

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

ANANDA SAMPAIO LAMENHA FALCÃO DE MELO

MARIA CAROLINA SILVA MALTA

DOENÇAS NEUROMUSCULARES

MACEIÓ

2023

ANANDA SAMPAIO LAMENHA FALCÃO DE MELO

MARIA CAROLINA SILVA MALTA

DOENÇAS NEUROMUSCULARES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a coordenação do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Alagoas

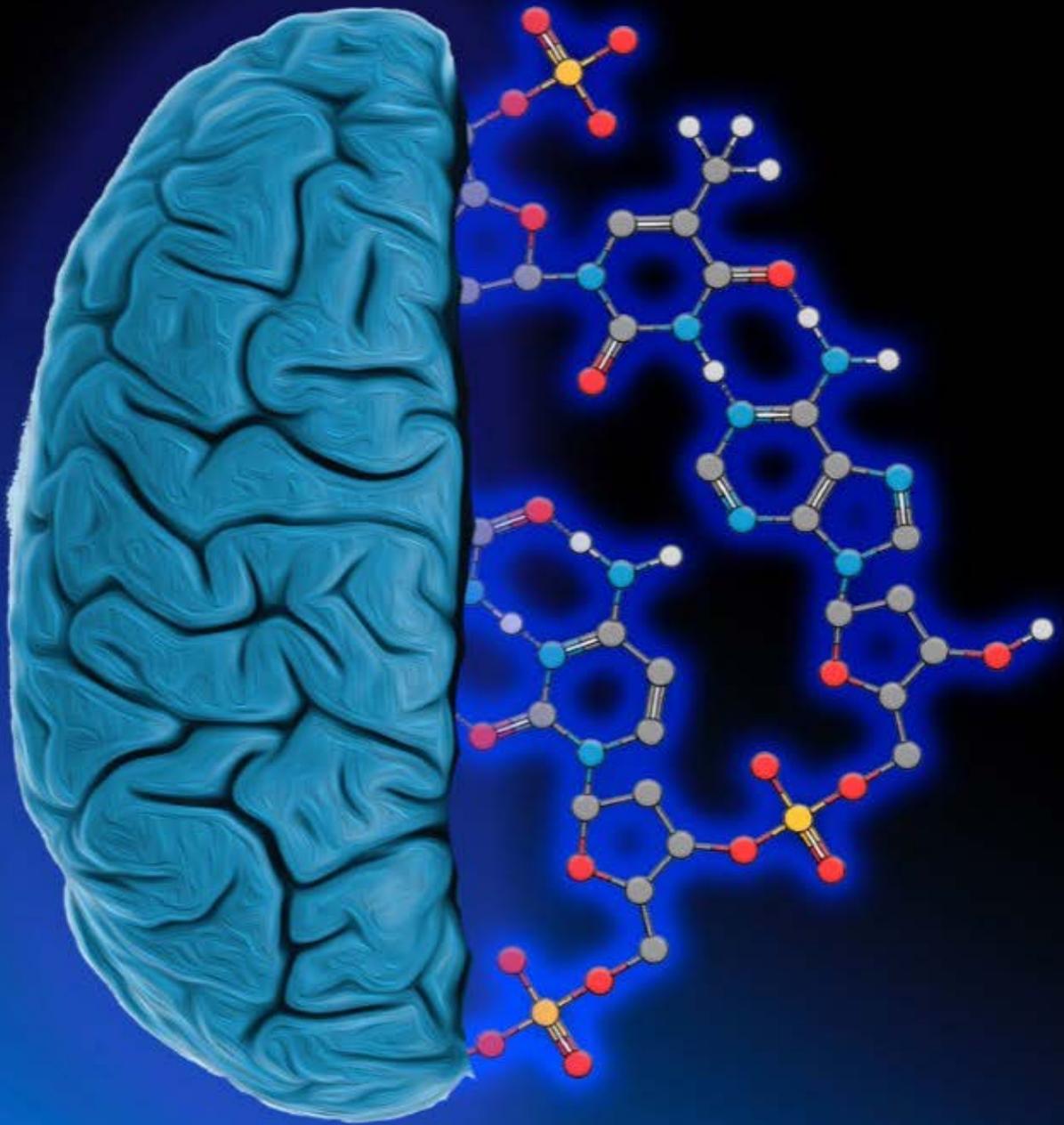
Orientador: Júlio César Claudino dos
Santos

