

## **Distrofia muscular de Becker Relato de caso e revisão de literatura**

Maria Bernadete Renoldi Oliveira Gavi \*  
Manoel Neves Pimentel \*\*  
Marcelo Nogueira Silva \*\*\*  
Eliete Rabbi Bortolini \*\*\*\*  
Alípio Cesar Nascimento \*\*\*\*\*

### **RESUMO**

Distrofias musculares são doenças pouco frequentes e desconhecidas por alguns médicos. Apresentamos um paciente com diagnóstico de Distrofia Muscular do tipo Becker, em fase avançada da doença, com achados físicos exuberantes, história familiar e patológica pregressa compatíveis e biópsia muscular característica. Embora a análise de DNA não tenha mostrado deleções no gene responsável, o diagnóstico foi confirmado clinicamente. Foram relacionados alguns diagnósticos diferenciais. Comentamos os aspectos terapêuticos. Estas doenças devem ser consideradas em todos os pacientes com queixa de fraqueza muscular, principalmente crianças, tendo em vista a necessidade de aconselhamento fisiátrico e genético precoces.

### **UNITERMOS**

Distrofia Muscular do tipo Becker. Miopatias. Fraqueza muscular. Fisioterapia.

### **SUMMARY**

Muscular Dystrophies are uncommon diseases and unknown by some physicians. We present a patient with the diagnosis of Becker Muscular Dystrophy in advanced stage with conspicuous physical findings, compatible family and past history and characteristic muscular biopsy. Although the DNA analysis didn't show deletions in the implied gene, the diagnosis was clinically confirmed. We related some differential diagnosis and discussed the therapeutic aspects. These diseases must be considered in all patients with muscular weakness, specially children, regarding the need of a precocious physiatriac and genetic counseling.

### **KEYWORDS**

Becker Muscular Dystrophy. Myopathies. Muscular weakness. Physiotherapy.

---

*Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).*

\* *Reumatologista da Divisão de Clínica Médica do HUCAM-UFES.*

\*\* *Médico Fisiatra e Ortopedista do Hospital Evangélico do E.S. e do INSS.*

\*\*\* *Acadêmico do sexto ano de Medicina da UFES.*

\*\*\*\* *Geneticista do Serviço de Aconselhamento Genético do Departamento de Biologia - UFES*

\*\*\*\*\* *Professor Adjunto de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica -UFES.*

*Endereço para correspondência:*

*Dr<sup>a</sup> Maria Bernadete R. O. Gavi*

*Centro de Estudos/HUCAM*

*Avenida Marechal Campos n<sup>o</sup>. 1468, Maruípe*

*CEP 29040-090 - Vitória, E.S.*

## Introdução

Distrofias musculares são doenças geneticamente determinadas, de baixa frequência na prática médica, que cursam com fraqueza muscular progressiva, degeneração e atrofia da musculatura esquelética. Sua patogenia é cada vez mais conhecida e sua classificação obedece a critérios como tipo de herança, curso e gravidade da fraqueza muscular, grupo muscular inicialmente envolvido e idade de início das manifestações clínicas<sup>1</sup>.

As mais frequentes representantes deste grupo de doenças são a Distrofia Muscular do tipo Duchenne (DMD) e a Distrofia Muscular do tipo Becker (DMB), que são doenças alélicas, determinadas por mutação gênica no locus 21 do braço curto do cromossoma X<sup>2,3</sup>. Apresentam níveis elevados de creatinoquinase (CK), padrão miopático à eletromiografia (EMG), sendo muito útil para o diagnóstico de ambas a biópsia muscular e a investigação laboratorial de familiares.

Apresentamos um caso de paciente com DMB em fase avançada, sem um diagnóstico prévio, internado com quadro de tuberculose pulmonar e com queixas de artralgias generalizadas.

## Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 38 anos de idade, relatava há 15 dias astenia, sensação de rigidez em musculatura de dorso e membros, com caráter progressivo e com dificuldade para movimentação, além de dor em mãos e pés acompanhada de edema local, sem melhora com analgésicos.

