

ESPECTRO CLÍNICO DA DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS SUBDIAGNOSTICADA POR 14 ANOS: Relato de caso

CLINICAL SPECTRUM OF EMERY-DREIFUSS MUSCULAR DYSTROPHY MISDIAGNOSIS FOR 14 YEARS: Report case

Danilo Henrique Roratto¹, Ana Flávia Dalari Zanelato¹, Charlene Troiani do Nascimento², Marjori Leiva Camparoto^{3*}

¹Discente da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) – Campus Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

²Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Docente do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Departamento de Cardiologia - Hospital Regional de Presidente Prudente (HRPP).

³Doutora em Ciências Biológicas (Genética) pela Universidade de São Paulo (USP). Docente Pesquisador da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE).

*Endereço para correspondência: Rua José Bongiovani, 700, CEP: 1905068, Campus I, Universidade do Oeste Paulista, SP.
Email: marjorilc@gmail.com

RESUMO

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) é uma doença genética rara, caracterizada pela tríade clínica de contraturas articulares, anormalidades na condução cardíaca e fraqueza muscular escápulo-úmero-peroneal. Embora exista consenso quanto às manifestações clínicas, as mutações gênicas que levam à DMED são variadas. O caso relatado é de um paciente do sexo masculino com hipotrofia e hipotonia difusas e contraturas articulares nos cotovelos, tornozelos e joelhos. A investigação clínica revelou creatinoquinase sérica elevada, arritmia sinusal ao eletrocardiograma, eletroneuromiografia compatível com miopatia, biópsia muscular com alterações miopáticas e deficiência da proteína emerina detectada pela imunohistoquímica. Os achados clínicos e eletrocardiográficos corroboraram com a suspeita clínica de DMED, que pode ser confirmada através da realização da biópsia muscular por imunohistoquímica. Normalmente, os pacientes desenvolvem fraqueza muscular lentamente progressiva e atrofia durante as primeiras três décadas de vida, o que reforça a importância de se discutir as manifestações clínicas do caso reportado, especialmente as perturbações da condução elétrica cardíaca em indivíduos jovens.

Palavras-Chave: distrofia muscular; distrofia muscular Emery-Dreifuss; contraturas; padrões de herança.

ABSTRACT

The Emery-dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is a rare genetic disease characterized by the clinical triad of joint contractures, abnormalities in cardiac conduction and scapulohumeral-peroneal muscle weakness. Although there is a consensus on the clinical manifestations, the gene mutations leading to EDMD are diverse. This case report is of a male patient with diffuse hypotrophy and hypotonia and joint contractures in the elbows, ankles and knees. The clinical investigation found elevated serum creatine kinase levels, sinus arrhythmia on the electrocardiogram, electroneuromyography compatible with myopathy, muscle biopsy with myopathic alterations, and immunohistochemical analysis with emerin protein deficiency. The clinical and electrocardiographic findings support clinical suspicion of EDMD, which can be confirmed by the muscular biopsy via immunohistochemistry. Patients usually develop slow and progressive muscular weakness and atrophy during their first three decades of life, and this reinforces the importance of discussing the clinical manifestations of the case reported, especially cardiac electrical conduction disturbances in young subjects.

Key Words: muscular dystrophy; Emery-Dreifuss muscular dystrophy; contracture; inheritance patterns.

INTRODUÇÃO

A distrofia muscular Emery-Dreifuss (DMED) é uma doença genética rara que pode manifestar-se na infância ou, normalmente, na idade adulta (1), sendo sua

prevalência mundial estimada entre 0,13/100,000 e 0,2/100,000 habitantes (2). Clinicamente, a DMED caracteriza-se pela tríade de contraturas precoces em cotovelos, tornozelos e músculos cervicais posteriores,

evoluindo com fraqueza muscular em cintura escapulo-úmero-peroneal e cintura pélvica, associada também a anormalidades de condução cardíaca (1). Na DMED, as manifestações clínicas podem ocorrer

através de padrões distintos de herança genética (Quadro 1), como o gene recessivo ligado ao X, autossômico dominante ou recessivo (1).

Quadro 1. Padrões de Herança DMED.

