardo Costa, Dr. Vitor Santos, Dr. Pedro Rosado, Dra. Andréa Brito e Dra. Gisela Bragança* - eu tive a honra e o prazer de vê-los em pleno exercício da medicina. Alguns em estágios, como aprendiz, outros, do outro lado do estetoscópio, como paciente, mas em todas as ocasiões, pude observar o profissionalismo, a ética, o amor à arte e, principalmente, ao ser humano, demonstrado cotidianamente na prática clínica. Cada um à sua maneira, em sua especialidade, me forneceu algo que dinheiro nenhum pode comprar - um exemplo a seguir. E, por isso, sou lhes grata.

Por último, mas essencial para a concretização desse trabalho, agradeço à minha orientadora - *Dra. Luiza Rosado* - pelos conselhos, pela incansável paciência e disponibilidade com que sempre me recebeu. Agradeço ainda a atenção e o carinho que recebi ao longo desse tempo, especialmente perante os contratemplos e acidentes de percurso. Em um mundo capitalista, com valores deturpados, onde tudo tem um preço, encontrar pessoas que, apesar das adversidades, mantêm-se justas e empáticas diante do sofrimento alheio é uma raridade. Para mim, foi uma honra conhecer e ser orientada por tal pessoa, profissionalmente competente e pessoalmente íntegra. Muito obrigada.

A todas as pessoas - família de sangue, família por associação, família por escolha (amigos) e colegas de curso - obrigada por terem me acompanhado nessa aventura. E pelas muitas outras que ainda virão!

"When nothing is sure, everything is possible."

- Margaret Drabble

Resumo

As distrofias musculares congênitas constituem um grupo heterogêneo de doenças neuromusculares, com padrão autossômico recessivo, caracterizadas por hipotonia congênita e fraqueza muscular progressiva, associadas ainda a atraso no desenvolvimento motor e artrogripose, observado ao nascimento ou nos primeiros meses de vida.

Um dos principais representantes desse grupo é a Distrofia Muscular Congênita com Deficiência de Merosina, também chamada de laminina $\alpha 2$. A ausência dessa proteína pode ser completa ou parcial, determinando com isso a severidade do quadro clínico. As manifestações clínicas incluem o espectro observado em outras formas de distrofia muscular congênita, embora a maioria dos pacientes com deficiência da merosina apresente intelecto normal ou limítrofe, com funções mentais preservadas.

Geralmente, esses pacientes apresentam valores elevados de creatina-quinase sérica e alterações histopatológicas de padrão distrófico em biópsia muscular. Imagens de ressonância magnética mostram hipodensidade difusa e simétrica na substância branca do cérebro, porém com preservação de áreas cuja mielinização ocorre durante a gestação, tais como cápsula interna, corpo caloso ou cerebelo.

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico associado a achados laboratoriais e imagiológicos, sendo confirmado por exame molecular genético, capaz de identificar mutações típicas no gene LAMA2.

Um dos obstáculos ao diagnóstico precoce é a sintomatologia tardia ou pouco evidente, particularmente observado nos casos cuja deficiência de merosina é parcial, assim como ilustra o caso clínico apresentado neste trabalho.

Até o momento, a distrofia muscular congênita com deficiência de merosina não tem cura, sendo o objetivo terapêutico fundamentado no tratamento das manifestações clínicas e prevenção de complicações, minimizando com isso o impacto da doença na qualidade de vida do doente.

Palavras-chave

Distrofia Muscular Congênita, Deficiência de Merosina, Merosina Negativa, Laminina alfa-2, DMC1A.

Abstract

Congenital muscular dystrophies are a heterogeneous group of neuromuscular disorders, with autosomal recessive pattern, characterized by congenital hypotonia and progressive muscle weakness, associated with delayed motor development and arthrogyrosis observed at birth or in the first few months of life.

One of the main representatives of this group is to Congenital Muscular Dystrophy with merosin deficiency, also called Laminin $\alpha 2$. The absence of this protein may be complete or partial, thereby determining the severity of the clinical case. Clinical manifestations include the spectrum observed in other forms of congenital muscular dystrophy, but the majority of patients with merosin deficiency have normal or borderline intellect, with preserved mental functions.

Generally, these patients have elevated levels of serum creatine kinase and histopathological changes of dystrophic pattern on muscle biopsy. Magnetic resonance imaging showed diffuse and symmetrical hypodensity in the white matter of the brain, but with preservation of areas which myelination occurs during pregnancy, such as internal capsule, corpus callosum and cerebellum.

The diagnosis is based on clinical case associated with laboratory and imaging findings, later confirmed by molecular genetic examination, capable of identifying typical gene mutations in LAMA2.

One of the obstacles to early diagnosis is late onset or little obvious symptoms, particularly observed in cases which merosin deficiency is partial, as well as illustrates the case presented in this work.

So far, congenital muscular dystrophy with merosin deficiency has no cure, and the therapeutic goal is based on treatment of the clinical manifestations and prevention of complications, thus minimizing the impact of this disease on the patient's quality of life.

Keywords

Congenital Muscular Dystrophy, Merosin deficiency, Merosin Negative, Laminin alfa-2, CMD1A.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Índice.....	viii
Índice de Figuras.....	ix
Lista de Acrônimos.....	x
1 - Introdução.....	1
1.1 - Objetivos.....	1
1.1 - Materiais e Métodos.....	2
2 - Contextualização Histórica.....	3
3 - Classificação.....	4
I. Anormalidades em proteínas do Envelope Nuclear	5
II. Anormalidades em proteínas do Retículo Endoplasmático	5
III. Defeitos na Glicosilação da α -distroglicana.....	6
III.I - Síndrome de Walker-Warburg (WWS).....	7
III.II - Doenças Músculo-Olho-Cérebro (MOC)	8
III.III - Distrofia Muscular Congênita de Fukuyama (DMCF).....	8
III.IV - Distrofia Muscular Congênita tipo 1C (DMC1C).....	9
III.V - Distrofia Muscular Congênita tipo 1D (DMC1D).....	9
IV. Anormalidades em Proteínas da Membrana Basal e da Matriz Extracelular.....	10
IV.I - DMC com Deficiência de Integrina α 7 (DMC1B)	11
IV.II - DMC com Deficiência de Colágeno VI ou DMC de Ullrich (DMCU)	12
IV.III - DMC com Deficiência de Merosina (DMC1A)	13
4 - DMC com Deficiência de Merosina	14
I - Laminina α 2	14
II - Manifestações Clínicas.....	15
III - Exames Complementares de Diagnóstico.....	16
IV - Diagnóstico diferencial.....	20
V - Tratamento	21
5 - Caso Clínico.....	23
6 - Conclusão.....	30
7 - Bibliografia.....	32

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema representativo do Complexo Distroglicano ligado a Merosina	6
Figura 2 - Esquema representativo da interação entre Integrina, Merosina e Colágeno.	10
Figura 3 - Esquema representativo da estrutura da merosina ou laminina $\alpha 2$	14
Figura 4 - RM-CE de junho de 2010 que mostram hipersinal difuso da substância branca cerebral	28

Lista de Acrônimos

α -DG	α -dístroglicana
β -DG	β -dístroglicana
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CDG	Complexo Dístrofina-Glicoproteína
CK	Creatina-quinase
CMA	Análise Cromossômica por Microarray
DMC	Dístrofia Muscular Congênita
DMC1A	DMC com deficiência de Merosina - DMC Merosina Negativa - DMC do Tipo 1
DMC1B	DMC com Deficiência de Integrina $\alpha 7$
DMC1C	DMC Tipo 1C
DMC1D	DMC Tipo 1D
DMCF	DMC de Fukuyama
DMC-L	DMC relacionada com LMNA
DMCU	DMC com Deficiência de Colágeno VI ou DMC de Ullrich
DNPM	Desenvolvimento Neuropsicomotor
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
<i>fktn</i>	(Proteína) <i>fukutin</i>
FLAIR	<i>Fluid attenuation inversion recovery</i>
GGT	Gama glutamiltransferase
GT	Tricrômico de Gomori
H&E	Hematoxilina-eosina
LDH	Desidrogenase láctica
MB	Miopatia de Bethlem
MCD	Meios Complementares de Diagnóstico
MOC	Doenças Músculo-Olho-Cérebro
RM-CE	Ressonância magnética crânio-encefálico
RSMD1	DMC com Rigidez da Coluna - Síndrome da Espinha Rígida
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
VCN	Velocidade de Condução Nervosa
WWS	Síndrome de Walker-Warburg

1 - Introdução

As Distrofias Musculares Congênitas (DMC) são um grupo heterogêneo de distúrbios neuromusculares, que resultam de anormalidades funcionais em diferentes proteínas, sendo estas consequências diretas de mutações em genes específicos. Considerando a apresentação clínica, os polipeptídeos envolvidos e a mutação genética associada, é possível subdividir a DMC em subgrupos. No entanto, fraqueza muscular e hipotonia generalizada, evidenciados logo ao nascimento ou nos primeiros meses de vida, são comuns a todas as variantes dessa patologia, assim como contraturas musculares com severidade variada e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.¹

A dificuldade no diagnóstico traduz-se pela escassez de estudos epidemiológicos realizados nas últimas décadas, especialmente a nível mundial. Entretanto, alguns estudos apontam para valores de prevalência de DMC variando entre 0,68 a 2,5 por 100.000 pessoas, embora se acredite que esses valores sejam subestimados.^{2,3} Calcula-se ainda que 30% a 40% dos casos de DMC na Europa sejam representativos de DMC com deficiência de Merosina - também conhecida por DMC Tipo 1A ou DMC Merosina Negativa (DMC1A).^{1,4}

Essa forma autossômica recessiva de DMC, identificada primeiramente em 1994, caracteriza-se pela deficiência da proteína laminina $\alpha 2$, causada por diferentes mutações no gene LAMA2.^{1,4} A anormalidade nos níveis dessa proteína pode apresentar-se de maneira total ou parcial, sendo esse grau de deficiência frequentemente correlacionada à severidade do fenótipo e ao tipo de mutação gênica.^{4,5}

Além das características comuns a todas as DMC, nessa forma da patologia, tipicamente, se observa atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), contraturas articulares, principalmente nos joelhos, quadris, cotovelos e tornozelos, além de inteligência normal ou limítrofe, com funções mentais preservadas. Verifica-se ainda elevados níveis séricos de creatina-quinase (CK) e alterações típicas na matéria branca do cérebro, detectáveis por ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE), já durante o primeiro ano de vida.^{4,5}

1.1 - Objetivos

O presente trabalho visa:

- Elaborar uma revisão da literatura, fornecendo dados relevantes à classificação, diagnóstico, prognóstico e tratamento da Distrofia Muscular Congênita com deficiência de Merosina (DMC1A),

- Apresentar e discutir um caso clínico, demonstrando assim as dificuldades relacionadas com o diagnóstico desta patologia, especialmente quando as características clínicas se apresentam discrepantes às habitualmente descritas.