Procurou o Pronto Socorro do HUCAM-UFES onde foi realizada radiografia de tórax que evidenciou lesão pulmonar. Ao interrogatório complementar, informou que há 30 dias apresentava febre com calafrios vespertinos, emagrecimento, tosse produtiva com expectoração amarelada e 01 episódio com estrias de sangue. Foi internado na

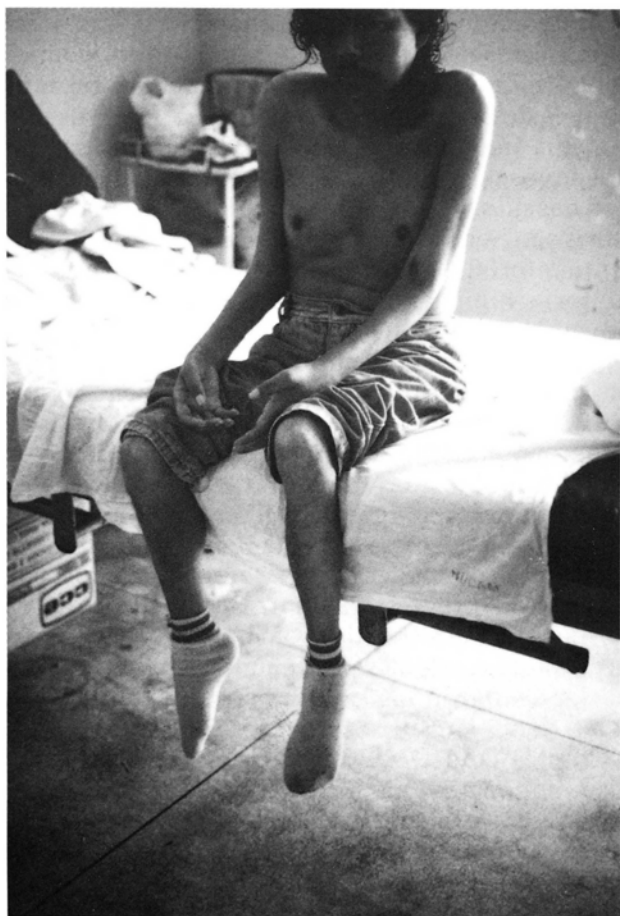


Figura 1

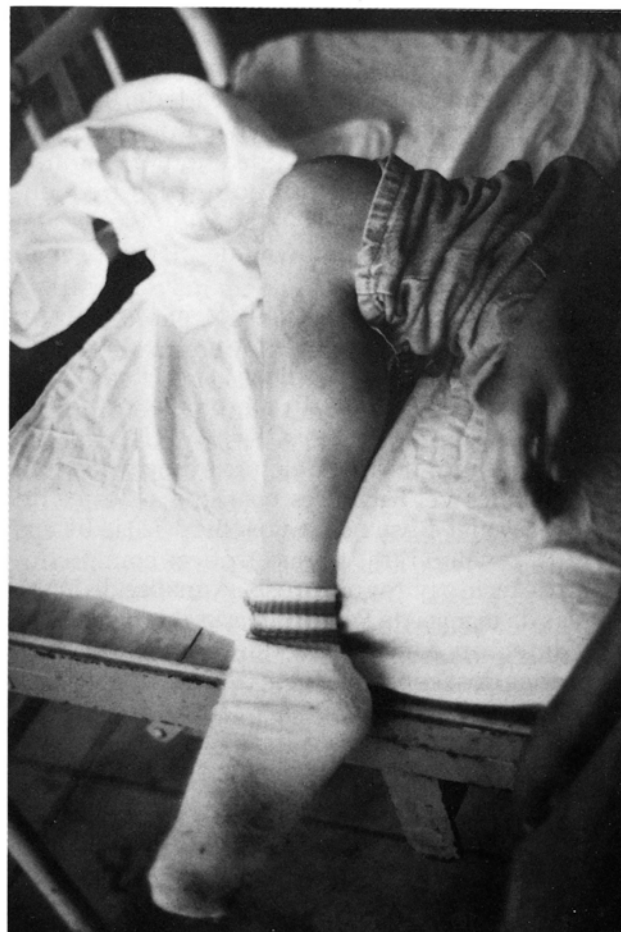


Figura 2

enfermaria de Pneumologia com suspeita de tuberculose pulmonar. Após confirmação através de baciloscopia de escarro positiva, foi iniciado esquema tríptico.

