

# DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: ESTUDO RETROSPECTIVO DE UMA FAMÍLIA COM DIAGNÓSTICO CONFIRMADO

DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: RETROSPECTIVE STUDY OF A FAMILY  
WITH CONFIRMED DIAGNOSYS

TatiellyKruk<sup>1</sup>  
Salmo Raskin<sup>2</sup>  
Lilian Pereira Ferrari<sup>3</sup>

Recebido em 24 de julho de 2015  
Aceito em 25 de agosto de 2015

## RESUMO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a doença neuromuscular hereditária progressiva mais comum e afeta todos os grupos étnicos. Possui herança recessiva ligada ao cromossomo X, sendo causada por mutação no gene *DMD* localizado em Xp21, desta forma os meninos são afetados com maior frequência do que as meninas. As manifestações clínicas da DMD geralmente se iniciam na infância nos três primeiros anos, levando ao enfraquecimento muscular devido à ausência da proteína distrofina na membrana muscular. Com o progresso da doença, surge a dificuldade na ventilação causando insuficiências respiratórias e o comprometimento cardíaco. O diagnóstico é feito por meio de biologia molecular, biopsia muscular e dosagem de creatinofosfoquinase. Quanto mais precoce o diagnóstico maior a possibilidade de antecipar o início das terapias que possibilitam uma melhor condição de vida ao paciente. O objetivo desta pesquisa foi estudar o perfil dos pacientes com DMD em uma mesma família com diagnóstico molecular. Foram relatados o histórico clínico dos dois pacientes desde as suspeitas clínicas, diagnóstico, exames clínicos até o óbito. Os pacientes descritos não tiveram sua mutação identificada e nem acesso aos modernos tratamentos moleculares, mas com certeza casos como estes contribuíram para o avanço das pesquisas e melhor entendimento da doença.

**Descritores:** Distrofia Muscular de Duchenne; doença neuromuscular; hereditariedade, gene *DMD*.

## ABSTRACT

The Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common progressive hereditary neuromuscular disease and affects all ethnic groups. Has recessive X-linked and is caused by mutation in *DMD* gene located in Xp21, so the boys are affected more often than girls. Clinical manifestations of DMD usually begin in childhood in the first three years, leading to muscle weakness due to the absence of the protein dystrophin in the muscle membrane. With the progress of the disease, there is the difficulty in ventilation causing respiratory insufficiency and cardiac involvement. The diagnosis is made by means of molecular biology, muscle biopsy and determination of creatinephosphokinase, as early diagnosis is possible to antedate the start of therapies that allow a better quality of life for the patient. The objective of this research was to study the profile of patients with DMD in the same family with molecular diagnostics confirmed. The clinical history of the two patients is reported from the clinical signal, diagnosis, clinical examinations until the death. The patients described had not identified a mutation and no access to modern molecular treatments, but surely such cases contributed to the advancement of research and a better understanding of the disease.

**Keyword:** Duchenne Muscular Dystrophy; disease neuromuscular; heredity, *DMD* gene.

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Autônomo do Brasil - UniBrasil, Curitiba PR. e-mail: [tatiellykruk@gmail.com](mailto:tatiellykruk@gmail.com) <sup>2</sup> Médico pediatra graduado pela Universidade Federal do Paraná - UFPR, Doutor em Genética pela Universidade Federal do Paraná - UFPR/Nashiville – USA, Professor de genética nas faculdades Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Universidade Positivo - UP e Faculdade Evangélica do Paraná. <sup>3</sup> Bióloga, graduada pela Universidade Federal do Paraná - UFPR, Doutora em genética pela Universidade Federal do Paraná - UFPR/Toronto – CA, Professora de genética do Centro Universitário Autônomo do Brasil – UNIBRASIL.

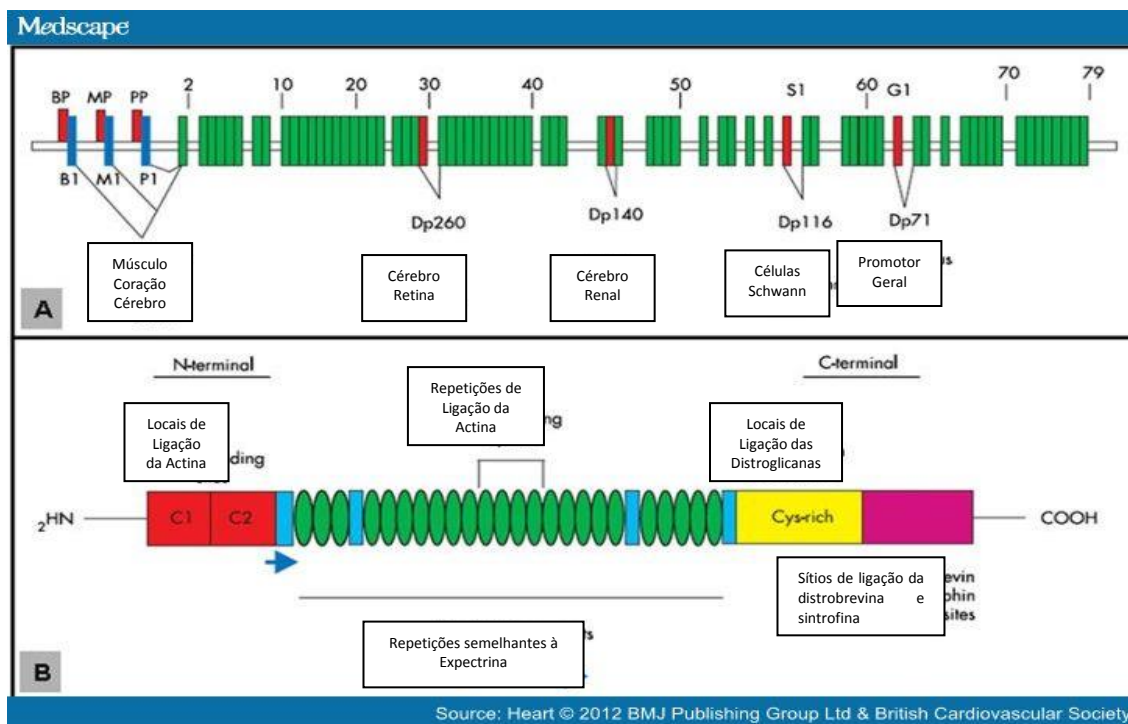
## INTRODUÇÃO

Em 1861 o médico Guillaîne Benjamin Armand Duchenne descreveu casos de uma doença degenerativa que afetava primeiramente os membros inferiores e em seguida os superiores, que mais tarde recebeu o nome de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Em seus estudos Duchenne fundamentou suas pesquisas com biopsias e outros procedimentos invasivos. Mas foi apenas em 1879 que Willian R. Gowers descreveu o quadro clínico da doença, prognóstico e possibilidade de tratamento, e afirmou tratar-se de uma doença hereditária por via materna.<sup>1,2,3,4</sup>

