

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Relato de caso

Ana Lucila Moreira Carsten¹, Paulo José Lorenzoni¹,
Rosana Herminia Scola², Lineu César Werneck³

RESUMO - A distrofia muscular de Emery-Dreifuss é uma forma de distrofia muscular freqüentemente associada a contraturas articulares e defeitos de condução cardíaca, que pode ser causada pela deficiência da proteína emerina na membrana nuclear interna das fibras musculares. Descrevemos o caso de um homem de 19 anos com diminuição de força muscular, hipotrofia nas cinturas escapular e pélvica, disfagia, contraturas articulares em cotovelos e tornozelos, apresentando história familiar compatível com herança ligada ao cromossomo X. A investigação mostrou creatinaquinase sérica elevada, eletrocardiograma com bloqueio atrioventricular de primeiro grau e bloqueio de ramo direito, eletro-neuromiografia normal, biópsia muscular com alterações miopáticas e a análise por imuno-histoquímica mostrou deficiência de emerina. São discutidas as manifestações clínicas e genéticas, alterações laboratoriais e eletroneuromiográficas, bem como, a importância do estudo do padrão de herança no aconselhamento genético destas famílias.

PALAVRAS-CHAVE: distrofia muscular, tipo Emery-Dreifuss, emerina, defeitos de condução cardíacos, contraturas.

Emery-Dreifuss muscular dystrophy: case report

ABSTRACT - The Emery-Dreifuss muscular dystrophy is a form of muscular dystrophy that frequently presents early contractures and cardiac conduction defects, caused by emerin deficiency in the inner nuclear membrane of the muscular fibers. A 19-years-old man it presented muscle weakness and hypotrophy in the proximal upper and lower limbs, dysphagia and early contractures in elbows and ankles, with familiar history compatible with X-linked inheritance form. The investigation showed increased serum creatinekinase levels; electrocardiogram had a first degree atrioventricular block and right bundle branch block; normal electromyography and nerve conduction study; muscle biopsy disclosed myopathic characteristics and nuclear protein immunohistochemical analysis showed deficiency of emerin. The clinical and genetics manifestations, laboratorial and electromyography changes, as well as, the study of the pattern of inheritance for genetic counseling are discussed.

KEY WORDS: muscular dystrophy, Emery-Dreifuss type, emerin, cardiac conduction defects, contractures.

A distrofia muscular de Emery - Dreifuss (DMED) é caracterizada por sinais de miopatia crônica, com herança ligada ao cromossomo X, autossômica dominante e recessiva^{1,2}. Em 1962, Emery e Dreifuss relataram as principais manifestações clínicas desta doença em uma forma com herança ligada ao X, destacando atrofia e fraqueza muscular úmero-peroneal associada à contratura articular e defeitos da condução cardíaca^{1,3,4}. O termo "distrofia muscular de Emery-Dreifuss" foi introduzido por Rowland, para diferenciar esta distrofia muscular das demais, devido ao envolvimento articular e cardíaco típico destes pacientes¹⁻³.

O diagnóstico é confirmado pela biópsia muscular e estudo genético, porém o quadro clínico associado a contraturas articulares e as alterações do estudo eletrocardiográfico, fazem a suspeita diagnóstica. Desde a primeira descrição da doença, poucos casos foram descritos na literatura nacional. Relatamos novo caso de DMED.

CASO

Homem de 19 anos com sintomas de diminuição de força muscular e dificuldade pro gressiva para marcha desde os 5 anos de idade. Aos 15 anos apresentava piora da força

Serviço de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba PR, Brasil: ¹Médico Neurologista, ²Professora Adjunta, ³Professor Titular.

Recebido 6 Julho 2005, recebido na forma final 25 Outubro 2005. Aceito 21 Novembro 2005.

Dr. Lineu César Werneck - Serviço de Doenças Neuromusculares / Hospital de Clínicas da UFPR - Rua General Camargo 181 / 3º andar - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. E-mail: werneck@hc.ufpr.br

