
DISFERLINOPATIAS: REVISÃO CRÍTICA PARA NORTEAMENTO DE ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

DYSFERLINOPATHIES: CRITICAL REVIEW TO GUIDE THE THERAPEUTIC APPROACHES

DISFERLINOPATÍAS: ACTUALIZACIÓN PARA EL MANEJO DE LOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Isabela Pessa Anequinia

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Silvana Amanda do Carmo

Universidade Ibirapuera

Mariana Callil Voosb

Universidade Ibirapuera

Francis Meire Fáveroc, Renata Escórciod

Universidade Católica de São Paulo

Fátima Aparecida Caromanoe

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

Disferlinopatias são doenças neuromusculares de herança autossômica recessiva causadas pela alteração na proteína disferlina, presente na membrana muscular. Os fenótipos são miopatia de Miyoshi e distrofia muscular de cinturas do tipo 2B, sendo esta, a segunda em frequência em diversos países. Os estudos são amplos, mas não contemplam aspectos que permitam análise crítica e ampla sobre a funcionalidade e intervenção terapêutica. Trabalho de revisão bibliográfica crítica da literatura para elucidação e norteamento do tratamento fisioterapêutico, com busca na base de dados Medline-PubMed, US National Library of Medicine National - Institutes of Health, usando combinações das palavras chaves. Critérios de inclusão: língua inglesa, portuguesa e espanhola, artigos de clinical trial e review, com humanos, no período de 2006 a 2016. Critérios de exclusão: ausência de citação de características das disferlinopatias e outras línguas. Foram encontrados 82 artigos, destes, 20 eram repetidos e cinco foram excluídos, restando 57 artigos sobre o tema. Os resultados foram divididos em: definição, fisiopatologia, diagnóstico, epidemiologia, quadro clínico-funcional e tratamento. O quadro de fraqueza muscular não é correlacionado com achados funcionais. Os resultados permitem elucidar o quadro clínico das disferlinopatias fornecendo informações relevantes para nortear profissionais da saúde na elaboração de protocolos de avaliação e tratamento.

Palavras chaves: distrofia muscular do cingulo dos membros; distrofias musculares; doenças musculares; distrofia muscular distal; miopatias distais; reabilitação, fisioterapia; modalidades de fisioterapia.

ABSTRACT

Dysferlinopathies are neuromuscular diseases of autosomal recessive inheritance caused by the alteration in the protein dysferline, present in the muscular membrane. The phenotypes are Miyoshi myopathy and limb-girdle muscular dystrophy type 2B, this being the second in frequency in several countries. The studies are broad, but do not contemplate aspects that allow a critical and wide analysis on the functionality and therapeutic intervention. Critical bibliographic review of the literature for the elucidation and orientation of the physiotherapeutic treatment, with search in the database Medline-PubMed, US National Library of Medicine National - Institutes of Health, using combinations of the key words. Inclusion criteria: English, Portuguese and Spanish, articles of clinical trial and review, with humans, from 2006 to 2016. Exclusion criteria: absence of citation of characteristics of dysferlinopathies and other languages. We found 82 articles, of which 20 were repeated and 5 were excluded, leaving 57 articles on the topic. The results were divided into: definition, pathophysiology, diagnosis, epidemiology, clinical-functional and treatment. The clinical of muscle

weakness is not correlated with functional findings. The results allow elucidating the clinical of dysferlinopathies, providing relevant information to guide health professionals in the elaboration of evaluation and treatment protocols.

Keywords: muscular dystrophies, limb-girdle; muscular dystrophies; muscular diseases; distal myopathies; rehabilitation; physiotherapy; physical therapy specialty; physical therapy modalities.