A DMD é uma doença neuromuscular hereditária e progressiva mais comum entre as Distrofias Musculares, atinge todos os grupos étnicos, sendo uma das mais devastadoras das distrofias, relacionada com importante limitação motora como perda da deambulação.<sup>1,5,6,7,8</sup>

A incidência da DMD no gênero masculino varia de 1:3.000 a 1:3.500 nascidos vivos ou 1,9 a 3,4/100.000 habitantes, e no gênero feminino 1:2.500 meninas são portadoras de mutação no gene da *DMD*.<sup>5</sup>

A DMD é uma doença de herança recessiva ligada ao cromossomo X, sendo causada por mutação no gene *DMD*, localizado no loco Xp21.2-Xp21.1. Ocorrendo principalmente no gênero masculino, sendo que no gênero feminino são mais frequentes as portadoras da mutação no gene, as quais são assintomáticas, podendo desenvolver a doença em casos de Síndrome de Turner e de inativação do cromossomo X. O gene *DMD* possui 2.400kb, 79 éxons (figura 1), pelo menos sete diferentes promotores tecido-específicos e dois sítios de poliadenilação, sendo o maior gene do genoma humano, e codifica uma proteína citoesquelética denominada distrofina. As anormalidades responsáveis pela DMD podem ocorrer de três formas: 65% dos casos ocorrem por perda de uma parte do DNA (deleção), em 5% dos casos duplicação do gene, e em 30% dos casos por mutação de ponto sem sentido.<sup>1,2,4,9, 10, 11,12,</sup>



**Figura 1: Estrutura esquemática do gene DMD e da proteína distrofina<sup>13</sup>**

(A) Gene da distrofina - Caixas verdes indicam éxons, caixas azuis indicam éxons específicos para cada promotor (B1 primeiro éxon cérebro; M1, primeiro éxon muscular; P1 primeiro éxon coração), e caixas vermelhas indicam promotores (BP promotor cérebro; G1 tipo de promotor geral; MP promotor muscular; PP coração promotor; S1 promotor células de Schwann).

(B) Proteína distrofina. O N-terminal contém o primeiro local de ligação da actina, ao passo que o terminal C contém os locais de ligação  $\beta$ -distroglicana, distrobrevina, e sintrofina. Os domínios N- e C-terminais são ligados por 24 repetições semelhantes à espectrina, alguns dos quais também podem ligar à actina. As quatro regiões de dobradiça são mostradas como caixas azuis.

Entretanto, o RNA da distrofina é processado diferencialmente produzindo um grande número de transcritos, codificando um conjunto de isoformas da proteína que são formas distintas de uma proteína produzidas a partir de diferentes genes ou por processo alternativo. A maior distrofina traduzida é uma proteína do citoesqueleto em forma de bastonete, encontrada na superfície interna das fibras musculares, ela está presente no músculo estriado e forma parte do complexo glicoproteína-distrofina que liga o citoesqueleto subsarcolemal com a matriz extracelular do músculo esquelético, permitindo estabilização e reforço da membrana da fibra muscular.<sup>10,14</sup>

À deficiência total ou parcial da proteína distrofina correspondem, respectivamente, a Becker (DMB) e DMD.<sup>6,9,15,16</sup>

A DMB é mais rara que a DMD, porém, é fenotipicamente mais branda, mas o quadro clínico e a sequência da sua evolução tendem a ser semelhantes à DMD, no entanto as manifestações podem ser mais tardias e mais leves. Nos pacientes com DMB, a distrofina é de tamanho reduzido como resultado de deleção, sem gerar desvio do quadro de leitura, seu nível

de expressão é reduzido, porém não é nulo, enquanto os pacientes com DMD são portadores de mutações que causam mudança de quadro de leitura do gene e/ou terminação prematura da tradução quase sempre impedindo a formação de proteína funcional.<sup>16,17</sup>

A distrofina é a proteína produzida em condições normais localizada no sarcolema das fibras musculares, sua principal função é conferir integridade e estabilidade à membrana muscular garantindo uma contração muscular efetiva. Está presente de forma mais concentrada na junção músculo tendínea, que promove o reforço na superfície da membrana durante o alongamento e encurtamento dos músculos, sua ausência acarreta várias alterações como a necrose da fibra muscular dos músculos lisos, esqueléticos, cardíacos e também em neurônios cerebrais.<sup>2,3,6,9,15,18</sup>

As manifestações clínicas da DMD geralmente se iniciam na infância nos três primeiros anos quando a criança começa a andar, evolui com o enfraquecimento muscular que é ascendente, simétrico e bilateral, com início nos membros inferiores e na cintura pélvica, progredindo para a musculatura de tronco e para musculatura responsável pela sustentação da postura do bíceps, cintura escapular, membros superiores, pescoço e músculos respiratórios. Existe também um aumento do gastrocnêmio denominado pseudo-hipertrofia, isso ocorre devido à substituição de fibra muscular por tecido adiposo e fibroso.<sup>3,4,5,6,8,9,10</sup>

A fraqueza muscular se torna visível perto dos cinco anos de idade, período em que se acentuam os primeiros sintomas, como dificuldade de caminhar, pular, correr, além de quedas frequentes.<sup>5,6,11</sup>

Em muitos casos a dificuldade de locomoção sempre vem acompanhada de uma depressão psicológica, porque esta fase associa-se à perda da independência pessoal.<sup>5,6</sup>