DMED	Tipo e	Gen	Proteína codificada	Herança
D 1	DME D	EM	Emerina	Ligada ao X (1)
D 2	DME NA	LM	Lâmina A/C	Autossômica Dominante (1)
D 3	DME NA	LM	Lâmina A/C	Autossômica Recessiva (1)
D 4	DME NE I	SY	Nesprina 1	Autossômica Dominante (3)
D 5	DME NE II	SY	Nesprina 2	Autossômica Dominante (3)
D 6	DME 1	FHL	Domínios <i>four-and-a-half</i> LIM1	Ligada ao X (1)
D 7	DME EM43	TM	LUMA	Autossômica Dominante (4)

DMED: Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss.

Fonte: Autor (2019)

BONNE (2004)¹, Online Mendelian Inheritance in Man (2000)³, CHANG (2015)⁴

Segundo a literatura, cerca de dois terços dos pacientes com DMED apresenta herança ligada ao X (DMED1) (3), em razão da mutação no gene EMD, o qual está localizado na região Xq28, responsável pela codificação da proteína emerina (1). A emerina é expressa na membrana interna do envoltório nuclear (EN), predominantemente nas células dos músculos esquelético e cardíaco (1), cujo mecanismo chave é estabilizar a membrana nuclear durante o estresse mecânico gerado a partir da contração muscular (5). Recentemente, foi proposto que a emerina possui papel na organização do citoesqueleto e na expressão gênica (6).

O diagnóstico da DMED está intimamente relacionado à tríade clínica clássica em conjunto com a análise da biópsia muscular, das enzimas musculares, da eletroneuromiografia, da imunopatologia e dos estudos genéticos (1). Apesar do avanço nos estudos da DMED desde a sua descoberta, poucos casos foram relatados na literatura nacional.

OBJETIVO

O presente relato teve como objetivo descrever um novo caso desta doença rara e contribuir na elucidação de outros novos casos. Desta forma, extinguindo subdiagnósticos que retardam, como em nosso caso por 14 anos o tratamento, potencializando complicações e piorando o prognóstico dos portadores.

METODOLOGIA

Após preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente, respeitando integralmente as diretrizes da resolução 466/2012, realizou-se estudo do prontuário do mesmo coletando-se os dados de interesse para pesquisa em tela e analisando-os comparativamente com parâmetros já reconhecidos pela literatura médica. Posteriormente, o relato foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), aprovado através do protocolo CAAE: 02837318.6.0000.5515, na data 20/01/2019, e número do parecer: 3.124.930.

CASO

Paciente do sexo masculino procura serviço relatando fraqueza em membros superiores e inferiores associada à limitação de movimentos desde os três anos de idade, tendo diagnóstico prévio de Atrofia Muscular Espinhal do tipo 3. O quadro clínico continuou em progressão durante a infância e adolescência, com piora da força muscular nas cinturas escapular e pélvica aos 17 anos, além de contratura articular em cotovelos e tornozelos e flexão plantar durante a marcha. Havia dificuldade para caminhar, correr, subir escadas e saltar. Ausência de comprometimento cognitivo, visual ou auditivo. Não apresentava intercorrências em seu nascimento, entretanto, há referência de antecedente familiar de doença neuromuscular semelhante em seu avô materno.

O exame físico geral mostra-se isento de alterações, mas o exame neurológico evidencia hipotrofia e hipotonia difusas com contraturas articulares em cotovelos, tornozelos e joelhos; ausência de pseudohipertrofia do músculo tríceps sural; grau 4 de força muscular na cintura escapular e pélvica (Medical Research Council) e marcha equina. Sensibilidade tátil, dolorosa, vibratória, térmica e proprioceptiva preservadas. Reflexos profundos normais. Sinal de Gowers presente. Os demais segmentos encontravam-se sem alterações.