RÉSUMEN

Disferlinopatías son enfermedades neuromusculares de herencia autosómica recesiva causadas por la alteración de la proteína disferlina, presente en la membrana muscular. Los fenotipos son miopatía de Miyoshi y distrofia muscular de cinturas del tipo 2B, siendo ésta la segunda en frecuencia en diversos países. Los estudios son amplios, pero no contemplan aspectos que permitan análisis crítico y amplio sobre la funcionalidad e intervención terapéutica. El trabajo de revisión bibliográfica crítica de la literatura para elucidación y orientación del tratamiento fisioterapéutico, con búsqueda en la base de datos Medline-PubMed, US National Library of Medicine National - Institutos de Salud, usando combinaciones de las palabras clave. Criterios de inclusión: lengua inglesa, portuguesa y española, artículos de clinical trial e review, con humanos, en el período de 2006 a 2016. Criterios de exclusión: ausencia de citación de características de las disferlinopatías y otras lenguas. Se encontraron 82 artículos, de éstos, 20 eran repetidos y cinco fueron excluidos, restando 57 artículos sobre el tema. Los resultados se dividieron en: definición, fisiopatología, diagnóstico, epidemiología, cuadro clínico-funcional y tratamiento. El cuadro de debilidad muscular no está correlacionado con hallazgos funcionales. Los resultados permiten elucidar el cuadro clínico de las disferlinopatías proporcionando informaciones relevantes para orientar a profesionales de la salud en la elaboración de protocolos de evaluación y tratamiento.

Palabras claves: distrofia muscular de cinturas; distrofias musculares; enfermedades musculares; miopatias distales; rehabilitación, fisioterapia; modalidades de fisioterapia.

1 - INTRODUÇÃO

As doenças neuromusculares são distúrbios causados por anomalias de qualquer componente do neurônio motor inferior, a exemplo das doenças originadas no corno anterior da medula, nervo periférico, junção neuromuscular ou músculo. O distúrbio não é isolado e em muitas destas doenças há múltiplos sistemas afetados.

As distrofias musculares (DM) destacam-se dentre estas doenças por sua origem genética (MCDONALD, 2012; BARRA; BARALDI, 2013) e são caracterizadas por degeneração primária dos músculos, provenientes de defeitos em diferentes proteínas em toda a fibra muscular (núcleo, sarcoplasma, sarcômero, sarcolema e matriz extracelular) (ARGOV et al., 2000; WICKLUND; KISSEL, 2014).

São achados clínico-funcionais nesta doença, a fraqueza muscular nas cinturas e nos membros, níveis muito elevados de creatinfosfoquinase plasmático (CK) e características histológicas de miopatia necrosante com regeneração e infiltração do tecido conjuntivo (ARGOV et al., 2000).

As disferlinopatias formam grupo de doenças neuromusculares genéticas, de herança autossômica recessiva, com degeneração primária dos músculos, com alterações na produção da proteína disferlina. Os principais fenótipos encontrados são a miopatia de Miyoshi (MM) e a distrofia muscular de cinturas do tipo 2B (DMC2B), sendo esta, a segunda em frequência em diversos países.

Os estudos sobre estas doenças são direcionados e não abordam concomitantemente os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e fenotípicos das doenças com análise crítica e ampla sobre a funcionalidade e as possibilidades de intervenção fisioterapéutica.

O objetivo deste trabalho foi realizar revisão bibliográfica crítica destas doenças para construção de texto didático com informações clínico funcionais, organizado por categorias de conhecimento, para elucidação e norteamento do tratamento terapêutico, especialmente do fisioterapeuta.

2 - MÉTODO

Busca ativa na base de dados Medline-PubMed, US National Library of Medicine National Institutes of Health, utilizando diversas combinações das seguintes palavras chave: muscular dystrophies limb-girdle, DYSF protein human, distal myopathies, dysferlinopathy, muscle weakness e clinical evolution.

Foram utilizados como critério de inclusão os seguintes filtros:

Línguas: inglês, português e espanhol.

Espécies: humanos.

Tipos de artigos: clinical trial e review.

Período de publicação dos artigos: 2006 a 2016.

A busca dos artigos foi realizada pelo método avançado no qual foram correlacionadas três palavras chaves, sendo pelo menos uma palavra chave relacionada a aspectos clínicos como fraqueza muscular e evolução clínica. A partir de todas as correlações de palavras utilizadas foram encontrados 82 artigos, destes, 20 artigos eram repetidos, ou seja, foram selecionados em diferentes buscas. Totalizando 62 artigos.

Como critérios de exclusão foram utilizados:

Ausência de citação de características das disferlinopatias.

Artigos em outras línguas.

