

## DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE EM MENINA COM TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA

LINEU CESAR WERNECK \* — SILVIA M. L. LEMOS \*\* — NEIVA MAGDALENA \*\*\*

---

**RESUMO** — Relato do caso de menina que apresentava clínica e laboratorialmente elementos para o diagnóstico de distrofia muscular progressiva pseudo-hipertrófica de Duchenne, cuja investigação genética revelou translocação cromossômica 46,X,t(Bp-,Xq-). Foi feita revisão da literatura, enfatizando a importância dos métodos diagnósticos e a explicação do aparecimento de casos de distrofia muscular pseudo-hipertrófica de Duchenne em pacientes do sexo feminino.

### **Duchenne muscular dystrophy in a girl with chromosome translocation.**

**SUMMARY** — It is reported the case of an 8-year-old girl with clinical and laboratory findings suggestive of Duchenne muscular dystrophy who had a chromosome translocation involving the X chromosome, 46,X,t(Bp-,Xq-). A review about Duchenne muscular dystrophy in females is made, with emphasis about chromosome abnormalities, mainly chromosome translocations.

---

A distrofia muscular pseudo-hipertrófica de Duchenne é transmitida por herança recessiva ligada ao cromossoma X, ocorrendo portanto em pacientes do sexo masculino, podendo as mulheres ser portadoras assintomáticas<sup>14</sup>. No entanto, nos últimos anos, vêm sendo descritos casos em pacientes do sexo feminino que apresentam cromossomas X anormais<sup>1</sup>, translocações cromossômicas<sup>4,9-12,16,23</sup>, síndrome de Turner<sup>6</sup> ou mesmo com cariótipo normal<sup>7,13,21</sup>. Apesar de ainda não possuir a distrofia muscular um tratamento efetivo, seu diagnóstico adequado é muito importante para o prognóstico, a manutenção fisioterápica e o aconselhamento genético. Nessas circunstâncias, comumente o neurologista se encontra em dificuldades diagnósticas frente a menina com distrofia muscular, principalmente quando não existe história familiar, como ocorre nas mutações "de novo"<sup>20</sup>. Nessas ocasiões, o diagnóstico da doença é mandatório e deixa de ter sentido puramente acadêmico.

Relatamos o caso de uma menina, sem história familiar, que apresenta distrofia muscular de Duchenne e translocação cromossômica, enfatizando a investigação diagnóstica.

### OBSERVAÇÃO

MRB, 8 anos de idade, sexo feminino, branca. Os familiares relatavam que desde a infância ela era «muito mole», lenta com os movimentos, sempre com dificuldades para sentar em cadeiras sem auxílio, nunca tendo conseguido subir escadas sem apoio e tendo quedas freqüentes ao deambular ou mesmo quando estava parada em bipedestação. Aos 5

---

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR): \* Professor Adjunto de Neurologia; \*\* Neuropediatra; \*\*\* Professora Assistente de Pediatria.

