

ANÁLISE DE DOIS CASOS DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE NA ZONA RURAL DE MANHUAÇU

Lara da Costa Lopes¹, Richard Ferreira do Nascimento², Bianca Albuquerque Ruiz³, Ana Beatriz Vieira da Silva⁴, Liza Valim de Mello⁵, Marina Ribeiro Ferreira Araújo⁶, Tamyres Souza Máximo⁷, Thales Rodrigues⁸, Riudo Ferreira de Paiva⁹.

¹ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, laralopes181@gmail.com

² Acadêmico do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, richardferreira1999@outlook.com

³ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, bianca_ruiz_@hotmail.com

⁴ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, anaasilva17@gmail.com

⁵ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, lizavalimdemelloint@gmail.com

⁶ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, mariibeiroo13@gmail.com

⁷ Acadêmica do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, tamyres.maximo@gmail.com

⁸ Acadêmico do 2º período de Medicina da Faculdade de Ciências Gerais de Manhuaçu, thalesrodriguesr@hotmail.com

⁹ Doutor em biologia celular e estrutural, riudoferreira@sempre.facig.edu.br

Resumo- O caso estudado diz respeito a dois irmãos, não gêmeos, portadores de uma doença genética rara: a distrofia muscular de Duchenne (DMD). Tal doença apresenta um padrão de herança genética recessiva ligada ao cromossomo X, afetando praticamente apenas crianças do sexo masculino. O gene que sofre mutação, originando a Distrofia Muscular de Duchenne, é responsável pela codificação da proteína distrofina, cuja ausência acarreta as alterações musculares através de mecanismos fisiológicos e imunológicos.

Palavras-chave: Distrofia Muscular de Duchenne; Doença genética ligada ao X; Sintomas; Diagnóstico; Tratamento

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

1 INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é causada por uma mutação no gene distrofina (ID: 1756) localizado em Xp21 e, por isso, é uma doença mais comum entre crianças do sexo masculino, com incidência de 1: 3500 nascidos vivos (BIANCO et al., 2017). De acordo com MORAES et al. (2011) 65% das mutações são resultantes de deleções, 5% de duplicações e 30% de mutação pontual. Essa doença genética rara, progressiva, incapacitante e de caráter recessivo, geralmente diagnosticada na infância, pode resultar em óbito por insuficiência respiratória e cardíaca, fazendo com que dificilmente os portadores sobrevivam após 30 anos de idade (SALDANHA et al., 2005).

Devido a mutação no gene que codifica a distrofina, uma proteína essencial para o funcionamento do sarcolema, há a presença de lesões nas membranas das fibras musculares que permite o ingresso de cálcio intracelular e ativação de proteases, revelando um padrão difuso caracterizado pela degeneração e perda de fibras pela proliferação de tecido conjuntivo e infiltração adiposa (GEVAERD, 2010; FONSECA, FRANCA, 2004).

É válido destacar ainda, que a proliferação de tecido conjuntivo e a expressão dos vários componentes da matriz extracelular nas várias fases da doença, sugerem um papel importante do conjuntivo no direcionamento das células inflamatórias para o foco de lesão muscular (SEIXAS et al., 1997), indicando que embora a distrofia muscular de Duchenne seja uma doença genética, há também a participação dos componentes imunológicos na patofisiologia da doença. Além disso, com a instabilidade do sarcolema, devido a mutação do gene que codifica a distrofina, verifica-se a liberação no meio extracelular de creatinofofoquinase (CPK), ATP, padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e RNAm (RNA mensageiro) que ativam a imunidade inata por meio da interação com receptores do Tipo Toll, seguido de ativação da via de NF- κ B, provoca inflamação crônica no músculo, com acúmulo de citocinas pró inflamatórias e ativação de células dendríticas e macrófagos, com eventual resposta imune adaptativa mediada por linfócitos TCD8+ e TCD4+ (NUNES et al., 2017).