A força muscular extensora do joelho e do quadril já não é suficiente para permitir a extensão espontânea do tronco quando o paciente se levanta do solo, desencadeando o sinal de Gowers; trata-se de um sintoma característico da DMD que foi descrito por Willian R. Gowers em 1879 ao observar o levantar miopático do paciente e ocorre quando a criança ao levantar apoia as duas mãos no chão, em seguida nos diferentes segmentos dos membros inferiores, eleva sua pelve e mais uma vez se apoia com as mãos nas coxas para ficar em pé, isso ocorre aos 5 ou 6 anos de idade.<sup>2,5,6,19</sup>

Próximo de completar oito anos de idade, as contraturas dos cordões tendíneos do calcanhar e das faixas íleo tibiais levam à denominada marcha sobre artelhos ou andar na ponta dos pés.<sup>3,20,21</sup>

Com a evolução da doença ocorre a hiperlordose lombar, que é a deformidade mais precoce resultante do enfraquecimento dos músculos glúteos, fazendo com que ocorra a

inclinação da pelve quando a criança se mantém em bipedestação e com o decorrer da doença fica ainda mais alterada com um aspecto típico chamado de marcha a pélvis se coloca para trás forçando o abdômen para frente, no decorrer da evolução deste quadro clínico o paciente estará confinado em uma cadeira de rodas aproximadamente entre 10 a 13 anos, por perder a capacidade de caminhar, conseqüentemente vem à escoliose que pode se tornar rapidamente progressiva depois do confinamento a cadeira de rodas.<sup>3, 4, 5,6</sup>

Com o progresso da doença, surge a dificuldade na ventilação causando insuficiências respiratórias e infecções pulmonares, que na maioria dos casos leva o paciente a óbito.<sup>4, 6,8</sup>

A insuficiência respiratória é a maior causa de morte entre pacientes com DMD e o comprometimento cardíaco é a segunda, porque é possível encontrar cardiomiopatias envolvendo principalmente o ventrículo esquerdo, fibrose miocárdica focal e taquicardias associadas, a deformidade torácica também é uma agravante porque comprime o coração e ainda compromete a capacidade pulmonar.<sup>1,4,5,22,23</sup>

O diagnóstico precoce somente é possível com o reconhecimento dos sintomas da DMD e pode ser feito através de exames clínicos, do histórico familiar e exames complementares como: análise molecular, biópsia muscular; imunohistoquímica, eletroneuromiografia, aldolase e dosagem de creatina fosfoquinase (CPK), pois com a falta de distrofina nas fibras dos músculos a CPK escapa e aparece em quantidades altas no soro do sangue, por isso níveis de CPK de 50 a 100 vezes mais elevados do que o normal podem caracterizar a DMD.<sup>3,4,5,6,7</sup>

O óbito ocorre geralmente por volta dos 18 aos 25 anos, quando sinais e sintomas se tornam mais graves por comprometimento cardíaco ou insuficiência respiratória durante o sono, ou ocasionalmente aspições e obstruções das vias respiratórias.<sup>4,5,6,10</sup>

O tratamento se dá por orientação dos familiares sobre a doença e prognóstico, fisioterapia com associação de hidroterapia e principalmente com a terapêutica multidisciplinar para o bem estar do paciente.<sup>3,24</sup>

Geralmente o tratamento medicamentoso para pacientes com DMD é com corticoides que melhoram a função pulmonar e aumentam a força muscular, a prednisona ou a prednisolona são os mais utilizados, além disso, os glicocorticoides diminuem a taxa de apoptose e morte celular, podendo teoricamente reduzir a aceleração da necrose de miofibras na distrofia muscular.<sup>4,5,25</sup>

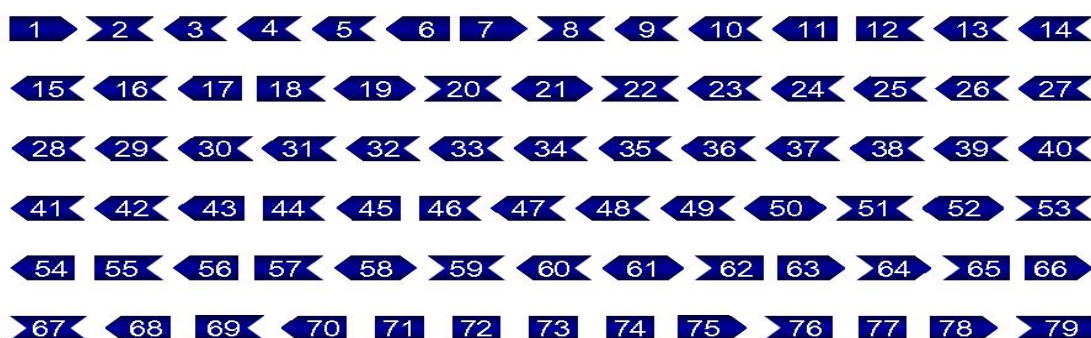
A prednisona, uma das drogas utilizadas no tratamento da DMD em diferentes estudos, tem demonstrado uma melhora no aumento da força muscular e na manutenção no tempo de deambulação do paciente. Os glicocorticoides, assim como a prednisona, aumentam a força

muscular. No caso de corticoides, além de aumentarem a força muscular eles também retardam a evolução da escoliose.<sup>4,25,26</sup>

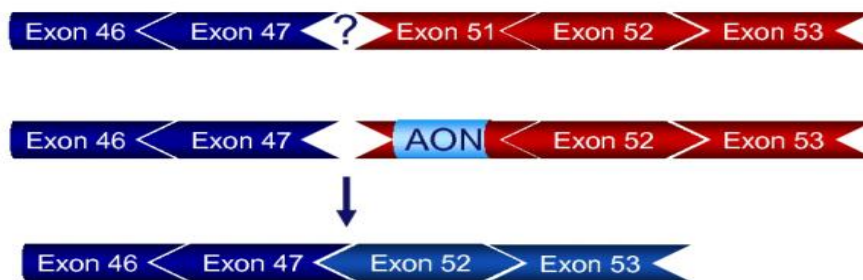
O tratamento também pode consistir em cirurgias ortopédicas corretivas para lentificar os processos degenerativos; a fisioterapia e a hidroterapia quando inseridas oferecem resultados positivos no tratamento da DMD.<sup>9,27</sup>

A identificação da distrofina, do gene codificador e das mutações específicas nas distrofias musculares podem minimizar os sinais da DMD por meio da engenharia molecular. Testes experimentais envolvem a terapia de transferência de mioblastos, a aplicação intramuscular de um vetor viral contendo o gene de distrofina recombinante, a terapia por células tronco e mais recentemente o salto de éxons e a terapia para mutações sem sentido os quais têm apresentado resultados mais promissores.<sup>3,5,17</sup>