1.1 - Materiais e Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica, entre Março e Junho de 2014, nas bases de dados internacionais Medscape e PubMed, utilizando as palavras-chave: “*congenital muscular dystrophy*”, “*CMD1A*”, “*merosin deficiency*”, “*merosin negative*”, “*Laminin*”, “*magnetic resonance*”, “*epidemiology*”. Dentre os artigos vistos, foram selecionadas as publicações em inglês e português, sem restrição relativamente à data de publicação. Sempre que uma referência dos artigos selecionados foi considerada relevante procedeu-se à consulta do artigo original.

Os dados referentes ao caso clínico foram obtidos através da análise do processo clínico de um jovem, do sexo masculino, com diagnóstico final de Distrofia Muscular Congênita com Deficiência de Merosina. Os registros relativos ao processo datam de julho de 2007 até o presente momento, uma vez que continua a ser acompanhado em consultas de neurologia e psicologia.

2 - Contextualização Histórica

A primeira descrição da DMC foi feita, em 1904, por Frederick Eustace Batten, que descreveu as características clínicas de diferentes formas da miopatia congênita.⁵ No entanto, somente 4 anos mais tarde, em 1908, o termo “Distrofia Muscular Congênita” foi proposto pela primeira vez por Russell Howard, sendo, subsequentemente, usado para referir todas as variantes de distrofias musculares de início precoce, apesar das diferentes manifestações clínicas associadas a cada subtipo.⁵ Hipotonia neonatal, graus variados de contraturas musculares, malformações ou atraso no desenvolvimento motor, possível comprometimento intelectual ou visual, são exemplos de manifestações clínicas que, muitas vezes em conjunto com o país de origem do paciente, formavam o alicerce para o diagnóstico de DMC.⁶

Essa percepção, baseada puramente nas observações clínicas, limitava a organização dos diferentes subtipos dessa patologia em grupos mais homogêneos. O inconveniente dessa classificação fenotípica provinha do amplo espectro de manifestações clínicas que um único subtipo pode apresentar, provocando assim a sua sobreposição em mais de um grupo.⁷

Foi apenas no fim do século XX, com os avanços científicos observados nos campos da bioquímica e da genética, que a concepção desta síndrome tomou contornos mais claros, sendo então possível propor um sistema de classificação organizado conforme a causa de base, ou seja, mutações gênicas, que afetam a codificação de determinadas proteínas necessárias ao normal funcionamento de músculos, olhos e/ou cérebro.⁵

Até o presente momento, 13 genes^{7,8} relacionados a formas específicas de distrofia muscular congênita já foram identificados, e 28 fenótipos classificados.^{7,8,9} Entretanto, os pesquisadores acreditam em uma heterogeneidade ainda maior, com mais de uma dezena de genes associados à DMC ainda por identificar.⁶

3 - Classificação

Nesse contexto, *Muntoni et al*⁶, em 2004, publicaram um artigo no qual sugerem a seguinte classificação bioquímica, consoantes os defeitos gênicos dos subtipos de DMC:

- 1 - Genes codificadores de proteínas da membrana basal ou da matriz extracelular - incluem as proteínas: laminina $\alpha 2$, colágeno VI e integrina $\alpha 7$.
- 2 - Genes codificadores da glicosiltransferases responsáveis pela glicosilação da alfa-distroglicana (α -DG) - proteína de membrana externa da membrana basal - envolve os genes: POMT1, POMGnT1, fukutin, *fukutin-related protein* (FKRP), *Large*.
- 3 - Genes codificadores da Selenoproteína N-1 - proteína de função desconhecida do Retículo Endoplasmático.

No entanto, e apesar dos constantes avanços na área da genética, ainda há alguma divergência consoante as classificações de DMC, especialmente em relação aos critérios utilizados para tal. Local de atuação da proteína anormal ou defeituosa, localização da mutação gênica e apresentação clínica são apenas alguns exemplos desses critérios.⁵

Tendo em vista essa divergência e a possibilidade de um único gene ser associado a uma variedade de fenótipos⁵, a Comissão Internacional de Estudo de DMC sugeriu a organização dos diferentes subtipos da referida patologia em categorias baseadas no gene em que ocorrem as mutações patológicas e na localização celular da proteína codificada por esse gene. A combinação desses dois critérios conduziu a uma nova classificação, contendo quatro grandes grupos de genes cujas mutações acarretam:

- I. Anormalidades em proteínas do **envelope nuclear**.
- II. Anormalidades em proteínas do **retículo endoplasmático**,
- III. Defeitos na **glicosilação da α -distroglicano**,
- IV. Anormalidades em proteínas da **Membrana basal** e da **matriz extracelular**,

Entretanto, permanece ainda um grupo de pacientes que apresenta o quadro clínico típico de DMC, porém sem identificação do defeito gênico e/ou do defeito proteico, não sendo, portanto, incluindo em nenhum dos subgrupos referidos.¹⁰

Considerando o amplo espectro de formas de apresentação desta patologia, e a heterogeneidade associada a cada uma, apenas as desordens com maior prevalência, ou com maior relevância para este caso, serão descritas no presente trabalho.

I. Anormalidades em proteínas do Envelope Nuclear

Ainda pouco definida, essa forma de DMC deriva de alterações na proteína da membrana interna do envelope nuclear - a Lamina A/C - codificada pelo gene LMNA.⁵ Outras patologias - não exclusivamente desordens musculares - também foram associadas a mutações nesse gene, no entanto, poucos casos de início congênito foram descritos até o momento.⁵

Apresentando severa fraqueza muscular, com predomínio cervical, esse grupo - denominado por DMC relacionada com LMNA (DMC-L) - inclui ainda manifestações como a *Dropped-Head Syndrome*, na qual o paciente apresenta pouca ou total ausência de controle da cabeça e tronco, e “Pé-Caído”, caracterizada por incapacidade do paciente de realizar dorsiflexão do pé, apesar de preservar a força nos membros inferiores. Frequentemente, esses pacientes não chegam a adquirir marcha.⁷

Com sintomatologia logo nos primeiros 6 meses de vida, muitos especialistas consideram a DMC-L como sendo uma variante de início precoce da Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss (DMED), visto o quadro clínico ser muito semelhante a esta última, exceto pelo comprometimento cardíaco que não ocorre na DMC-L.⁷

Frequentemente, acompanhada por lenta e progressiva fraqueza dos músculos proximais nos membros superiores e distais nos membros inferiores, esses pacientes rapidamente progridem para um quadro de doença pulmonar restritiva, resultando em insuficiência respiratória grave, por volta dos 2 anos de idade.⁷

O diagnóstico é essencialmente clínico, e incluem achados como hipotonia cervical (“*head lag*”), hiperextensão da coluna lombar (rigidez), contraturas dos membros inferiores, porém não dos membros superiores, além da presença de deformidade do pé em posição *equinovarus*.⁷ Foram ainda observados níveis elevados de CK no sangue, apesar de biópsias musculares não apresentarem alterações específicas.⁵

II. Anormalidades em proteínas do Retículo Endoplasmático

Derivada de mutações no gene SEPN1, codificador da selenoproteína N-1, a DMC com Rigidez da Coluna ou Síndrome da Espinha Rígida (RSMD1) é o principal representante desse grupo.⁵ Rara e com pouca informação descrita, essa forma de DMC caracteriza-se por forte limitação em movimentos de flexão da coluna, progressiva fraqueza dos músculos axiais e marcada atrofia generalizada, sem retardo mental. Os pacientes podem manter deambulação independente por um longo período, visto a força muscular dos membros estar preservada.⁵

Observa-se ainda o desenvolvimento gradual de escoliose, inevitavelmente evoluindo para um quadro de insuficiência respiratória, durante a primeira década de vida, podendo, em casos mais graves, surgir tão cedo quanto aos 3 anos de idade.⁵

O diagnóstico é principalmente clínico, podendo este ter comprovação laboratorial/histológica através de biópsia muscular. Em geral, nessas amostras observam-se alterações distróficas, compatíveis com distrofia muscular, tais como aumento do tamanho das fibras musculares, elevada quantidade de fibras em regeneração, além de anormal presença de tecido endomisial e fibras de tipo I.⁵

III. Defeitos na Glicosilação da α -distroglicana

A distroglicana é uma glicoproteína transmembranar, formada pela clivagem proteolítica e posterior glicosilação de um único precursor protéico. Composta por duas subunidades - α e β - essa glicoproteína auxilia a manter intacta a estrutura das fibras musculares esqueléticas e cardíacas, além de atuar no SNC, no processo de migração neuronal e em outras funções de sinalização.^{11,12}

A subunidade β -distroglicano (β -DG), localizada na membrana celular, faz a conexão entre o meio extracelular e a distrofina - proteína do citoesqueleto intracelular, formando assim o Complexo Distrofina-Glicoproteína (CDG), enquanto que a subunidade α -distroglicano (α -DG), localizada no meio extracelular, liga-se, entre outras, à laminina $\alpha 2$ e laminina $\alpha 4$, ambas presente na matriz extracelular (Figura 1).^{12,13}

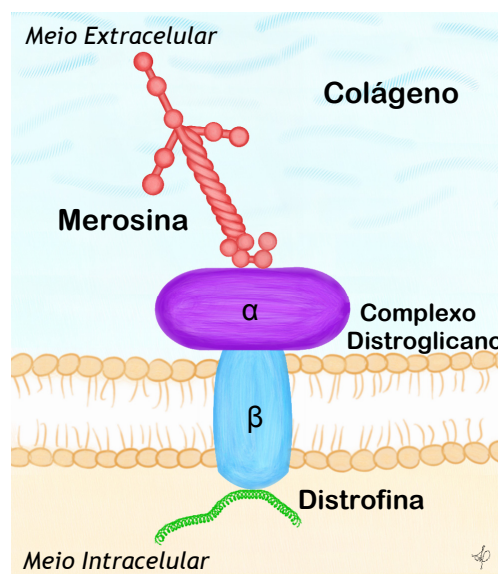


Figura 1 - Esquema representativo do Complexo Distrofina-Glicoproteína ligado a Merosina (ilustração criada para o presente trabalho pela autora).

O processo de glicosilação responsável pela formação da distroglicana é composto por muitas etapas, sendo estas dependentes de uma variedade de enzimas - as glicosiltransferases. Alterações nessas enzimas inevitavelmente resultam em anormalidades funcionais da distroglicana e, por consequência, inabilidade desta em executar sua atividade normal.¹²

Considerando o papel que essa glicoproteína desempenha na estabilidade estrutural e sinalização celular, é fácil perceber que essa inatividade se traduza em alguma forma de distrofia neuromuscular, variando consoante o local onde ocorreu a alteração.¹¹

Estudos apontaram para defeitos ao longo do processo de glicosilação da α -DG como sendo a causa subjacente dos subtipos da presente categoria de DMC - α -Distroglicanopatias.