MACEIÓ

2023

Manual de Neurogenética

Um Guia de Bolso



Júlio C.C Santos

Leandro Freitas Oliveira

Capítulo 6

Doenças Neuromusculares

As doenças neuromusculares compreendem um grupo heterogêneo de condições clínicas que afetam, principalmente, um ou mais componentes da unidade neuromuscular - geralmente o músculo esquelético - mas, muitas vezes, também são multissistêmicos. O local da lesão pode ser nos corpos celulares (ou seja, esclerose lateral amiotrófica [ELA] ou ganglionopatias sensoriais), axônios (ou seja, neuropatias periféricas axonais ou plexopatias braquiais), células de Schwann (ou seja, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica), junção neuromuscular (isto é, miastenia gravis ou síndrome miastênica de Lambert-Eaton), músculo (isto é, miopatia inflamatória ou distrofia muscular) ou qualquer combinação desses locais. O considerável impacto clínico dessas doenças é exemplificado pelas distrofias musculares e pela atrofia muscular espinhal (SMA), para as quais o desenvolvimento de novas terapias moleculares é urgente e desafiador. Algumas doenças neuromusculares também estão associadas a doenças do sistema nervoso central, como a ELA, mas a maioria está restrita ao sistema nervoso periférico. A multiplicidade de possíveis locais de lesão pode tornar as doenças neuromusculares difíceis de diagnosticar.

Avanços recentes na biologia do RNA aceleraram o progresso de uma nova geração de terapias moleculares baseadas no RNA. Agentes de ácido nucleico de fita simples ou dupla e agentes de moléculas pequenas estão sendo desenvolvidos como novas terapias para direcionar os mRNAs mutantes que estão envolvidos na doença neuromuscular. Essas abordagens modulam o processamento do pré-mRNA ou inibem os efeitos deletérios dos RNAs tóxicos.

Embora o desenvolvimento de terapias baseadas em RNA para doenças neuromusculares permaneça desafiador, o progresso recente neste campo é encorajador. No entanto, as principais barreiras continuam sendo a pobre entrega **in vivo** da maioria dos agentes terapêuticos de RNA e as barreiras regulatórias que estão associadas ao desenvolvimento de novos medicamentos personalizados.

Distrofia Muscular de Duchenne e Becker

CONTEXTO

As distrofinopatias constituem-se como uma das mais frequentes doenças monogênicas humanas, destacando-se a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e a distrofia muscular de Becker (BMD). Uma pesquisa publicada por meio de estudos de triagem de recém-nascidos demonstrou que a incidência da DMD varia entre 1:3802 e 1:6291 homens nascidos vivos; já a DMB manifesta-se com cerca de um terço dessa frequência.

Embora ambas as patologias sejam causadas por mutações no gene da distrofina ligado ao X, seus fenótipos diferem entre si. Isso ocorre porque, enquanto, na DMD, a mutação interrompe a leitura do gene - levando à deficiência da proteína -, na BMD, ocorre a expressão de uma distrofina parcialmente funcional.

Essa proteína é responsável por manter a integridade da membrana da miofibrila durante a contração muscular, fornecendo ligação entre a matriz extracelular e a actina do citoesqueleto. As características clínicas surgem, então, como consequência da perda da integridade dessa membrana, levando à degeneração das fibras musculares, à exaustão da sua capacidade regenerativa e à substituição dos músculos por gordura e tecido fibroso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Distrofia Muscular de Duchenne

Alterações da marcha, atraso motor e fraqueza muscular proximal fazem que as crianças com DMD sejam levadas ao médico pela primeira vez entre 2 e 5 anos de idade. Ao exame físico, observa-se o aumento dos músculos, principalmente das panturrilhas; esse achado, embora reconhecido como "pseudo-hipertrofia", em função do tecido fibroadiposo instalado, também representa hipertrofia muscular verdadeira. O atraso no diagnóstico clínico acaba ocorrendo pela grande tendência dos médicos em buscar causas ortopédicas diante desse quadro. Atualmente, alguns estudos recomendam a avaliação da creatina quinase (CK) sérica como parte da triagem de rotina de todos os bebês com atraso motor.