A figura 2 mostra a posição normal dos 79 éxons do gene *DMD* e como funcionalmente eles se encaixam como peças de um quebra-cabeça e formam a sequência de aminoácidos para a proteína distrofina. Esta terapia se baseia no salto dos éxons, se ocorrer uma deleção dos éxons 48 a 50, que é a forma mais comum em casos de DMD, os éxons 47 e 51 não se encaixam, isso resulta em um deslocamento de quadro de leitura ocasionando uma mutação que leva à DMD. Nesta terapia trabalha-se no mRNA do paciente tratado com uma droga para o salto de éxons que é feita sob medida para cada paciente, a qual faz com que outros éxons sejam “saltados”, por exemplo saltando-se o éxon 51, permite-se o encaixe dos éxons 47 e 52, assim produzindo uma proteína reduzida porém funcional que está associada a sinais leves de distrofia, semelhantes aos observados em DMB (figura 3).<sup>28,29</sup>

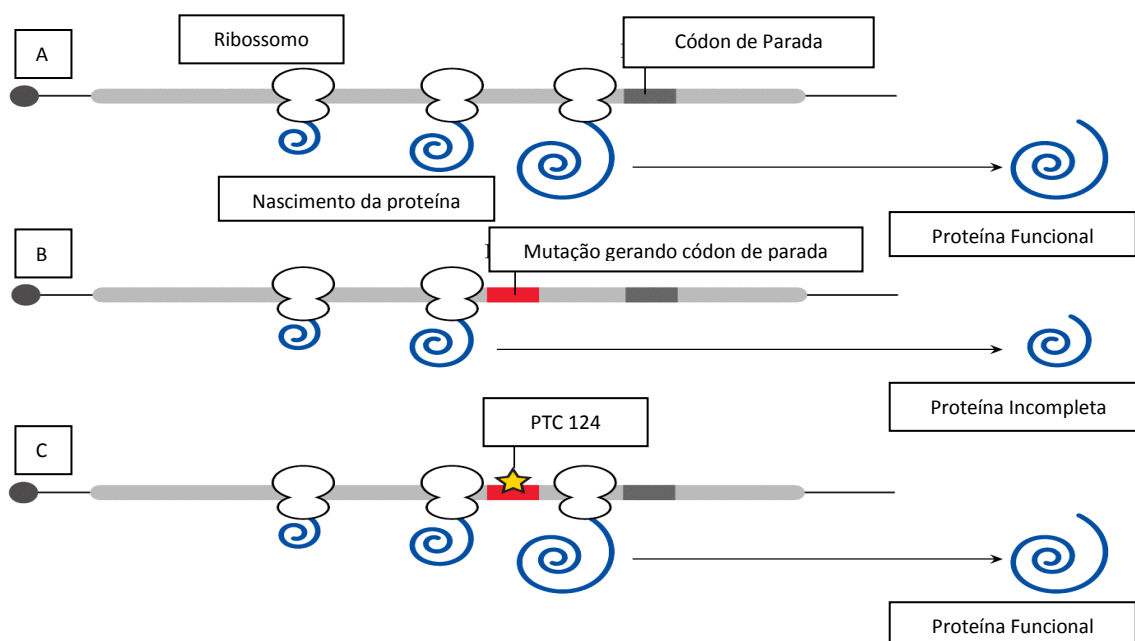


**Figura 2:** posição normal dos 79 éxons do gene *DMD* e seus encaixes funcionais.<sup>29</sup>



**Figura 3: A ação da terapia de salto de éxons.<sup>29</sup>**

Além desta terapia pode se citar a terapia para mutações de ponto sem sentido; um estudo experimental usando a droga PTC124 conhecido como Ataluren® em pacientes com DMD revelou que o composto era seguro e chegou a níveis sanguíneos adequados. Foram anunciados resultados encorajadores para testar a droga em pacientes com mutação de ponto sem sentido, tendo em vista que aproximadamente 30% dos meninos com DMD têm esse tipo de mutação. A PTC124 é projetada para levar as células a "ignorar" códons de parada prematuro e fazer moléculas de distrofina funcionais (figura 4).<sup>12,17,30,31</sup>



**Figura 4: representação esquemática da ação do PTC124<sup>17</sup>.**

A – O ribossomo inicia a tradução, seguindo até o códon de parada, gerando uma proteína funcional.  
 B – O ribossomo inicia a tradução, encontra um códon de parada prematuro e gera uma proteína incompleta e não funcional.  
 C – O ribossomo inicia a tradução, encontra um códon de parada prematuro, a droga PTC 124 age fazendo com que ele ignore o códon prematuro e continue a tradução até o códon de parada normal gerando uma proteína funcional.

Mesmo com todo o avanço no conhecimento da clínica e genética, a DMD ainda não possui cura, mas as pesquisas genéticas por meio da engenharia molecular podem ser uma

esperança de tornar a progressão mais lenta ou menos agressiva, e com a identificação precoce dos sinais o tratamento tem início o mais cedo possível com o objetivo de reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a mobilidade e melhorar a qualidade de vida dos afetados. Sob este aspecto o objetivo dessa pesquisa foi estudar o perfil de pacientes com diagnóstico de DMD de uma mesma família.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Unibrasil – Centro Universitário Autônomo do Brasil, sob parecer 740.990(anexo1), e tem como princípio o compromisso com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato dos pacientes e impedindo o acesso aos dados por pessoas não autorizadas.