Tipicamente, as síndromes que compõem esse grupo caracterizam-se por alterações do sistema músculo-esquelético e do Sistema Nervoso Central (SNC), com presença de comprometimento intelectual e anormalidades estruturais cerebrais.^{14,15} Dentre essas formas de DMC, pode-se destacar^{11,14,15,16}:

III.I - Síndrome de Walker-Warburg (WWS)

De todos os distúrbios que compõem as α -distroglicanopatias, esta síndrome é a mais grave.¹⁷ Caracterizada por hipotonia e fraqueza congênita, malformações da retina, alterações estruturais do cérebro associadas a convulsões e hipertermia, a WWS progride rapidamente para insuficiência respiratória e fibrilação ventricular, eventualmente culminando na morte desses pacientes entre os 2 e os 3 primeiros anos de vida.^{11,18}

No período pré-natal, a partir da 18ª semana de gestação, é possível verificar através de ultrassonografia alterações indicadoras de WWS, tais como hidrocefalia e encefalocele occipital, dilatação dos ventrículos, hipoplasia ou ausência do *vermis* cerebelar, descolamento da retina e outras anomalias oculares (microftalmia), além de variadas malformações em outros sistemas do corpo humano.^{19,20}

Quando não confirmado com estudo genético durante a gestação, o diagnóstico desta síndrome baseia-se na avaliação clínica, com exame oftalmológico detalhado, associada a estudos complementares de imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou RM-CE, além de análises laboratoriais, com pesquisa de níveis de CK, e biópsia muscular.^{17,20} O uso de microscopia eletrônica em pacientes com WWS apontou para anomalias na lâmina basal, tais como afinamento e ruptura em fibras musculares não necróticas.¹⁷

III.II - Doenças Músculo-Olho-Cérebro (MOC)

Apresentando um fenótipo mais leve do que a WWS, a Doença Músculo-Olho-Cérebro foi, durante anos, considerada uma doença exclusivamente finlandesa. Esse mito só foi desacreditado graças aos avanços na área molecular que possibilitaram a descrição de diferentes mutações no gene POMGnT1, associadas à MOC em pessoas não finlandesas ou em fenótipos atípicos, nos quais os pacientes apresentavam visão preservada.⁵

Tipicamente, a MOC manifesta-se como um quadro de hipotonia muscular profunda e fraco contato visual, durante o período neonatal. Consoante o grau de severidade do caso, esses pacientes podem apresentar incapacidade motora, permanecendo acamado e sem controle da cabeça ao longo da vida.⁶ Nos casos em que a severidade da doença é moderada, frequentemente observa-se forte grau de miopia, no entanto, com preservação visual, fraco grau de independência motora, com deambulação independente e postura ereta sem suporte, além de capacidade de comunicação verbal limitada. A sobrevida a longo prazo tem aumentando nas últimas décadas, com 85% dos pacientes finlandeses alcançando a idade adulta.⁶

Na MOC, os pacientes apresentam elevado nível de comprometimento ocular, verificando-se hipoplasia da retina, persistente hiperplasia primária do vítreo, glaucoma, cataratas e graves miopias, podendo, mais tarde, progredir para deslocamento da retina.⁶ Quanto ao envolvimento do SNC, não é incomum observar alterações estruturais, tais como paquigiria, polimicrogiria ou agiria, além de hipoplasia do *vermis*, achatamento do tronco encefálico, ausência parcial do corpo caloso, hipoplasia das vias piramidais.⁶ Frequentemente, observa-se a presença de hidrocefalia obstrutiva e crises de epilepsia.^{5,6} O diagnóstico desta patologia também se baseia na avaliação clínica e em exames complementares de diagnóstico (ECD), especialmente histológicos, que procuram identificar a atividade da enzima POMGnT1 em biópsias musculares.⁵

III.III - Distrofia Muscular Congênita de Fukuyama (DMCF)

Sendo uma das DMC mais frequentes na população japonesa, esta síndrome - descrita pela primeira vez em 1960, pelo neurologista japonês Yukio Fukuyama - caracteriza-se por alterações no gene 9q31-33, produzindo anormalidades funcionais na proteína *fukutina*.^{5,6}

Tipicamente observa-se nesses pacientes intensa fraqueza muscular dos músculos faciais e dos membros, hipotonia muscular generalizada, acompanhada de severo acometimento cerebral com retardo mental e convulsões, além de anormalidades oftalmológicas, em 50% dos casos.^{5,6} Os primeiros sintomas podem ser percebidos durante o período neonatal, como

diminuição dos movimentos fetais, ou logo ao nascimento, comumente associado à asfixia.⁵ Por volta do fim da primeira década de vida, contraturas progressivas dos quadris, tornozelos e joelhos, geralmente acompanham escoliose, progredindo para perda completa de independência motora.⁶ Deterioração do quadro de fraqueza muscular, frequentemente resulta em falência respiratória e envolvimento cardíaco, nomeadamente cardiopatia dilatada, por volta da segunda década de vida.⁶

O acometimento do SNC assemelha-se ao observado em outras formas de α -dístroglicanopatias, com profundo compromisso intelectual, tendo a maioria dos pacientes limitações de aprendizagem e incapacidade em formular frases completas. Geralmente, antes dos 3 anos de idade surgem convulsões.⁶

Ao nível celular, exames de microscopia eletrônica e imunohistoquímica mostraram ruptura da lâmina basal em fibras musculares e na glia, devido a anormalidade funcional da proteína *fukutina*.⁶ Verificam-se ainda malformações cerebrais, tais como: micropoligiria cerebral e cerebelar, proliferação fibroglial das leptomeninges, fusão dos hemisférios cerebrais, hipoplasia das vias corticais, além de alterações na estratificação normal do córtex cerebral, mostrando lesões císticas, contendo células granulares e tecido mesenquimal.^{5,6} Observa-se também, em exames de RM-CE, atraso no processo de mielinização, que tende a diminuir gradualmente com a idade.⁶

III.IV - Distrofia Muscular Congênita tipo 1C (DMC1C)

Assim como DMCF, esta forma rara de DMC também é causada por uma mutação no gene FKRP; porém, esta síndrome é mais comum na população caucasiana, ao invés da população japonesa. Com quadro clínico muito semelhante ao da DMC1A, características como enfraquecimento muscular proximal, aumento dos níveis séricos de CK e acometimento respiratório aparecem logo durante a 1ª semana após o nascimento, e esses pacientes nunca alcançam marcha independente. No entanto, não se observam alterações imagiológicas da matéria branca do cérebro desses pacientes, que, geralmente, se apresentam com inteligência normal.⁶ O diagnóstico é feito pelo quadro clínico associado à diminuição ou completa ausência de α -DG nas fibras musculares, verificado por biópsia muscular.⁵

III.V - Distrofia Muscular Congênita tipo 1D (DMC1D)

Esta forma de DMC é muito rara. Resultando de uma mutação no gene LARGE, este distúrbio caracteriza-se, para além do leque de sintomas comuns às DMC, pelo comprometimento

cardíaco e retardo mental severo, associado a alterações na matéria branca do SNC (cérebro e cerebelo), evidenciadas por neuroimagem. O diagnóstico desta condição é feito pela clínica e por biópsia muscular, na qual se verifica padrão distrófico anormal e ausência de α -DG.⁵

IV. Anormalidades em Proteínas da Membrana Basal e da Matriz Extracelular

Os principais representantes desse grupo resultam de alterações em proteínas estruturais, localizadas na membrana basal da célula - integrina - e na matriz extracelular - colágeno VI e laminina α 2. Esses três polipeptídeos se associam, formando uma rede que garante a estabilidade estrutural da célula, através da ligação desta à matriz extracelular (Figure 2).

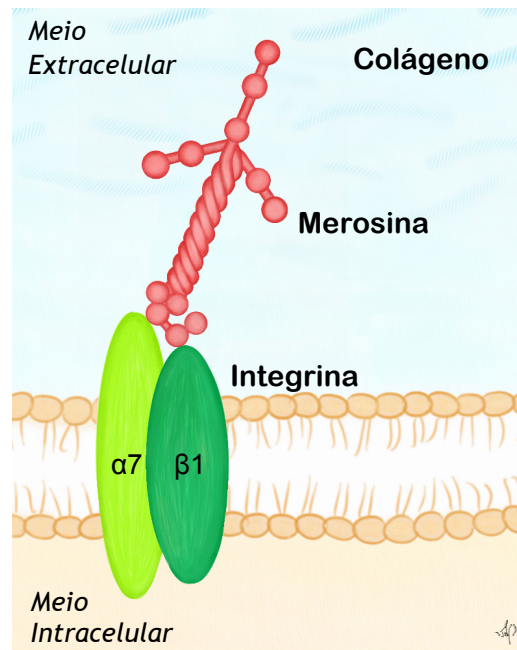


Figura 2 - Esquema representativo da interação entre Integrina, Merosina e Colágeno (ilustração criada para o presente trabalho pela autora).

O primeiro componente dessa rede é a integrina. Formada por uma cadeia α e uma cadeia β , a integrina é uma glicoproteína transmembranar, que, assim como o distroglicana, conecta o citoesqueleto interno da célula (miofibras e miotubos esqueléticos) à matriz extracelular.^{5,6} Essa ligação é feita pela laminina α 2 ou merosina, que uma vez sintetizada é secretada para a matriz extracelular, onde se liga a receptores transmembranares, tais como a distroglicana e a integrina, e a outras macromoléculas, como a agrina e o colágeno.^{5,6}

Na matriz extracelular, o ponto de ancoragem da célula é o colágeno. Presente na maioria dos tecidos conjuntivos, especialmente músculo esquelético, vascular e epiderme, o colágeno é uma proteína composta por 3 cadeias α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, e $\alpha 3$), codificadas, respectivamente, pelos genes COL6A1, COL6A2 e COL6A3, sendo os dois primeiros genes localizados no cromossomo 21q22, e o último, no cromossomo 2q37.^{6,10,21} Depois de sintetizado, o colágeno é secretado para o meio exterior da célula, onde interage com moléculas de fibronectina e biglicano, formando assim uma rede microfibrilar.⁶

Em conjunto, esses três componentes garantem a estabilidade estrutural e mecânica do tecido. Assim, qualquer anormalidade, seja na concentração de uma dessas proteínas, seja na integridade funcional delas, compromete a atividade do tecido, resultando em alguma forma de distrofia neuromuscular.

