



BETA-SARCOGLICANOPATIA- uma distrofia muscular das cinturas com diferentes prognósticos

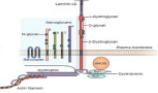


Andreia Dias*, Ricardo Taipa**, Melo Pires**, Emília Vieira***, Rosário Santos***, Manuela Santos****

* Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar do Porto; ** Unidade de Neuropatologia – Centro Hospitalar do Porto; *** Unidade de Genética Molecular – Centro de Genética Médica Porto – INSA; **** Consulta Doenças Neuromusculares – Serviço Neuropediatria – Centro Hospitalar do Porto

Introdução

As sarcoglicanopatias são um sub grupo das distrofias musculares das cinturas (LGMD) com transmissão autossómica recessiva, que resultam de mutações em uma das subunidades do complexo proteico dos sarcoglicanos ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$). Este grupo proteico é fundamental para o normal funcionamento da célula muscular, uma vez que pela ligação à distrofina e aos distroglicanos assegura a integridade da membrana durante a contração muscular e fornece suporte a moléculas sinalizadoras. As β sarcoglicanopatias (LGMD6) são consequência de mutação no gene 4q12 (6 exões) e a manifestação clínica clássica é fraqueza muscular progressiva das cinturas escapular e pélvica. Contudo, as manifestações fenotípicas e evolução clínica são muito amplas.



Casos Clínicos

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Identificação				
Idade 1ª Consulta	23M	3A	8 A	2,5A
Sexo	♂	♀	♀	♂
Raça/Etnia	Caucasiana	Caucasiana	Caucasiana	Cigana
Antecedentes Pessoais e Familiares				
Antec. Pessoais	6-12 M: MPP, CK ↑	5M: Vômitos, CK ↑	-	2A: Hepatite EBV, CK ↑
Antec. Familiares	Mãe: hipertrofia gêmeos, ↓ QI	-	-	-
Consanguinidade	Não	Não	Primos 3º grau	“Negada”
DPM: Marcha	17M	15M	?	17M
História Clínica				
Início	17 M	15M	8 A	-
Dificuldade subir escadas	-	x	x	-
Não se levanta sem apoio	x	x	-	-
Não corre	-	x	x	-
Marcha com quedas	x	-	-	-
Outros		Mialgias pós exercício	Marcha tipo “pato”	

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Exame Físico				
Idade	23M	3A	8 A	2,5A
Tetraparesia proximal com Gower’s positivo e Escápula alada	x	x	x	-
Hipertrofia gêmeos	x	x	x	x
Hipertrofia da língua	-	-	x	-
Exames Auxiliares de Diagnóstico				
Idade	23M	3A	8 A	2,5A
CK (U/L) / Idade	24.432	11.569	13.310	22.558
Histologia				
	Distrofia Muscular			
Imuno-Histoquímico				
Sarcoglicanos				
α	ausente	?	ausente	ausente
β	ausente	irregular	ausente	ausente
γ	ausente	irregular	ausente	ausente
δ	ausente	?	↓↓↓	ausente
Distrofina	Irregular	Normal	Normal	Normal

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Exame Físico				
Estudo Molecular	26 M	3A	10A	2,5 A
Mutação γ sarcoglic.	-	-	-	Negativo
Mutação β sarcoglic.	c.299T>A (exão3)	299T>A (exão3) 551A>G (exão4)	c.272G>C (exão3)	deleção do gene (exão 1 a 6)
↓ ↓ ↓ ↓				
Proteína	p.Met100Lys	p.Met100Lys p.Tyr184Cys	p.Arg91Pro	?
Evolução				
Idade Actual	5A	11A	22A	3A
Marcha	Autónoma	Autónoma	Perda aos 9A	Autónoma
Retrações tibiotársica	-	11 A	11 A	-
Escoliose	-	-	16A	-
Insuf. Cardíaca	-	-	-	-
Insuf. Respiratória	-	-	-	-

Conclusão

- Apesar do gene envolvido ser sempre o mesmo (4q12), há uma grande variabilidade fenotípica, bem ilustrada pelos casos das duas doentes de maior idade. O tipo de mutação e a função que cada uma das proteínas defeituosas iria desempenhar, poderão ser uma das justificações. No segundo caso a heterozigotia para uma mutação com mau prognóstico terá condicionado manifestações clínicas mais ligeiras. Contudo, o mesmo defeito genético pode ocasionar diferentes fenótipos nos vários elementos da família, o que dificulta o aconselhamento genético. No doente mais novo a ausência de todo o gene fará prever um curso clínico mais grave.
- Na prática clínica devemos estar atentos às manifestações clínicas típicas: dificuldade em subir escadas e em levantar-se do chão (Gower’s +), marcha em pontas, teraparesia proximal e a hipertrofia dos gêmeos.
- A CK está sempre elevada, pelo que, pode ser usada para corroborar uma suspeita clínica.
- O padrão de redução/ausência do sarcoglicanos, não é específico para nenhuma sarcoglicanopatia, uma vez que a mutação em um gene causa redução ou ausência de outras sub unidades e eventualmente da distrofina e distroglicano. O β e δ formam um tight core complex, sendo cruciais para a estabilidade do complexo.
- O estudo molecular é crucial para estabelecer o diagnóstico definitivo, o prognóstico e fazer aconselhamento genético

Bibliografia

Sardoni D., Bello R. Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects. Expert Reviews in Molecular Medicine (2009) 11:e28. Bronnemann C., Passos-Bueno M. et al. Genomic Screening for β -sarcoglycan gene mutations: missense mutations may cause severe muscular-girdle muscular dystrophy type 2E (LGMD 2E). Human Molecular Genetics (1996) 5 (12):1953-1961. Straub V., Bushy K et al. The childhood Limb-Girdle Muscular Dystrophies. Semin. Pediatr. Neurol. 2006 Jun;13(2):104-14. Känge L., Dekoninck G. et al. Sarcoglycanopathies: Can muscle immunanalysis predict the genotype? Neuromuscular Disorders (2008) 18:934-941. Trabelsi M., Kavran N. et al. Revised spectrum of mutations in sarcoglycanopathies European Journal of Human Genetics (2008) 16:793-803. Kirschner J., Lochmüller H. Sarcoglycanopathies. Handb Clin Neurol. 2011;101:41-6.