A cognição e o desenvolvimento da linguagem também são afetados. Além disso, meninos com DMD possuem risco aumentado de autismo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

A doença segue um curso tipicamente previsível. A força muscular pode apresentar melhora no 6º ou 7º ano, seguindo-se por um período de 1 a 2 anos de estabilização que antecede o declínio muscular progressivo em direção à dependência da cadeira de rodas. Caso não seja feita terapia com corticosteroides, a perda da deambulação independente ocorre em torno dos 12 anos de idade. Segue-se, então, insuficiência respiratória crescente, redução da capacidade vital forçada e cardiomiopatia. Sem intervenção ventilatória e, na ausência de terapia esteroidal, espera-se o óbito por volta dos 20 anos do paciente.

Distrofia Muscular de Becker

A distrofia muscular de Becker é tida como uma variante benigna da doença, apresentando manifestações mais brandas. Pode iniciar-se na infância, com metade dos pacientes apresentando sintomas de fraqueza muscular em torno dos 10 anos; todavia, diferentemente da DMD, eles mantêm a capacidade de andar mesmo após os 12 anos. O padrão de distribuição da perda e fraqueza muscular da DMD é mantido, sendo majoritariamente proximal.

Os fenótipos da doença são extremamente diversos, com alguns pacientes demonstrando fraqueza leve apenas na idade adulta ou reservada ao músculo quadríceps. Outras variantes incluem mioglobinúria induzida por exercício, hiperCKemia e sintomas de mialgia e câibras. Tanto na DMD quanto na BMD, mulheres portadoras podem apresentar cardiomiopatia dilatada. O desenvolvimento cognitivo usualmente é mantido, embora certo comprometimento cognitivo isolado tenha sido relatado.

PRINCIPAIS GENES ASSOCIADOS

O gene da distrofina (DMD) é o maior gene humano conhecido, contendo 79 éxons medindo 2.2 Mb. Sua taxa de mutação é elevada, de forma que, mesmo com as ferramentas de diagnóstico pré-natal e aconselhamento familiar, novos casos surgem com frequência.

As duas formas de distrofia resultam, em, aproximadamente, 60 a 65% dos pacientes, de deleções de um ou mais éxons do gene da distrofina. As duplicações abrangem cerca de 11% dos casos. Essas mutações estão concentradas entre os éxons 45-55 e 2-10 para deleções e duplicações, respectivamente, podendo acarretar em dois destinos distintos.

Quando o número de nucleotídeos deletados ou duplicados for divisível por 3, o quadro de leitura não é interrompido, de forma que ocorre a tradução da proteína distrofina - ainda que em menor ou maior extensão no centro -, mantendo-se os seus domínios N-terminal e C-terminal responsáveis pela ligação do citoesqueleto de actina à matriz extracelular. Essas distrofinas são parcialmente funcionais e são encontradas nos pacientes com DMB.

Por outro lado, quando o número de nucleotídeos deletados ou duplicados não é divisível por 3, o quadro de leitura é deslocado, levando à formação de muitos códons de parada e interrompendo, precocemente, a tradução da proteína. Formam-se distrofinas sem o domínio necessário para exercer a sua função de conexão, sendo essas proteínas associadas à DMD.

Outros tipos de mutações também são encontrados em uma minoria dos pacientes, como mutações intrônicas profundas, mutações missense e translocações.

Além disso, para pacientes com DMD e DMB, o fenótipo da doença pode variar para uma mesma mutação, de forma que se estima que modificadores genéticos também desempenham um papel importante na determinação da gravidade da doença.

Para o diagnóstico genético, recomenda-se, a priori, uma análise quantitativa do gene DMD, a qual será suficiente para detectar a alteração na maioria dos indivíduos.

O MLPA, sigla de **multiplex ligation-dependent probe amplification**, é o teste quantitativo mais confiável para identificar exatamente quais éxons estão envolvidos em deleções ou duplicações. Todavia, cerca de 30% dos pacientes com mutações pontuais precisam de sequenciamento direto de todas as regiões codificantes, recorrendo-se à abordagem qualitativa.

Sequenciamento do gene *DMD* para Distrofia muscular de Duchenne e Becker



Figura 6.1. Figura exemplificando o sequenciamento do gene *DMD* para a distrofia muscular de Duchenne e Becker. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Doença de Charcot-Marie-Tooth

Contexto

As neuropatias hereditárias (genéticas) podem ocorrer como parte de uma doença multissistêmica ou com a neuropatia como característica primária (neuropatias hereditárias primárias). As classificações fenotípicas nas extremidades do espectro de neuropatias genéticas primárias incluem as neuropatias motoras hereditárias (NHM) com mínimo ou nenhum envolvimento sensorial e as neuropatias sensoriais hereditárias (NSH), com envolvimento sensorial significativo (pode apresentar ulcerações de pele, devido ao importante envolvimento sensorial ou envolvimento autonômico).

Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) indica um grupo heterogêneo de neuropatias genéticas primárias classicamente com envolvimento sensitivo e motor, denominado neuropatia sensorial e motora hereditária (NSMH).

A CMT é globalmente o distúrbio hereditário mais comum dos nervos periféricos (neuropatia), com uma prevalência de 1: 2500. A sua heterogeneidade genética se manifesta em diferentes padrões de herança (autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X), bem como em classes eletrofisiológicas distintas (axonal, desmielinizante, intermediária). A herança autossômica dominante é o padrão mais frequente.

Características Clínicas

Os sinais e sintomas geralmente se tornam evidentes pela primeira vez na infância. Normalmente, isso começa nos membros inferiores com fraqueza, atrofia e deformidade e, posteriormente, afeta os membros superiores. Raramente envolve a musculatura mais proximal ou os nervos cranianos. Alte-

rações sensoriais estão presentes, mas geralmente em menor grau. A maioria dos pacientes também tem pés cavos como característica marcante, com porcentagens menores tendo escoliose, displasia do quadril, síndrome das pernas inquietas, tremor ou perda auditiva.

A classificação é baseada na eletrofisiologia e consequente acometimento neuronal, dividida em formas desmielinizantes e não desmielinizantes.

1. Forma Desmielinizantes

Velocidade de condução nervosa reduzida nos membros superiores e anormalidades da mielina na biópsia (por exemplo, formação de bulbo de cebola). Isso inclui:

▪ CMT tipo 1

- Mais comum.
- Herança autossômica dominante, mais comumente devido à superexpressão da proteína de mielina periférica 22 (gene **PMP22**).
- Ciclos repetidos de desmielinização e remielinização resultam em uma espessa camada de mielina anormal ao redor dos axônios periféricos.
- Esta forma de doença CMT é um distúrbio da mielinização periférica.
- Essas mudanças causam o que é conhecido como uma aparência de bulbo de cebola.

▪ CMT tipo 4

- Herança autossômica recessiva.

2. Forma Axonal

Velocidade de condução nervosa preservada ou levemente afetada e evidência de degeneração e regeneração por biópsia do nervo.

▪ CMT tipo 2

- Neuropatia periférica por morte axonal direta e degeneração Walleriana.
- Herança autossômica dominante.
- Mais comumente devido a uma mutação no gene da mitofusina 2 (**MFN2**).

3. Outras Formas

- Neuropatia motora pura (NMP) com preservação dos nervos sensoriais.
- Envolvimento piramidal (CMT tipo 5).
- Envolvimento do nervo óptico (CMT tipo 6).
- CMT tipo 3 (também conhecida como doença de Déjerine-Sottas).
 - Caracterizado por início infantil, resultando em desmielinização grave com atraso nas habilidades motoras, é muito mais grave do que o tipo 1 de CMT.
 - Aumento da proteína do LCR e desmielinização grave na biópsia do nervo são características.

- CMT ligada ao cromossomo X (CMTX).
 - Segunda forma mais comum de CMT geral.
 - Mais comumente devido a uma mutação do gene GJB1.

Principais Genes Associados

Atualmente, mais de 90 variações genéticas distintas têm sido implicadas em causar ou contribuir para o quadro clínico dessas neuropatias. Eles foram ligados a diversos mecanismos moleculares patológicos que envolvem a síntese de proteínas e processamento pós-traducional (processamento anormal de mRNA, disfunção endossômica, anormalidades de agregação proteossomal/proteica, montagem aberrante de mielina), tráfego intracelular (transporte axonal/anormalidades do citoesqueleto), disfunção dos canais iônicos (canalopatias) ou disfunção mitocondrial. Embora haja uma miríade de associações de genes e mecanismos fisiopatológicos, quatro genes compreendem mais de 90% dos casos geneticamente confirmados de CMT (PMP22, Genes MPZ, GJB1 e MFN2).