A partir da leitura do resumo dos 62 artigos encontrados foram excluídos cinco artigos, sendo um artigo na língua japonesa e quatro artigos por não apresentarem informações sobre as disferlinopatias. Estes artigos apenas citavam a disferlinopatia ao comparar com outras miopatias e distrofias.

A análise dos resultados encontrados foi realizada por meio da tabulação dos artigos de acordo com os assuntos abordados.

3 - RESULTADOS

Foram encontrados 57 artigos sobre o tema disferlinopatia, dentre estes 14 abordavam informações sobre as distrofias musculares de cintura-membros (DMC), 37 informações sobre a fisiopatologia das disferlinopatias, 32 sobre as formas de diagnóstico das disferlinopatias, 16 sobre epidemiologia das disferlinopatias, 28 sobre quadro clínico-funcional das disferlinopatias com informações sobre fraqueza muscular e habilidades motoras e, cinco sobre tratamento medicamento e/ou possibilidade de tratamentos genéticos (Tabela 1).

Tabela 1. Tabulação dos artigos encontrados referente às disferlinopatias, com detalhamento dos temas abordados.

Artigos	Temas					
	DMC	Fisiopatologia	Diagnóstico	Epidemiologia	Quadro clínico-funcional	Tratamento
Aartsma-Rus et al., 2010		X				X
Abdullah et al., 2014		X				
Angelini, 2015		X				
Angelini et al., 2010	X	X	X		X	
Aparicio-Meix 1998	X	X	X		X	
Argov et al., 2000		X	X	X		
Barthélémy et al., 2011		X				X
Bolduc et al., 2010		X	X		X	
Bushby, 2009	X	X				
Cagliani et al., 2003			X			
Chae et al., 2010			X	X		
Chiu et al., 2010		X				
Díaz-Manera et al., 2015	X	X	X			
Diniz et al., 2012		X	X	X	X	

Guglieri et al., 2008				X		
Halevy et al., 2013					X	X
Han; Campbell, 2007	X					
Harris et al., 2016	X	X	X	X	X	
Huang et al., 2007	X					
Illa et al., 2001	X	X	X			
Klinge et al., 2008	X	X	X			
Klinge et al., 2010	X	X	X		X	
Kraya; Zierz, 2013					X	
Laing, 2012	X	X	X			
Leshinsky-Silver et al., 2007				X		
Licinio, 2011	X	X			X	
Linssen et al., 2013		X			X	
Liu et al., 1998		X				
Lo et al., 2008	X	X	X	X		
Mahjneh et al., 2001				X	X	
Mahmood; Jiang, 2014	X		X		X	
Manzur; Muntoni, 2009	X	X	X		X	
McDonald, 2012	X		X		X	
Moore et al., 2006	X			X		
Morrée et al., 2013		X				
Munain; Urtizberea, 1998	X		X		X	
Nalini; Gayathri, 2008				X	X	
Nguyen et al., 2007			X		X	
Nigro et al., 2011	X	X	X			X
Nilsson et al., 2013	X	X	X			
Oh et al., 2004	X	X	X	X	X	
Passos-Bueno et al., 1996			X	X	X	
Pimentel, 2008	X		X	X	X	
Rawat et al., 2010		X				
Rosales et al., 2010		X	X		X	
Schneider et al., 2014					X	
Seror et al., 2008			X		X	
Shin et al., 2015		X	X			
Soares et al., 2003			X		X	
Sula et al., 2014		X				
Takahashi et al., 2013		X			X	
Ueyama et al., 2002			X		X	
Vainzof et al., 2001		X		X		
Vasli et al., 2012			X			
Weiler et al., 1996		X	X		X	
Wicklund; Kissel, 2014	X	X	X	X	X	X
Zhao et al., 2013		X		X		

Legenda: DMC: distrofia muscular de cinturas-membros.

Distrofia Muscular de Cinturas-Membros

Dentre as distrofias, as DMC que afetam as cinturas escapular e pélvica, e membros superiores e inferiores, formam um grupo grande e heterogêneo, com mais de 20 subtipos, e com características clínicas diferenciadas.

