Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 06/10/2024
Data de Aprovação: 06/01/2025

RELATO DE CASO

Distrofia Muscular Congênita Tipo Megaconial: um relato de caso

Megaconial Congenital Muscular Dystrophy: A Case Report

Maria Luiza de Andrade Correia[1], Eugenio Grillo[2], Raphaela Maintinguer[3]

Palavras-chave:
Distrofias musculares,
Miopatias mitocondriais,
Colina quinase.

Resumo

Objetivo: Descrever um caso de Distrofia Muscular Congênita tipo Megaconial. As distrofias musculares congênitas pertencem a um grupo de doenças crônicas que se manifestam com fraqueza muscular e hipotonia. Essas condições podem surgir desde o nascimento ou nos primeiros meses de vida, impactando o desenvolvimento e a qualidade de vida da criança. A Distrofia Muscular Congênita tipo Megaconial é uma doença rara, causada por mutação no gene *CHKB* que, além das manifestações típicas de distrofia muscular, pode apresentar deficiência intelectual, cardiomiopatia dilatada, comportamentos autistas, problemas de linguagem e alterações cutâneas semelhantes à ictiose. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 1 ano e 6 meses de idade, com atraso no desenvolvimento motor, hipotonia generalizada, arreflexia e lesões cutâneas. A análise genética revelou miopatia de herança autossômica recessiva com mutação nonsense em homozigose no gene *CHKB*, cuja variante está ausente em aproximadamente 140 mil indivíduos da população mundial e nunca foi previamente descrita na literatura médica. **Conclusão:** Este relato de caso reforça a necessidade de ampliar o conhecimento sobre as distrofias musculares congênitas como diagnóstico diferencial na pediatria, especialmente em pacientes com atraso no desenvolvimento motor. Além disso, destaca a importância da realização de painel genético para a identificação de possíveis novas variantes.

Keywords:
Muscular dystrophies,
Mitochondrial myopathies,
Choline kinase.

Abstract

Objective: To describe a case of Megaconial Congenital Muscular Dystrophy. Congenital muscular dystrophies belong to a group of chronic diseases that manifest with muscle weakness and hypotonia. These conditions can appear from birth or in the first months of life, impacting the childs development and quality of life. Megaconial Congenital Muscular Dystrophy is a rare disease caused by a mutation in the CHKB gene that, in addition to the typical manifestations of muscular dystrophy, can present with intellectual disability, dilated cardiomyopathy, autistic behaviors, language problems and skin changes similar to ichthyosis. **Case report:** A male patient, 1 year and 6 months of age, with delayed motor development, generalized hypotonia, areflexia and skin lesions. Genetic analysis revealed an autosomal recessive myopathy with homozygous nonsense mutation in the CHKB gene, a variant that is absent in approximately 140,000 individuals in the world population and has never been previously described in the medical literature. **Conclusion:** This case report reinforces the need to expand knowledge about congenital muscular dystrophies as a differential diagnosis in pediatrics, especially in patients with delayed motor development. In addition, it highlights the importance of performing a genetic panel to identify possible new variants.

[1] Universidade Federal de Santa Catarina, Pediatria, Residência pediátrica - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil.
[2] Universidade Federal de Santa Catarina, Neurologia pediátrica, Pediatria - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil.
[3] Universidade Federal de Santa Catarina, Pediatria, Medicina - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil.

Endereço para correspondência:
Maria Luiza de Andrade Correia.
Universidade Federal de Santa Catarina. Rua Roberto Sampaio Gonzaga Florianópolis, Florianópolis, SC, Brasil. CEP: 88040-900. E-mail: maluandradexx@gmail.com

Resid Pediatr. 2025;15(4).
DOI: 10.25060/residpediatr-2025.v15n4-1352

Creative Commons. Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International.

INTRODUÇÃO

As distrofias musculares congênitas são doenças de caráter distrófico e progressivo, com enfraquecimento da musculatura esquelética, podendo ser de herança autossômica recessiva ou dominante e recessiva ligada ao X[1]. As manifestações são ao nascimento ou primeiro ano de vida, com hipotonia, fraqueza muscular, retardo do desenvolvimento motor, atrofia muscular e, posteriormente, retrações fibrotendíneas e deformidades esqueléticas[2].

A Distrofia Muscular Congênita tipo Megaconial (DMCM) foi primeiramente descrita por Nishino et al. (1998)[3] após avaliação de 4 casos distintos que apresentavam fraqueza muscular, hipotonia e atraso do desenvolvimento, tendo até o presente momento 58 casos de 51 famílias não dependentes relatados[4,5].

A doença tem padrão autossômico recessivo, e além do comprometimento muscular, pode apresentar-se com deficiência intelectual, estigmas autistas, comportamento agressivo, distúrbios do sono, convulsões, lesões de pele ictiose-like e comprometimento cardíaco, sendo o principal a miocardiopatia dilatada, podendo levar à morte precoce[6].