Ao exame físico, apresentava fácies de lua cheia, escoliose, membros inferiores em flexão, atróficos, com hipertrofia de panturrilhas, pés edemaciados em flexão plantar fixa (pés eqüinos), edema discreto de membros superiores, principalmente em mãos, com dedos em fuso, dor à palpação e mobilização passiva de articulações de ombros, cotovelos, punhos, interfalangeanas e tornozelos, com rigidez articular. (Fig. 1 e 2). A força muscular estava diminuída (grau 3) com a sensibilidade preservada e reflexos de difícil pesquisa. Encontrava-se taquicárdico (FC= 160 bpm), PA= 130 x 100 mmHg, com ritmo cardíaco regular, extrassístoles ocasionais, e pulmões limpos à ausculta. Abdome normal.

Na História Patológica Progressiva relatava que, durante a infância, iniciou perda de força muscular, hipotrofia e artralguas progressivas, a partir dos membros inferiores, acompanhada de quedas freqüentes, com incapacidade para deambulação aos 20 anos de idade.

Na História Familiar, informava ter um filho de 4 anos e uma filha de 2 anos de idade, 05 irmãs hígdas e 03 irmãos, um normal, e dois que apresentavam dificuldades para deambular, subindo escadas com apoio e referindo quedas freqüentes. Um deles faleceu aos 21 anos de idade com cardiomiopatia. Mãe também faleceu por problemas cardíacos.

Na investigação diagnóstica, o laboratório mostrou discreta leucocitose e anemia normocrômica com macrocitose (+), VHS= 34 mm, ácido úrico em 4,2 mg/dl, albumina= 3,0 g/dl, prot. totais= 5,0 g/dl, CK= 39 UI. Exame ecocardiográfico normal e eletrocardiográfico com extrassístoles ventriculares ocasionais. Testes do Látex e Waaler-Rose negativos. Biópsia de bíceps braquial revelou raras fibras atroficas com predomínio de tecido fibrogorduroso. A análise do DNA através da técnica da PCR (*polimerase chain reaction*) não detectou a presença de deleções. Foram realizadas dosagens de CK em 02 irmãs e 01 irmão. As irmãs mostraram valores dentro dos limites considerados normais e o irmão, aos 30 anos de idade, apresentou valores de 400 UI.

## Discussão

O quadro clínico de hipotrofia muscular importante com origem na infância, de caráter evolutivo, associado à história familiar positiva de acometimento semelhante em indivíduos do

sexo masculino, com padrão de herança recessivo ligado ao X, levaram à suspeita de uma distrofia muscular. A evolução benigna da doença conduziu ao diagnóstico de Distrofia Muscular do tipo Becker.

As deleções (65%), duplicações (5-10%) ou mutações de ponto do gene implicado<sup>(4,5,6)</sup> determinam uma alteração qualitativa ou quantitativa de uma proteína de membrana denominada distrofina. Esta proteína, localizada na face interna da membrana da célula muscular, é responsável pela regulação do cálcio intracelular. Na ausência dela, o aumento dos níveis de cálcio levam à ativação de enzimas intracelulares que deflagram fenômenos de degeneração e necrose das fibras. Existe uma correlação direta entre os níveis de distrofina e a gravidade das manifestações clínicas, explicando a evolução rápida e o prognóstico sombrio do tipo Duchenne, onde há ausência da proteína, e o curso mais benigno da DMB, onde encontra-se em baixas concentrações<sup>(7)</sup>. Poderíamos dizer que se trata de uma doença de progressão inexorável, que já está presente ao nascimento, e apresenta tendência à piora evolutiva à medida que as fibras musculares sofrem necrose segmentar e perda da propriedade contrátil quando vão sendo requisitadas mesmo através de esforços banais.