Aquelas com herança autossômica dominante, ou seja, quando é necessária a presença de apenas uma mutação em um dos alelos para apresentação dos sintomas, são designadas como tipo 1. E aquelas com herança autossômica recessiva, quando são necessárias mutações nos dois alelos para que os sintomas se manifestem,

são designadas como tipo 2. Esta numeração é seguida de uma letra maiúscula que determinam qual a proteína faltante (BUSHBY, 2009; MCDONALD, 2012).

A classificação das distrofias musculares do tipo cinturas pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação das Distrofias Musculares Tipo Cinturas

Distrofia Muscular de Cinturas Autossômica Dominante - tipo 1				
Doença	Locus	Gene	Exons	Proteína resultante
DMC1A	5q31.2	MYOTM	10	Miotilina
DMC1B	1q22	LMNA	12	Lamina a/C
DMC1C	3p25.3	CAV3	2	Caveolina 3
DMC1D	7q36	DNAJB6	10	DnaJ/Hsp40
DMC1E	2q35	DES	9	Desmin
DMC1F	7q32	TNPO3	23	Transportina 3
DMC1G	4p21	HNRPDL	9	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like protein
DMC1H	3p23-p25	-	-	-
Distrofia Muscular de Cinturas Autossômica Recessiva - tipo 2				
Doença	Locus	Gene	Exons	Proteína resultante
DMC2A	15q15	CAPN3	24	Calpaina-3
DMC2B	2p13.2	DYSF	56	Disferlina
DMC2C	13q12	SGCG	8	γ -sarcoglicana (gama)
DMC2D	17q21.33	SGCA	10	α -sarcoglicana (alfa)
DMC2E	4q12	SGCB	6	β -sarcoglicana (beta)
DMC2F	5q33	SGCD	9	δ -sarcoglicana (delta)
DMC2G	17q12	TCAP	2	Teletonina
DMC2H	9q31.1	TRIM32	2	E3-ubiquitin ligase
DMC2I	19q13.3	FKRP	4	FKRP
DMC2J	2q24.3	TTN	312 ou mais	Titina
DMC2K	9q34.1	POMT1	20	O-mannosyl transferase 1
DMC2L	11p13-p12	ANO5	22	Anoctamina 5

DMC2M	9q31	FKTN	11	Fukutina
DMC2N	14q24	POTM2	21	O-mannosyl transferase 2
DMC2O	1p34.1	POMGnT1	22	O-linked mannose beta1,2-Nacetylglucosaminyl transferase
DMC2P	3p21	DAG1	3	Distroglicana
DMC2Q	8q24	PLEC1	32	Plectina
DMC2R	2q35	DES	9	Desmina
DMC2S	4q35	TRAPPC11	30	Transport protein particle complex 11
DMC2T	3p21	GMPPB	8	GDP-mannose pyrophosphorylase B
DMC2U	7p21	ISPD	10	Isoprenoid synthase domain containing
DMC2V	17q25.3	GAA	20	Alpha-1,4-glucosidase
DMC2W	2q14	LIMS2	7	Lim and senescent cell antigen-like domains 2

Fonte: Modificada de APARICIO-MEIX, 1998; MCNALLY; PYTEL, 2007; LO et al., 2008; MANZUR; MUNTONI, 2009; LICINIO, 2011; NIGRO et al., 2011; LAING, 2012; NIGRO; SAVARESE, 2014.

A Figura 1 é um esquema da relação entre algumas proteínas das fibras musculares e suas respectivas doenças, as DMC dominantes e recessivas.

Fisiopatologia das Disferlinopatias

O gene da disferlina (DYSF) contém 55 exons e abrange uma região de 150 Kb (LIU et al., 1998), no qual o kb (kilobase) equivalente a 1000 nucleotídeos. Está localizado no cromossomo 2, braço curto, no loco 12-14 (MANZUR; MUNTONI, 2009) e codifica a proteína disferlina que tem tamanho 237 kDa e está presente na periferia das fibras musculares esqueléticas (LICINIO, 2011; DINIZ et al., 2012). O kDa (kilodalton) é uma unidade de massa atômica e corresponde a 1/2 massa de 1 átomo de carbono 12.

