

## Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso

### Duchenne Muscular Dystrophy: case report

Fernanda Mendonça Moraes<sup>1</sup>, Regina Célia de Souza Campos Fernandes<sup>2</sup>, Enrique Medina-Acosta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do sexto ano da Faculdade de Medicina de Campos

<sup>2</sup> Professora da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina de Campos

<sup>3</sup> Professor de Biotecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro

#### RESUMO

**Introdução:** A Distrofia Muscular de Duchenne é a doença neuromuscular hereditária progressiva mais comum nas duas primeiras décadas de vida com manifestações clínicas geralmente vistas a partir do segundo ano. É uma doença ligada ao cromossomo X que afeta predominantemente meninos cursando com hipotonia muscular e fraqueza muscular precoces. O diagnóstico é feito através da biologia molecular, dosagem de creatinofosfoquinase e biopsia muscular e deve ser feito o mais precocemente possível para permitir o uso de terapias que melhorem a qualidade de vida do paciente.

**Objetivos:** Relatar um caso de Distrofia Muscular de Duchenne e discutir o quadro clínico e a abordagem diagnóstica.

**Métodos:** Revisão de prontuário e de literatura.

**Relato de Caso:** Paciente do sexo masculino, 11 anos e um mês, filho de pais não consanguíneos, com história familiar negativa para a doença, apresentou desde os 18 meses quedas freqüentes e andar na ponta dos pés. Aos 5 anos foi observada dificuldade em se colocar de pé e subir degraus. Devido à projeção do corpo para frente procurou acompanhamento pela Ortopedia e mais tarde avaliações levaram à suspeita de Distrofia Muscular de Duchenne. Ao exame físico apresentava hipertrofia das panturrilhas e sinal de Gowers. Exames laboratoriais demonstraram: Creatinofosfoquinase-Total de 6.334 U/l (Valores de Referência= 26 a 189 U/l); Desidrogenase Láctica de 2063U/l; Eletroneuromiografia com padrão compatível com lesão muscular.

**Conclusões:** Apesar de ser uma doença de prognóstico conhecido, sem terapia específica, o diagnóstico precoce permite a instituição de medidas paliativas que melhoram e prolongam a vida.

**Palavras-chave:** Distrofia muscular congênita, Distrofia muscular de Duchenne, diagnóstico

#### ABSTRACT

**Introduction:** Duchenne muscular dystrophy is a hereditary progressive neuromuscular disease more common in the first two decades of life and clinical manifestations are usually seen in the second year of life. It is an X-linked disease that affects mostly boys attending with muscular hypotonia and early muscle weakness. Diagnosis is made by molecular biology and measurement of Creatinofosfoquinase and muscle biopsy and they should be done as early as possible to allow the use of therapies that improve the quality of life.

**Objectives:** To report a case of Duchenne muscular dystrophy and discuss clinical and diagnostic evaluation.

**Methods:** Review of medical records and literature.

**Case report:** Male patient, 11 year-old, born to non-consanguineous parents, with a negative family history for the disease. Since 18 months he had frequent falls and walking at toes' tips. With 5 years old it was observed difficulty to stand up and to use stairs. Due to the forward projection of the body he went to an Orthopedist and later evaluations led to the suspicion of Duchenne Muscular Dystrophy. Physical examination showed hypertrophy of calves and Gowers Sign. Laboratory tests showed: Creatine kinase-total 6,334U/l (reference values= 26 to 189U/l); Lactate dehydrogenase of 2063U/l; Electroneuromyography showed a pattern consistent with muscle injury.

**Conclusions:** Despite being a known disease prognosis is less influenced by the use of therapies, early diagnosis allows the implementation of techniques and medications that improve the quality of life.