O prosseguimento de investigação utilizando-se a realização de exames laboratoriais habituais mostrou-se de acordo com os padrões de normalidade, exceto pela creatinoquinase (CK) sérica, a qual encontrava-se quatro vezes maior quando comparada ao seu respectivo valor de referência. As radiografias simples de esqueleto axial/ apendicular, bem como a ressonância magnética da coluna cervico-dorso-lombar não apresentaram alterações significativas. O eletrocardiograma (ECG) indicou arritmia sinusal, tendo confirmado ser

do tipo fásica pelo relatório de Holter, já o ecocardiograma esteve dentro dos padrões de normalidade. A eletroneuromiografia dos membros inferiores indicou compatibilidade sugestiva de miopatia. O estudo genético realizado para Atrofia Muscular Espinhal tipo 1, 2 e 3 descartou o diagnóstico prévio apresentado pelo paciente.

A biópsia do músculo deltoide foi submetida à técnica de histoquímica, demonstrando: tecido conjuntivo endomesial com discreta proliferação (Figuras 1A,1B), moderada infiltração por tecido adiposo, vasos e nervos normais, fibras pobres em glicogênio (Figura 1C), variação importante quanto ao diâmetro das fibras musculares (Figura 1A), com presença de grande quantidade de fibras atroficas e hipertróficas de formato poligonal (Figura 1D), presença de necrose homogênea com macrofagia (Figura 1A), ausência de reação inflamatória, mosaico preservado com predominância de fibras tipo II, sendo portanto, descrições em consonância com miopatia crônica (Figura 1). A análise imuno-histoquímica mostrou ausência de imunomarcção da emerina em todos os núcleos da biópsia muscular do paciente (Figura 2B) quando comparado ao controle normal desta proteína (Figura 2A); ao passo que a imunomarcção da adalina, merosina, distrofina rod, disferlina, calpaína, caveolina apresentaram-se preservadas nas fibras musculares biopsiadas.

Devido à complexidade da DMED, o fechamento do diagnóstico somente pôde ser concluído aos 18 anos de idade do paciente, sendo ele feito mediante o desenvolvimento e progressão das contraturas articulares, fraqueza significativa do padrão escápulo-úmero-peroneal, arritmia cardíaca e pelas alterações já descritas na biópsia muscular e resultados obtidos a partir da análise imunohistoquímica. Desta maneira, o paciente segue em acompanhamento clínico para avaliação dos parâmetros cardíacos e neurológicos.