A disferlina não está associada ao complexo distrofina-glicoproteína como a maioria das proteínas envolvidas nas DM (BUSHBY, 2009). Ela é um membro da família ferlina e encontra-

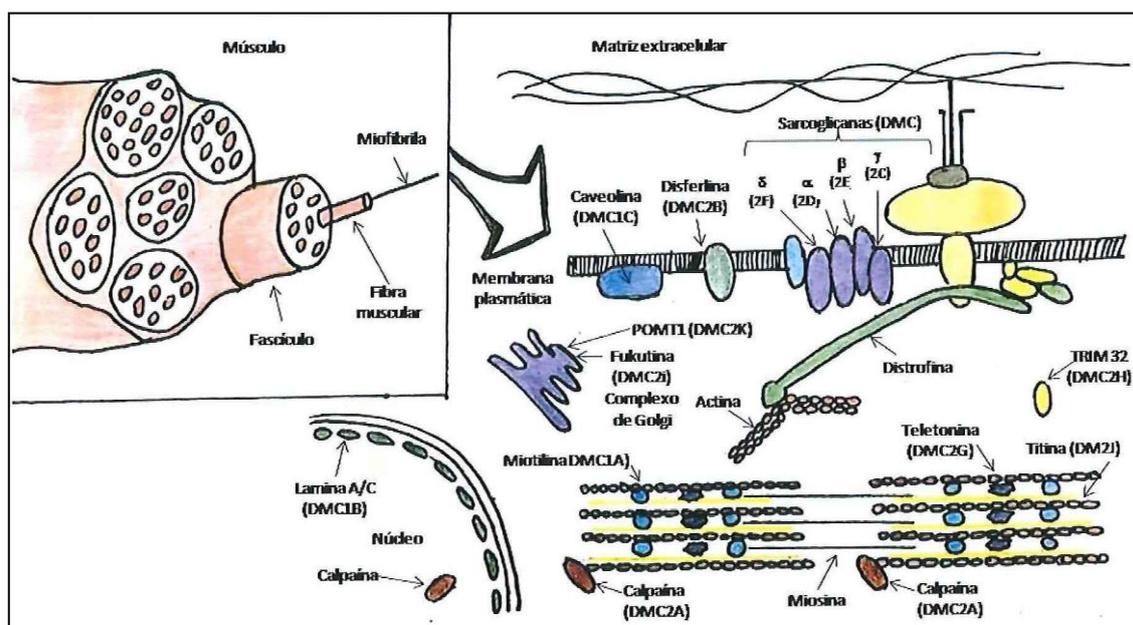
se ligada à membrana do sarcolema por meio da proteína caveolina (ABDULLAH et al., 2014; SULA et al., 2014). Sua função está relacionada à contração muscular nos eventos de fusão da membrana mediados por cálcio (BANSAL et al., 2003; DINIZ et al., 2012; ABDULLAH et al., 2014; SULA et al., 2014). Pressupõe-se que esteja envolvida no processo de regeneração e reparação da membrana (DINIZ et al., 2012; WICKLUND; KISSEL, 2014).

Em condições normais, esta proteína encontra-se em vesículas citoplasmáticas. No rompimento da membrana, ocorre aumento da entrada de cálcio na fibra muscular e acúmulo do mesmo ao redor do local de ruptura, evento que ativa as proteases como a calpaína, culminando com a clivagem das proteínas do citoesqueleto. Paralelamente, o cálcio age ativando as vesículas que carregam a disferlina, que quando fundidas à membrana plasmática, promovem o reparo da mesma (HAN; CAMPBELL, 2007; LICINIO, 2011). Esta sequência é conhecida como a “hipótese do

remendo”, na qual o reparo da membrana requer acúmulo e fusão das vesículas umas com as

outras e com membrana plasmática no local de ruptura (DINIZ et al., 2012).

Figura 1. Esquema representativo de algumas proteínas da fibra muscular que quando deficientes causam as distrofias musculares de cinturas.



Fonte: Modificada a partir dos esquemas apresentados por LORENZO, 2007 e GONZÁLES, 2013.

Legenda: Ao lado de cada proteína encontra-se a abreviatura da doença causada por sua deficiência. DMC: distrofia muscular de cinturas (tipos 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2i, 2J).