Tendo em vista o impacto na morbimortalidade causado pelas distrofias musculares, no presente estudo visa-se relatar um caso de DMCM, com intuito de fomentar a base de dados sobre esta patologia para reconhecimento como diagnóstico diferencial de distrofia muscular congênita na pediatria.

RELATO DE CASO

K. P. G., masculino, 1 ano e 6 meses, iniciou acompanhamento em ambulatório de neurologia pediátrica devido a atraso de desenvolvimento. Havia passado em consulta previamente aos 2 meses de idade, porém com perda de seguimento devido à pandemia de COVID-19. Durante avaliação notou-se dificuldade para se sentar, mesmo com apoio, hipotonia generalizada com diminuição da consistência e aumento da passividade, e arreflexia.

De antecedentes gestacionais e neonatais, é o segundo filho de pais consanguíneos, a genitora teve amniorrexe prematura com 25 semanas, evoluindo para adrâmnia e centralização fetal, com necessidade de interrupção da gestação. Nasceu prematuro (29 semanas), via cesárea, com peso adequado para idade gestacional, APGAR 6 e 9. Necessitou de reanimação em sala de parto devido à hipotonia e respiração irregular, sendo intubado em sala de parto devido a desconforto respiratório importante.

Permaneceu internado em UTI neonatal até 51 dias de vida, com uso de ventilação mecânica apenas nos 2 primeiros dias. De comemorativos do período neonatal teve icterícia, taquicardia supraventricular e hemorragia de matriz germinativa grau IV à direita que em ultrassonografia de controle não mostrava alterações.

De antecedentes familiares tem uma irmã com atraso global severo, hipotonia e arreflexia generalizadas que faleceu por volta dos 10 anos.

Durante o primeiro ano de vida, o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) foi primeiramente atribuído à prematuridade, mas a hipotonia generalizada associada à arreflexia levantou o diagnóstico diferencial de doença neuromuscular.

Foram solicitados exames complementares com ecocardiograma demonstrando disfunção sistólica leve de ventrículo esquerdo, eletroencefalograma normal, creatinofosfoquinase (CPK) de 1333 U/L e sua fração MB (CK-MB) de 57 U/L. Realizado painel genético constatando-se miopatia de herança autossômica recessiva com mutação *nonsense* em homozigose no gene CHKB (OMIM: 612395).

DISCUSSÃO

As distrofias musculares congênitas (DMC) compreendem um grupo de doenças hereditárias, em sua maioria com padrão autossômico recessivo, que se caracterizam por hipotonia e fraqueza muscular que podem estar evidentes desde o nascimento ou nos primeiros meses de vida. Atualmente há mais de 35 genes descobertos como responsáveis por diferentes fenótipos[7].

Quanto à epidemiologia, os registros variam conforme a população. Na população inglesa, a prevalência é de aproximadamente 0,76 x 100.000[8], enquanto na população italiana é de 0,563 *per* 100.000[9]. Não foram encontrados dados sobre a América do Sul.

As DMC podem ser divididas em 3 principais categorias que diferem fenotipicamente entre si: as colagenopatias, que são relacionadas a defeitos no colágeno tipo VI, merosinopatias, associadas à mutação no gene LAMA2, e distroglicanopatias, relacionadas ao α-distroglicano. Além dessas categorias, há outras DMC raras não categorizadas[10].

Quanto à distrofia muscular congênita tipo megaconial (DMCM), é um tipo raro de distrofia muscular, de caráter autossômico recessivo, em que a fisiopatologia decorre de uma mutação no gene CHKB, com consequente diminuição da fosfatidilcolina, afetando a conformação da membrana mitocondrial muscular, predispondo aos achados histopatológicos de grandes mitocôndrias localizadas na periferia da célula muscular e ausência dessas no centro do sarcoplasma[11].

Das manifestações clínicas, além da hipotonia e fraqueza muscular esperada das distrofias musculares, os indivíduos afetados podem manifestar-se com convulsões, alterações de pele similar à ictiose, atraso no desenvolvimento da linguagem, com características de autismo (ecolalia, movimentos de mãos estereotipados) e graves alterações de comportamento (comportamento agressivo, automutilação), perda auditiva, microcefalia e leves características dismórficas (face alongada, orelhas proeminentes)[6].

Quanto ao neurodesenvolvimento do paciente relatado, apresentou atraso significativo dos marcos, obtendo preensão voluntária aos 12 meses e sentou-se sem apoio aos 22 meses. Não engatinha e não compreende comando simples (atualmente com 4 anos e 8 meses). Chegou a apresentar comportamento de autoagressão, porém com melhora. Comprometimento cardíaco, principalmente com desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada, também foi relatado nesses pacientes, englobando desde um defeito congênito até uma cardiopatia que se desenvolveu nos primeiros anos de vida. Tal comprometimento pode resultar em morte precoce por insuficiência cardíaca[6,12].