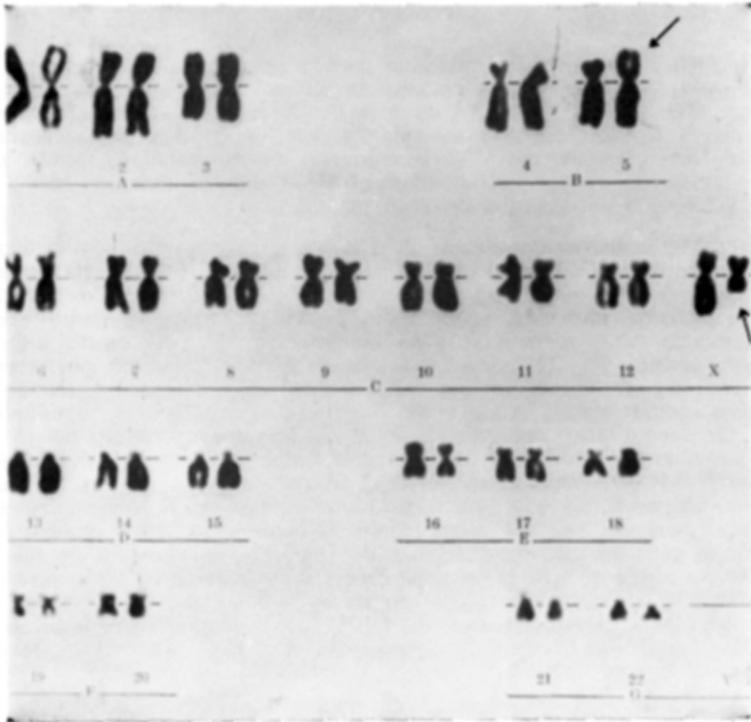
anos de idade, como persistiam a hipotonia e a astenia, foi investigada por médico, que encontrou elevação dos enzimas séricos. Desde então vem piorando gradativamente e, agora, tem extrema dificuldade para adotar a posição ortostática quando vai ao solo. Deambula com dificuldades, «balançando muito o corpo». Desenvolvimento — Parto e gestação normais. Controle de cabeça aos 3 meses de idade; sentou sem auxílio aos 9 meses; andou com 15 meses; falou palavras isoladas aos 12 meses; formou frases completas aos 24 meses; alimentação com talheres aos 36 meses; passou a abotoar roupas aos 48 meses e consegue dar laços em sapatos desde os 60 meses. História familiar — Pais normais; 4 irmãos do sexo masculino normais; negam casos semelhantes na família. Exame físico — Frequência cardíaca 76 bpm. Exame de cabeça, pescoço, torax, pré-córdio, abdômen e extremidades normais. No exame neurológico apresentava ptose palpebral bilateral, facies miopática, atrofia discreta dos músculos da cintura escapular, presença de escapula alada, lordose lombar importante com protrusão abdominal e marcha anserina. A força muscular no deltóide, supra espinhoso, bíceps e tríceps era grau 4- (MRCM); antebraços e mãos 4+; no íleo-psoas 3; no quadríceps 4-; nos tibiais anteriores, gastrocnêmios, bíceps surais e extensores dos dedos 4+. O tônus estava globalmente reduzido, tendo também arreflexia profunda generalizada, com exceção do reflexo aquiliano que era normoativo. Ao tentar sair do chão, apresentava manobra de Gowers típica. Sensibilidade tátil, dolorosa, vibratória e de posição segmentar normais.

Investigação — Hemograma, VHS, eletrocardiograma e raio X de torax normais. Os enzimas séricos estavam elevados (Tabela 1). *Eletromiografia*: Em repouso, descargas de

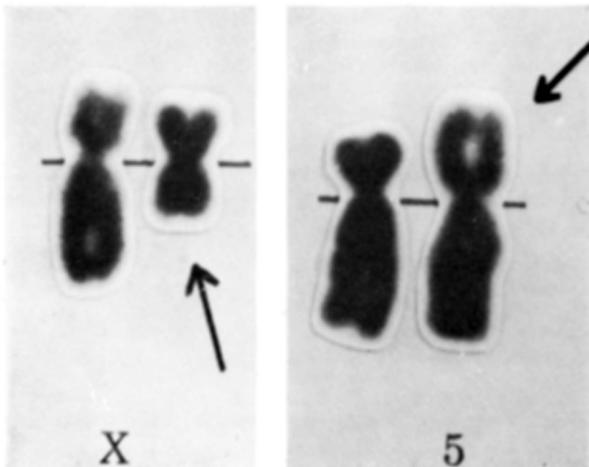
Enzimas	Idade	
	5 anos	8 anos
Creatina kinase	193	354
Desidrogenase láctica	4	4
Aldolase	19	32
Transaminase oxalacética	5	4
Transaminase glutâmico-pirúvica	5	3

Tabela 1 — Caso MRB. Enzimas séricos, idade em que foram dosados e o valor correspondente ao número de vezes elevado em relação aos valores normais.