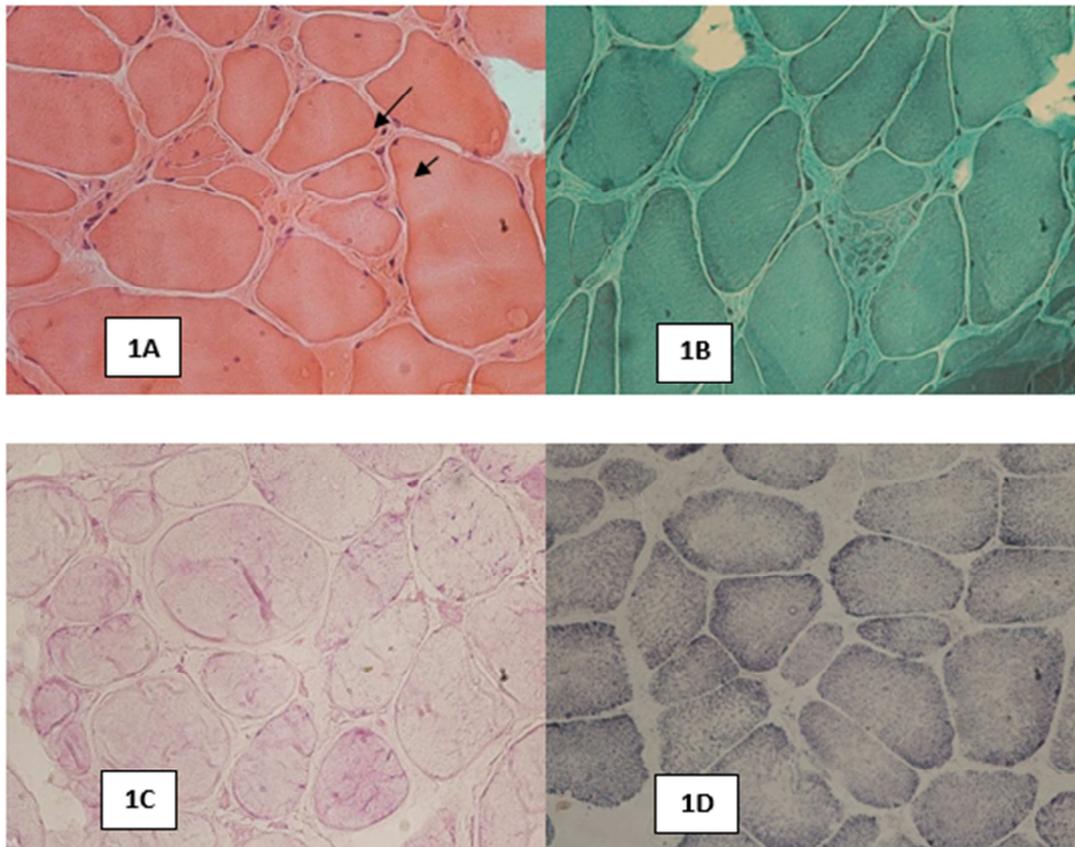


Figura 1. Biópsia de músculo deltoide. 1A - Fibras musculares necróticas (setas) e com diversidade de tamanho, porém com mosaico preservado (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x); 1B - Coloração de tricrômio de Gomori, aumento de 400x; 1C - Fibras pobres em reservas de glicogênio (Coloração de PAS, aumento de 400x); 1D- SDH (aumento de 400x). Fonte: Autor (2018).

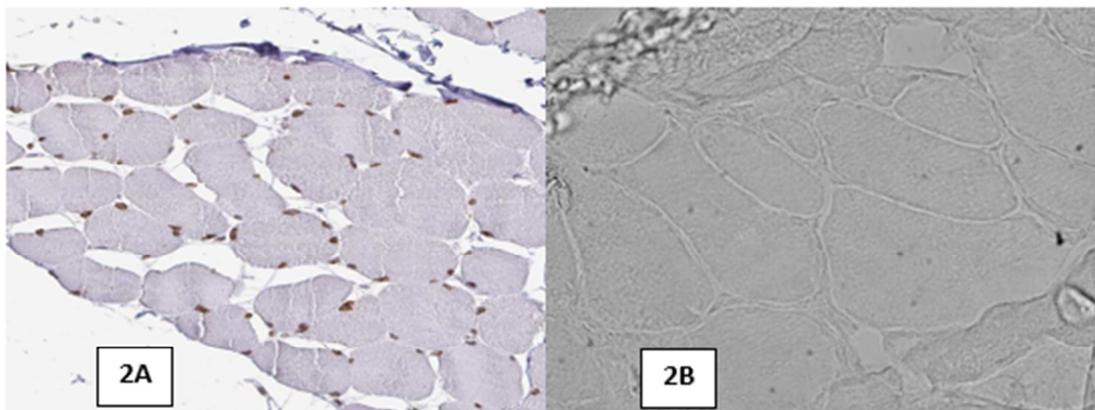


Figura 2. Imuno-histoquímica da proteína emerina. **2A** - Controle normal de imunomarcção da emerina. Fonte: The Human Protein Atlas, Gene EMD disponível em https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102119-EMD/antibody#antigen_information Protein Atlas version 12 (HPA000609; comparada à ausência de imunomarcção da emerina em todos os núcleos da biópsia do músculo deltoide do paciente – **2B** (400X). Fonte: Autor (2018).

DISCUSSÃO

No presente caso em estudo, a fraqueza muscular difusa associada a contraturas articulares pronunciaram o

surgimento da DMED, evidenciada pelas alterações presentes nos músculos, tais como, o paravertebral, o glúteo, o semitendíneo, o adutor longo e os gastrocnêmicos (7). A presença da flexão

plantar manifestada pelo paciente durante sua marcha justifica-se pelo encurtamento do tendão de Aquiles, sendo esta uma característica comum na DMED (8). A ocorrência de fraqueza muscular em uma distribuição escápulo-úmero-peroneal leva, ocasionalmente, ao comprometimento do músculo escapular, bem como da cintura pélvica, resultando nos achados de escápulas aladas e inclinação pélvica, ambos observados neste paciente (9). Além disso, a existência de contraturas dos músculos extensores da coluna vertebral causou limitação na mobilidade do pescoço e da coluna, ainda neste caso em destaque (8).