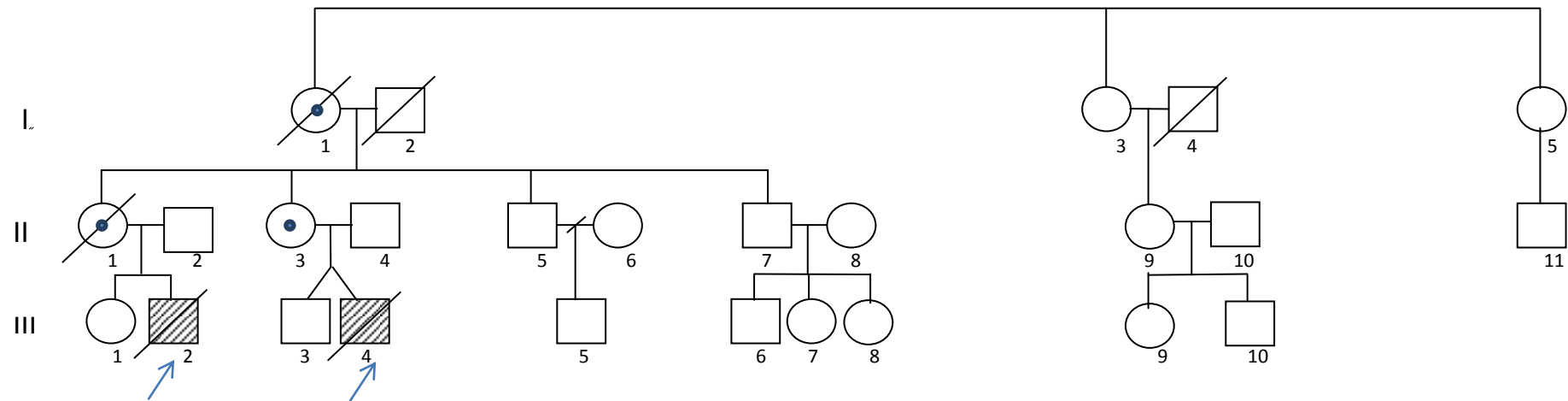
O estudo foi realizado por meio de avaliação retrospectiva de dados de prontuários, utilizando um questionário (apêndice1) com o objetivo de avaliar dados clínicos de pacientes, diagnosticados com DMD, e seus familiares.

## **RESULTADOS**

Nesta pesquisa avaliou-se retrospectivamente o caso de uma família com histórico de dois indivíduos com DMD conforme heredograma apresentado abaixo:



### HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA



No apêndice 1 encontram-se os resultados das análises realizadas por meio do questionário (apêndice 2) com os familiares que apresentam consanguinidade com os pacientes 1 (indivíduo III-2) e paciente 2 (indivíduo III-4). Todos os resultados apresentados são negativos, menos os da mãe do paciente 2 e os irmãos dos pacientes 1 e 2 que realizaram os exames de CPK e DNA.

Na sequência são relatados o histórico clínico dos 2 pacientes desta família com diagnóstico de DMD.

### **Paciente 1**

O paciente 1 (indivíduo III-2) nasceu em 17 de novembro de 1987, de gestação sem intercorrências. Aos 4 anos e 8 meses começou a apresentar dificuldades para subir escadas, subia apenas com apoio, não conseguia correr, baixa estatura, marcha miopática e manobra de Gowers presentes. Força muscular grau 4.

Em novembro de 1992 realizou exame eletromiográfico (TECA TD-20) de membros superiores e inferiores à esquerda. Apresentou como resultado a neuro-condução motora e sensitiva normal nos membros superiores e inferiores. A eletromiografia evidenciou-se normal, considerando-se na musculatura proximal de membro superior e inferior à esquerda a presença de potenciais de unidade motora polifásicos breves de baixa voltagem, o que constitui um traçado do tipo miogênico. Não foram detectados sinais de denervação. Em conclusão o estudo eletromiográfico evidenciou uma musculatura proximal com traçado sugestivo de afecção miopática.

Em fevereiro de 1993 foi realizada biópsia muscular de músculo quadríceps. O resultado demonstrou biópsia de boa qualidade, com número adequado de fibras para exame. A interpretação do resultado da biópsia destaca o resultado de músculo anormal, revelando Miopatia Crônica Ativa, sugestivo de Distrofia Muscular.

Aos seis anos, em fevereiro de 1993, teve confirmado o diagnóstico de Miopatia Crônica ativa, sinal confirmatório de DMD. Iniciou fisioterapia e tratamento medicamentoso à base de prednisona.

Ao acompanhamento, em 1994, paciente apresentou exames bioquímicos (hemograma, glicose, sódio e potássio) dentro dos valores normais de referência.

Em novembro de 1995 o DNA do paciente 1 foi analisado por dois métodos: Amplificação multiplex e Southern Blot. Estes métodos detectam alterações no gene da *DMD* em 60 a 70% dos homens afetados por DMD e DMB. Nenhum dos dois métodos mostrou

evidências da presença de qualquer deleção ou duplicação neste gene. Portanto os resultados dessa análise do gene da distrofina do paciente 1 não confirmaram os diagnósticos de DMD ou DMB. Na sequência foi realizado estudo de análise de ligação (anexo 2), estudo que apontou a mãe do paciente com um risco de 67% de ser portadora de uma mutação neste gene, como a análise molecular não apontou qualquer deleção ou duplicação a presença de sinais clínicos e análise de ligação sugeriu que o paciente, bem como a mãe fossem portadores de uma mutação de ponto no gene *DMD*. Neste ano o paciente começou a usar a cadeira de rodas, tendo falecido em março de 1998 aos 10 anos de idade, tendo no atestado de óbito o registro de causa da morte foi de edema agudo em pulmão e insuficiência cardíaca.

## **Paciente 2**

Paciente 2 (indivíduo III-4), primo materno do paciente 1, gemelar de uma primigesta, bi vitelino, prematuro de 8 meses, nasceu no dia 08 de outubro de 1992 pesando 2 quilos e 100 gramas, seu irmão não afetado com desenvolvimento psicomotor adequado. O paciente iniciou a deambular com 1 ano e 2 meses apresentando dificuldades para subir e descer escadas e aos 3 anos para correr e levantar do chão.

Devido às dificuldades na deambulação e ao histórico familiar, iniciou-se a investigação para firmar o diagnóstico do paciente. Em abril de 1996, aos 3 anos e 6 meses o paciente foi submetido a exame bioquímico apresentando resultado de Creatina-Quinase de 26,840 U/L quando o valor de referência é de 55 a 170 U/L, ou seja, bastante alterado.

Em 1996, aos 4 anos e 1 mês, o paciente realizou a análise de Southern Blot do DNA genômico com Hind III e análise por PCR multiplex com o objetivo de estudar a estrutura e/ou polimorfismos no gene da distrofina, cujo resultado não confirmou nenhuma deleção. Prosseguindo aos testes moleculares foi realizada análise de PCR de microssatélites STR da distrofina nas regiões 5', central e 3' do gene e, por fim, com a análise de ligação mostrou que o Paciente 2 herdou o mesmo haplótipo da distrofina herdada pelo seu primo materno afetado (paciente 1), dado este consistente com o diagnóstico de DMD.