Cada uma das formas de DMC que compõem esse grupo associa-se a alterações funcionais em uma das proteínas referidas anteriormente, sendo esta indicada no nome do distúrbio. No presente trabalho serão apresentadas três dessas formas de DMC.

IV.1 - DMC com Deficiência de Integrina $\alpha 7$ (DMC1B)

Das DMC causadas por anormalidades em proteínas estruturais, este subtipo é dos mais raros, tendo, até o momento, relatos de apenas três casos de deficiência de integrina $\alpha 7$, com níveis normais de laminina $\alpha 2$.^{22,23} Codificada pelo gene ITGA7, cromossomo 12q13²², a integrina constitui um dos principais receptores de superfície celular e apresenta-se em diferentes formas.⁵ Nos miotubos e miofibras maduras do músculo esquelético, observa-se predomínio da integrina $\alpha 7$ B1 como sendo um dos principais receptores de laminina $\alpha 2$.⁶

O quadro clínico desses pacientes é muito semelhante ao da DMC1A, incluindo hipotonia, fraqueza muscular proximal, torcicolo congênito, miopatia congênita e atraso no DNPM, adquirindo marcha entre os 2 e os 3 anos de idade.⁶

Nas biópsias musculares, observa-se alterações distróficas suaves ou inexistentes, juntamente com infiltrados adiposos e leve variação no tamanho das fibras, resultados compatíveis com miopatia congênita.^{6,22}

Outros exames complementares mostraram CK levemente elevado, porém nenhuma alteração cerebral foi identificada em exames de RM-CE.²²

O diagnóstico desta forma de DMC, realizado através de coloração imuno-histoquímica, é de difícil comprovação, visto que a regulação do desenvolvimento e a variação fenotípica são observadas nos primeiros 2 anos de vida, momento no qual a expressão de integrina $\alpha 7$ detectável por anticorpos é frequentemente baixa.⁶

IV.II - DMC com Deficiência de Colágeno VI ou DMC de Ullrich (DMCU)

Descrita pela primeira vez por Ullrich, em 1930, a DMC com deficiência de Colágeno VI é a segunda forma mais prevalente das DMC na Europa, ficando abaixo apenas da MDC1A.²¹ Caracterizada por alterações na produção normal do colágeno tipo VI, devido a mutações nos genes responsáveis pela sua produção, esta forma de distrofia - inicialmente conhecida por Distrofia Muscular Congênita de Ullrich (DMCU) - apresenta um quadro clínico significativamente heterogêneo, muitas vezes se sobrepondo a outras desordens correlacionadas com colágeno VI.

O quadro clínico típico desses pacientes com mutações nos genes COL6A (A1, A2 e A3) inclui hipotonia e fraqueza muscular, além de cifoescoliose e torcicolos congênitos, frequentemente associados a outras alterações da coluna vertebral e luxação congênita do quadril, observados ainda no período neonatal.^{5,6} Contraturas articulares proximais são particularmente frequentes, ao mesmo tempo em que se verifica hiperlaxidão das articulações distais, apesar dessas estarem ausentes em vários casos.⁶

Observa-se capacidade cognitiva sem alterações significativas, adicionado a marcado atraso no desenvolvimento motor, dificultando a capacidade de locomoção do paciente, podendo este nunca chegar a adquirir marcha independente.⁶

Como complicação secundária ao agravamento da escoliose, verifica-se o comprometimento ventilatório, com progressão para insuficiência respiratória, durante a primeira ou segunda década de vida.⁶

Uma significativa parte desses pacientes apresentam características faciais atípicas, como rosto arredondado, ligeira queda da pálpebra inferior, assim como orelhas proeminentes.⁶ Pode-se ainda observar formação de quelóides e hiperqueratose folicular na pele, fornecendo a esta um aspecto “áspero”.^{5,6}

O diagnóstico é primariamente clínico, baseando-se nas características citadas acima, sendo por vezes acompanhadas de alterações laboratoriais, como leve elevação dos níveis séricos de CK. A análise imuno-histoquímica do material de biópsia muscular desses pacientes mostra alterações miopáticas ou distróficas das fibras musculares, com pouca ou nenhuma presença de colágeno VI no endomísio e lâmina basal. No entanto, o teste genético é considerado o exame diagnóstico definitivo, sendo este capaz de diferenciar esta forma de DMC das restantes.^{5,24}

IV.III - DMC com Deficiência de Merosina (DMC1A)

A terceira forma de DMC pertencente a este grupo é a DMC com Deficiência de Merosina (DMC1A). Sendo esta forma de DMC o tema central do presente trabalho, ela será discutida em detalhes a seguir.

4 - DMC com Deficiência de Merosina

Representando de 30% a 40% dos casos de DMC relatados na Europa, mas apenas 6% das DMC no Japão, esta forma de distrofia muscular - inicialmente conhecida por “Forma Clássica” ou “Ocidental” - caracteriza-se pela ausência total (95%) ou parcial (5%) da laminina $\alpha 2$.^{1,3,4,6,22}

I - Laminina $\alpha 2$

Composta por 3 cadeias (α - β - γ), a laminina é uma das glicoproteínas mais abundantes da matriz extracelular, especialmente nas fibras musculares. No músculo esquelético, essa proteína apresenta-se predominantemente de duas formas: a laminina $\alpha 2$ ou merosina ($\alpha 2$ - $\beta 1$ - $\gamma 1$) e a laminina $\alpha 4$ ($\alpha 2$ - $\beta 2$ - $\gamma 1$), sendo ambas as formas afetadas nesse distúrbio (Figura 3).^{4,6}

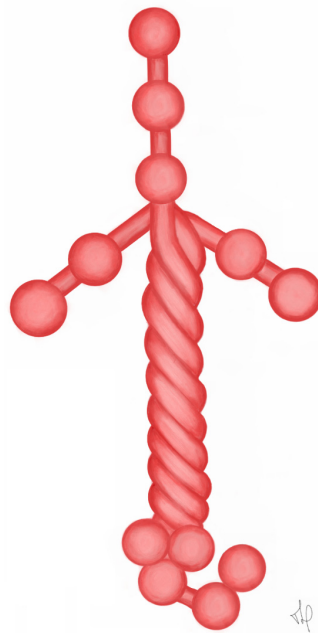


Figura 3 - Esquema representativo da estrutura da merosina ou laminina $\alpha 2$ (ilustração criada para o presente trabalho pela autora).

Além das fibras do músculo esquelético, a laminina $\alpha 2$ é observada em uma variedade de outros tecidos, tais como pâncreas, pulmões, baço, rins, glândulas adrenais, testículos, nervos periféricos, entre outros.²⁵ É possível encontrá-la também nos trofoblastos e na lâmina basal de queratócitos (epiderme), onde desempenha significativa relevância em estudos de diagnóstico pré-natal.¹⁴ Ainda é possível encontrar a laminina $\alpha 2$ no SNC, onde é expressa na membrana das células de Schwann, nas células da glia e na membrana basal dos vasos sanguíneos cerebrais, incluindo capilares.^{6,14} Acredita-se que, no SNC, a merosina atue

especificamente na filtração seletiva da barreira hemato-encefálica, e a sua ausência leve ao vazamento de componentes plasmáticos para o meio extracelular do SNC, explicando, assim, as anormalidades da substância branca observadas em exames imagiológicos nesses pacientes.¹⁴

Estudos datados de 1994 apontaram que a deficiência dessa glicoproteína seria derivado de mutações no gene LAMA2, localizado no cromossomo 6 (6q22-23), responsável pela codificação da merosina.^{5,6} Pesquisas mais específicas apontaram ainda uma possível correlação entre o grau de deficiência dessa proteína e a severidade do fenótipo⁴ e o tipo de mutação gênica, sendo a mutação do tipo “nonsense” frequentemente encontrada em pacientes com deficiência completa de merosina e elevada severidade do quadro clínico, enquanto que a mutação do tipo “missense” está associada aos casos de deficiência parcial e baixa gravidade.^{5,26} Entretanto, há registro de casos de DMC com Deficiência de Merosina, porém sem mutações associados ao cromossomo 6q, sugerindo assim que a deficiência de merosina nesses pacientes fosse de causa secundária.^{27,28}

II - Manifestações Clínicas

Com diferentes graus de severidade, as manifestações clínicas típicas da DMC1A fundamentam-se em hipotonia muscular congênita e atraso no desenvolvimento motor, acompanhados por progressivo comprometimento respiratório, logo ao nascimento ou nos primeiros meses de vida, porém sem comprometimento intelectual.^{3,5,7,25}

Em contraste com outras formas de DMC, a fraqueza muscular inicialmente é ausente ou de lenta progressão.⁷ No entanto, esta pode prejudicar o funcionamento do sistema respiratório, levando a insuficiência respiratória progressiva, sendo muitas vezes necessário recorrer ao uso de ventilação mecânica noturna ou ventilação contínua, por traqueostomia, após a primeira década de vida nos casos mais graves.^{6,7,29} Não raramente, a alimentação desses pacientes também fica comprometida, podendo-se observar anomalias na orofaringe, alterações na mastigação e dificuldade na deglutição, que podem culminar em peso abaixo da média e/ou desnutrição, sendo por vezes necessário recorrer à alimentação entérica.³

Nos casos de DMC1A, invariavelmente se observa alterações na substância branca cerebral, evidenciáveis em imagens de RM-CE. Ademais, alterações estruturais, tais como polimicrogiria ou agiria occipital e hipoplasia ponte-cerebelar, também já foram documentadas.⁶ Apesar da maioria dos pacientes não apresentar compromisso cognitivo ou este ser mínimo, em aproximadamente 5% dos casos, quando se verifica a presença de agiria occipital e/ou temporal, essa costuma estar associada a retardo mental.^{3,6} Crises de ausência e/ou crises parciais com generalização secundária perfazem um total de 8 a 30% dos casos de DMC1A,

apesar da maioria desses pacientes não apresentar evidências relevantes de malformações corticais em exame de RM-CE que justifiquem essas crises.^{2,3}

Em geral, a função visual mostra-se normal, apesar de algumas crianças poderem apresentar limitação do movimento vertical dos olhos, especialmente nos primeiros dois anos de vida. Não obstante, também há relatos de oftalmoplegia externa, displasia da retina ou malformação da câmara anterior associados a casos de DMC1A.^{2,3,7}

Relativamente ainda a esta forma de MDC1A, esses pacientes podem ser divididos em duas categorias consoantes o início e a severidade da sintomatologia.³ Nos casos de início precoce, observa-se um quadro clínico severo de profunda fraqueza muscular, no qual o recém-nascido apresenta poucos movimentos espontâneos, choro fraco e peso abaixo da média, que tende a manter-se assim por toda a vida.³ Nesse fenótipo - particularmente observado em doentes com deficiência total de merosina - frequentemente não se observa marcha independente, e costuma estar associado a um pior prognóstico.^{3,6,7,28}

A outra categoria de DMC1A cujo início da sintomatologia é tardio, frequentemente está associada à deficiência parcial de merosina. Esses pacientes apresentam um quadro mais leve, no qual se observa o mesmo espectro de sintomas supramencionados, no entanto com menor severidade, apresentando ainda a capacidade de deambulação.^{3,6,7,28}

III - Exames Complementares de Diagnóstico

O diagnóstico da DMC1A - assim como o das restantes DMC - é inicialmente clínico, baseando-se no espectro de manifestações supracitadas e na história familiar do doente. A avaliação física deve ser detalhada, focando sinais clínicos específicos a cada subtipo de DMC, recorrendo preferencialmente a diferentes especialidades, tais como neurologia, oftalmologia e ortopedia.² Para auxiliar nessa tarefa, existem ECD capazes de facilitar ou mesmo proporcionar o diagnóstico.