alta frequência no gastrocnêmio direito. Na contração voluntária, a duração média dos potenciais voluntários estava reduzida no quadríceps e bíceps braquial. Voltagens médias reduzidas no quadríceps, tibial anterior e bíceps braquial. Excesso de potenciais polifásicos curtos no quadríceps, tibial anterior, gastrocnêmio e bíceps braquial. Excesso de potenciais polifásicos longos no tibial anterior. Aos esforços recrutamento aumentado no quadríceps, tibial anterior, gastrocnêmio e bíceps sural, com potenciais de duração reduzida, baixa voltagem e abundantes em relação ao esforço no quadríceps e bíceps braquial. O exame do oponente do polegar foi normal. A impressão foi de comprometimento muscular primário. Velocidades de condução nervosa motora do nervo peroneiro e mediano foram normais. *Biópsia do músculo quadríceps*: Processada a fresco e pela histoquímica (17) mostrou importante proliferação de tecido conjuntivo endomisial e moderada infiltração por tecido adiposo. Importante variação no diâmetro das fibras musculares, que apresentavam formato arredondado, sem distribuição especial das fibras tanto atroficas como hipertroficas. Ocasionalmente fibras necróticas com fagocitose. Presença de fibras basofílicas e raras fibras enrodilhadas. Presença de todos os tipos de fibras nas ATPases. Aumento importante da atividade da fosfatase ácida em inúmeras fibras (positivas), bem como aumento focal em fibras e nas células fagocitárias. Inúmeras fibras positivas na fosfatase alcalina. A impressão foi de miopatia crônica ativa, sugestiva de distrofia muscular. *Cariótipo*: Foram analisadas 20 células após coloração pelo método convencional de Moorehead e col., cariotipando algumas células, que mostraram a presença de 46 cromossomos em cada célula, existindo translocação entre um cromossoma do grupo B e um cromossoma do grupo C, sugerindo constituição cromossômica 46,X,t(Bp+,Xq-). (Fig. 1). O cariótipo do pai foi 46,XY e da mãe 46,XX.



*Fig. 1 — Caso MRB. Cariótipo demonstrando a translocação de material de um dos cromossomas X para um dos cromossomas do grupo B: t (Bp+, Xq-).*



*Fig. 2 — Caso MRB. Detalhe ampliado da figura anterior: X e 5.*

## COMENTARIOS

A incidência da distrofia muscular pseudo-hipertrofica de Duchenne é de um caso para cada 3300 nascimentos do sexo masculino, sendo que uma em cada 2500 meninas nascidas vivas é portadora do gene<sup>14</sup>. A ausência de história familiar não afasta o diagnóstico de distrofia muscular pseudo-hipertrofica de Duchenne, pois a incidência de mutações "de novo" varia conforme a série estudada, sendo atualmente aceito que um terço dos casos são mutações<sup>5,8,14,22</sup>, determinando em média um novo caso em cada 10000 nascimentos do sexo masculino.

Os casos de distrofia muscular de Duchenne em meninas são explicados pela falta de inativação de um dos cromossomas X na fase precoce da embriogênese, conforme hipótese de Lyon. Este cromossoma que não foi inativado, poderá carrear o gene da distrofia muscular, sendo estes pacientes raramente muito afetados na infância, podendo parar a ambulação na idade adulta<sup>7,14</sup>. Se existir alguma anormalidade no cromossoma X poderá não haver inativação, como por exemplo nos casos de síndrome de Turner em que falta o outro cromossoma X<sup>6</sup>, ou em casos de translocações cromossômicas sendo então o locus do gene exposto, permitindo o aparecimento da doença<sup>14</sup>. Conseguimos obter da literatura o relato de 15 casos de distrofia muscular de Duchenne em mulheres, causadas por translocações cromossômicas<sup>3,4,9-12,14,16,23</sup>; sempre o cromossoma fragmentado foi um dos cromossomas X. O ponto de fragmentação é o braço curto do cromossoma X, diversos cromossomas autossômicos podendo ser envolvidos como receptores. Esses relatos permitiram deduzir que o gene da distrofia muscular de Duchenne se encontra no nível Xp21 e que a ruptura ou a inativação normal do gene correspondente no outro cromossoma X não se efetuou e permitiu o aparecimento da doença na mulher. Estudos utilizando técnicas modernas de recombinação de DNA demonstraram com segurança que o gene se localiza no braço curto do cromossoma X a nível Xp21<sup>8,15,18</sup>, mas especificamente na sub-banda Xp212.2.

No presente relato, a fragmentação ocorreu em um dos cromossomas X, com transposição do material para um cromossoma do grupo B, formando configuração 46 X,,t (Bp+,Xq-). As técnicas de bandeamento foram prejudicadas por problemas técnicos e, portanto, não foi possível identificar corretamente o nível. Assim, frente a uma paciente com diagnóstico clínico de distrofia muscular, mesmo sem história familiar, a investigação com cariótipo, permitirá aconselhamento genético adequado e permitirá orientar o manejo fisioterápico do paciente e o apoio a longo prazo para a família.