As alterações funcionais promovidas pela doença iniciam-se com a fraqueza muscular dos músculos da cintura pélvica e membros inferiores, seguindo para a musculatura do tronco e dos músculos responsáveis pela postura bípede, cintura escapular, membros superiores, pescoço e músculos respiratórios (SANTOS et al., 2006). Tal fraqueza pode provocar curvaturas na coluna vertebral, além da perda de controle do tronco e, com menor frequência, provocar obesidade, perda óssea e desnutrição, conforme elucida SANTOS et al. (2006). Cabe inferir que com o passar do tempo, com aumento dos sinais de enfraquecimento muscular, os pacientes perdem a capacidade de andar, estando a maioria confinada à cadeira de rodas aos 12 anos de idade (GEVAERD et al., 2010). Com a progressão da distrofia, o paciente apresenta insuficiência respiratória com dificuldade de ventilação e tem a musculatura cardíaca afetada, podendo vir a óbito por uma dessas complicações. Sabe-se que embora exista um rápido avanço na área de pesquisa de genética, ainda não há cura para a distrofia muscular de Duchenne, apenas há tratamentos que melhoram a qualidade de vida do paciente e previnem complicações, conforme apregoam SANTOS et al. (2006).

Diante das informações apresentadas sobre a doença, pretende-se realizar um estudo detalhado do caso de dois irmãos afetados pela Distrofia Muscular de Duchenne, um com 9 anos e o outro com 7, residentes na região rural de Manhauçu, analisando as características clínicas de cada paciente.

2 METODOLOGIA

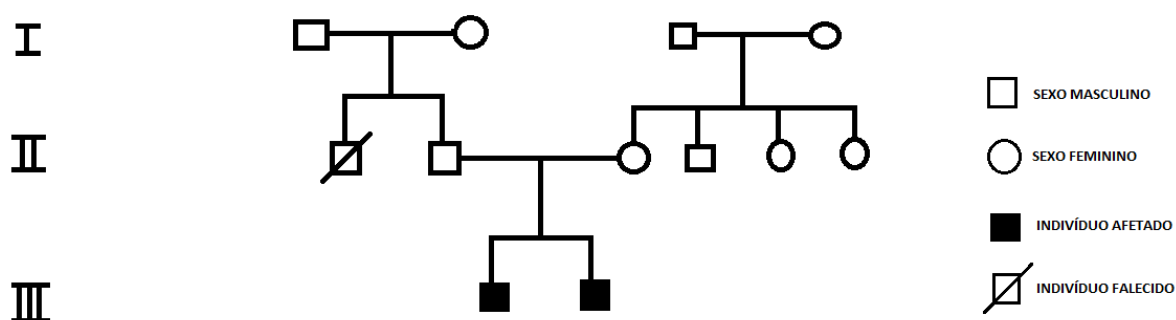
Realizamos uma visita na Atenção Primária em Saúde do bairro Ponte da Aldeia, localizada no município de Manhauçu, na qual obtivemos o conhecimento de dois pacientes do sexo masculino, irmãos, não gêmeos, com diagnóstico clínico de Distrofia Muscular de Duchenne, a qual por ser uma doença genética rara, nos despertou grande interesse. A partir disso, acompanhando a enfermeira responsável pela microrregião em visita domiciliar, mediante permissão dos pais, obtivemos acesso ao histórico familiar – por meio do qual construímos um heredograma – e aos exames de diagnóstico. Com base em tais informações, foram realizadas pesquisas relacionando os aspectos genéticos, fisiológicos e imunológicos da doença, comparando o caso estudado com artigos relacionados ao tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relato de caso

KLN, 9 anos e MYK, 7 anos, filhos de pais não consanguíneos, sem histórico familiar de distrofia muscular de Duchenne – conforme apresentado no heredograma (Figura 1). Não apresentaram histórico de anormalidade gestacional. KLN começou a andar sem apoio com um ano e dez meses, o que incitou os médicos a cogitarem a necessidade de uma cirurgia no quadril, a qual não foi autorizada pela mãe. MYK começou a andar no período habitual de desenvolvimento, contudo, andava somente nas pontas dos pés.

Figura 1 – Heredograma familiar dos irmãos KLN e MYK



Apesar das alterações locomotivas, a suspeita da Distrofia Muscular de Duchenne só foi averiguada quando o médico de família, ao realizar uma visita à escola em que os pacientes frequentam, notou que os irmãos apresentavam quedas frequentes e tinham dificuldade para acompanhar o ritmo físico das outras crianças com a mesma faixa etária. Tendo em vista os problemas apresentados pelos pacientes, o médico os encaminhou para um neurologista, e este, através de exames, liberados em 09/11/2017, detectou a doença.