➤ Níveis Séricos de Creatina-quinase (CK)

Igual às outras formas de DMC, os pacientes com DMC1A frequentemente apresentam elevados valores de CK, podendo estes atingir 5 vezes o valor normal, especialmente nos primeiros dois anos de vida.^{2,29}

A quantificação de CK sérico é um exame diagnóstico simples e barato, no entanto, pouco específico. Visto essa enzima - responsável pelo aporte de energia às células - ser encontrada no músculo estriado esquelético e cardíaco, além de uma variedade

de outros tecidos, tais como o cérebro, estômago, bexiga, pulmões e rins, este não é considerado como meio diagnóstico definitivo.^{3,29}

- **NOTA:** A concentração sérica de enzimas como aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e desidrogenase láctica (LDH) podem estar elevadas na DMC. Entretanto, a relação entre o fígado e essas enzimas frequentemente leva a suposição errada de doença hepática. A origem da elevação das AST, ALT e LDH pode ser esclarecido pela quantificação da gama glutamiltransferase (GGT), visto esta não estar elevada em patologias musculares.¹³

➤ **Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RM-CE)**

Apesar de não apresentar valor diagnóstico definitivo, a RM-CE pode ser um forte indicativo de DMC1A. Em pacientes com deficiência de merosina, seja ela parcial ou total, as imagens de ressonância magnética mostram anormalidades típicas na substância branca cerebral, mais evidentes a partir dos 6 meses de idade e sem regressão ao longo da vida.^{7,29} Essas alterações, mais proeminentes nos lobos parietais, frontal e temporal, caracterizam-se por hipodensidade difusa e simétrica na substância branca em ambos os hemisférios, observadas em T2 ponderado e em FLAIR (“*Fluid attenuation inversion recovery*”), compatíveis com leucoencefalopatia.^{2,5,25,29}

Estruturas cuja mielinização ocorreu durante a gestação, tais como cápsula interna, corpo caloso, cerebelo, tronco cerebral e outros tratos de fibras densas, costumam estar preservadas^{15,25}, apesar de possíveis formações subcorticais poderem estar presentes.²⁹

Uma minoria dos pacientes - cerca de 5% - apresenta evidentes alterações estruturais do cérebro, nomeadamente displasia focal nas áreas occipito-parietais, hipoplasia da ponte e/ou do cerebelo, além de polimicrogiria ou agiria occipital^{2,6,29}, sendo esta última frequentemente associada a retardo mental.⁶

➤ **Biópsia Muscular**

Com um elevado valor diagnóstico, a biópsia muscular é muito usada no estudo de DMC1A. Entretanto, sua correta interpretação é diretamente dependente das manifestações clínicas observadas nos pacientes.^{2,13}

Podendo ser analisada por histologia ou por imuno-histoquímica - nesta última, a biópsia muscular pode ser substituída por uma amostra de pele, visto a laminina $\alpha 2$ também ser expressa na junção entre a derme e a epiderme.^{5,6}

Na DMC1A, o estudo histológico da biópsia muscular mostra achados compatíveis com miopatia distrófica, na qual se evidencia variação anormal no tamanho das fibras musculares em colorações de hematoxilina-eosina (H&E) e Tricrômico de Gomori modificado (GT).^{2,5} Observa-se também discreto aumento do núcleo das células, com acentuada proliferação de tecido adiposo e conjuntivo, predominantemente de caráter fibroso do tipo endo e perimisial.^{2,5} Verifica-se ainda área de necrose e regeneração muscular ativa, detectáveis logo ao nascimento.^{2,5,6}

Consoante os anticorpos comercialmente disponíveis utilizados, a realização de coloração por imuno-histoquímica é de particular importância para avaliar a extensão da deficiência de laminina $\alpha 2$, sendo por isso considerada, em associação com o quadro clínico e neuroimagens de ressonância magnética, uma valiosa ferramenta no diagnóstico de DMC1A, especialmente quando não há disponibilidade do Teste Molecular Genético.^{2,3,5,13}

➤ **Teste Molecular Genético**

Com cerca de 90 diferentes mutações no gene LAMA2 já foram identificadas e associadas à DMC1A, o Teste Molecular Genético é considerado o “exame de ouro” no diagnóstico deste distúrbio.³⁰ Este exame baseia-se em duas análises diferentes, mas complementares do gene³:

- Análise da sequência gênica - que identifica pequenas alterações intragênicas, tais como pequenas deleções/inserções ou mutações do tipo “*splice site*”, “*missense*” e “*non-sense*”.
- Análise de deleções/duplicações - que identifica anormalidades tipo deleções ou duplicações não identificadas na análise da sequência gênica, podendo aqui utilizar outros procedimentos, tais como PCR (“*Polymerase chain reaction*”) quantitativo e/ou Análise Cromossômica por Microarray (CMA).

Para além da sua importância no diagnóstico e na compreensão da relação fenótipo-genótipo, o Teste Molecular Genético auxilia os profissionais de saúde no aconselhamento genético familiar e pré-natal de famílias com história de DMC1A, além de facilitar a preparação logística de tratamentos e possível desenvolvimento de novos ensaios clínicos.^{2,5}

Outros exames complementares também são utilizados, no entanto com valor mais prognóstico do que diagnóstico, propriamente dito. Dentre eles podemos destacar:

➤ **Eletroencefalograma (EEG)**

O EEG não é um exame diagnóstico para a DMC1A. No entanto, ele demonstra grande relevância, visto cerca de 8 a 30% desses pacientes apresentarem sinais clínicos de epilepsia.^{25,29} Os achados de EEG variam entre resultados normais a repetidas descargas na região occipital, especialmente em crianças mais velhas.²⁵

➤ **Estudos de Velocidade de Condução Nervosa (VCN) e Eletromiografia (EMG)**

Através da indução de um potencial de ação, esses dois exames, geralmente realizados em conjunto, registram a velocidade de condução do impulso elétrico através do nervo e do músculo. Apesar de serem técnicas invasivas, o Teste de VCN e a EMG são particularmente úteis, visto permitirem identificar a origem patológica das anormalidades na condução, podendo essa ser muscular ou nervosa.²

O exame de EMG frequentemente mostra um padrão miopático, observado logo nos primeiros meses, em todas as formas de DMC, mostrando-se pouco eficaz no diferencial entre as diferentes formas.^{13,30}

Na avaliação específica de casos de DMC1A, estudos mostraram, em alguns doentes com idade superior a 6 meses de vida, relativa redução nos valores da velocidade de condução nervosa, demonstrando uma lentidão na transmissão do impulso elétrico, compatível com neuropatia desmielinizante.^{5,6,7,13,25,29}

➤ **Eletrocardiograma (ECG) e Ecocardiograma**

Esses exames também não apresentam valor diagnóstico na DMC1A. No entanto, comumente, utiliza-se na avaliação clínica desses pacientes, visto a deficiência da laminina $\alpha 2$, observada também no músculo cardíaco, traduzir-se, em cerca de 35% dos casos, por algum tipo de disfunção cardíaca, nomeadamente cardiopatia congestiva ou bloqueio do ramo direito.^{13,25,30} Entretanto, não existe relevância clínica, visto a maioria dos pacientes com DMC1A não apresentar sintomatologia cardíaca.²⁵

➤ **Aconselhamento Genético Familiar e Pré-Natal**

Sendo um distúrbio de herança autossômica recessiva, o aconselhamento genético - baseado principalmente no diagnóstico molecular - é de grande relevância às famílias que apresentam pelo menos um membro com o diagnóstico de DMC1A. Durante este processo, os membros da família - especialmente os que pretendem ter filhos - são submetidos à avaliação de risco genético, que permite identificar as mutações envolvidas na patologia familiar, sendo então apresentados às características da DMC em questão, à natureza hereditária e a outras informações que lhes permitam fazer escolhas pessoais e conscientes, respeitando suas crenças e ideologias.^{3,5}

Nos casos aplicáveis, é disponibilizado o Teste de Diagnóstico Pré-Natal, capaz de fornecer um diagnóstico precoce, através da análise do DNA de células fetais obtidas por amniocentese, realizado com 15 a 18 semanas de gestação, ou por biópsia de *viló corial*, realizado com 10 a 12 semanas de gestação.³

IV - Diagnóstico diferencial

Diante do quadro clínico típico de hipotonia muscular e atraso no desenvolvimento motor, associado ou não a compromisso respiratório, é preciso considerar as seguintes hipóteses de diagnóstico alternativo³:

- Outras formas de DMC,
- Miopatia congênita,
- Miopatia congênita distrófica,
- Miopatia metabólica congênita,
- Síndrome Miastênica congênita,
- Atrofia Muscular espinhal.

As manifestações clínicas são um indício significativo no momento do diagnóstico diferencial, visto algumas dessas apresentações serem específicas a cada forma de DMC (trabalhadas ao longo do texto). No entanto, nas patologias cujo quadro clínico não é o suficiente para diferenciar o diagnóstico, a DMC1A pode ser distinguida das patologias citadas acima por apresentar³:

- Elevadas concentrações séricas de CK,
- Imagens de RM que mostram alterações típicas na substância branca,

- Deficiência - parcial ou completa - de merosina, evidenciada por biópsia da pele ou do músculo, utilizando coloração de imuno-histoquímica,
- Teste Molecular Genético - para confirmação do diagnóstico.

V - Tratamento

A DMC1A, assim como outras formas de DMC, não tem cura conhecida até o momento, sendo o tratamento baseado principalmente na sintomatologia, visando com isso aliviar o sofrimento do paciente e evitar possíveis complicações. Com esse intuito, as medidas terapêuticas e de suporte dependem da idade do doente e da gravidade das manifestações clínicas.