**Keywords:** Congenital Muscular Dystrophy, Duchenne Muscular Dystrophy, Diagnosis.

**Autor para correspondência:** Regina Célia de Souza Campos Fernandes, Rua Rafael Danuncio Damiano 277, Campos dos Goytacazes, RJ, CEP 28013035, Brasil; email: reg.fernandes@bol.com.br

## INTRODUÇÃO

As distrofias musculares progressivas formam um grupo de doenças humanas caracterizadas por degeneração progressiva e irreversível da musculatura esquelética<sup>1,2</sup>. O termo distrofia muscular se refere a um grupo de doenças genéticas degenerativas que afetam progressivamente a musculatura esquelética, sem qualquer anormalidade do neurônio motor. A descrição da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) foi feita pelo neurologista francês Dr. Guillaime Benjamin Amand Duchenne em 1868, como sendo a perda progressiva dos movimentos, afetando inicialmente os membros inferiores e posteriormente os superiores, com pseudohipertrofia progressiva dos músculos afetados, aumento significativo do tecido conjuntivo e tecido adiposo<sup>3,4</sup>. É a doença muscular esquelética hereditária progressiva mais comum nas 2 primeiras décadas de vida tendo uma incidência de aproximadamente 1 em 3.500 nascimentos masculinos<sup>5</sup>. Acomete basicamente meninos pela herança recessiva ligada ao cromossomo X. Os casos de crianças do sexo feminino são explicados pela associação com síndrome de Turner (cariótipo 45X) ou, mais raramente, pela paciente ser filha de pai afetado e mãe portadora.<sup>5</sup>

A doença é causada por uma alteração no gene da distrofina que está localizado no braço curto do cromossomo X, numa região denominada Xp21<sup>6</sup>. A distrofina é uma proteína do citoesqueleto sarcolêmico que confere integridade e estabilidade à membrana muscular, ligando a actina do citoesqueleto à matriz celular e promovendo a estabilidade do sarcolema<sup>1,7</sup>. Esta proteína encontra-se presente de forma mais concentrada na junção musculotendínea, que fornece reforço mecânico para a superfície da membrana durante o alongamento e encurtamento da atividade física. Sua ausência acarreta alterações no sarcolema que sofre pequenos rompimentos provocando pequenos furos que aumentam a passagem de cálcio para dentro da célula levando a uma necrose segmentar da fibra e perda da sua propriedade contrátil. As fibras necrosadas vão sendo substituídas por outras até que a frequência de destruição celular seja tão grande que o tecido seja substituído por tecido adiposo e conjuntivo.

As alterações da fibra muscular e conseqüente necrose também podem ser encontradas nos músculos lisos, esqueléticos e cardíacos e em alguns neurônios cerebrais<sup>5</sup>.

As alterações genéticas que ocorrem na DMD têm sido consideradas resultado de 65% por perda de uma parte do DNA (deleção); 5% pela duplicação do gene; e em 30% dos casos, mutação pontual. Sabe-se que cerca de 2/3 de todos os casos de DMD são herdados da mãe, "portadora assintomática do gene"; no 1/3 restante dos casos, ocorre uma "mutação nova" na criança com distrofia, sem que o gene tenha sido herdado.<sup>8,9,10</sup>

O quadro clínico geralmente só é notado quando a criança começa a andar. A criança passa muito tempo engatinhando, vindo a adquirir marcha tardiamente, após os 18 meses<sup>11</sup>. Depois há a dificuldade na manutenção da marcha, com quedas freqüentes, caminhar na ponta dos pés devido ao surgimento de contraturas nos tendões de Aquiles (o que faz com que tenham um gíngado incomum ao andar)<sup>9</sup>; acentuação do balanço do corpo durante a marcha conhecido como marcha anserina, pendular ou "de balanço", devido à atrofia precoce dos músculos abdutores do

quadril, o que impede a pelve de se manter nivelada<sup>11-15</sup>. Há ainda dificuldade para subir escadas, saltar e correr. Outra característica marcante é o aumento do volume das panturrilhas decorrente do grande esforço a que os gastrocnêmios são submetidos para compensar o déficit dos músculos anterolaterais das pernas. Essa hipertrofia é na verdade uma pseudo hipertrofia. O que ocorre é uma hipertrofia inicial do músculo que posteriormente é substituído por tecido adiposo e fibroso<sup>11</sup>.

A dificuldade para levantar-se do chão, devido à atrofia dos músculos extensores do quadril e joelhos, é um sinal característico, sinal de Gowers ou levantar miopático, que consiste de levantar-se do chão fixando cada segmento dos membros em extensão, como se a criança estivesse ascendendo sobre si mesma (a criança "se escala")<sup>11</sup>.