Após o diagnóstico os pacientes iniciaram um tratamento com psicólogos, medicações e fisioterapia para tratar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, já que apresentam limitações nos atos de andar, correr, saltar, brincar e engolir.

Discussão

O início da marcha tardia de KLN, o qual só começou a andar com 22 meses, a dificuldade de ambos para andar, saltar, correr e brincar, a ocorrência de quedas frequentes, assim como a marcha nas pontas dos pés de MYK confirmam a análise de MORAES et al. (2011), o qual afirma um longo período de engatinhamento em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, começando a caminhar apenas após os 18 meses, ocorrência de problemas na contração muscular devido às alterações patológicas na fibra muscular, como também contraturas dos tendões, ocasionando a caminhada nas pontas dos pés. Entretanto, o fato de MYK começar a andar em um período habitual, entre 13 a 18 meses, contrapõe as manifestações clínicas regulares.

Os dois apresentaram o início da fraqueza muscular nos membros inferiores, assim como dito por SANTOS et al. (2006), contudo, não manifestam atualmente muitos dos sintomas da doença apontados por estes autores, como obesidade, insuficiência respiratória, curvaturas irregulares da coluna vertebral, perda do controle do tronco, perda óssea e e desnutrição.

O diagnóstico da distrofia muscular de Duchenne pode ser realizado através do histórico familiar, achados clínicos, laboratoriais e análise do DNA, podendo ser usados exames eletrofisiológicos e histológicos (CAROMANO, 1999). No caso dos pacientes KLN e MYK, as alterações nos níveis da enzima creatinofosfoquinase (CPK) observadas juntamente com as características clínicas da distrofia foram imprescindíveis para obtenção do diagnóstico, que de acordo com PICARELLI et al. (2004, p.1), é a técnica laboratorial disponível mais específica para avaliação de dano muscular. Embora a análise em separado dos exames do nível de creatinofosfoquinase (CPK), aldolase, transaminases e a lactato desidrogenase (LDH) tenha pouco valor diagnóstico, quando em conjunto com um quadro clínico compatível com a miopatia são confiáveis (PICARELLI et al., 2004).

Vale ressaltar que o diagnóstico de tal distrofia é comumente tardio, sendo confundido com outros fatores, consoante com os dados da Tabela 1. No caso dos pacientes acompanhados ocorreu demora para a identificação efetiva de Duchenne, sendo confundida, no caso de KLN com algum problema relacionado ao quadril. O diagnóstico do paciente mais velho deu-se por volta de 8 anos sendo, portanto, próxima à média brasileira para a descoberta da distrofia de Duchenne, que é de 7,5 anos (MOREIRA, ARAÚJO, 2009).

Tabela 1 – Fatores alegados como relacionados à demora do diagnóstico

| <i>Fatores responsáveis</i> | <i>Nº</i> | <i>Percentual</i> |
|---------------------------------|-----------|-------------------|
| Médicos não reconhecem a doença | 16 | 66,7% |
| Demora nos exames | 2 | 8,3% |
| Desconhecimento da família | 2 | 8,3% |
| Não levavam ao médico | 2 | 8,3% |
| Não sabem informar | 2 | 8,3% |

Fonte: MOREIRA E ARAÚJO, 2009, p. 3.

A Distrofia Muscular de Duchenne, por ser uma doença genética, não possui um tratamento eficaz, sendo extremamente debilitante. Segundo FEDER e LANGER (2005), na ausência de uma terapêutica curativa, os corticoides são uma opção válida para o tratamento. Se o início do tratamento for antecipado, a evolução da doença é retardada. A terapia com corticoides aumenta a força muscular, prolonga a deambulação, diminui o avanço da escoliose e da doença cardíaca e ascende a capacidade pulmonar. Além do uso de corticoides, a fisioterapia pode também amenizar os sintomas da doença. Os pacientes MYK e KLN fazem o uso dos tratamentos de fisioterápicos, com o intuito de estimular a realização de um exercício físico regulado para as suas necessidades, pois, a prática objetiva capacitar a criança a obter equilíbrio, coordenação dos movimentos, alinhamento postural, desenvolver a força de contração dos músculos respiratórios e controlar a respiração, melhorando, desse modo a qualidade de vida da criança (FREZZA et al., 2005).