Visto a variedade dos órgãos afetados e o caráter progressivo dessa patologia, a vigilância desses indivíduos, em especial dos fenótipos mais severos, deve ser regular e multidisciplinar, recorrendo a diferentes especialidades, tais como neurologistas, ortopedistas, pneumologista, gastroenterologista/nutricionistas e fisioterapeutas/fisiatras, entre outros.^{3,5}

Aconselha-se que o paciente seja anualmente submetido a uma avaliação ortopédica cuidadosa, capaz de identificar alterações funcionais e morfológicas, que possam prejudicar sua capacidade de mobilidade e/ou controle postural vertical. O tratamento ortopédico fundamenta-se inicialmente na profilaxia, através de coletes posturais e fisioterapia diária, que inclui exercícios para aumento da tonicidade e alongamento dos músculos.^{1,3} No entanto, quando esses se mostram ineficazes, pode-se optar pelo tratamento cirúrgico, podendo este liberar contraturas ou mesmo corrigir alterações físicas, nomeadamente escoliose e lordose cervical.^{3,5}

Essas avaliações ortopédicas podem ser auxiliadas por EDC, como raio-X e TC, que possibilitam também a avaliação do diâmetro da cavidade torácica, frequentemente responsável pelo comprometimento respiratório.³

Uma vez que a deterioração da função respiratória é uma das principais causas de morbidade/mortalidade nos casos de DMC1A, deve-se ter especial atenção a esta complicação, podendo, para tal, usufruir do uso de exames de espirometria, oximetria ou mesmo polissonografia.^{3,5} Uma vez verificado o comprometimento respiratório, deve-se iniciar medidas terapêuticas, tais como fisioterapia pulmonar diária, e/ou iniciar ventilação de apoio, não invasiva, caso necessário. No entanto, em caso do insucesso dessas medidas, alternativas terapêuticas mais invasivas (ventilação mecânica por via traqueostomia, por exemplo), devem ser consideradas.^{1,3,31} Vacinação contra infecções respiratórias mostram-se eficazes meios preventivos.^{5,7}

Um parâmetro por vezes pouco considerado, mas de grande relevância, é índice ponderal. Devido à hipotonia muscular generalizada e, conseqüente, dificuldade na alimentação, esses pacientes frequentemente apresentam quadro de desnutrição e baixo peso, sendo assim mais propensos a infecções respiratórias.^{3,5} Buscando corrigir esse problema, o paciente deve ser avaliado por nutricionista, que avalia e institui uma dieta adequada, sendo, se necessário, associada a suplementos alimentares ricos em vitamina D e minerais.³¹ O uso de sonda nasogástrica, alimentação enteral, entre outras, tem mostrado bons resultados e deve ser avaliado caso a caso.^{3,5,31} Não se deve menosprezar o cuidado odontológico, aconselhando-se que o paciente seja visto por um especialista na área a cada 6 meses.^{7,31}

Apesar de a função cardíaca estar relativamente inalterada nesses pacientes, há casos relatados de cardiopatia. Portanto, esses pacientes devem ser monitorados a cada 2 anos para o possível desenvolvimento de patologias cardíacas, sendo tratado consoante ao distúrbio desenvolvido.³¹

Embora pouco frequentes na DMC1A, quando ocorrem, as crises convulsivas geralmente são refratárias, sendo necessário a politerapia.³ Aconselha-se também a intervenção de terapia ocupacional e da fala o mais precocemente possível, quando estas se mostram necessárias.³

- **Terapias em investigação**

Atualmente, os esforços internacionais estão voltados na busca de terapias e tratamentos para as DMC, tais como manipulação genética, terapia de reposição da proteína comprometida, abordagens pró-regenerativas, entre outras. No entanto, até o momento, não há comprovação por ensaios clínicos em grande escala da eficácia dessas terapias.^{3,5}

5 - Caso Clínico

O caso clínico que será descrito a seguir refere-se a um jovem, do sexo masculino, atualmente com 25 anos, que começou a ser seguido no serviço de neurologia no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) a partir meados de 2007.

Por iniciativa da mãe, o jovem M.S.P., sexo masculino, 17 anos, foi à consulta externa do serviço de neurologia no CHCB, em julho de 2007, com um quadro de epilepsia refratária associado a outros distúrbios neurológicos.

Primogênito de 3 filhos, o paciente nasceu prematuro de 32 semanas, tendo passado os primeiros 16 dias de vida em incubadora, onde recebeu fototerapia para tratamento de icterícia e alimentação por sonda nasogástrica. Possui dois irmãos mais novos, ambos saudáveis, e não há história familiar de doenças neurológicas, nem relação de consanguinidade entre os pais.

A mãe do paciente relatou que o jovem teve desenvolvimento normal, porém com ligeiro atraso na aquisição de marcha e de linguagem. O rendimento escolar desde o princípio tem sido baixo, sendo necessário a sua transferência para uma classe com acompanhamento pedagógico para concluir o 9º ano escolar. Refere ainda que o filho tem dificuldades em completar tarefas, não conseguindo realizar nada com rapidez.

O primeiro episódio de crise convulsiva ocorreu aos 2 anos de idade, sucedendo-se na casa dos avós. A mãe não assistiu ao episódio, tendo chegando ao local após o ocorrido, encontrando o filho ainda inconsciente. Este foi, então, encaminhado para o Hospital Amato Lusitano, onde não foi detectada febre ou outros sinais de doença aguda, não sendo, portanto medicado.

Após esse acontecimento, o paciente esteve bem, não sendo registrados outros episódios de crise convulsiva ou epilepsia, até ele completar 14 anos de idade, quando sofreu nova crise epilética com queda e perda de consciência, na escola. Dias após o acontecimento, M.S.P. teve mais um episódio e, desde então, vem tendo crises frequentes, geralmente associadas a quedas e perda de consciência, apesar do tratamento com o *Depakine*®, posteriormente associado ao *Keppra*®.

Acompanhadas de aura, nomeadamente mal estar e/ou “tontura na cabeça” (*sic*), as crises geralmente se iniciam pela perda súbita de força muscular, provocando a queda do paciente, sendo então seguidas por contrações musculares generalizadas e sialorreia.

Nessa primeira consulta, o paciente trazia consigo os relatórios dos seguintes exames:

- Biópsia do nervo sural esquerdo e de pele na incisão - realizado em 2005, o exame relatava “...ausência de fibras em degenerescência, observam-se ocasionais imagens de outfolding das mielinas. Não se observam formações em “casca de cebola” (onion bulbs). Não há imagens de sobrecarga lisossomal. No estudo de fibras nervosas dissociadas (teasing) verificou-se que os já referidos “outfolding” são curtos e estão localizados exclusivamente nas áreas paranodais. Verificou-se ainda que existem ocasionais fibras em remielinização, com menor dimensão de espaços internodais e menor espessura da mielina...” O relatório concluía ainda “lesões moderadas de neuropatia desmielinizante com tomáculos (outfoldings da mielina).” Sugerindo-se o estudo genético.
- EEGs - trazia os relatórios de dois exames realizados - um em 2005 e o outro em 2006. O primeiro relatava “...atividade paroxística generalizada, de acidentes de ponta-onda lenta, correlacionável com epilepsia”, e o EEG mais recente relatava “...eletrogênese de base regularmente estruturada, da qual se salienta atividade paroxística frontal esquerda e generalizada (esta com padrão de ‘pequeno mal - ausências’)”.
- RM-CE - datado de 2005, indicava “...alterações difusas de substância branca periventricular e dos centros semi-ovais com expressão bilateral e de forma simétrica, traduzidas essencialmente por hipersinal difuso em D.P., T2 e nomeadamente na sequência FLAIR, estando aparentemente poupada a substância branca cerebelosa...” O relatório sugeria ainda que essas alterações eram “...compatíveis com diagnóstico de leucodistrofia metacromática englobada num quadro de alterações metabólicas”. Nenhuma outra anomalia ou malformação encefálica supra ou infra-tentoriais foram detectadas nesse estudo.

O exame neurológico, realizado na primeira consulta, revelou pares cranianos e fundos oculares sem alterações, assim como coordenação e força muscular normal em todos os segmentos (manobras de oposição). O doente apresentava ainda reflexos hipoativos com aquilianos abolidos bilateralmente e discreta alteração de equilíbrio de olhos fechados.

Diante desse quadro, optou-se por internar o paciente para avaliação complementar, submetendo-o a uma nova bateria de exames:

- Ecografia Abdominal - não mostrou alterações patológicas nos órgãos abdominais.
- Pesquisa de Arilsulfatase A - não revelou alterações, permitindo assim excluir leucodistrofia metacromática - hipótese de diagnóstico sugerida no relatório da RM.

- EMG e Velocidades de Condução dos Nervos Periféricos - mostrou valores “...dentro da variação da normalidade, exceto para o prolongamento das latências da resposta F. Apenas o músculo bicípite esquerdo apresenta sinais de sofrimento neuropático com características crônicas...”, sugerindo compromisso proximal, eventualmente radicular ou de plexos.
- Análises de sangue - hemograma, provas de coagulação, ferro, ferritina, vitamina B12 e transferrina sem alterações. Bioquímica revelou CK sérico elevado, com valor de 647 U/L, entretanto o paciente sofreu uma crise convulsiva dias antes da colheita de sangue, tornando esse valor pouco fiável. Os valores de LDH, ALT e AST estavam ligeiramente elevados, no entanto, GGT estava com valor normal. Os restantes parâmetros bioquímicos estavam normais.
- EEG - foi sobreponível aos anteriores, revelando lentificação da atividade de base, com acentuação focal em área fronto-temporal esquerda, com frequente atividade epileptiforme por ponta-onda e com projeção bilateral, ora em surtos simétricos e síncronos, ora com aparente início num ou no outro hemisfério, apontando assim para “*presença de atividade paroxística de tipo generalizado*”.
- RM-CE - revelou “... alteração difusa de emissão de sinal envolvendo a substância branca periventricular bilateralmente e centros semi-ovais, com hipersinal difuso em D.P., T2 e discreto hipossinal em T1, sem modificação após o contraste paramagnético. Existe envolvimento de ambas as cápsulas externas... Discreto grau de atrofia global.” O relatório finalizava sugerindo que as alterações observadas “...são compatíveis com o diagnóstico já proposto de leucodistrofia metacrômica”.

Durante o internamento, apesar de manter a medicação habitual, o doente sofreu uma crise convulsiva ao acordar pela manhã, ainda deitado na cama. Aparentemente generalizada, com duração aproximada de 1 a 2 minutos, o episódio foi precedido por mal estar geral (aura) e seguida de cefaleia e mal estar. Foi então prescrito o aumento na dose do *Keppra*[®], mantendo-se inalterada a dose do *Depakine*[®].

Com 4 meses desse novo esquema terapêutico, a frequência de crises convulsivas diminuiu significativamente, ocorrendo com uma média de um a dois episódios por mês, geralmente entre as 22 e as 23 horas, com o paciente ainda em vigília. Tais crises eram de curta duração, porém provocavam a perda de consciência e consequente queda do paciente, seguidas por sonolência.