A marcha equina inicia-se normalmente aos 7 ou 8 anos de idade, devido à contratura dos cordões tendíneos dos calcânhares e das faixas iliotibiais<sup>11</sup>;

O indivíduo, para se adaptar à atrofia dos músculos extensores do quadril e manter a postura vertical desenvolve mecanismos compensatórios, para manter seu centro de gravidade. A postura ereta típica é hiperlordótica com abdome protruso (barriga para frente) e aumento da base de sustentação (ombros para trás)<sup>12,14</sup>.

À medida que a criança vai crescendo necessitará do uso de órteses para a marcha e posteriormente ficará restrita à cadeira de rodas<sup>4</sup>. Quando a fraqueza atinge os músculos respiratórios utilizam-se aparelhos que auxiliam esta função. Outras complicações que podem associar-se são as deformidades em articulações e na coluna (escoliose severa). As contraturas e deformidades esqueléticas se intensificam após o confinamento à cadeira de rodas<sup>8,9,14,15</sup>.

A DMD é uma doença incapacitante, podendo culminar no óbito por disfunção ventilatória. Os afetados raramente sobrevivem até a terceira década.

O diagnóstico da DMD é feito através do quadro clínico, história familiar e exames complementares: dosagem sanguínea dos níveis da enzima Creatinofosfoquinase (CK)<sup>9</sup>; exame de DNA para pesquisa de deleção no gene da distrofina localizado no cromossomo Xp21; biópsia muscular para o estudo qualitativo da proteína distrofina no músculo do paciente (especialmente nos casos em que o exame de DNA não identifica a deleção do gene da Distrofina)<sup>7-9,14-16</sup>.

Ao exame clínico constatou-se fraqueza proximal, inicialmente acometendo membros inferiores e quadril e posteriormente membros superiores. Também está presente a hipertrofia da panturrilha e o desaparecimento dos reflexos tendíneos. Ao exame físico é possível observar o sinal de Gowers entre outros sinais característicos.

A falta de distrofina pode determinar uma miocardiopatia dilatada, sendo sempre necessária uma avaliação cardiológica.

A CK pode ser usada como triagem em meninos com atraso de desenvolvimento ou recém-natos com história familiar positiva<sup>17</sup>. O aumento sérico da CK, da ordem de 10.000U/L ou mais, associado ao quadro clínico da distrofia muscular de Duchenne, sugere a doença e constitui indicação formal de estudo genético do DNA. Na análise do DNA a deleção confirma o diagnóstico<sup>18</sup>.

A biópsia é utilizada para detectar se as fibras musculares são normais, aumentadas ou diminuídas ou se sua distribuição é normal e verificar ou não a existência de alterações do seu desenvolvimento, sinais de degeneração ou regeneração, além de avaliar a substituição de tecido muscular por fibroso<sup>18</sup>.

Estudos de genética molecular permitem a confirmação da DMD, porém o diagnóstico, que pode ser efetuado com base apenas em achados específicos clínicos, neurorradiológicos e imunohistoquímicos<sup>18</sup>.

Atualmente ainda não existe tratamento curativo para a doença. Os esteróides vêm sendo usados como modificadores do curso natural. Vários estudos demonstraram que eles aumentam a massa muscular e retardam a progressão da DMD. Também houve prolongamento da deambulação independente, diminuição da velocidade da degeneração muscular e melhora da função cardíaca e respiratória. Apesar disso os efeitos adversos são importantes e por isso o uso do medicamento deve ser monitorado.<sup>19,20</sup>

A base do tratamento é a orientação dos familiares e dos pacientes (quando em faixas etárias maiores) sobre a doença, incluindo prognóstico e principalmente sobre a necessidade do tratamento clínico e fisioterapêutico preventivo, devendo os profissionais inteirá-los do tratamento, pois somente pessoas conhecedoras do seu corpo e de sua doença podem conduzir o tratamento de forma adequada, o que permite superar as crises, os desânimos e vencer as adversidades<sup>9,14,19</sup>.

As fisioterapias, motora e respiratória, são indicadas o mais precocemente possível tendo como objetivos: capacitar a criança a adquirir domínio sobre seus movimentos, equilíbrio e coordenação geral; retardar a fraqueza da musculatura da cintura pélvica e escapular; corrigir o alinhamento postural; evitar a fadiga; desenvolver a força contrátil dos músculos respiratórios e o controle da respiração pelo uso correto do diafragma; prevenir o encurtamento muscular precoce para prevenir complicações; e melhorar qualidade de vida.

