

Moderately progressive Ullrich congenital muscular dystrophy

Distrofia muscular congênita de Ullrich moderadamente progressiva

Gerson Carakushansky¹, Marcia Gonçalves Ribeiro², Evelyn Kahn³

Resumo

Objetivos: Descrever características clínicas e genéticas da distrofia muscular congênita de Ullrich (DMCU), e relatar o caso de um paciente diagnosticado com DMCU após uma exaustiva investigação, que incluiu análise imuno-histoquímica e genômica do colágeno tipo VI.

Descrição: Este estudo baseou-se na avaliação clínica e imuno-histoquímica do tecido muscular e na análise genômica dos fibroblastos dérmicos de um menino de 7 anos e meio, e do DNA dos seus pais. São discutidos aspectos clínicos e o diagnóstico diferencial com outras doenças.

Comentários: O melhor conhecimento das distrofias musculares congênitas aumentará o número de diagnósticos corretos e abrirá novos horizontes para o tratamento dessas doenças. A avaliação genética dos pacientes com DMCU tem implicações relevantes para o prognóstico e o aconselhamento genético da família. É aconselhável divulgar essa doença na comunidade pediátrica, devido ao início precoce das manifestações clínicas e o fato de ser frequentemente mal diagnosticada ou não ser diagnosticada.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(1):93-6: Distrofia muscular congênita de Ullrich, distrofia congênita muscular, hiperfrouxidão articular, colágeno tipo VI.

Introdução

O termo distrofia muscular congênita (DMC) se refere a um grupo heterogêneo de doenças hereditárias nas quais a fraqueza muscular se manifesta já no nascimento ou na primeira infância¹. Nas 2 últimas décadas, com a descoberta de mutações causadoras dessas doenças em múltiplos genes, o conceito de DMC evoluiu de uma condição definida estritamente pelo quadro clínico para um

Abstract

Objectives: To describe genetic and clinical features of Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD), and to report the case of a patient diagnosed with UCMD after an exhaustive investigation, which included collagen VI immunohistochemical and genomic analyses.

Description: This study was based on clinical, immunohistochemical assessment of muscle tissue and genomic analysis of dermal fibroblasts of a 7 1/2-year old boy and of the DNA of his parents. Clinical aspects and differential diagnosis with other disorders are discussed.

Comments: A better knowledge of congenital muscular dystrophies will improve the number of correct diagnoses and open new horizons for the treatment of such diseases. Genetic evaluation of UCMD patients has relevant implications for prognosis and genetic counseling of the family. The dissemination of this disorder in the pediatric community is advisable, because of the early onset of clinical manifestations and the fact that it is frequently misdiagnosed or not diagnosed at all.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(1):93-6: Ullrich congenital muscular dystrophy, congenital muscular dystrophy, joint hyperlaxity, collagen VI.

grupo mais inclusivo de subtipos definidos pelos genes nos quais ocorre a mutação causadora. As manifestações clínicas podem se sobrepor entre os subtipos de DMC. No entanto, o termo geral DMC continua sendo útil para os pediatras por fornecer uma base útil para a abordagem diagnóstica do lactente ou da criança pequena com fraqueza muscular.

1. Doutor. Professor titular, Serviço de Genética, Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.
2. Doutora. Professora adjunta, Serviço de Genética, IPPMG, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.
3. Mestre. Professora assistente, Serviço de Genética, IPPMG, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Carakushansky G, Ribeiro MG, Kahn E. Moderately progressive Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(1):93-6.

Artigo submetido em 11.02.11, aceito em 17.05.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2112>

O estabelecimento do subtipo específico de DMC pode auxiliar na elucidação do prognóstico e do padrão de herança nas famílias envolvidas. Para realizar essa desafiadora tarefa, é necessário contar com elementos como histórias médica e familiar; exames físico, neurológico e visual; medição da concentração de creatina quinase sérica; exame de neuroimagem; biópsia muscular ou cutânea para exame histológico e imuno-histoquímica; e testes genômicos.

Os genes do colágeno tipo VI podem ser responsáveis não apenas pela distrofia muscular congênita de Ullrich (DMCU), mas também pela miopatia de Bethlem (MB), e por fenótipos intermediários entre essas duas entidades. Juntos eles formam um grupo de DMCs conhecido como miopatias relacionadas ao colágeno tipo VI².