Entretanto, momentos de “paragens” foram relatados, nos quais, sem consciência do fato, M.S.P. interrompia o que estava falando, por vezes “*revirava os olhos para cima*” (*sic*), e segundos depois, quando “*volta a si*” (*sic*), não retomava a frase. Esses episódios foram

descritos pela mãe com uma frequência de uma a duas vezes ao dia, preferencialmente ao fim da tarde, ocorrendo quase diariamente. Propôs-se então novamente aumentar a dose do *Keppra*[®], sem alterar a dose do *Depakine*[®].

Para melhor caracterizar esses episódios, foi solicitado um novo EEG, em 2009, que indicou *“...instabilidade de frequência do alfa e aumento difuso da atividade lenta na banda teta. Presença de atividade epileptiforme frequente, por ponta-onda e poliponta-onda, ora bilateral, ora com início frontal num dos hemisférios, mais frequentemente no esquerdo. Durante a hiperventilação houve acentuação da atividade epileptiforme e ocorreram crises com alteração da reatividade e movimento ocular rítmico”*, sugerindo que a *“atividade epileptiforme seja secundariamente generalizada a partir de áreas frontais.”*

Nessa mesma época, foi realizada uma avaliação neuropsicológica no paciente que mostrou dificuldades a nível verbal em contraste com um bom desempenho visuo-espacial. Revelou também déficit de memória e lentidão de processamento, porém com capacidade de aprendizagem preservada.

Apesar da melhora observada nas crises convulsivas, os episódios de ausências mantiveram-se com uma frequência quase diária. Em dois momentos foi descrito a rotação da cabeça e do tronco do paciente para esquerda, no início desses episódios, com perda de sustentação corporal e posterior queda, caso não fosse amparado. O M.S.P. corroborou a descrição, dizendo que sentia *“a cabeça girar antes de perder os sentidos”* (sic). Em outras crises, ele simplesmente parava o que estava fazendo ou dizendo, sem se mover, rindo-se depois e retomando a conversa.

Nesse contexto, adicionou-se um novo medicamento ao esquema terapêutico, o *Zonegran*[®], mantendo-se, contudo, o *Depakine*[®] e o *Keppra*[®]. Foi ainda prescrito o *Castilium*[®] (10 mg em SOS) - visto que o paciente se tornava nervoso pouco antes das “paragens”.

Nos meses seguintes, o paciente queixou-se de dores musculares. Inicialmente associadas ao calor, essas dores lentamente se intensificaram, manifestando-se especialmente após as crises convulsivas. O paciente apresentou crescente restrição na mobilidade, com intensificação da marcha “em pontas dos pés”, alternando com arrastamento dos pés ao caminhar. Verificou-se ainda aumento na dificuldade em movimentos de agachamento e deterioração da marcha, incompatíveis com a idade, não havendo dismetria ou ataxia.

Em vista da fraca resposta terapêutica, ditando o aumento progressivo nas doses dos medicamentos antiepiléticos, associada aos novos sinais e sintomas neuromusculares, em 2010, optou-se por fazer novos exames complementares de diagnóstico:

- ECG e Ecocardiograma - não se verificou arritmias ou outras alterações, exceto por *“...ligeira dilatação do ventrículo esquerdo com função sistólica preservada e regurgitação tricúspide ligeira com pressão sistólica em artéria pulmonar normal.”* Sem outras alterações, contactou-se um cardiologista, que considerou a dilatação do ventrículo esquerdo, apesar de indicativo de disfunção do miocárdio em fase inicial, pouco significativa neste caso, sugerindo apenas controlo regular da situação.
- Análises - foram realizados duas novas análises, uma, em junho e a outra em setembro do mesmo ano. Novamente, todos os parâmetros estavam normais, exceto pelo CK sérico, que se mantinha elevado, com valor de 621 U/L na primeira análise e 370 U/L na segunda. A mioglobina, assim como o LDH, também apresentaram valores acima do esperado, sendo a mioglobina de 245 ng/ml na primeira e 153 ng/ml na segunda análise, e o LDH de 543 U/L na primeira e 530 U/L na segunda análise.
- EEG ambulatório com 48 horas de duração - indicou *“...presença de atividade epileptiforme multifocal de origem frontal bilateral e independente.”*
- RM-CE - observou-se *“...hipersinal difuso a nível da substância branca de ambos os hemisférios cerebrais, sensivelmente simétrico, envolvendo a nível temporal sobretudo os lobos anteriores até ao córtex e regiões temporo-oculares apresentando-se aqui com diminuição do sinal em T1. Nas regiões occipitais poupa as fibras em “U”, e nas regiões frontais e parietais há atingimento da substância branca até ao córtex sobretudo a nível frontal anterior até ao vertex cerebral adjacente aos girus centrais, de domínio direito. À exceção das cápsulas externas que estão discretamente envolvidas, não se observam outras alterações de sinal valorizáveis envolvendo as cápsulas internas, bem como, os núcleos de substância cinzenta. O Mesencéfalo e as estruturas cerebelosas encontram-se também preservadas. A estas alterações associa-se atrofia cortico-subcortical discreta. O corpo caloso encontra-se parcialmente envolvido por estas alterações de sinal.”* Em comparação com RM-CE realizado 3 anos antes, observa-se *“...progressão da doença uma vez que há fibras em “U” não preservadas atualmente, sugerindo-se investigação, nomeadamente por biópsia do músculo se clinicamente justificado.”*

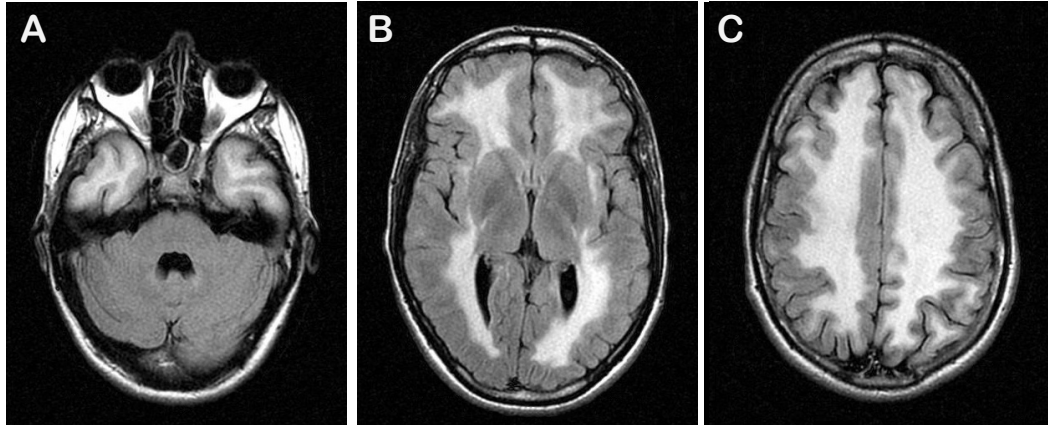


Figura 4 - RM-CE de junho de 2010 que mostram hipersinal difuso da substância branca cerebral. Imagens em plano axial, ponderado em T2 FLAIR, revelam tronco encefálico e estruturas cerebelosas preservadas (A), corpo caloso e cápsula externa discretamente envolvidos por alterações do sinal, porém sem alterações valorizáveis na cápsula interna ou núcleos da base (B), hipersinal difuso e simétrico na substância branca, em ambos os hemisférios (C).

Nesse contexto de comprometimento neuromuscular mais epilepsia, com alterações imagiológicas na RM e constante elevação dos valores séricos de CK, entre outros parâmetros, levantou-se a hipótese de diagnóstico de DMC, propondo-se então a realização de uma biópsia muscular, para maiores esclarecimento.

Através da coloração de H&E e GT, verificou-se o aumento do tamanho das fibras musculares, com presença de fibras atroficas e numerosas fibras hipertróficas, não se observando fibras em necrose, “ragged-red-fibers”, ou inflamação. No estudo imuno-histoquímico, a amostra revelou ainda a presença de cadeia M da merosina no sarcolema. Concluindo-se, assim, que “os achados histopatológicos são sugestivos de distrofia muscular congênita”, não descartando, contudo, o diagnóstico específico de DMC com deficiência de merosina, uma vez que mutações em determinadas partes do gene LAMA2 não se traduzem pela completa ausência da referida proteína, exigindo para tal o estudo de detecção de mutações no gene LAMA2.

Procedeu-se então ao mapeamento genético do paciente, procurando pela referidas mutações, associados a DMC1A. Nesse estudo verificou-se a presença de “heterozigotia para as mutações c.7750-1713_7899-2153del (p.Ala2584HisfsX8) e c.6708-1G>T r.(spl?)”, no gene da laminina a2”, resultados “compatíveis com diagnóstico de merosinopatia (Distrofia Muscular congênita tipo 1A - DMC1A)”, sendo ainda sugerido que a família fosse referida a uma consulta de aconselhamento genético.

Com a confirmação do diagnóstico, o M.S.P. foi informado sobre as características do distúrbio, incluindo as manifestações clínicas esperadas, assim como tratamento disponível. Visto que até o momento, o tratamento de DMC1A baseia-se no controle das manifestações e

amenização dos sintomas, o seguimento do paciente continuou voltado principalmente para o quadro de epilepsia refratária e para a sintomatologia motora.

Desde então, o paciente manteve-se bem disposto, com horas de sono normais e sem perda de apetite, tendo inclusive iniciado acompanhamento psicológico. Porém, o quadro de epilepsia refratária manteve-se, ora com rotação da cabeça e do tronco, ora com prolongamento dos períodos não reativos. Optou-se então por introduzir *Lamictal*[®] ao esquema terapêutico com *Depakine*[®], *Keppra*[®] e *Zonegran*[®]. A combinação desses quatro medicamentos, com doses ajustadas empiricamente, demonstrou resultado favorável, verificando-se uma diminuição gradual na frequência dos episódios de epilepsia, ocorrendo uma vez por mês, normalmente à noite, durante o sono, mas sem a interrupção deste. O paciente afirma que essas crises são menos intensas, tendo conhecimento delas apenas por acordar no dia seguinte com cefaleias e “*corpo dolorido*” (*sic*).