Sua freqüência é de 1:30000 meninos nascidos vivos, enquanto na DMD é de 1:3500 meninos nascidos vivos. Aproximadamente 70% dos casos são herdados através de mães portadoras, enquanto 30% não mostram qualquer tipo de história familiar e representariam mutações novas<sup>8</sup>.

A DMB tem um início tardio, variável a partir dos 5 anos de idade, apresentando, como na DMD, um andar basculante com quedas freqüentes, um levantar miopático característico, conhecido como manobra de Gowers, além da hipertrofia de panturrilhas. Com a evolução da doença, os pacientes estão sujeitos a infecções respiratórias de repetição e morte por insuficiência respiratória progressiva ou insuficiência cardíaca aguda. A expectativa de vida é entre 30 e 55 anos e, portanto, podem reproduzir-se. A maioria dos pacientes perde a capacidade de deambulação cerca de 20 anos após o início da doença<sup>1-9</sup>. Os pacientes com DMD perdem a capacidade de deambulação em média aos 9 anos de idade, porém, alguns pacientes podem estar confinados em cadeiras de rodas entre 12 e 16 anos e são denominados *outliers* ou intermediários<sup>1</sup>. O diagnóstico diferencial em afetados jovens pode ser muito difícil, confundindo-se com a distrofia muscular tipo cinturas e a DMD, sendo a biópsia muscular fundamental.

Retardo mental é citado na literatura em 30-50% dos casos de DMD, porém com baixa frequência em DMB, assim como as alterações cardíacas<sup>(1,9)</sup>.

A dosagem de CK é bastante elevada, principalmente nas fases precoces, indicando progressão da doença. Mulheres portadoras de DMB costumam apresentar elevação de CK no soro (50-70% dos casos) e alterações mínimas na biópsia muscular<sup>1,8</sup>. Algumas podem manifestar sinais de cardiomiopatia. Um irmão do paciente mostrou valores de CK elevados, enquanto os baixos níveis de CK dosados no plasma do paciente são decorrentes da intensa perda de fibras musculares, indicativos de uma fase avançada e terminal da moléstia.

No estudo eletromiográfico das Distrofias Musculares, independentemente do grupo ou forma, observamos um padrão característico de potenciais polifásicos de baixa amplitude e curta duração, e aumento da atividade de inserção em fases iniciais<sup>10</sup>. É interessante lembrar que apesar de sua grande utilidade, a EMG, isoladamente, não deve ter valor decisivo no diagnóstico entre miopatias.

A biópsia muscular revela fibras musculares de calibre diminuído alternadas com fibras hipertróficas, fenômenos degenerativos com rupturas e centralizações nucleares, necrose e substituição por tecido gorduroso. Através de técnicas de imuno-histoquímica, pode-se observar a presença de distrofina em um padrão heterogêneo<sup>(1,8, 11)</sup>. A biópsia muscular deve ser realizada por técnica de congelamento em nitrogênio líquido, que diminui a possibilidade de artefatos; o sítio deve ser cuidadosamente escolhido; o músculo deve estar apenas moderadamente acometido, de preferência classificado na escala 2 ou 3 do TMM (Teste Muscular Manual); a escolha de um músculo poupado ou, pelo contrário, gravemente acometido, reduz o valor da biópsia; a biópsia muscular dificilmente pode diferenciar um padrão puramente miopático ou neuropático, devendo sua valorização ser cuidadosa. A biópsia francamente fibrogordurosa do paciente é decorrente do estágio avançado da doença e a escassez de material não justificou a pesquisa imuno-histoquímica.

A análise do DNA pelo método de PCR permite detecção de 98% das deleções, enquanto o *Southern blot* detecta as duplicações. As mutações de ponto têm sido identificadas através de novos métodos como o SSCP ou *single strand conformation polymorphism*<sup>12</sup>. Portanto, a ausência de deleções no locus 21 do cromossoma X do paciente não exclui DMB, pois é possível a existência de outras mutações não demonstráveis devido à indisponibilidade dos demais métodos.