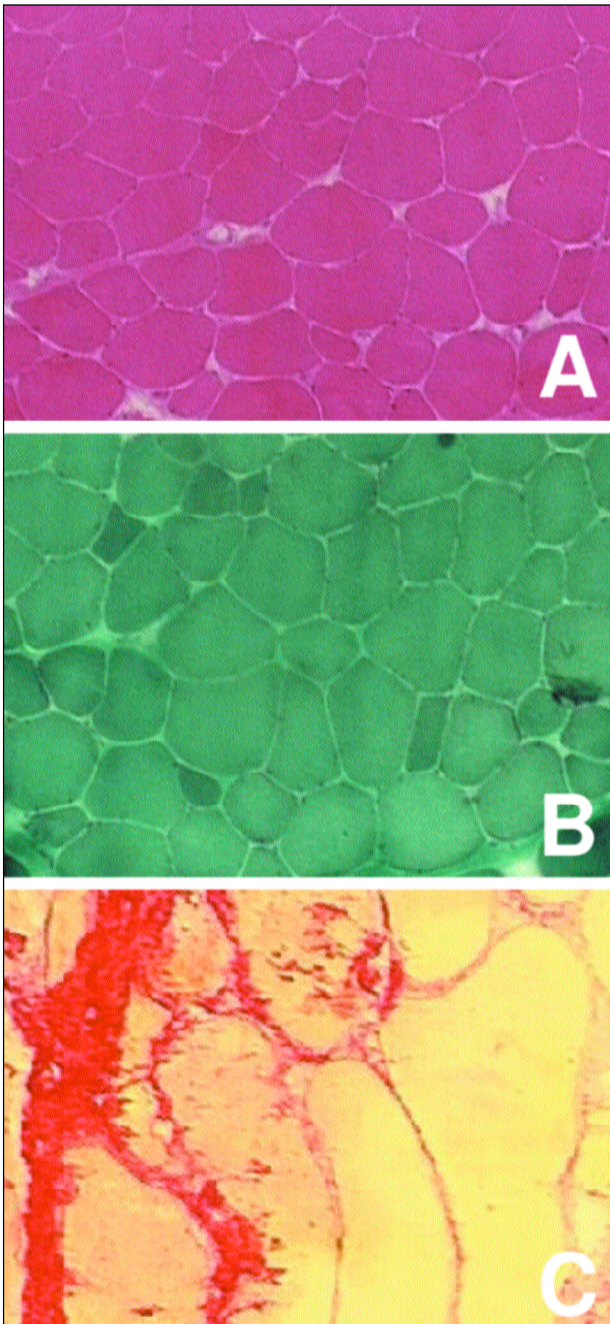


Fig 1. Biópsia de músculo bíceps braquial demonstrando discreto aumento do tecido endomesial com discreta infiltração por tecido adiposo, fibras musculares com variação no diâmetro, fibras hipertróficas e atróficas arredondadas e poliédricas nas colorações pelo HE (100X) (A), tricromo de Gomori modificado (100X) (B) e sirius red (400X) (C).

muscular nas cinturas escapular e pélvica, disfagia, contração articular em cotovelos e tornozelos, sendo submetido a tenorrafia do tendão de Aquiles. Existiam familiares com história de doença neuromuscular semelhante (dois tios maternos e dois tios-avós maternos). Ao exame físico geral apresentava ingurgitamento da veia jugular externa e a

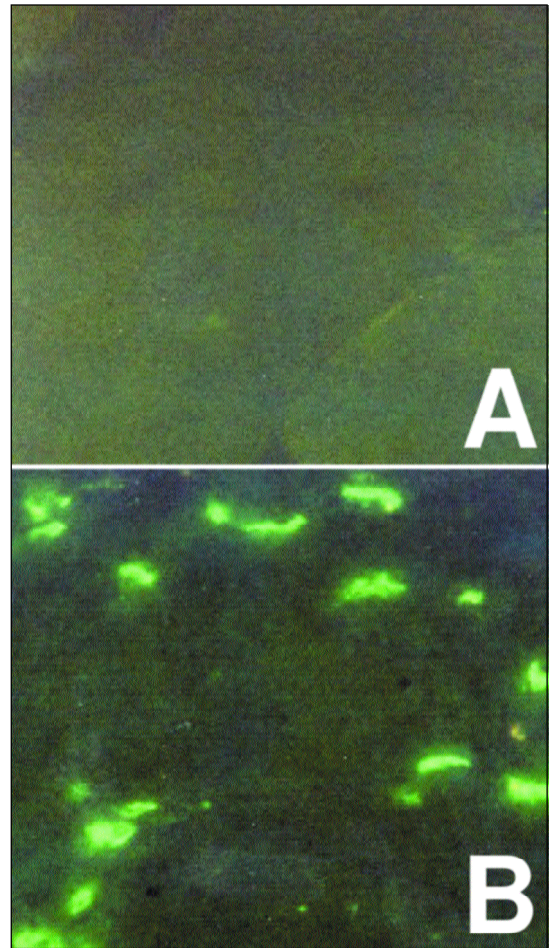


Fig 2. Ausência de imunomarcagem da emerina em todos os núcleos da biópsia de músculo bíceps braquial do paciente (A) comparada com um controle normal (B) (400X).

ausculta cardíaca com ritmo de galope. O exame neurológico mostrava hipotrofia e hipotonia difusa com contraturas articulares em coluna cervical, ombros, cotovelos e joelhos, força muscular diminuída em cintura escapular e pélvica grau 4 (Medical Research Council) e normal nos demais músculos. Marcha miopática. Reflexos profundos ausentes difusamente. Sensibilidades tátil, vibratória e dolorosa preservadas.