No caso em questão, o paciente apresentou episódio de taquicardia supraventricular no período neonatal, sem novos episódios até a presente data. Sua irmã mais velha, que apresentava características fenotípicas semelhantes, apresentava cardiomiopatia dilatada grave.

O diagnóstico atualmente é estabelecido através da coleta de painel genético em que se evidenciam variantes patogênicas no gene CHKB resultando em perda de função deste. Não há cura para DMCM, sendo o tratamento voltado para melhora de qualidade de vida, com redução de complicações. Devido ao caráter autossômico recessivo da doença, torna-se imprescindível o aconselhamento genético aos pais[13].

Conclui-se, com este relato de caso, a importância de incluir as DMCs como diagnóstico diferencial em pacientes com atraso do neurodesenvolvimento, mesmo quando estes apresentem comemorativos de prematuridade. Sendo assim, o diagnóstico precoce das DMCs, em especial da DMCM, contribui para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, com terapia de suporte adequada e diminuição de suas complicações. Além disso, é importante a coleta de painel genético não só para o diagnóstico, mas para registro de possíveis novas variantes relacionadas às DMCs, ampliando assim a base de dado a respeito dessas doenças.

REFERÊNCIAS

1. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet [Internet]. 2013 Mar; [cited 2024 Jun 09]; 381(9869):845-60. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61897-2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465426/
2. Santos AFM, Zanoteli E, Conti UR. Doenças neuromusculares. In: Rodrigues MM, Vilanova LCP, editors. Tratado de neurologia infantil. São Paulo: Atheneu; 2017. p. 991–1038.
3. Nishino I, Kobayashi O, Goto Y.-i, Kurihara M, Kumagai K, Fujita T, et al. A new congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities. Muscle Nerve [Internet]. 1998 Dec; [cited 2024 Jun 09]; 21(1):40-7. DOI: https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199801)21:1<40::AID-MUS6>3.0.CO;2-G. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4598(199801)21:1%3C40::AID-MUS6%3E3.0.CO;2-G.
4. Magri F, Antognozzi S, Ripolone M, Zanotti S, Napoli L, Ciscato P, et al. Megaconial congenital muscular dystrophy due to novel CHKB variants: a case report and literature review. Skelet Muscle [Internet]. 2022 Sep 29; [cited 2024 Jun 09]; 12(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9524117/.
5. Zemorshidi F, Nafissi S, Boostani R, Karimiani EG, Ashtiani BH, Karimzadeh P, et al. Megaconial congenital muscular dystrophy due to CHKB gene variants, the first report of thirteen Iranian patients. Neuromuscul Disord [Internet]. 2023 Jun 20 [citado em 2024 jun 09];33(7):589-95. Available from: https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(23)00154-2/abstract.
6. Haliloglu G, Talim B, Sel CG, Topaloglu H. Clinical characteristics of megaconial congenital muscular dystrophy due to choline kinase beta gene defects in a series of 15 patients. J Inherit Metab Dis[Internet]. 2015 Jun 12; [cited 2024 Jun 09]; 38(6):1099-108. DOI: https://doi.org/10.1007/s10545-015-9856-2. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-015-9856-2.
7. Zambon AA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies: What is new? Neuromuscul Disord [Internet]. 2021 Oct; [cited 2024 Sep 21]; 31(10):931-42. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.009. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896621001917.
8. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain [Internet]. 2009 Nov 1; [cited 2024 Sep 21]; 132(11):3175-86. Available from: https://academic.oup.com/brain/article/132/11/3175/328129.
9. Graziano A, Bianco F, D'Amico A, Moroni I, Messina S, Bruno C, et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy. Neurology [Internet]. 2015 Mar 3; [cited 2024 Sep 21]; 84(9):904-11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351663/.
10. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, Graham RJ, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Neurology [Internet]. 2015 Mar 30; [cited 2024 Sep 21]; 84(13):1369-78. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001416. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825463/.
11. Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. Am J Hum Genet [Internet]. 2011 Jun 10; [cited 2024 Jun 09]; 88(6):845-51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21665002/.
12. Vanlander AV, Mosquera LM, Panzer J, Deconinck T, Smet J, Seneca S, et al. Megaconial muscular dystrophy caused by mitochondrial membrane homeostasis defect, new insights from skeletal and heart muscle analyses. Mitochondrion [Internet]. 2016 Mar 1; [cited 2024 Oct 2]; 27:32-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.02.001. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855408/.
13. Chan SHS, Nishino I. CHKB-Related Muscular Dystrophy. 2023 Mar 30. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024 1; [cited 2024 Oct 2]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589929/.