A sensação de rigidez que o paciente experimentava durante o curso da doença demonstra a desigualdade de degeneração muscular entre os músculos agonistas e antagonistas, levando a contraturas, geralmente em fase de cadeira de rodas. A impossibilidade de movimentação determina edema por estase e artralguas por desuso. No caso estudado, possivelmente há participação de desnutrição e hipoproteinemia como causa do edema em membros.

A DMB deve ser distinguida da polimiosite, outras distrofias e algumas neuropatias, como a atrofia muscular espinal de Kugelberg-Welander<sup>1, 13, 14</sup>, além de outras doenças acompanhadas de fraqueza e/ou atrofia muscular. (Quadro 1). Na polimiosite, a evolução da doença é mais rápida, há ausência de história familiar, disfagia é comum, e a atrofia muscular não é tão intensa comparada ao grau de fraqueza. A distrofia de cinturas com início tardio e pelvifemoral apresenta um quadro bastante semelhante à DMB, com CK geralmente elevada, padrão miopático à EMG e biópsia muscular, porém com herança autossômica recessiva. A Doença de Kugelberg-Welander é outra simuladora de DMB, com fraqueza muscular, andar basculante, manobra de Gowers e CK frequentemente elevada, porém com padrão neuropático à EMG, e ausência de hipertrofia de panturrilhas.

O tratamento é essencialmente fisiátrico e de reabilitação, devido à impossibilidade atual de se intervir na patogênese da doença. As medidas fisiátricas devem ter o objetivo de evitar deformidades, prolongar a deambulação independente procurando ampliar as capacidades funcionais. O tratamento deve ser planejado com base em uma ação multidisciplinar, em que a recuperação do aparelho locomotor se faça simultaneamente a uma assistência na área cultural, educacional, psicológica e vocacional.

O médico precisa evitar a apatia que se configura diante de um quadro clínico extremamente desfavorável, pois através dos recursos que a Fisiatria dispõe, pode-se proporcionar condições para retardar as seqüelas e melhorar a qualidade de vida desta clientela. Seria, portanto, de extrema valia que os clínicos se integrassem aos conceitos de Fisiatria recomendando precocemente uma assistência aos doentes miopatas.

A avaliação inicial e periódica é de extrema importância em todo tratamento fisiátrico, oferecendo à equipe de reabilitação um bom conhecimento das incapacidades físicas e da melhoria ou não do quadro clínico diante das condutas terapêuticas imputadas. A avaliação deverá constar de exame postural, teste muscular manual, exame de alguns movimentos funcionais peculiares

## QUADRO 1

Distrofias Musculares
• Distrofia de Duchenne
• Distrofia de Cinturas
• Distrofia Escapulo-umeral
• Distrofia Facioescapuloumeral
• Distrofia Muscular Congênita
• Distrofia de Emery-Dreyfuss
• Distrofia Miotônica
Doenças Inflamatórias
• Dermatomiosite/Polimiosite
• Miosite de Corpo de Inclusão
Miastenia Gravis e Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert
Miopatias Congênitas
• Doença do Núcleo Central
• Miopatia da Nematina
• Miopatia Miotubular
• Desproporção Congênita do Tipo de Fibra
• Miopatias Mitocondriais
Miopatias Metabólicas e Endócrinas
• Glicogenoses - Doença de Pompe
• Paralisia Periódica
• Mioglobínúria
• Doenças da Tireóide
• Doenças das Paratireóides e Osteomalácia
• Doenças da Hipófise e Adrenais
Miopatias Nutricionais e Tóxicas
Desordens do Neurônio Motor Inferior
• Atrofias Musculares Espinhais
• Atrofia Muscular Espinhal Severa (Doença de Werdnig-Hoffman)
• Atrofia Muscular Espinhal de Severidade intermediária
• Atrofia Muscular Espinhal Leve (Doença de Kugelberg-Welander)
• Paralisia Bulbar Progressiva
Neuropatias Sensoriomotoras Hereditárias
• Atrofia Muscular Peroneal
Paraparesia Espástica
Siringomielia
Esclerose Lateral Amiotrófica

aos miopatas, exame das habilidades funcionais utilizando-se das Escalas Funcionais de Vignos e Archibald (1960), do Protocolo Adaptado de Siegel (1977), e/ou dos índices de Barthel e o Sistema de Avaliação de Longo Alcance (LRES), além da mensuração da amplitude de movimentos das principais articulações que possam estar comprometidas como cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