O transplante de mioblastos já foi proposto por Peter Law e Karpati, porém não apresentou resultados úteis<sup>11</sup>.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 11 anos, pardo, natural e residente em Campos dos Goytacazes. História gestacional: Pais não consanguíneos. Nascido de parto eutócico a termo. Gestação e pré-natal sem anormalidades. Peso ao nascer: 3kg. Chorou ao nascer. Alta com a mãe em 48h. Amamentado exclusivamente ao seio até 8 meses. Sustentou a cabeça com 2 meses. Andou sem apoio aos 18 meses. Há relatos de quedas freqüentes e andar nas pontas dos pés. Aos 5 anos foi observada dificuldade em se colocar de pé e subir degraus. Aos 6 anos, pais buscaram acompanhamento pela Ortopedia devido à projeção do corpo para frente sendo diagnosticada alteração tendinosa e indicada Fisioterapia. Avaliação radiológica negativa (sic). Devido à insistência materna, avaliações posteriores levaram a suspeita de DMD. Foi encaminhado a diversos serviços e finalmente referido a Serviço de Genética. Exames laboratoriais solicitados: Eletromiografia com padrão compatível com lesão muscular; CPK:6334UI/ml; LDH:2063U/L; Ecocardiograma sem anormalidades; e Eletrocardiograma com sobrecarga ventricular direita. História familiar negativa para DMD.

## DISCUSSÃO

No caso apresentado a criança nasceu bem e não apresentou anormalidades no desenvolvimento à exceção do atraso para andar. Aos 18 meses os pais observaram que a criança andava na ponta dos pés e apresentava quedas freqüentes; aos 5 anos já foi observada a dificuldade em se colocar de pé e subir degraus; aos 6 os pais buscaram acompanhamento pela Ortopedia devido à projeção do corpo para frente.

Toda a apresentação clínica da DMD em nosso paciente é compatível com o que vemos na literatura: história gestacional sem alterações; aparecimento dos sintomas na época em que a criança começa a andar; músculos da cintura pélvica sendo afetados primeiramente causando o desequilíbrio e as quedas freqüentes; andar na ponta dos pés devido ao surgimento de contraturas nos tendões de Aquiles; e postura hiperlordótica<sup>11,12,13,14,15</sup>.

Ao exame físico da criança foi possível observar a hipertrofia dos gastrocnêmios, o sinal de Gowers e a marcha de balanço. Estes sinais, isoladamente, não são patognômicos da doença mas, assim como aconteceu no caso, juntos levam a uma importante suspeita diagnóstica.

Os exames laboratoriais solicitados tiveram os resultados esperados: CPK e LDH elevadas mostrando o aumento dessas enzimas musculares séricas secundário à sua liberação a partir dos músculos afetados e que se apresentam elevadas mesmo desde o estado pré-clínico<sup>17,18</sup>.

A Eletromiografia mostrou um padrão compatível com lesão muscular. Como se sabe, esse exame não serve para fazer diagnóstico definitivo, por ser inespecífico, mas é importante para a abordagem diagnóstica.