A DMCU foi originalmente descrita em 1930 pelo pediatra alemão Otto Ullrich³ como uma distrofia muscular incapacitante e potencialmente letal. O autor baseou sua descrição em achados sobre dois meninos não aparentados com uma forma incomum de DMC. Os achados clínicos incluíram fraqueza muscular generalizada, contraturas das articulações proximais e hiperflexibilidade das articulações distais desde o nascimento ou início da primeira infância. Outras características da doença são palato arqueado em ogiva, calcanhares protuberantes e inteligência normal. No entanto, somente neste século tal fenótipo tem sido associado a uma deficiência do colágeno tipo VI nos músculos causada por diferentes tipos de mutações recessivas e dominantes nos três genes do colágeno (COL6A1, COL6A2 e COL6A3)^{4,5}.

A real incidência da DMCU no mundo é desconhecida, mas a condição está surgindo como a segunda forma mais comum de DMC⁶. No Japão, a DMCU totaliza 7,2% dos casos de DMC⁷. Não existem estimativas precisas da sua frequência no Brasil, provavelmente devido à falta de estudos moleculares que garantam um diagnóstico correto em pacientes que apresentam DMC associada a frouxidão articular⁸.

Relatamos aqui o caso de um menino diagnosticado com DMCU após uma exaustiva investigação, que incluiu análise imuno-histoquímica e genômica do colágeno tipo VI.

Descrição de caso

O paciente é um menino caucasiano, atualmente com 7 anos e meio de idade, filho único de um jovem casal saudável e não aparentado sem história familiar de doenças neuromusculares. Ele nasceu a termo, de parto vaginal, após uma gravidez sem complicações e com movimentos fetais aparentemente normais. O índice de Apgar foi de 8/10.

Hipotonia esteve presente ao nascimento. Houve atraso nos marcos do desenvolvimento motor. O paciente foi capaz de ficar sentado aos 12 meses, de engatinhar sem ajuda aos 16 meses e de caminhar sem ajuda aos 24 meses. Na escola, era incapaz de correr e de participar de atividades físicas regulares com outras crianças da mesma idade. O desenvolvimento cognitivo e da linguagem foi normal. A mãe queixava-se da constante *secura* e "aspereza" de algumas áreas da pele do menino.

O nível de creatina quinase sérica era normal. Uma eletromiografia revelou um padrão miopático crônico e inespecífico

nas descargas musculares. Foi realizada uma biópsia muscular na idade de 3 anos e 10 meses, que demonstrou um padrão distrófico com variação no tamanho das fibras musculares, proliferação moderada de tecido conjuntivo endomisial e perimisial, e variação no diâmetro das fibras musculares, e também fibras dispersas em processo de degeneração. Os resultados da avaliação cardíaca, incluindo-se ecocardiografia, eram normais.

A altura e o peso do paciente estavam no percentil 75, enquanto seu perímetro cefálico estava no percentil 50. O palato era arqueado. O exame cutâneo revelou erupção papular e com aparência semelhante a uma lixa nas superfícies extensoras dos braços e das coxas. Cicatrização hipertrófica anormal, com a formação de queloides, esteve presente no local da biópsia muscular.

O paciente apresentava fraqueza muscular difusa, pés planos e hiperfrouxidão distal nos dedos das mãos e dos pés. Foram observados calcâneos bilateralmente protrusos (Figura 1). Ele ainda era capaz de andar pequenas distâncias, mas não era capaz de levantar-se do chão de forma autônoma e tinha dificuldade em subir escadas.



Figura 1 - Pé do paciente demonstrando o característico calcâneo protuberante

Imunomarcagem do colágeno tipo VI: seções congeladas do músculo do paciente ainda estavam disponíveis, e foram imunomarcadas simultaneamente por um anticorpo monoclonal anticólageno tipo VI e um anticorpo policlonal antilaminina (L9393). No músculo controle normal, o colágeno tipo VI esteve colocalizado com a laminina na membrana basal em torno das fibras musculares. No músculo do paciente, não foi observada a presença de colágeno tipo VI na membrana basal, embora a membrana basal aparecesse intacta, como demonstrado pela marcação uniforme de laminina (Figura 2 – disponível exclusivamente *on-line*). No entanto, foi encontrada grande quantidade de colágeno tipo VI nas regiões intersticial e perivascular entre as fibras musculares.

Análise genômica: fibroblastos dérmicos da biópsia cutânea obtida do nosso paciente foram cultivados, e a análise mutacional por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa e sequenciamento do DNA foi completada

conforme descrito em um estudo anterior⁹, no Children's Hospital of Philadelphia, da Thomas Jefferson University. A análise detectou uma mutação heterozigótica no gene COL6A1, que codifica cadeia alfa 1, alterando a glicina para arginina no domínio da tripla hélice (Gli269Arg), o que foi confirmado no DNA genômico. O sangue dos pais também foi genotipado, e revelou que nenhum dos pais carrega a mutação correspondente.