Contudo, as queixas de dores musculares e debilidade física pioraram progressivamente, evidenciando-se as dificuldades do paciente em subir escadas, agachar-se e retornar a posição ereta, sendo necessário auxílio dos membros superiores para tal (fraqueza proximal da cintura pélvica). No último exame neurológico, verificou-se alteração na marcha, consistente com “coxear”, mantendo-se a arreflexia global, sem dismetria. Verificou-se ainda ligeira limitação na flexão dos joelhos, não se obtendo a extensão total da perna, assim como limitações na dorsoflexão dos pés, indicando possível retração de tendões. Constatou-se parésia de grau 4 da flexão da coxa sobre o abdômen, e com grau 5 nas manobras contra oposição nos demais movimentos. No exame de Mingazzini, o paciente só conseguiu manter os membros elevados por cerca de 10 a 12 segundos, porém teve sinal de Romberg negativo e conseguiu executar a prova de Barré sem dificuldades. Não se observou alterações na força dos músculos dos membros superiores.

Assim como exames clínicos, ECD, tais como EEG, análises de sangue, RM, vêm sendo regularmente realizados no paciente, visando avaliar a evolução da patologia e antecipar precocemente possíveis complicações associadas, possibilitando com isso minimizar o impacto na qualidade de vida do doente.

6 - Conclusão

DMC é o termo dado a um conjunto heterogêneo de distúrbios neuromusculares, caracterizados por hipotonia e fraqueza muscular generalizada, associado a artrogripose e atraso no desenvolvimento motor, observados logo ao nascimento ou nos primeiros meses de vida.

Um dos principais representantes desse grupo é a DMC1A. Esta forma resulta de mutações no gene LAMA2, responsável pela codificação da proteína laminina $\alpha 2$, também chamada de merosina. Mutações nesse gene, com consequente alteração da referida proteína, estão frequentemente associadas a um quadro de atraso no desenvolvimento neuromotor e fraqueza muscular generalizada de lenta progressão, geralmente, com envolvimento articular. Neuropatia periférica, sem comprometimento intelectual, também costuma estar presente. Contudo, a severidade do quadro frequentemente se associa ao grau de deficiência da laminina $\alpha 2$, sendo os fenótipos mais severos observados na deficiência total de merosina. Independentemente, alterações típicas na substância branca do cérebro desses pacientes são relatadas em imagens de RM.

O caso clínico apresentado ilustra bem a DMC1A observado em quadros clínicos menos severos, com início tardio, geralmente associado à deficiência parcial da merosina. Pouco frequente, calcula-se¹ que casos como o do M.S.P., com diagnóstico de DMC1A associado ainda à epilepsia, configurem uma incidência de até 3 doentes a cada 1.000.000 pessoas, sugerindo que este distúrbio possa estar subdiagnosticado em Portugal.

A sintomatologia do paciente não foi evidente ao nascimento ou mesmo no período pós-neonatal. Com exceção do ligeiro atraso na aquisição de marcha e de linguagem, o M.S.P. teve um desenvolvimento normal, sem nenhum dos sinais clássicos de DMC1A.

A principal queixa apresentada pelo paciente foi a epilepsia refratária. Com início ainda na infância e exacerbação dos episódios na adolescência, esse quadro de epilepsia de difícil controle, sem malformações associadas, é compatível com os relatados em alguns casos de DMC1A, nos quais se observa ausência de um padrão específico e resistência ao tratamento convencional. No presente caso, após diferentes esquemas terapêuticos, as crises epiléticas mostraram lenta e progressiva melhora em resposta ao tratamento combinado de *Depakine*[®], *Keppra*[®], *Zonegran*[®] e *Lamictal*[®], apesar da ocorrência de episódios esporádicos.

¹ Estimativa calculada utilizando dados estatísticos retirados das referências bibliográficas^{1,2,3}.

À semelhança de alguns casos de DMC1A, com deficiência parcial de merosina, o paciente apresentou sinais de comprometimento muscular - nomeadamente marcha debilitada e dores musculares - apenas no início da fase adulta.

Como evidenciado por este caso, o principal obstáculo ao diagnóstico precoce é a sintomatologia tardia, ligeira ou inespecífica associada, principalmente, a deficiência parcial de merosina, pouco descrita pela literatura disponível, que prioriza os casos clássicos da DMC1A, nos quais as manifestações clínicas são mais severas e evidentes logo ao nascimento.

Assim como o diagnóstico, o prognóstico desses pacientes é complexo e dependente da sintomatologia individual. Nesse caso específico, visto o jovem ainda não apresentar nenhum grau de comprometimento respiratório ou alimentar, sendo o quadro clínico baseado, até o momento, nas crises epiléticas e no comprometimento motor ligeiro e gradual, o prognóstico parece favorável. No entanto, realça-se a importância da avaliação e acompanhamento especializado periodicamente, tentando com isso antecipar complicações, prolongar a independência e melhorar a qualidade de vida do paciente.

7 - Bibliografia

1. Allamand V, Guicheney P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, LAMA2 gene coding for $\alpha 2$ chain of laminin). *European Journal of Human Genetics*. 2002: p. 91-94.
2. Bertini E, D'Amico A, Gualandi F, Petrini S. Congenital Muscular Dystrophies: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2011 December: p. 277-288.
3. Quijano-Roy S, Sparks S, Rutkowski A. LAMA2-Related Muscular Dystrophy University of Washington S, editor. Seattle (WA): GeneReviews® [Internet]; 2012.
4. Gawlik K, Durbeej M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skeletal Muscle*. 2011 March; 1(1).
5. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part I: a review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2009 Março; 67(1): p. 144-168.
6. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscular Disorders*. 2004 Outubro: p. 635-649.
7. Sparks S, Quijano-Roy S, Harper A, Rutkowski A, Gordon E, CGC M, et al. Congenital Muscular Dystrophy Overview University of Washington S, editor. Seattle (WA): GeneReviews® [Internet]; 2012.
8. Clement E, Feng L, Mein R, Sewry C, Robb S, Manzur A, et al. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: Analysis of the UK diagnostic service 2001-2008. *Neuromuscular Disorders*. 2012 January: p. 522-527.
9. Elsevier. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only). [Online].; 2011 [cited 2014 April 18. Available from: [HYPERLINK "http://www.americanchildneurologyuae.com/files/neurological-diseases/neuromuscular/Gene-Table-for-NMD-NMD-2011.pdf"](http://www.americanchildneurologyuae.com/files/neurological-diseases/neuromuscular/Gene-Table-for-NMD-NMD-2011.pdf).
10. Freitas R, Zanoteli E, Morita M, Bulle O. Análise da expressão do colágeno VI na distrofia muscular congênita. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2005 June: p. 514-518.
11. Sparks S. Congenital protein hypoglycosylation diseases. *The Application of Clinical Genetics*. 2012 July: p. 43-54.
12. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part II: a review of pathogenesis and therapeutic perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2009 June; 67(2).

13. Amato A, Brown Jr R. Muscular dystrophies and other muscle diseases. In Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed.: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012. p. 3487-3509.
14. Leite CC, Lucato LT, Martin MGM, Ferreira LG, Resende MBD, Carvalho MS, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD): a study of 25 Brazilian patients using MRI. *Pediatric Radiology*. 2005; p. 572-579.
15. Caro P, Scavina M, Hoffman E, Pegoraro E, Marks H. MR Imaging Findings in Children with Merosin-Deficient Congenital Muscular Dystrophy. *American Journal of Neuroradiology*. 1999 February; p. 324-326.
16. Lamer S, Carlier R, Pinard J, Mompoin D, Bagard C, Burdairon E, et al. Congenital muscular dystrophy: use of brain MR imaging findings to predict merosin deficiency. *Radiology*. 1998 March; p. 811-816.
17. Jiménez-Mallebrera C, Torelli S, Brown S, Feng L, Brockington M, Sewry C, et al. Profound skeletal muscle depletion of alpha-dystroglycan in Walker-Warburg syndrome. *European Journal of Pediatric Neurology*. 2003 May; p. 129-137.
18. Kose E, Bakar B, Ates G, Aliefendioglu D, Apan A. Anesthesia for a child with Walker-Warburg syndrome. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2013 October; p. 128-130.
19. Gasser B, Lindner V, Dreyfus M, Feidt X, Leissner P, Treisser A, et al. Prenatal diagnosis of Walker-Warburg syndrome in three sibs. *American Journal of Medical Genetics*. 1998 March; p. 107-110.
20. Khan RL, Amaral de Leon Cd, Ballardín PAZ, Romagna ES. Síndrome de Walker-Warburg. *Revista da AMRIGS*. 2010 Abril-Junho; p. 186-189.
21. Allamand V, Brinas L, Richard P, Stojkovic T, Quijano-Roy S, Bonne G. ColVI myopathies: where do we stand, where do we go? (Review) (Report). *Skeletal Muscle Journal*. 2011 September; p. 30.
22. Hayashi Y, Chou F, Engvall E, Ogawa M, Matsuda C, Hirabayashi S, et al. Mutations in the integrin alpha7 gene cause congenital myopathy. *Nature Genetics*. 1998; p. 94-97.
23. Pegaro E, Cepollaro F, Prandini P, Marin A, Fanin M, Trevisan C, et al. Integrin alpha7 beta1 in Muscular Dystrophy/Myopathy of Unknown Etiology. *American Journal of Pathology*. 2002 June.
24. Deconinck N, Stojkovic T. Ullrich Congenital Dystrophy and Bethlem Myopathy: Current Knowledge on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Future Therapeutic

- Avenues of Collagen VI Related Muscular Dystrophies. *Current Pediatric Reviews*. 2009: p. 28-35.
25. Gilhuis H, Donkelaar H, Tanke R, Vingerhoets D, Zwarts M, Verrips A, et al. Nonmuscular Involvement in Merosin-Negative Congenital Muscular Dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2002 January; 26(1): p. 30-36.
 26. Tomé F, Evangelista T, Leclerc A, Sunada Y, Manole E, Estournet B, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série III, Sciences de la vie*. 1994 April: p. 351-357.
 27. Topaloglu H, Talim B, Vignier N, Helbling-Leclerc A, Yetuk M, Afsin I, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and normal cranial MRI: a report of two siblings. *Neuromuscular Disorders*. 1998: p. 169-174.
 28. Dubowitz V. Congenital Muscular Dystrophy: An Expanding Clinical Syndrome. *Annals of Neurology*. 2000 February: p. 143-144.
 29. Bonnemann C, Wang C, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders*. 2014: p. 289-311.
 30. Selim L, Mehaney D, Hassan F, Hassan S, Gamaleldin I, Sabry R, et al. Merosin deficient congenital muscular dystrophy: Clinical, neuroimaging and immunohistochemical study of 8 Egyptian pediatric patients. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2013 March: p. 61-68.
 31. Wang C, Dowling J, North K, Schroth M, Sejersen T, Shapiro F, et al. Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies. *Journal of Child Neurology*. 2011 December; 27(3).
 32. Reed U, Ferreira L, Liu E, Resende M, Carvalho M, Kazue M, et al. Ullrich congenital muscular dystrophy and bethlem myopathy: clinical and genetic heterogeneity. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2005 September: p. 785-790.