Subtipo CMT (Gene envolvido)	Características clínicas, padrões de herança e velocidade de condução	Ocorrência em casos de CMT confirmados geneticamente
CMT1A (Duplicação PMP22)	Dominante autossômico, subtipo mais comum de CMT geral, forma desmielinizante mais comum (89% de rendimento com fenótipo ao CMT e velocidade de condução motora entre 15-35 m/s nas extremidades superiores.	60,5%
CMTX1 (GJB1)	Ligadas ao X, velocidades de condução motora intermediárias, episódios semelhantes a derrames ou alterações na substância branca, síndrome da mão dividida.	16,7%
CMT1B (MPZ)	Dominante autossômico, velocidades de condução motora desmielinizante, pupilas tônicas.	9,4%
CMT2A (MFN2)	Dominante autossômico, forma mais comum de CMT2, velocidades de condução motora axonal, atrofia óptica.	9,4%

Tabela 6.2. Frequência das mutações genéticas mais comuns na doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) e suas associações clínicas. (Adaptador de Jonathan, 2019).

Questões

1. Sobre a anamnese e o exame físico de crianças com quadro de fraqueza muscular, qual a alternativa incorreta?
 - (A) Crianças com doenças neuromusculares frequentemente apresentam atraso motor.
 - (B) São frequentes as quedas em quadros de fraqueza de musculatura distal de membros inferiores.
 - (C) Crianças com distrofia muscular de Duchenne frequentemente andam nas pontas dos pés por fraqueza dos gastrocnêmios, bilateralmente.
 - (D) Os reflexos osteotendinosos em crianças com miopatias metabólicas são, em geral, preservados
 - (E) Os reflexos osteotendinosos estão caracteristicamente abolidos em pacientes com a síndrome de Guillain-Barré.
2. Paciente do sexo masculino, previamente hígido, com habilidades motoras, como rolar, sentar e ficar de pé, alcançadas nas idades apropriadas, andou aos 12 meses de idade, contudo iniciou quadro de hipotonia cervical discreta. Com 2 anos de vida, apresentou fraqueza da cintura pélvica e glútea e, aos 3 anos de idade, sinal de Gowers, que se expressou inteiramente aos 5 anos de idade. Exames laboratoriais mostraram CPK consistentemente aumentada. Marque a alternativa que apresente o diagnóstico provável mais comum:
 - A) Hipotonia congênita benigna.
 - B) Artrogripose.
 - C) Doença de Schwartz-Jampel.
 - D) Distrofia muscular de Duchenne e Becker.
 - E) Distrofia muscular de Emery-Dreifuss.
03. Quanto à distrofia muscular de Becker, é correto afirmar:
 - a) É a forma mais maligna das distrofinopatias.
 - b) É semelhante à DMD, porém com início da doença mais precoce.
 - c) A eletromiografia tem padrão neurogênico.
 - d) Há redução total da distrofina no músculo.
 - e) O início dos sintomas se dá após 6 anos de idade.
4. A distrofia muscular é a designação coletiva para um grupo de doenças musculares hereditárias, sendo sua principal característica a degeneração da membrana que envolve a célula muscular, causando sua morte, afetando os músculos, causando fraqueza. Diante do exposto, marque V para as afirmativas verdadeiras e F para as falsas.

- () A distrofia muscular de Becker apresenta sinais e sintomas semelhantes aos da distrofia muscular de Duchenne, mas com início mais tardio e de evolução menos severa.
- () As distrofias musculares do tipo Duchenne e Becker são doenças genéticas causadas por mutações no mesmo gene, o DMD, ambas com padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X.
- () A doença de Steinert é uma doença neuromuscular autossômica dominante multissistêmica.
- () A doença de Steinert é relativamente rara. Tem prevalência em todo o mundo, afetando, igualmente, ambos os sexos, sem qualquer variação geográfica ou étnica. A sequência está correta em
- A) F, F, F, F.
B) F, F, F, V.
C) V, V, V, V.
D) V, V, F, F.
E) V, V, V, F
5. Menino, 6 anos de idade, apresenta-se com história de perda de força muscular simétrica e proximal há 4 semanas. Há 2 semanas, apareceram lesões maculopapulares eritematosas em superfícies extensoras das articulações metacarpofalangeanas. Qual o diagnóstico provável?
- A. Distrofia muscular de Becker.
B. Dermatomiosite juvenil.
C. Polimiosite.
D. Distrofia muscular de Duchenne.
6. Assinale a alternativa que completa, correta e respectivamente, as lacunas. Na doença de Charcot - Marie -Tooth ou polineuropatia periférica hereditária, o (s) músculo (s) _____ são particularmente afetados, caracterizando marcha do tipo_____.
- A. fibulares; anserina.
B. tibial anterior; escarvante.
C. tibial anterior; equina.
D. fibulares; escarvante.
7. Na neuropatia de **Charcot-Marie-Tooth**, há acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico, causando atrofia muscular e perda da propriocepção. A gênese da deformidade dos pés não está fundamentada em:
- A. persistência da força do tibial anterior; fraqueza dos fbulares curto e longo; não determinantes de deformidades;