A disferlina também possui participação no recrutamento e estabilização de outra proteína no sarcolema, a AHNAK (neuroblast differentiation-associated protein AHNAK) que parece estar envolvida na formação da barreira hematoencefálica, na arquitetura e migração celular, na regulação dos canais de cálcio do coração e na reparação da membrana muscular (HUANG et al., 2007).

O músculo dos pacientes com disferlinopatia é caracterizado por infiltrados massivos de células imunitárias e monócitos disferlino-negativos, que são mais agressivos e fagocitam mais partículas. Estes monócitos apresentam desregulação da expressão da fibronectina (uma glicoproteína produzida pelos fibroblastos do tecido conjuntivo), comprometendo a adesão das proteínas à superfície celular (MORRÉE et al., 2013).

A deficiência de disferlina provoca ainda, a redução de citocinas e da secreção de quimiocinas, que são mediadores e reguladores da inflamação, conseqüentemente, gerando desequilíbrio no recrutamento e manutenção das células do sistema imunológico (CHIU et al., 2009; RAWAT et al., 2010).

As mutações no gene da disferlina têm sido identificadas como de causa recessiva (BUSHBY, 2009; DINIZ et al., 2012).

Diagnóstico das Disferlinopatias

Mais de 300 mutações que afetam a produção da disferlina já foram descritas, com uma grande variação inter e intrafamiliar no fenótipo (ILLA et al., 2001; CAGLIANI et al., 2003; DINIZ et al., 2012). Estas mutações estão distribuídas ao longo de todo o gene, sem qualquer loco considerado como "ponto quente", o que tornou,

por muito tempo, o rastreamento da doença inviável por meio de métodos de sequenciamento genéticos convencionais demorado e trabalhoso (PASSOS-BUENO et al., 1996; SOARES et al., 2003; PIMENTEL, 2008; DINIZ et al., 2012; SHIN et al., 2015).

A biópsia muscular foi utilizada durante muitas décadas para o diagnóstico das disferlinopatias. O procedimento consiste na retirada e congelamento de um fragmento do tecido muscular por meio de uma inserção cirúrgica. Posteriormente, o material é preparado e submetido a diferentes substâncias que produzem reações histoquímicas, e são analisadas por microscopia eletrônica (MANZUR; MUNTONI, 2009; MAHMOOD; JIANG, 2014; SHIN et al., 2015). Nesta análise, são utilizados anticorpos específicos, e no caso da disferlinopatia, a anti-disferlina (MAHMOOD; JIANG, 2014; SHIN et al., 2015). Nos pacientes com DMC2B, a biópsia apresenta infiltrado inflamatório característico que, muitas vezes, pode ser tão intenso, que se assemelha ao encontrado nas miopatias inflamatórias.

Esta característica fez com que, no passado, muitos pacientes fossem inadequadamente diagnosticados (NGUYEN et al., 2007; ROSALES et al., 2010), com quase 25% dos pacientes com disferlinopatias inicialmente diagnosticados com polimiosite (NGUYEN et al., 2007). O diagnóstico não assertivo pode levar a intervenções terapêuticas desnecessárias, potencialmente perigosas, tais como a administração oral, a longo prazo, de corticosteróides ou imunossupressores (NGUYEN et al., 2007).

O exame de DNA, por meio do sequenciamento de nova geração (NGS - Next-generation sequencing), permitiu a análise concomitante de diversos genes relacionados às DM (ROSALES et al., 2010), tornando possível a confirmação diagnóstica de quase metade dos pacientes com DM, que permaneceram por muitos anos sem diagnóstico fechado (VASLI et al., 2012). A análise pelo NGS é feita por meio da coleta de sangue venoso (VASLI et al., 2012). Após coleta

do sangue, a amostra é pré-processada em laboratório para extração e armazenamento do DNA. Este é preparado para ser analisado por sequenciadores automáticos que codificam e digitalizam as sequências de DNA e, por meio de programas computacionais sofisticados, comparam os resultados com bases de dados previamente selecionadas (KLINGE et al., 2008; CHAE et al., 2015). Posteriormente, os resultados são interpretados por profissionais especializados como bioinformática, biomédicos, biólogos e médicos (KLINGE et al., 2008; LAING, 2012; CHAE et al., 2015).