## REFERÊNCIAS

1. Berg BO, Conte F — Duchenne muscular dystrophy in a female with a structurally abnormal X-chromosome. *Neurology* 24:356, 1974.
2. Boyd Y, Buckle VJ — Cytogenetic heterogeneity of translocations associated with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 29:108, 1986.
3. Dubowitz V — X-autosome translocations in females with Duchenne muscular dystrophy. *Nature* 322:291, 1986.
4. Emanuel BS, Zackay EH, Tucker SH — Further evidence for Xp21 location of Duchenne muscular dystrophy (DMD) locus: X;9 translocation in a female with DMD. *J Med Genet* 20:461, 1983.
5. Engel AG — Duchenne dystrophy. In Engel AG, Banker BQ — *Myology, Basic and Clinical*. McGraw-Hill, New York, 1986.
6. Ferrier P, Bamatter F, Klein D — Muscular dystrophy (Duchenne) in a girl with Turner's syndrome. *J Med Genet* 2:38, 1965.
7. Gómez MR, Engel AG, Dewald G, Peterson HA — Failure of inactivation of Duchenne dystrophy X-chromosome in one female identical twins. *Neurology* 27:537, 1977.
8. Hejtmančík JF, Harris SG, Tsao CC, Caskey CT — Carrier diagnosis of Duchenne muscular dystrophy using restriction fragment length polymorphisms. *Neurology* 36:1553, 1986.

9. Jacobs PA, Hunt PA, Mayer M, Bart RD — Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with X/autosome translocation: further evidence that the DMD locus is at Xp21. *Am J Hum Genet* 33:519, 1981.
10. Nevin NC, Hughes AE, Calwell M, Lim JHK — Duchenne muscular dystrophy in a female with a translocation involving Xp21. *J Med Genet* 23:171, 1986.
11. Ribeiro MCM, Melaragno MI, Schmidt B, Brunoni D, Gabbai AA, Hackel C — Duchenne muscular dystrophy in a girl with an (X;15) translocation. *Am J Med Genet* 25:231, 1986.
12. Saito AT, Kimura S, Misugi N, Sugita H — High-resolution banding study of a X/4 translocation on a female with Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 71:370, 1985.
13. Somer H, Voutilainen A, Knuutila S, Kaitila I, Rapola J, Leinonen H — Duchenne-like muscular dystrophy in two sisters with normal karyotypes: evidence for autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 28:151, 1985.
14. Thompson MW — The genetic transmission of muscle diseases. In Engel AG, Banker BQ (eds): *Myology, Basic and Clinical*. McGraw-Hill, New York, 1986.
15. Thompson MW, Ray PN, Bellfall B, Duff C, Logan C, Oss I, Fischbeck KH, Sylvester J, Schmickel RD, Worton RG — Linkage analysis of a marker localized close to the breakpoint of an X;21 translocation with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve* 9(supl):230, 1986.
16. Verellen-Dumoulin C, Freund M, Meyer R, Laterre C, Frederic J, Thompson MW, Markovic VD — Expression of an X-linked muscular dystrophy in a female due to translocation involving XP21 and non-random inactivation of the normal X chromosome. *Hum Genet* 67:115, 1984.
17. Werneck LC — O valor da biópsia muscular em neurologia: análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. *Rev Bras Clin Terap* 10(ed especial):2, 1981.
18. Wilcox DE, Cooke A, Colgan J, Boyd E, Aitken A, Sinclair L, Glasgow L, Stephenson JBP, Ferguson-Smith MA — Duchenne muscular dystrophy due to familial Xp-21 deletion detectable by DNA analysis and flow cytometry. *Hum Genet* 73:175, 1986.
19. Wulfsberg EA, Skoglund RR — Duchenne muscular dystrophy in a 46 XY female. *Clin Pediat* 5:276, 1986.
20. Yasuda N, Kondo K — No sex difference in mutation rate of Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 17:106, 1980.
21. Yoshioka M, Itagaki Y, Saida K, Nishitani Y — Clinical and genetic studies of muscular dystrophy in young girls. *Clin Genet* 29:137, 1986.
22. Zatz M — Frequency of Duchenne muscular dystrophy carriers. *Muscle & Nerve* 9(supl): 230, 1986.
23. Zatz M, Vianna-Morgante AM, Campos P, Diamant AJ — Translocation (X;6) in a female with Duchenne muscular dystrophy: implications for the localisation of the DMD locus. *J Med Genet* 18:442, 1981.