A investigação mostrou hemograma, plaquetas, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, creatinina, uréia, fosfatase alcalina, gama-GT, alanino e aspartato aminotransferases, bilirubina total e frações, albumina, coagulograma, velocidade de hemossedimentação, parcial de urina e função tireoideana normais. A creatinoquinase (CK) encontrava-se cerca de 3,3 vezes acima do valor de referência (460 U/L; normal <140 U/L). O eletrocardiograma apresentava bloqueio atrioventricular de primeiro grau e da condução do ramo direito. As radiografias simples de cotovelo e ombros foram normais. A eletromiografia de agulha nos músculos abductor curto do polegar, bíceps braquial, deltóide, tibial

anterior e vasto lateral direitos, bem como, o estudo da condução nervosa motora e sensitiva foram normais.

A biópsia muscular com histoquímica, nas colorações pela hematoxilina e eosina (HE), tricromo de Gomori modificado, oil red O, PAS, cresil violeta e sirius red, bem como, as reações histoquímicas (ATPases, NADH, esterase, miofosforilase, fosfatase acida, fosfatase alcalina, desidrogenase succinica, citocromo C oxidase e adenilato deaminase) revelaram aumento discreto do tecido endomesial com discreta infiltração por tecido adiposo, fibras musculares com variação no diâmetro, grande número de fibras hipertróficas e atroficas arredondadas e poliédricas, núcleos múltiplos com raras fibras tendo o mesmo central, compatíveis com miopatia crônica (Fig 1). A análise imuno-histoquímica mostrou a ausência de imunomarcagem da emerina em todos os núcleos da biópsia muscular do paciente (Fig 2), enquanto que a imunomarcagem da distrofina, disferlina e sarcoglicanas estavam preservadas nas fibras musculares. As alterações morfológicas associadas à ausência da proteína emerina na membrana nuclear interna das fibras musculares confirmaram o diagnóstico de distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

DISCUSSÃO

A DMED ocorre com maior frequência na infância ou adolescência, tendo curso benigno, sendo caracterizada principalmente por: 1) atrofia e fraqueza muscular de distribuição úmero - peroneal; 2) contraturas precoces, especialmente em pescoço, cotovelos e joelhos; e 3) defeitos de condução cardíacos¹⁻³. Dessa forma, o diagnóstico de DMED pode ser sugerido pelo quadro clínico de distrofia muscular associada a contraturas articulares e alterações ao estudo eletrocardiográfico, sendo confirmado pela biópsia muscular e estudo genético. A atrofia e fraqueza muscular inicialmente têm distribuição úmero-peroneal, mas na evolução da doença se estendem para a musculatura das cinturas escapular e pélvica, como ocorreu em nosso paciente, embora a maior limitação do movimento seja devido às contraturas^{1,3}. As contraturas acometem principalmente as articulações como cotovelos, joelhos e tornozelos, bem como, ao longo de toda a coluna vertebral, tornando quase impossíveis os movimentos de flexão, e por esta razão o diagnóstico é frequentemente confundido com a síndrome da espinha rígida. As contraturas podem ser notadas antes do desenvolvimento de fraqueza muscular¹.

Os valores da CK são uma consistente alteração em pacientes com DMED, sendo encontrados em quase todos os relatados. Em nosso paciente a CK encontrava-se elevada em torno de três vezes do valor de referência, porém alguns autores têm demonstrado que esta elevação ocorre de forma moderada, sendo normal em poucos casos¹.

O estudo de condução nervosa encontra-se normal nestes pacientes. A eletromiografia de agulha pode apresentar ao repouso aumento da atividade de inserção, presença de fibrilações, ondas positivas e ao esforço padrão miopático. Contudo em alguns casos pode ocorrer o padrão misto (miopático associado a desinervação), ou ainda encontrar-se dentro da normalidade, como ocorreu em nosso caso^{1,5}. Os defeitos de condução cardíacos mais encontrados na DMED são a bradicardia sinusal, o aumento do intervalo PR e bloqueios atrioventriculares, como em nosso paciente, mas também podem ocorrer outras arritmias ventriculares e supraventriculares, ou ainda, paralisia atrial^{5,6}. Durante a evolução da doença, o paciente pode desenvolver cardiomiopatia e insuficiência cardíaca^{1,6}.