Esta nova técnica vem tornando-se um aliado poderoso para os profissionais envolvidos com diagnóstico e aconselhamento genético de diversas DM, permitindo o embasamento para tomada de decisão clínico-terapêutica e ensaios terapêuticos (LAING, 2012; VASLI et al., 2012; CHAE et al., 2015). No caso das disferlinopatias este método é necessário para o diagnóstico, visto que, na biópsia esta proteína pode produzir resultados falsos negativos pois a degradação da disferlina pode estar presente em outras DMC (NILSSON et al., 2013; SHIN et al., 2015). Portanto recomenda-se que o NGS deve ser implementado no diagnóstico genético de rotina como a primeira abordagem de triagem, evitando a necessidade de exames mais invasivos como a biópsia muscular (VASLI et al., 2012; ANGELINI, 2015).

Epidemiologia das Disferlinopatias

A incidência das DMC, em geral, é de um a cada 20.000 indivíduos nascidos vivos (WICKLUND; KISSEL, 2014), sendo que há variação de incidências nos subtipos em populações específicas. Os países do norte da Europa têm maior incidência de DMC2I por ausência da proteína FKR (fukutin-related protein), enquanto que, há maior incidência de sarcoglicanopatias no norte da África e, de DMC2A, na Europa ocidental e Austrália (LO et al., 2008).

A DMC2B é a segunda forma em frequência em muitos países (cerca de 15 a 25%) (NIGRO et al.,

2011). A prevalência encontrada na Itália foi de 28,4% em 181 pacientes de 155 famílias (GUGLIERI et al., 2008); na Índia, 25% (NALINI; GAYATHRI, 2008); nos Estados Unidos da América, 18% em 6 centros de referência (MOORE et al., 2006) e, na Austrália, 5% em estudo de Coorte de 76 pacientes (LO et al., 2008).

Estudo brasileiro realizado por Vainzof et al. (2001) encontrou 24 pacientes com deficiência de disferlina em total de 176 pacientes de 166 famílias, aproximadamente 14%, representando, assim, a segunda forma mais frequente de distrofia muscular de cinturas nesta população, sendo a calpainopatia a mais frequente.

Na Turquia Ocidental a prevalência é de 12,3%, sendo a distrofia mais comum nos pacientes mais velhos (78,5%), sendo a média de idade de 30,9 anos, variando de 14 a 64 anos de idade (DINIZ et al., 2012).

Leshinsky-Silver et al. (2007) identificaram em Israel, entre judeus da região do Cáucaso, uma frequência de 4% de portadores da mutação no gene da disferlina nesta comunidade. Entre os judeus na Líbia, a frequência das mutações neste gene foi de 10%, com prevalência de um a cada 1.300 adultos (ARGOV et al., 2000).

Quadro clínico-funcional das disferlinopatias

As disferlinopatias agrupam três doenças com diferentes fenótipos, são elas, a DMC2B, a MM e a doença com fraqueza de padrão próximo-distal. Na DMC2B, a fraqueza é predominantemente proximal. Na MM a fraqueza é distal, principalmente nos músculos das panturrilhas, e com acometimento precoce dos músculos do compartimento anterior das pernas (quadríceps). A doença com fraqueza de padrão próximo-distal é caracterizada pela atrofia dos músculos bíceps braquial e das panturrilhas e hipertrofia do músculo deltóide. Muitas vezes, as características clínicas estão sobrepostas, ou seja, observa-se o envolvimento da fraqueza muscular tanto proximal quanto distal, dificultando o diagnóstico preciso do tipo

de disferlinopatia (UEYAMA et al., 2002; KLINGE et al., 2010; WICKLUND; KISSEL, 2014).

A DMC2B é caracterizada clinicamente pelo aumento da CK cerca de 10 a 100 vezes maior que o valor esperado e afeta ambos os sexos (APARICIO-MEIX 1998; MANZUR; MUNTONI, 2009). O início dos sintomas ocorre frequentemente na adolescência ou início da idade adulta (entre 15 a 30 anos) (MAHJNEH et al., 2001; NALINI; GAYATHRI, 2008; ZHAO et al., 2013), embora tenham sido relatados casos congênitos, ou seja, início dos sintomas ao nascimento, e casos com início dos sintomas tardio, aos 70 anos de idade (WICKLUND; KISSEL, 2014).