Discussão

Até poucos anos atrás, a MB e a DMCU eram consideradas duas entidades separadas com modos de herança diferentes. A MB é um transtorno relativamente leve, herdada de forma dominante, caracterizada por fraqueza proximal e contraturas nas articulações distais^{2,10}. No entanto, avanços recentes nas pesquisas sobre o mecanismo molecular de ambas as doenças e sobre suas complexas correlações genótipo/fenótipo deixaram claro que a MB e a DMCU representam, na verdade, extremos opostos de um *continuum* clínico no qual indivíduos com fenótipos intermediários poderiam ser considerados como apresentando tanto "DMCU leve" quanto "MB grave".

É constante a ocorrência de anormalidades no desenvolvimento motor em pacientes com relato de DMCU, variando da incapacidade para correr nos pacientes menos graves à impossibilidade completa de adquirir marcha nos casos graves. Um estudo recente de 49 indivíduos com miopatia do colágeno tipo VI¹¹ fez referência a três fenótipos: precoce/grave, no qual a deambulação nunca foi atingida; moderado progressivo, no qual a deambulação foi atingida e perdida; e leve, no qual a deambulação perdurou até a idade adulta. Um fato importante é que as mutações missense dominantes de novo que afetaram a glicina foram observadas principalmente nos indivíduos do grupo com o fenótipo moderado progressivo, o que é consistente com o que foi encontrado em nosso paciente.

Em 13 pacientes com DMCU com idade igual ou superior a 15 anos, Nadeau et al.¹² observaram que o declínio das funções motora e respiratória foi mais rápido na primeira década de vida. A idade em que os pacientes se tornaram dependentes da cadeira de rodas variou de 3,5 a 19 anos (média: 11,1 anos).

No período neonatal, o diagnóstico diferencial da DMCU deve incluir outras condições que causam fraqueza muscular precoce, tais como as DMCs que não estão relacionadas ao colágeno tipo VI, miopatias congênitas e atrofia muscular espinhal. As DMCs não relacionadas ao colágeno tipo VI geralmente não apresentam a hiperfrouxidão distal característica da DMCU, e encontram-se muitas vezes associadas a níveis de creatina quinase sérica mais elevados do que aqueles observados na DMCU. Além disso, a análise imuno-histoquímica realizada no material da biópsia muscular, juntamente com o teste genético, podem auxiliar no diagnóstico de alguns subtipos de DMC. A atrofia muscular espinhal pode ser descartada com o teste genético do gene SMN1.

As várias alterações cutâneas descritas nas miopatias relacionadas ao colágeno tipo VI também estiveram presen-

tes em nosso paciente¹³. Tais alterações geralmente incluem como suas mais importantes manifestações a predisposição à queratose pilar nas superfícies extensoras dos membros superiores e inferiores, e uma cicatrização hipertrófica anormal, com a ocorrência, por exemplo, de queloides e cicatrizes com aparência de papel de cigarro. Em alguns casos, os queloides podem ser extremamente dramáticos, e é importante que essa questão não seja considerada apenas como uma pista diagnóstica, mas também seja levada em consideração no aconselhamento dos pacientes antes de uma intervenção cirúrgica.

Comprovou-se que a avaliação imuno-histoquímica com dupla marcação é um guia valioso para orientar a análise molecular e fundamentar o diagnóstico clínico de pacientes sob investigação quanto à possibilidade de apresentar miopatia relacionada ao colágeno tipo VI¹⁴.

Devido ao grande tamanho dos genes envolvidos em tais miopatias, o diagnóstico molecular é árduo e complexo. Dois mecanismos mutacionais principais subjazem a DMCU clássica: mutações dominantes negativas heterozigóticas e mutações recessivas de perda de função¹⁵. O teste genético é considerado o padrão-ouro para a obtenção de um diagnóstico definitivo, mas atualmente está disponível apenas em poucos centros médicos no mundo. O tipo de mutação encontrada pode desempenhar um papel importante na definição prognóstica dos indivíduos afetados, sobretudo depois que algumas correlações genótipo/fenótipo começaram a surgir, baseadas na observação de grupos selecionados de pacientes.