Em relação à genética, a DMED pode ser herdada de forma ligada ao cromossomo X (DMED-X), autossômica dominante (DMED2) ou autossômica recessiva (DMED3)^{4,7-11}. Na DMED-X a alteração genética está localizada no locus Xq28 (gene STA) responsável pela produção da proteína emerina. A emerina é uma proteína encontrada na membrana nuclear interna de fibras musculares (esqueléticas, cardíacas e lisas), e também de modo difuso no citoplasma de diversas células como fibroblastos cutâneos, leucócitos e células da mucosa oral^{11,12}. Sua função ainda é desconhecida, porém sabe-se que a emerina interage com proteínas associadas à cromatina cuja função é estabelecer as pontes cruzadas das moléculas do DNA, sugerindo algum papel da emerina na regulação da expressão genética^{9,12-14}. Já foram relatados cerca de 70 tipos de mutações em pacientes com DMED-X, causando ausência ou produção de uma forma incompleta de emerina^{4,13}. Embora a alteração quantitativa ou qualitativa da emerina na membrana nuclear esteja presente em todas as células do organismo, somente as células musculares esqueléticas e cardíacas são afetadas nos indivíduos com DMED¹²⁻¹⁵. As formas autossômicas da DMED são causadas por mutações no gene LMNA, localizado no cromossomo 1q21.2-1q21.3, responsáveis pela produção das laminas A e C, que são proteínas da lâmina de filamentos intermediários que se ligam à cromatina e a outras proteínas da membrana nuclear interna^{3,7,8,10,11,13}. Nosso paciente parece ter a forma da DMED ligada ao X, devido aos familiares afetados pela doença serem exclusivamente do sexo masculino e terem parentesco de linhagem materna, sendo reforçada pela ausência de emerina na biópsia muscular. Contudo, há relatos da ausência de mutação nos genes STA e LMNA em pacientes com

fenótipo de DMED, sugerindo o envolvimento de outros genes na patogênese da doença^{2,4,10,15}.

Com relação à biópsia muscular, nestes pacientes existem discretas alterações não específicas da doença a microscopia óptica, porém são compatíveis com miopatia, semelhante ao mostrado em nosso caso¹. As mudanças patológicas são semelhantes nos casos familiares, com aumento da variabilidade do tamanho das fibras, aumento na quantidade de núcleos centrais e atrofia de fibras tipo I e II, sem predominância de fibras, revelando alterações distróficas que variam de discretas a graves^{1,13}. Assim como neste caso, nos pacientes com DMED-X as análises por imunocitoquímica mostram deficiência da proteína emerina na membrana nuclear interna, enquanto que as proteínas distrofina, disferlina e sarcoglicanas encontram-se preservadas na membrana das fibras musculares, confirmando o diagnóstico^{12,13}.

A DMED é uma doença raramente relatada, sendo sua real prevalência difícil de ser estimada, e provavelmente por esta razão poucos estudos foram publicados com relação ao seu tratamento. No entanto, a detecção precoce de defeitos da condução cardíaca é de extrema importância, em função do risco de morte súbita, e a colocação de um marcapasso pode mudar significativamente a sobrevida dos pacientes^{1,6}. Além disso, o risco de acidente vascular cerebral isquêmico em função de embolia de origem cardíaca deve ser considerado. Assim, os pacientes com paralisia atrial e fibrilação ou flutter atrial devem receber profilaxia para eventos tromboembólicos².

REFERÊNCIAS

1. Emery AEH. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a 40 year retrospective. *Neuromuscul Disord* 2000;10:228-232.
2. Bonne G, Yaou RB, Bérout C, et al. 108th ENMC International Workshop, 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project: EUROMEN, 7th International Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Workshop, 13-15 September 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13:508-515.
3. Colomer J, Iturriaga C, Bonne G, et al. Autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a new family with late diagnosis. *Neuromuscul Disord* 2002;12:19-25.
4. Emery AEH, Dreifuss FE. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:338-342.
5. Carvalho AAS, Levy JA, Gutierrez PS, Marie SKN, Sosa EA, Scanavaca M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:1123-1127.
6. Sanna T, Dello Russo A, Toniolo D, et al. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur Heart J* 2003;24:2227-2236.
7. Bonne G, Raffaele di Barletta M, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:285-288.
8. Raffaele di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000;66:1407-1412.
9. Bione S, Maestrini E, Riviella S, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994; 8: 323-327.
10. Helbling-Leclerc A, Bonne G, Schawrz K. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2002;10:157-161.
11. Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest* 2004;113:370-378.
12. Niebruj-Dobosz I, Fidzińska A, Hausmanowa-Petrusewicz I. Expression of emerin and lamins in muscle of patients with different forms of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Acta Myol* 2003;22:52-57.
13. Östlund C, Worman HJ. Nuclear envelope proteins and neuromuscular diseases. *Muscle Nerve* 2003;27:393-406.
14. Maraldi NM, Lattanzi G, Sabatelli P, Ognibene A, Squarzone S. Functional domains of the nucleus: implications for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002;12:815-823.
15. Sakaki M, Koike H, Takahashi N, et al. Interaction between emerin and nuclear lamins. *J Biochem* 2001;129:321-327.