A cinesioterapia ainda é controversa, embora seja uma modalidade terapêutica necessária. Ainda não foram determinadas a duração, a amplitude, a carga, a frequência e velocidade ideais dos exercícios sobre os músculos destes pacientes.

Acredita-se que exercícios ativos moderados seriam benéficos, e que exercícios exagerados causariam dano às fibras musculares (Dubowitz 1990), enquanto a imobilidade do paciente determinaria atrofia de desuso.

As mobilizações passivas sob a forma de cautelosas manobras de alongamento com ritmo lento e frequência determinada, poderão ser aplicadas nos membros superiores e inferiores pois ajudam a manter o comprimento muscular protegendo a amplitude articular, evitando contraturas e deformidades. Estes alongamentos beneficiam, quando bem aplicados, os tendões de Aquiles, os joelhos e os quadris, prevenindo contraturas em flexão. Os exercícios em piscina térmica também são valiosos na terapêutica das miopatias. As crianças deveriam ser estimuladas na realização de natação, que desenvolve a capacidade respiratória.

Os problemas respiratórios deverão ser conduzidos com medidas que propiciem a manutenção do tônus da musculatura diafragmática. Um programa de reeducação da tosse e de drenagem postural precisa ser enfatizado.

O portador de Distrofia Muscular deve ter sua capacidade deambulatória estimulada. Alguns serviços preconizam o uso de calhas noturnas para manter o comprimento normal dos músculos, principalmente os tendões de Aquiles evitando sua retração e conseqüente equinismo que muito prejudica a marcha. Em outros serviços, preconiza-se a cirurgia corretiva no momento em que se observa a retração tendinosa e dificuldade na marcha, seguindo-se do emprego de órteses estabilizadoras de joelhos e tornozelos e de mobilizações passivas, acreditando-se que com estas medidas a marcha pode ser prolongada por cerca de 2 anos. Nas crianças imobilizadas, orienta-se o uso de coletes rígidos ou a estabilização da coluna através da cirurgia de Luque, a fim de controlar a escoliose progressiva.

A terapia ocupacional é parte importante do tratamento, pois além de ser recreativa, estimula o desenvolvimento de habilidades pessoais necessárias à vida diária e até profissional. Atualmente, a Informática tem sido uma grande aliada proporcionando excelentes resultados do ponto de vista da integração social desta clientela.

A DMB é uma doença incapacitante e fatal, e médicos e terapeutas devem oferecer ao paciente e sua família toda orientação disponível e um suporte psicoterápico adequado.

O exame bioquímico e/ou molecular deve ser realizado nas mulheres ligadas ao afetado por laços maternos, a fim de identificar as portadoras do gene da DMB e possibilitar o planejamento adequado de futuras gestações. Orientações devem ser dadas aos doentes com DMB, que che-



gam à idade reprodutiva, e seus descendentes do sexo feminino, que serão portadoras.

Em resumo, o tratamento é direcionado para um atendimento fisioterápico e reabilitacional, que mantenha uma boa capacidade cardiorrespiratória, além da prescrição de órteses e outros recursos apropriados<sup>(15,16,17,18)</sup> para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A cinesioterapia deve ser cautelosa, uma vez que tanto os exercícios ativos exagerados, quanto as mobilizações e alongamentos excessivos podem agravar as condições funcionais e estruturais da musculatura. Dubowitz preconizou o uso de prednisona como tentativa de melhora funcional dos pacientes com DMD<sup>(19)</sup>, mas não parece ser eficaz.