Em fevereiro de 1997, aos 5 anos e 4 meses, ao exame físico apresentou mucosas úmidas e coradas, ausência de adenomegalias, ausculta cardio pulmonar normal, abdômen com ruídos hidroaéreos. Perda muscular grau 4 proximais dos 4 segmentos, reflexos hipoativos. Pseudo-hipertrofias da musculatura do braço, coxa e panturrilha. O paciente apresentou ainda marcha anserina. Nas análises complementares apresentou hemograma

normal, Creatinofosfoquinase CPK: 7860 U/DL, Transaminase Glutâmica oxalacética TGO ou GOT: 196 U/DL, Lactato desidrogenase LDH: 2095 U/DL.

A confirmação do estudo genético por análise de ligação (anexo 2) apresentou resultado sugestivo de DMD. A hipótese diagnóstica clínica de distrofia Muscular foi levantada em fevereiro de 1997, data em que foi solicitada biopsia muscular.

Em março de 1997 realizou biopsia muscular, com resultado anatomopatológico especial de histoquímica. Foi realizada biopsia de músculo quadríceps, com resultado de qualidade regular, número adequado de fibras para exame, porém com músculo anormal, revelando Miopatia Crônica Ativa. As alterações descritas sugerem DMD tendo em vista a importante proliferação de tecidos endomesial, fibras basófilas, fibras hipercontráteis opacas e necrose com fagocitose.

Em agosto de 1997, aos 5 anos e 10 meses, paciente fala adequadamente, apresentava quadro motor estável, mas possuía dificuldades para descer escadas, exame físico mostra lucidez, bom estado geral, pseudo-hipertrofiade panturrilha e antebraço, diminuição dos reflexos profundos e globais e forças musculares globais com marcha anserina, presença de manobra de Gowers para re-levantar, mas sensibilidade normal, fazia fisioterapia e hidroterapia, uso de medicação importada da Alemanha chamada Regeneresen<sup>®</sup> que atua como coadjuvante no tratamento de doenças crônicas e degenerativas, com aproximadamente 9 anos e meio começou a utilizar a cadeira de rodas.

Após a confirmação diagnóstica o paciente teve uma vida acompanhada com uso constante de medicações e tratamentos alternativos como nutrologia, homeopatia, fitoterapia, fisioterapia, ortomolecular (retirada de metais pesados e antioxidante), terapias feitas de forma integrada. As alterações, deficiências e dificuldades musculares foram ampliando no decorrer de sua vida o que levou o paciente a óbito aos 20 anos de idade, em agosto de 2012 por insuficiência respiratória e cardíaca.

A evolução da doença e sintomas entre o paciente 1 e 2 está representada na tabela 1 abaixo.

Tabela 1 – sinais e sintomas de acordo com a idade	
PACIENTE 1 III-2 HEREDOGRAMA	PACIENTE 2 III-4 HEREDOGRAMA
Nasceu em 17 de novembro de 1987, gestação normal.	Nasceu em 8 de outubro de 1992, bivitelino prematuro.
4 anos começou a apresentar dificuldades de correr, subir e descer escada com	3 anos começou a apresentar dificuldades correr e levantar do chão, manobra de

marcha miopática e manobra de Gowers.	Gowers presente.
Novembro de 1992 realizou eletroneurografia de membros superiores e inferiores esquerdo, o resultado evidenciou uma musculatura proximal traçado sugestivo de afecção miopática.	X
X	Creatinina quinase CPK 26, 840 U/L Referência de 55 a 70 U/L
Em novembro de 1995 fez análise de DNA e Análise de ligação.	Em 1996 aos 4 anos realizou análise de DNA e Análise de ligação.
4 anos, perda muscular grau 4	5 anos perda muscular grau 4 pseudo-hipertrofia de braço, coxa e panturrilha com marcha anserina.
Em fevereiro de 1993 realizou biopsia muscular com resultados músculo anormal revelando miopátia crônica ativa sugestiva de DMD.	Em março de 1997 realizou biopsia muscular com resultados músculo anormal revelando miopátia crônica ativa sugestiva de DMD.
Em novembro de 1995 fez análise de DNA e Análise de ligação.	Em 1996 aos 4 anos realizou análise de DNA e Análise de ligação.
4 anos perda muscular grau 4	5 anos perda muscular grau 4 pseudo-hipertrofia de braço, coxa e panturrilha com marcha anserina.
Em fevereiro de 1993 realizou biopsia muscular com resultados músculo anormal revelando miopátia crônica ativa sugestiva de DMD.	Em março de 1997 realizou biopsia muscular com resultados músculo anormal revelando miopátia crônica ativa sugestiva de DMD.

## DISCUSSÃO

Na DMD 2/3 dos casos são hereditários, a mutação responsável pela doença está na mãe que sempre vai apresentar um risco de 50% de ter outros filhos do gênero masculino afetado, porém elas são assintomáticas, e 1/3 dos casos as mutações são novas ou esporádicas e nestes casos a segregação do gene alterado para outros filhos é desprezível.<sup>10</sup>

Cerca de 65% dos casos de DMD são causados por duplicação ou deleção do gene *DMD* e 30% são causados por mutação de ponto sem sentido, uma mudança que converte um códon codificador de um aminoácido em um códon de parada (UAA, UAG e UGA) interrompendo prematuramente a leitura (tradução) no RNA mensageiro, resultando em uma

cadeia polipeptídica que finaliza antes da conclusão esperada da tradução, gerando um produto proteico que é abreviado e incompleto, geralmente uma proteína não funcional.<sup>12,18,32</sup>

No exame molecular dos pacientes não se evidenciaram deleções e duplicações, porém a análise de ligação apontou que os pacientes, bem como suas mães, que são irmãs, apresentam o mesmo haplótipo, ou seja, um conjunto de marcadores dentro do mesmo cromossomo, sugerindo que fossem portadoras de uma mutação de ponto no gene *DMD*. O haplótipo, referente às regiões 5' STR, intron 44 e intron 49 e 3' STR, associado à mutação de ponto apresentou os marcadores 218, 160, 201 e 133.