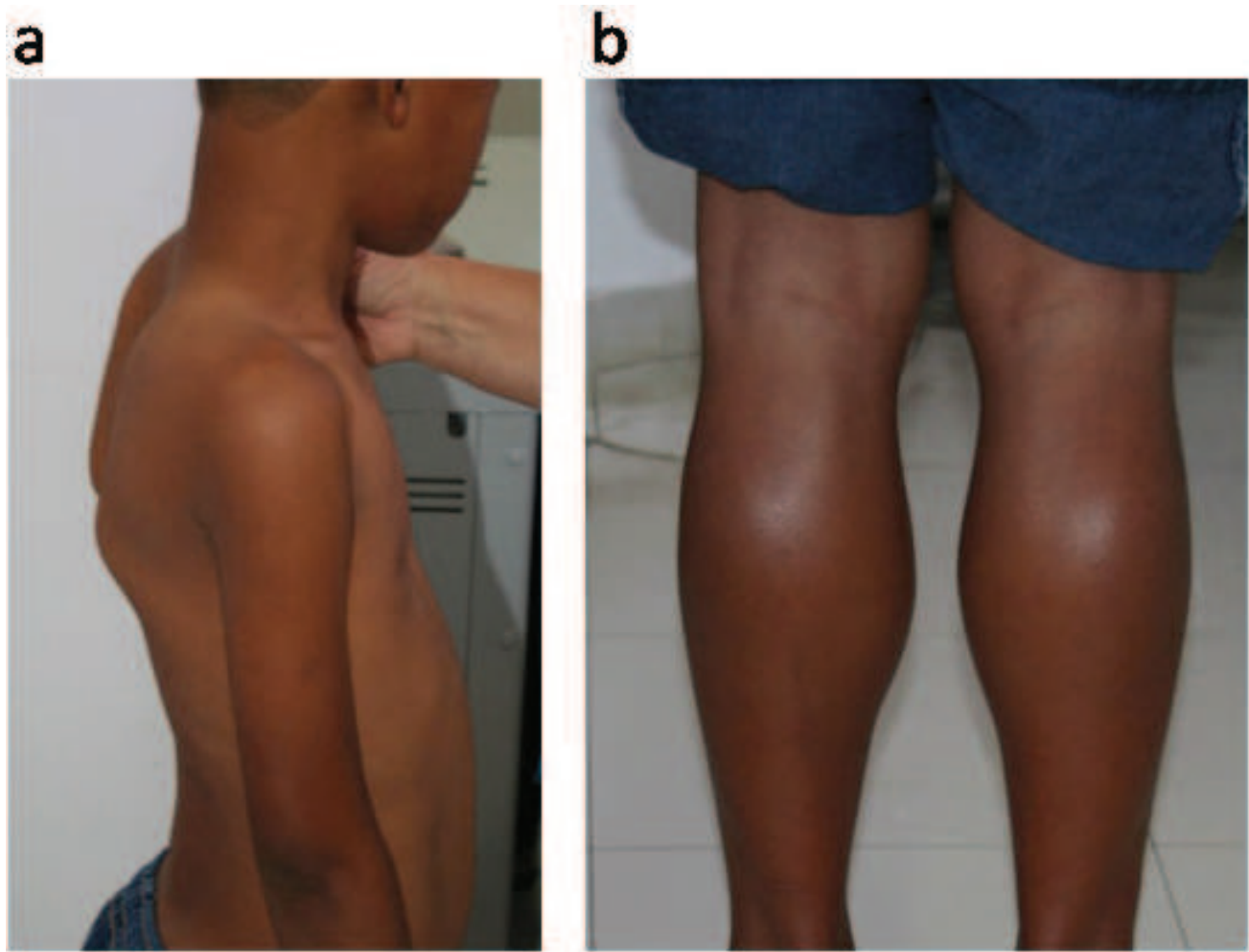
A biópsia muscular e a biologia molecular são exames específicos que mostram a falta de distrofina<sup>18</sup>. No presente caso, devido à dificuldade da família em conseguir realizar os exames fora da cidade, o diagnóstico foi fechado a partir do exame clínico e da dosagem das enzimas musculares séricas.

O comprometimento cardíaco ocorre em 50% a 85% dos casos de DMD<sup>5</sup>. O ecocardiograma do paciente não apresentou anormalidades e o eletrocardiograma revelou um padrão de sobrecarga ventricular direita. Os achados mais comuns nos pacientes com a doença envolvem a contratilidade ventricular e fibrose miocárdica focal localizada principalmente na parede ventricular esquerda e, eventualmente, taquicardia associada, embora os estudos de ecocardiografia demonstrem função miocárdica relativamente preservada. Foi recomendado ao nosso paciente o acompanhamento pela Cardiologia.

A DMD é diagnosticada geralmente entre 3 e 7 anos de idade, época em que os pais notam um atraso no desenvolvimento da criança. Os pais buscaram acompanhamento aos 6 anos mas o diagnóstico só foi completamente esclarecido aos 11 e com passagem por diferentes especialidades. Isto demonstra um desconhecimento da patologia por estes profissionais.

No caso relatado a história familiar foi negativa para DMD. Como 1/3 dos casos são casos de "mutação nova", isto nos faz pensar que provavelmente o gene não tenha sido herdado<sup>4,5,6,9</sup>.