4 CONCLUSÃO

Tomando como base o perfil de cada paciente, tanto clínico quanto funcional, conclui-se que a progressão da Distrofia Muscular de Duchenne, embora semelhante em alguns aspectos, é variável de um indivíduo para o outro, assim como o período de manifestação dos sintomas e complicações, comprovado na análise do histórico de KLN e MYK.

De acordo com os diagnósticos mais utilizados para identificar a doença, podemos listar o histórico familiar, dentre outros tais como, as alterações nos níveis da enzima creatinofosfoquinase (CPK), juntamente com as características clínicas da distrofia. Dessa forma, permitindo que seja realizada com maior efetividade a identificação da doença pelo profissional de saúde.

A Distrofia Muscular de Duchenne, por ser uma patologia rara, com sintomas semelhantes a outras doenças, comumente resulta em um retardo no estabelecimento de um diagnóstico correto, fato evidenciado no estudo realizado, no qual o médico cogitou a possibilidade de uma cirurgia no quadril do paciente KLN, acreditando que a o retardo do início da marcha fosse um problema ósseo, sem considerar a probabilidade de ser um caso da distrofia estudada em questão, já que o histórico familiar para a doença é negativo.

5 REFERÊNCIAS

- BIANCO, Bianca et al. Diagnóstico genético pré-implantacional associado à distrofia muscular de Duchenne. **Einstein (16794508)**, v. 15, n. 4, 2017.
- CAROMANO, Fátima Aparecida. Características do portador de distrofia muscular de Duchenne (DMD)-revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 3, n. 3, 1999.
- GEVAERD, Monique da Silva et al. Alterações fisiológicas e metabólicas em indivíduo com distrofia muscular de Duchenne durante tratamento fisioterapêutico: um estudo de caso. **Fisioter. mov**, v. 23, n. 1, p. 93-103, 2010.
- MARQUES FREZZA, Ricardo; RIZZO NIQUE DA SILVA, Simone; LEMOS FAGUNDES, Sílvia. Atualização do tratamento fisioterapêutico das distrofias musculares de Duchenne e de Becker. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 18, n. 1, 2005.

MORAES, Fernanda Mendonça; FERNANDES, Regina Célia de Souza Campos; MEDINA-ACOSTA, Enrique. Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso. **Revista científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 6, n. 2, p. 11-15, 2011.

MOREIRA, Andreia de Santana Silva; ARAÚJO, A. P. Q. C. Não reconhecimento dos sintomas iniciais na atenção primária e a demora no diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne. **Rev Bras Neurol**, v. 45, n. 3, p. 39-43, 2009.

NUNES, Bruno G. et al. Avaliação do potencial terapêutico de imunoglobulina g humana em modelo murino duplo knockout para distrofia muscular de Duchenne.

PICARELLI, Maria Mercedes; KAISER, Glória RRF; VON MÜHLEN, Carlos Alberto. Dosagem laboratorial de enzimas musculares e diagnóstico equivocado de polimiosite juvenil: problemas na avaliação clínica e na fase pré-analítica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 3, p. 224-226, 2004.

SALDANHA, Rodrigo Machado et al. Anestesia em Paciente Portador de Distrofia Muscular de Duchenne. Relato de Casos. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 55, n. 4, p. 445-449, 2005.

SANTOS, Nubia Mendes et al. Perfil clínico e funcional dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). **Rev Neurocienc**, v. 14, n. 1, p. 15-22, 2006.

SEIXAS, Sandra Lopes et al. Importância do camundongo mdx na fisiopatologia da distrofia muscular de Duchenne. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 55, n. 3B, p. 610-7, 1997.

FEDER, David; LANGER, Ana Lúcia. Uso dos corticóides no tratamento da distrofia muscular de Duchenne. **JBM**, v. 89, n. 1, p. 57-60, 2005.