A época do exame dos pacientes as técnicas de sequenciamento ainda não eram tão desenvolvidas e eram extremamente caras. Devido ao tamanho do gene *DMD*, só a partir de 2008 foram desenvolvidas técnicas para o sequenciamento completo como exame diagnóstico, fato que também possibilitou a identificação da mutação de ponto sem sentido nos pacientes *DMD*.<sup>18</sup>

Hoje se sabe que existem terapias promissoras para minimizar os sintomas da *DMD*, mas nos anos 90 havia apenas medicamentos que tinham como objetivo reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a mobilidade e melhorar a qualidade de vida dos afetados.<sup>26,27</sup>

Uma terapia que tem mostrado resultados promissores é a terapia para mutações de ponto sem sentido que se encaixariam nas situações dos pacientes 1 e 2, um estudo experimental em pacientes *DMD*, usando a droga PTC124.

Sendo uma droga que seletivamente induz uma leitura ribossomal de um códon de parada prematuro, mas não o códon terminal propriamente. A seletividade da PTC124 por códons de parada prematura está bem caracterizada e as propriedades farmacogenéticas e biodisponibilidade oral indicam que esta droga tem um amplo potencial clínico para o tratamento de um grande número de doenças genéticas. As triagens clínicas iniciaram com pacientes com *DMD* e pacientes com Fibrose Cística.<sup>22,25,30,31,32</sup>

A farmacogenética, ciência que estuda o efeito da variabilidade genética na farmacocinética, e farmacodinâmica dos medicamentos têm sua importância no estudo desta droga, pois ela que define a terapêutica individualizada, ou seja, a indicação do fármaco certo, na dose adequada para cada paciente, baseado no genótipo de cada um.<sup>33</sup>

No caso destes pacientes, pode-se afirmar que o aconselhamento genético foi muito importante, pois possibilitou a sugestão de mutação de ponto. Quando há um diagnóstico positivo na família torna-se imprescindível o aconselhamento genético, a fim de que sejam

realizados todos os exames apropriados também para os indivíduos que estão em risco de serem portadores.<sup>1,4,18</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hoje os familiares destes pacientes têm à disposição o sequenciamento completo do gene e uma vez identificada a mutação do gene *DMD*, presente nesta família, os demais membros da mesma poderão realizar análise direta de mutação e ter aconselhamento genético adequado.

Os pacientes aqui descritos não tiveram sua mutação identificada e nem acesso aos modernos tratamentos moleculares, mas com certeza casos como estes contribuíram para o avanço das pesquisas e melhor entendimento da doença.

## REFERÊNCIAS

- 1 Fonseca JG, Machado MJF, Ferraz CLMS. Distrofia muscular de Duchenne: Complicações respiratórias e seus tratamentos. *Revista Científica Médica* 2007; 16(2): 109-120.
- 2 Mariano WS, Sevilha RCCC, Souto A. Aspectos genéticos, fisiológicos e clínicos de um paciente com distrofia muscular de Duchenne. *SARE sistema Anhanguera de Revistas Eletrônicas* 2009; 13(1): 107-123.
- 3 Moraes FM, Fernandes RCSC, Acosta EM. Distrofia muscular de Duchenne: Relato de caso. *Revista científica da Faculdade de Medicina de Campos* 2011; 6(2): 11-15.
- 4 Fonseca JG, Franca MJ. Distrofia muscular de Duchenne: Complicações respiratórias e seu tratamento. [tese livre docência]. Goiânia (GO): Faculdade de Fisioterapia, Universidade Católica de Goiás; 2004.
- 5 Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Tratamento Pediátrico* 2005. Rio de Janeiro (RJ) Editora Elsevier; 2005. 17(2).
- 6 Santos NM, Rezende MM, Terni A, Hayashi MCB, Favero FM, Quadros AAJ, et al. Perfil Clínico e Funcional dos Pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). *Revista Neurociência* 2006; 14(1): 15-22.

7 Moreira ASS, Araujo APQC. Não reconhecimento dos sintomas iniciais na atenção primária e a demora no diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne. *Revista Brasileira de Neurologia* 2009; 45(3):39-43.

8 Tanaka MS, Luppi A, Morya E, Favero FM, Fontes SV, Oliveira ASB. Principais instrumentos para a análise da marcha de pacientes com distrofia muscular de Duchenne. *Revista Neurociência* 2007; 15(2): 153-159.

9 Valle MF, Coelho OL. Função respiratória, capacidades funcionais e qualidade de vida em pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne. [tese livre docência]. Juiz de Fora (MG): Faculdade de Fisioterapia, Universidade Federal de Juiz de Fora;2013.

10 Sarlo LG, Silva AFA, Acosta EM. Diagnóstico molecular da distrofia muscular Duchenne. *Revista científica da FMC* 2009; 4(1): 2 – 9.

11 Lopes VF. Caracterização funcional das diferentes linguagens de modelos murinos para distrofias musculares. [tese mestrado]. São Paulo (SP): Pós-graduação em Biotecnologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2010.

12 Santos E, Jovita K, Machado R, Domingod T, Badaró T. Distrofia Muscular de Duchenne. [tese livre docência]. Itabuna (BA): Faculdade de Enfermagem, Faculdade de Tecnologia e Ciências; 2008.

13 Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi PG, Connolly AM, Day WJ, Flanigan KM, Goemans N, Jones KJ, Merrcuri E, Quinlivan R, Renfroe JB, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014; 50(4): 477–487.

14 Yilmaz A, Sechetem U. Cardiac Involvement in Muscular Dystrophy Advances in Diagnosis and Therapy. *Heart*. 2012; 98(5):420-429.

15 Peter AK, Ko CY, Kim MH, Hsu N, Ouchi N, Rhie S, Izumiya Y, Zeng L, Walsh K, Crosbie RH. Myogenic Akt signaling upregulates the utrophin–glycoprotein complex and promotes sarcolemma stability in muscular dystrophy. *Oxford Journal* 2009; 18(2): 318–327.

16 Oxama LO, Queiroz PD, Spina LR, Miranda MBL, Curtarelli MB, Junior MF, Souza LAPS. Avaliação funcional e postural na distrofias musculares de Duchenne e Becker. *Conscientiae Saúde*, 2010; 9(4):649-658.