O tratamento exige uma avaliação individual rigorosa e acompanhamento por uma equipe multidisciplinar e deve



**Figura 1.** Hiperlordose (a); hipertrofia das panturrilhas (b).

visar o prolongamento e a melhora na qualidade de vida. No caso apresentado é lamentável que o paciente não tenha se beneficiado destas medidas desde os primeiros anos de vida.

### **CONCLUSÃO**

O reconhecimento precoce e a orientação completa dos

familiares são fundamentais na distrofia muscular de Duchenne. Não havendo cura, o tratamento preventivo de atrofia e de manutenção é essencial. O aconselhamento genético é o caminho para aquela família que tem um caso da doença. A abordagem multidisciplinar é imperativa. No presente relato chama a atenção o retardo no estabelecimento do diagnóstico apesar da passagem por diferentes serviços.

## REFERÊNCIAS

1. Zatz M, Passos Bueno MR. Miopatias hereditárias: avanços dos últimos dois anos. In: Nitrini R. et al, editores. *Conduitas em Neurologia: Clínica Neurológica HC-FM, USP. São Paulo; 1995. p. 71-78.*
2. Grando AP, Mariana ANB, Miglino MA, Sterman FA, Zatz M, Kanayama LM, et al. Ultra-sonografia abdominal e pélvica em cães da raça golden retriever sadios, portadores e afetados pela distrofia muscular progressiva. *Ciência Rural* 2009; 39(1): 123-128.
3. Saldanha RM, Gasparini JR, Silva LS, Carli RR, Castilhos VUD, Neves MMP. Anestesia em Paciente Portador de Distrofia Muscular de Duchenne. *Relato de Casos. Revista Brasileira de Anestesiologia* 2005; 55(4): 445.
4. Emery AEH. Duchenne muscular dystrophy: genetics aspects, carrier detection and antenatal diagnosis. *Br Med Bull* 1980; 36: 117-22.
5. Worton RG, Molnar MJ, Brais B, Karpatis G. The muscular dystrophies. In: Scriver, CR, et al, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª ed. New York: Editora McGraw-Hill; 2001. p. 5493-5524.*
6. Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM. *Hum Genet* 1990; 86: 45-48.
7. Frezza RM, Silva SRN, Fagundes SL. Atualização do tratamento fisioterapêutico das Distrofias Musculares de Duchenne e de Becker. *RBPS* 2005;18 (1): 41-49.
8. Caromano FA. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD): revisão. *Arq Ciências Saúde UNIPAR* 1999; 3(3): 211-218.
9. Zatz M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciências & Saúde coletiva* 2002; 7(1): 85-99.
10. Costa MF, Feitosa-Santana C, Lago M, Zatz M, Ventura DF. Aspects of color vision in Duchenne Muscular Dystrophy. In: 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2006.
11. Edwards RHT, Fahal I, Thompson N. Distúrbios musculares In: Stokes MC, editor. *Neurologia para fisioterapeutas. São Paulo: Editora Premier; 2000.p. 215-221.*
12. Leitão A et al. Distrofia muscular. In: Lianza S, editor. *Medicina de reabilitação. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1995. p. 383-394.*
13. Rowland LP. *Tratado de Neurologia: Merritt. 9ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1997.*
14. ABDIM, Associação Brasileira de Distrofia Muscular. Disponível em: <<http://www.abdim.org.br>>. Acesso em: 10 jun. 2011.
15. Mariano WS, Sevilha RCC, Souto A. Aspectos genéticos, fisiológicos e clínicos de um paciente com Distrofia Muscular de Duchenne. *Ensaio e Ciência (Campo Grande)* 2009; 13: 107-123.
16. Partridge T. Pathophysiology of muscular dystrophy. *British J Hosp Medicine* 1993; 49(1) .
17. Van Ommen GJ, Scheuerbrandt G. Neonatal screening for Muscular Dystrophy. Consensus recommendation of the 14th workshop sponsored by the European Neuromuscular Center (ENMC). *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 231-239.
18. Brooke MH, Fenichel JM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley RT, Miller JP, et al/Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of Prednisone. *Arch Neurol* 1987; 44(8): 812-817.
19. Cohen L, Morgan J, Bozik ME. Efeitos das variáveis do tratamento de corticosteróides de atividade sérica de enzimas na Distrofia Muscular de Duchenne. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977; 17: 529- 538.
20. Restrepo S. Editorial: new treatment alternatives for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2004; 62: E10.