O aconselhamento genético da DMCU é desafiador, devido à heterogeneidade genética dessa condição, sendo desejável que se considere cada possibilidade de transmissão genética em cada situação particular. Conseqüentemente, o risco de recorrência para pais de uma única criança com DMCU sem história familiar da doença pode variar do risco elevado de 25%, típico das mutações recessivas, ao risco de mosaicismismo na linhagem germinativa causado por mutações dominantes de novo¹⁶. Visto que nosso paciente era heterozigoto para uma mutação dominante negativa de novo e o primogênito de um casal jovem e saudável sem história familiar de doença neuromuscular, o aconselhamento genético será muito útil para o planejamento reprodutivo dos seus genitores.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Carsten Bonnemann, do Serviço de Neurologia do Children's Hospital of Philadelphia e à University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pensilvânia, EUA, por providenciarem a avaliação imuno-histoquímica da biópsia congelada do músculo, a análise genômica dos fibroblastos cutâneos do paciente e a genotipagem dos pais.

Referências

1. Mendell JR, Boué DR, Martin PT. [The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights](#). *Pediatr Dev Pathol*. 2006;9:427-43.

2. Bertini E, Pepe G. [Collagen type VI and related disorders: Bethlem myopathy and Ullrich scleroatonic muscular dystrophy](#). *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:193-8.
3. Ullrich O. *Kongenitale, atonisch-sklerotische Muskeldystrophie, ein weiterer Typus der heredodegenerativen Erkrankungen des neuromuskularen Systems*. *Z Ges Neurol Psychiatr*. 1930;126:171-201.
4. Demir E, Sabatelli P, Allamand V, Ferreiro A, Moghadaszadeh B, Makrelouf M, et al. [Mutations in COL6A3 cause severe and mild phenotypes of Ullrich congenital muscular dystrophy](#). *Am J Hum Genet*. 2002;70:1446-58.
5. Baker NL, Morgelin M, Peat R, Goemans N, North KN, Bateman JF, et al. [Dominant collagen VI mutations are a common cause of Ullrich congenital muscular dystrophy](#). *Hum Mol Genet*. 2005;14:279-93.
6. Muntoni F, Voit T. [The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress](#). *Neuromuscul Disord*. 2004;14:635-49.
7. Okada M, Kawahara G, Noguchi S, Sugie K, Murayama K, Nonaka I, et al. [Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan](#). *Neurology*. 2007;69:1035-42.
8. Reed UC. [Congenital muscular dystrophy. Part I: a review of phenotypical and diagnostic aspects](#). *Arq Neuropsiquatr*. 2009;67:144-68.
9. Pan TC, Zhang RZ, Sudano DG, Marie SK, Bönemann CG, Chu ML. [New molecular mechanism for Ullrich congenital muscular dystrophy: a heterozygous in-frame deletion in the COL6A1 gene causes a severe phenotype](#). *Am J Hum Genet*. 2003;73:355-69.
10. Jobsis GJ, Boers JM, Barth PG, de Visser M. [Bethlem myopathy: a slowly progressive congenital muscular dystrophy with contractures](#). 1999;122:649-55.
11. Briñas L, Richard P, Quijano-Roy S, Gartioux C, Ledeuil C, Lacène E, et al. [Early Onset Collagen VI Myopathies: Genetic and Clinical Correlations](#). *Ann Neurol*. 2010;68:511-20.
12. Nadeau A, Kinali M, Main M, Jimenez-Mallebrera C, Aloysius A, Clement E, et al. [Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy](#). *Neurology*. 2009;73:25-31.
13. Nadeau A, Muntoni F. [Skin changes in Ullrich congenital muscular dystrophy](#). *Neuromuscul Disord*. 2008;18:982.
14. Jimenez-Mallebrera C, Maioli MA, Kim J, Brown SC, Feng L, Lampe AK, et al. [A comparative analysis of collagen VI production in muscle, skin and fibroblasts from 14 Ullrich congenital muscular dystrophy patients with dominant and recessive COL6A mutations](#). *Neuromuscul Disord*. 2006;16:571-82.
15. Foley AR, Hu Y, Zou Y, Yang M, Medne L, Leach M, et al. [Large genomic deletions: a novel cause of Ullrich congenital muscular dystrophy](#). *Ann Neurol*. 2011;69:206-11.
16. Lampe AK, Zou Y, Sudano D, O'Brien KK, Hicks D, Laval SH, et al. [Exon skipping mutations in collagen VI are common and are predictive for severity and inheritance](#). *Hum Mutat*. 2008;29:809-22.

Correspondência:
 Gerson Carakushansky
 Rua General Artigas, 104/401 – Leblon
 CEP 22441-140 – Rio de Janeiro, RJ
 Tel.: (21) 9139.4680
 Fax: (21) 2549.2811
 E-mail: clinicagenetica@gmail.com