- 17 Gevaerd MS, Domenech SC, Junior NGB, Higa DF, Silva AEL. Alterações fisiológicas e metabólicas em indivíduos com distrofia muscular de Duchenne durante tratamento fisioterapêutico: um estudo de caso. *Revista Fisioterapia em Movimento Physical Therapy in Movimento PUCPR* 2014; 23(1):93-103.
- 18 Todorova A, Todorov T, Georgieva B, Lukova M, Guerguetlicheva V, Kremensky I, Mitev V. MLPA analysis/complete sequencing of the DMD gene in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2008; 18(8):667-70.
- 19 Pena FF, Rosolém FC, Alpino AMS. Contribuição da fisioterapia para o bem-estar e a participação de dois alunos com Distrofia Muscular de Duchenne no ensino regular. *Revista Brasileira* 2012; 14(3):447-462.
- 20 Baraldi KF, Barra TMF. O uso das escalas funcionais para avaliação clínica da Distrofia Muscular de Duchenne. *Revista Neurociências* 2013; 21(3):420-426.
- 21 Redd UC. Doenças neuromusculares. *Jornal de pediatria* 2002. 78(1):89-103.
- 22 Fachardo GA, Carvalho SCP, Vitorino DFM. Tratamento hidroterápico na Distrofia Muscular de Duchenne: Relato de caso. *Revista Neurociências* 2004; 12(4): 217-222.
- 23 Carbonero FC, Zago GM, Campos D. Tecnologia assistiva na distrofia muscular de Duchenne: Aplicação e benefícios. *Revista Neurociências* 2012; 20(1): 109-116.
- 24 Tanaka MS, Luppi A, Morya E, Favero FM, Fontes SV, Oliveira ASB. Principais instrumentos para a análise da marcha de pacientes com distrofia muscular de Duchenne. *Revista Neurociências* 2007; 15(2):153–159.
- 25 Melo ELA, Váldez MTM, Pinto JMS. Qualidade de vida de crianças e adolescentes com distrofia Muscular de Duchenne. *Revista pediátrica de São Paulo*, 2005; 27(1): 28-37.
- 26 Feder D, Langer AL. Uso de corticoides no tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne. *JBM* 2005; 89(1):57-60.
- 27 Escorcio R, Fernandes LAY, Hukuda ME, Silva RL, Cruz CMV, Caromano FA. Caracterização de passagem de bipedestação para sedestação no solo e da passagem de decúbito dorsal no solo para bipedestação em crianças normais. *Revista de terapia ocupacional da universidade de São Paulo* 2007; 18(1):44-46.

28 Hoffman EP. Skipping toward Personalized Molecular Medicine. *N Engl J Med* 2007; 357: 2719-2722

29 Rus AA, Janson AA, Ommen JB, Deutekom JCT. Antisense-induced exon skipping for duplications in Duchenne muscular dystrophy. *BMC Med Genet*.2007; 8: 43.

30 Goldmann T, Overlack N, Moller F, Belakhvo V, Wyk M, Baasov T, Wolfrum U, Wolfrum KN. A comparative evaluation of NB30, NB54 and PTC124 in translational read-through efficacy for treatment of an *USH1C* nonsense mutation. *EMBOMol Med*. 2012 ; 4(11): 1186–1199.

31 Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007; 447: 87-91.

32 Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bonnemann C, Sampson J, Sweeney HL, Reha A, Northcutt VJ, Elfing G, Barth J, Peltz SW. Phase 2a Study of Ataluren-Mediated Dystrophin Production in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy. *PLOS ONE* Hospital Nacional de Utano, Japão 2013 jun; 8 (12): 81302.

33 Moraes MF. Transleitura do códon de parada prematura do alelo *CYP2C19\*3* induzida por aminoglicosídeos. [tese de doutorado]. Rio de Janeiro (RJ): pós-graduação em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro; 2011.

## Apêndice 1

TABELA 1: resultado das análises com os familiares

PERGUNTAS DO QUESTIONÁRIO	I-3	I-5	II-3	II-5	II-7	II-9	II-11	III-1	III-3	III-5	III-6	III-7	III-8	III-9	III-10
<i>Na família</i> (1) Existe algum caso de Distrofia Muscular de Duchenne?	SIM SOBRINHOS	SIM SOBRINHOS	SIM FILHO E SOBRINHO	SIM SOBRINHOS	SIM SOBRINHOS	SIM PRIMOS	SIM PRIMOS	SIM IRMÃO E PRIMO	SIM IRMÃO E PRIMO	SIM PRIMOS	SIM PRIMOS	SIM PRIMOS	SIM PRIMOS	SIM PRIMOS	SIM PRIMOS
<i>Diagnóstico</i> (2) Durante a infância você apresentou algum quadro de enfraquecimento muscular ou sintomas semelhantes?	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
(3) Fez algum tipo de tratamento?	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
(4) Realizou algum tipo de exame?	NÃO	NÃO	SIM CPK E DNA	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM CPK E DIM	SIM CPK E DNA	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
(5) O exame realizado foi na clínica Genetika do Dr. Salmo Raskin?	NÃO	NÃO	SIM DNA	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM DIM	SIM DNA	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

## Apêndice2

### **Questionário a ser aplicado ao paciente (responsável) com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e seus familiares**

#### *Identificação*

Código do paciente: \_\_\_\_\_

Gênero: F ( ) M ( ) (Idade: \_\_\_\_\_ anos)

Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Nacionalidade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

#### *Na família*

1) Existe algum caso de Distrofia Muscular de Duchenne?

Não ( )

Sim ( ), Qual o grau de parentesco?: \_\_\_\_\_

#### *Diagnóstico*

2) Durante a infância você apresentou algum quadro de enfraquecimento muscular ou sintomas semelhantes?

Não ( )

Sim ( ), Qual (is) sintoma (s)? : \_\_\_\_\_

3) Fez algum tipo de tratamento?

Não ( )

Sim ( ), Qual (is) tratamento (s)? : \_\_\_\_\_

4) Realizou algum tipo de exame?

Não ( )

Sim ( ), Qual (is) exame (s)? : \_\_\_\_\_

5) O exame realizado foi na clínica Genetika do Dr. Salmo Raskin?

Não ( )

Sim ( ), Qual (is) exame (s)? : \_\_\_\_\_

Data do preenchimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome do informante \_\_\_\_\_

Anexo 2