Deve ser enfatizada, portanto, a importância de um diagnóstico precoce, através da observação da evolução neuromotora da criança, para que se possa intervir do ponto de vista fisioterápico retardando as seqüelas músculo-esqueléticas e posturais, e orientando a partir do início da vida adulta um aconselhamento genético-reprodutivo.

## Referências bibliográficas

- Dubowitz, V: **Muscle Disorders in Childhood**, Vol XLV, Philadelphia, Saunders, 1978.
- Davies, KE, Smith, TJ, Bunday, S, et al: Mild and Severe Muscular Dystrophy Associated with Deletions in Xp21 of the Human X Chromosome. **J. Med. Genet.**, **25**: 9-13, 1988.
- Kingston, HM, Sarfarasi, M, Thomas, NST & Harper, PS: Localization of the BMD Gene on the Short Arm of the Chromosome by Linkage to Cloned DNA Sequences. **Hum. Genet.**, **67**: 6-7, 1984.
- Forrest, SM, Cross, GS, Flint, T, Speer, A, Robson, KJW, Davies, KE: Further Studies of Gene Deletions that Cause Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. **Genomics**, **2**: 109-114, 1988.
- Hu, X, Ray, PN, Murphy, EG, Thompson, MW, Worton, RG: Duplicational Mutation at the Duchenne Muscular Locus: its Frequency, Distribution, Origin, and Fenotype/Genotype Correlation. **Am. J. Hum. Genet.**, **46**: 682-695, 1990.
- Roberts, RG, Gardner, RJ, Bentley, DR: Searching for the 1 in 2.400.000: A Review of Dystrophin Gene Point Mutation. **Hum. Mutation**, **4**: 1-11, 1994.
- Hoffman, EP, Fischbeck, KH, Brown, RH et al: Characterization of Dystrophin in Muscle Biopsy Specimens from Patients with Duchenne's or Becker's Muscular Dystrophy. **N. Engl. J. Med.**, **318**: 1363-1368, 1988.
- Emery, AEH: **Duchenne Muscular dystrophy**, Oxford Medical Publications, 1993.
- Emery, AEH, Skinner, R: Clinical Studies in Benign (Becker Type) X-linked Muscular Dystrophy. **Clin. Genet.**, **10**: 189-201, 1976.
- Lusvarghi, ES. Eletromiografia. In: Diamant, A, Cypel, S, **Neurologia Infantil Lefèvre**, 2ª ed., Rio de Janeiro, Editora Livraria Atheneu, 1989.
- Vainzof, M, Pavanello, RCM, Pavanello-Filho, I et al: Dystrophin Immunostaining in Muscles from Patients with Different Types of Muscular Dystrophy: A Brazilian Study. **J. Neurol. Sci.**, **98**: 221-233, 1990.
- Sitnik, R: Triagem de Mutações de Ponto no Gene da Distrofina pelo Método de SSCPTese de Mestrado em Biologia, USP, São Paulo, 1996.
- Bubshby, KMD, Gardner-Medwin, D, Nicholson, LVB et al: The Clinical, Genetic and Dystrophin Characteristics of Becker Muscular Dystrophy. Correlation of phenotype with Genetic and protein Abnormalities. **J. Neurology**, 1992.
- Walton, Sir J: **Disorders of Voluntary Muscle**, 4th ed, New York, Churchill Livingstone, 1981.
- Kakulas, BA, Mastaglia, L: **Patogenesis and Therapy of Duchenne and Becker Muscular Dystrophy**, New York, Raven Press, 1990.
- Leitão, RA e cols: Distrofias Musculares. In: **Medicina de Reabilitação - Sérgio Lianza 2ª ed.**, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1995.
- Johnson, EW, Alexander, MA: Tratamento das Doenças da Unidade Motora. In: **Tratado de Medicina Física e Reabilitação** - Krusen, Rio de Janeiro, Editora Manole, 1984.
- Merritt, H. Houston: **Doenças Degenerativas e Heredodegenerativas de Neurologia**. In: Tratado de Neurologia, 5ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977.
- Dubowitz, V: Editorial. Prednisone in Duchenne Dystrophy. **Neuromuscular Disorders**, **1**(3): pp. 161-163, 1991.