Os valores elevados da CK constituem um achado frequente nos casos já relatados de DMED (10,11,12), os quais podem estar aumentados de 2-20 vezes (9), como no presente relato, em que seu valor encontra-se elevado em quatro vezes. A eletroneuromiografia pode sugerir padrão miopático, embora não exista um achado patognomônico para DMED (1). A histopatologia muscular mostra alterações miopáticas ou distróficas inespecíficas, incluindo variação no tamanho da fibra, aumento do tecido conjuntivo endomisário e das fibras necróticas (1), características evidenciadas pela biópsia estudada e também demonstrada por outros estudos (10,11,12). Todas as biópsias musculares distróficas, independentemente do fenótipo clínico, devem ser estudadas através da imunohistoquímica para diferentes biomarcadores (13). Deste modo, realizou-se a imunohistoquímica de algumas das principais proteínas envolvidas em outras DM: adalina, merosina, distrofina rod, disferlina, calpaína, caveolina que encontraram-se preservadas nas fibras musculares como visto em outro caso (12).

A DMED não possui achados cardíacos clinicamente relevantes, até que o indivíduo afetado alcance sua segunda ou terceira década de vida, manifestando o surgimento de anomalias no ECG, em progressão, conforme a idade (14). Fibrilação atrial, flutter atrial, arritmias ventriculares, arritmias supraventriculares ou vários graus de bloqueio atrioventriculares são algumas das anormalidades cardíacas da DMED (14); além de manifestações relacionadas à Insuficiência Cardíaca (14). Nosso paciente apresenta uma arritmia sinusal fásica, não equivalendo a anormalidade cardíaca mais

clássica dos relatos atribuídos a DMED (10,12,15), além disso, é assintomático do ponto de vista clínico, contudo, o achado pode sugerir a origem de um quadro cardíaco progressivo (15). O fato dos achados cardíacos terem maior prevalência fora da faixa etária em que o paciente se encontra, demonstra que essa alteração atual possa evoluir, em um curto espaço de tempo, para as anormalidades típicas da DMED. Após minuciosa avaliação cardiológica, não se observou benefício em implantar o marcapasso momentaneamente neste paciente, uma vez que não se trata de um grave distúrbio de condução. Cabe ressaltar ainda, que os casos já descritos que optaram por implante de marcapasso não eliminaram o risco de morte cardíaca súbita (15). Assim, há consenso para que pacientes assintomáticos, como o nosso, devam ser avaliados periodicamente (entre 6 – 12 meses) com ECG, Holter e/ou Ecocardiograma (14).

Do ponto de vista clínico, o paciente procurou o serviço para fins diagnósticos, após um longo curso de doença atípica, o que tornou a elucidação do caso laboriosa. Ao longo dos anos, a hipótese diagnóstica variou, conforme já descrito. Após forte suspeita clínica para DMED, foi solicitado imunohistoquímica com o anticorpo monoclonal NCL-emerina direcionado para o N-terminal da emerina, técnica amplamente reconhecida em outros relatos (10,12,15,16) que revelou ausência da mesma, sendo então concluso o diagnóstico de DMED1. Ressalta-se que em indivíduos com DMED1, a emerina está ausente em 95% dos casos (17). O fato do paciente pertencer ao sexo masculino, permite inferir e confirma que o padrão de herança genética trata-se da recessiva ligada ao X (DMED1); na qual a mãe necessariamente é a portadora. Sustenta essa premissa a partir do antecedente familiar de doença neuromuscular semelhante em seu avô materno, situação comumente atestada também em outras investigações científicas contidas na literatura (10,12). Ainda faltam estudos que elucidem uma mutação específica e, conseqüentemente, formas diferentes de DMED, as quais possam indicar um prognóstico pior para os pacientes (18). Dessa maneira, não é possível inferir se a forma do nosso portador indica gravidade ou progressão clínica.

A DM fâscio-escápulo-umeral foi um diagnóstico diferencial relevante abordada também em outro caso (11), no entanto a ausência de contraturas articulares e o acometimento cardíaco nesta doença (1), associados à história clínica apresentada com os exames complementares altamente sugestivos para DMED tornaram-na pouco provável, levando definitivamente ao diagnóstico de DMED1.

CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

- (1) BONNE, G.; LETURCQ, F.; BEN YAOU, R. **Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy**. Seattle, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301609>>. Acesso em: 15 out. 2017.
- (2) NORWOOD, F. L. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. **Brain**, Oxford, v. 132, n. 11, p. 3175–3186, 2009.
- (3) ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM). **Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)**. New York, 2000. Disponível em: <<https://www.omim.org/>>. Acesso em: 20 out. 2017.
- (4) CHANG, W.; WORMAN, H.J.; GUNDERSEN, G.G. Accessorizing and anchoring the LINC complex for multifunctionality. **Journal of Cell Biology**, New York, v. 208, n.1, p. 11–22, 2015.
- (5) FAIRLEY, E.A.; KENDRICK-JONES, J.; ELLIS, J.A. The Emery-Dreifuss muscular dystrophy phenotype arises from aberrant targeting and binding of emerin at the inner nuclear membrane. **Journal of Cell Science**, Cambridge, v.112, n.15, p. 25–82, 1999.
- (6) DILSAVER, M.R. et al. Emerin induces nuclear breakage in *Xenopus* extract and early embryos. **Molecular biology of the cell**, Bethesda, v. 29, n. 26, p. 3155–3167, 2018.
- (7) GOMES-ANDRES, D. et al. Pediatric laminopathies: whole-Body magnetic resonance imaging fingerprint and comparison with SEPNI-myopathy. **Muscle & Nerve**, New York, v. 54, n.2, p.192-202, 2016.
- (8) Dubowitz V. **Muscle Disorders in Childhood**. 2° ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co Ltd, 1995.
- (9) BONNE, G. et al. 82nd ENMC international workshop, 5th international Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) workshop, 1st Workshop of the MYO-CLUSTER project EUROMEN (European muscle envelope nucleopathies), 15–16 September 2000, Naarden, The Netherlands. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 12, n. 2, p. 187–194, 2002.
- (10) SARAIVA, F. et al. Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss: a propósito de um caso clínico. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v.31, p. 241-245, 2012. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255112000078#bibl0005>>. Access on 11 Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.01.006>
- (11) EKABE C.J. et al. Occurrence of Emery-Dreifuss muscular dystrophy in a rural setting of Cameroon: A case

- report and review of the literature. **BMC Research Notes**, Buea, v.10, p.36, 2017. Available from: <<https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s131040162363-1/>>. Access on 11 Oct. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2363-1>
- (12) CARSTEN, AL. M. et al. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss: relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 64, n. 2a, p. 314-317, June 2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2006000200027&lng=en&nrm=iso>. Access on 11 Oct. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2006000200027>
- (13) NELSON, I. et al. Laminin alpha2 deficiency-related muscular dystrophy mimicking emery-dreifuss and collagen VI related diseases. **Journal of neuromuscular diseases**, Amsterdam, v. 2, n. 1, p. 229-240, 2015.
- (14) SOMMERVILLE, R.B. et al. Diagnosis and management of adult hereditary cardio-neuromuscular disorders: a model for the multidisciplinary care of complex genetic disorders. **Trends in cardiovascular medicine**, New York, v. 27, n. 1, p. 51–58, 2017.
- (15) PILLERS, D.A.; VON BERGEN, N.H. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a test case for precision medicine. **The application of clinical genetics**, Auckland, v. 9, p. 27–32, 2016.
- (16) YUAN, J.H. et al. Partial Deficiency of Emerin Caused by a Splice Site Mutation in EMD. **Internal Medicine**, Tokyo, v. 53, n. 14, p.1563–1568, 2014.
- (17) YATES, J.R.; WEHNERT, M. The Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Mutation Database. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 9, n. 3, p. 199, 1999.
- (18) LE THANH, P. et al. Immunohistochemistry on a panel of Emery-Dreifuss muscular dystrophy samples reveals nuclear envelope proteins as inconsistent markers for pathology. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v.27, n. 4, p. 338–351, 2017.

Enviado: 15/08/2019

Revisado: 02/10/2019

Aceito: 15/11/2019