- B. fraqueza do tibial anterior, tibial posterior e fibulares curto e longo; alterações estruturais acomodativas dos ossos do mediopé, tornando a deformidade irreductível;
- C. fraqueza do quadríceps e tibial anterior; acunhamento da epífise proximal da tibia; não determinantes de deformidades;
- D. fraqueza do quadríceps e tibial anterior; alterações estruturais acomodativas dos ossos do mediopé, tornando a deformidade irreductível;
- E. persistência da força do tibial posterior; fraqueza do tibial anterior e fibulares curto e longo; alterações estruturais acomodativas dos ossos do retopé e antepé, tornando a deformidade irreductível.
8. Relacione a coluna 1 à coluna 2, associando as Distrofias de Duchenne e de Becker de acordo com suas características.

Coluna 1

1. Distrofia de Duchenne.
2. Distrofia de Becker.

Coluna 2

- () Início tardio, e os pacientes podem sobreviver até a idade adulta deambulando.
- () Há fraqueza muscular que afeta, seletivamente, os músculos proximais dos membros antes que os distais.
- () Afeta primeiro os membros inferiores antes que os superiores.
- () Predomínio de fibras atroficas angulares dispersas, fibras hipertróficas difusas dos tipos 1 e 2 e maior internalização de núcleo.
- () Predomínio de tecido conjuntivo, infiltração de tecido adiposo e fibras atroficas redondas difusas. A ordem correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é:
- a) 1 – 1 – 2 – 1 – 2.
 - b) 2 – 2 – 1 – 2 – 1.
 - c) 1 – 2 – 1 – 2 – 1.
 - d) 2 – 1 – 1 – 2 – 1.
9. As distrofias musculares progressivas (DMP) compreendem um grupo heterogêneo de doenças de caráter e caracterizam-se por um comprometimento grave, progressivo e irreversível da musculatura esquelética. Sobre a Distrofia Muscular de Duchenne são observadas nos estágios iniciais as seguintes alterações:
- A) retificação lombar;
 - B) marcha na ponta dos pés e pseudo-hipertrofia do músculo sartório;

- C) contratura da musculatura abdominal;
D) pseudo-hipertrofia dos músculos gastrocnêmio e deltoide;
E) contratura dos músculos do quadril e do joelho e escoliose.
10. A distrofia muscular ligada ao sexo é a doença neuromuscular hereditária mais comum, podendo afetar até 1 para cada 4.000 nascidos vivos segundo algumas literaturas. Sobre esse grupo de doenças, assinale a alternativa correta.
- A) A CPK sérica pode-se encontrar acima de 15.000 desde o nascimento.
B) Os indivíduos acometidos apresentam comumente hiper-reflexia após os 2 anos de vida.
C) A distrofia de Becker é caracterizada por ser uma variante mais grave da distrofia de Duchenne.
D) O levantar do chão característico, no qual a criança se apoia progressivamente sobre o próprio corpo para alcançar a posição de pé é chamado de sinal de Godet.

Referências

1. Waldrop M, Flanigan K. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(5):722-727.
2. Aartsma-Rus A, Ginjaar I, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*. 2016;53(3):145-151.
3. Okubo M, Minami N, Goto K, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nishino I. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: Validation analysis of DMD mutations. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26:S96.
4. Mah J, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2014;24(6):482-491.
5. Kalman Lisa, Leonard Jay, et al. Quality Assurance for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Genetic Testing. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2011;13(2):167-174.
6. Flanigan Kevin. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Neurol Clin*. 2014;32:671-688.
7. Jonathan M., Anirudh G. and J. Chad Hoyle. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2019, 20, 3419