O padrão de fraqueza da DMC2B tende a ser semelhante ao da DMD, afetando os músculos da cintura pélvica e membros inferiores (MMII) (iliopsoas, quadríceps femoral e gastrocnêmio), sendo os membros superiores afetados tardiamente com progressão mais lenta da fraqueza muscular (ANGELINI et al., 2010; MCDONALD, 2012). Há relato de afecção precoce dos músculos eretores da coluna, sem alterações posturais importantes observadas em ressonância magnética (SEROR et al., 2008).

A perda da deambulação ocorre entre 10 e 30 anos, sendo que, a maioria dos pacientes caminha até a quarta década de vida. Há relatos de casos de início precoce com rápida perda de ambulação ao longo de 1 a 2 anos, especialmente relacionados com gravidez (WICKLUND; KISSEL, 2014). O comprometimento cardíaco ou respiratório é incomum ou ocorre no final da vida, e geralmente permanece clinicamente silencioso (OH et al., 2004; MAHMOOD; JIANG, 2014) e, a sobrevivida prolongada até quinta ou sexta décadas de vida (MUNAIN; URTIZBEREA, 1998).

Pesquisas sugerem que a DMC2B apresenta quadro clínico mais brando que outras DMC, visto que, a idade média de início dos sintomas é significativamente mais tardia que a DMC2A e a perda da marcha também podem ocorrer após os

25 anos (PASSOS-BUENO et al., 1996). Quadro clínico mais leve também é encontrado na DMC2L, com quadro clínico de fraqueza em cintura pélvica e em região distal dos MMII e sem alterações cardíacas (BOLDUC et al., 2010; SCHNEIDER et al., 2014).

O quadro clínico da MM também é descrito pelo mesmo aumento da CK, início dos sintomas na idade adulta, entre a terceira e quarta década de vida, e na incapacidade para ficar na ponta dos pés por comprometimento dos músculos gastrocnêmio e sóleo e, ocasionalmente, envolvimento da musculatura paravertebral (DINIZ et al., 2012; MCDONALD, 2012; TAKAHASHI et al., 2013). Há atrofia das panturrilhas, dos bíceps braquiais e antebraços. Após 10 a 15 anos do início dos sintomas, torna-se necessário o uso de dispositivos de apoio para marcha, e para a maioria dos pacientes, uso da cadeira de rodas depois de 20 a 25 anos de doença (KRAYA; ZIER, 2013).

O relato de indivíduos com quadro clínico de DMC2B e MM em uma mesma família, com idade de início dos sintomas, alterações nos valores de CK, mutações genéticas e histologia muscular semelhantes, permite presumir que fatores adicionais (genéticos e não genéticos) podem contribuir para os fenótipos clínicos diferentes (WEILER et al., 1996). Estes achados reforçam a possibilidade de que disferlina possa interagir com outra proteína de modificação, produto de outro gene (DINIZ et al., 2012).

Tratamento das Disferlinopatias

Nas disferlinopatias, assim como outras doenças hereditárias, não há estratégias terapêuticas para tratamento curativo. O tratamento com corticoide foi associado a efeitos colaterais significativos e não melhorou a força (WICKLUND; KISSEL, 2014). A pesquisa com fármaco com potencial de inibidor da fibrose muscular apresentou resultados em camundongos (HALEVY et al., 2013). Paralelamente, os pesquisadores investem na avaliação das funções da proteína disferlina, nas mutações da DYSF e nos exons que podem ser alvos promissores para a viabilidade da

técnica de exon skipping (AARTSMA-RUS et al., 2010; BARTHÉLÉMY et al., 2011).

Atualmente, as técnicas de manejo existentes incluem suporte físico com fisioterapia e uso de aditamentos (como por exemplo, o uso de bengalas e cadeira de rodas), suporte emocional, intervenção cirúrgica em caso de deformidades e contraturas e suporte e acompanhamento de funções cardíacas e respiratórias (MAHMOOD; JIANG, 2014).

4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou uma revisão bibliográfica crítica consistente da literatura a respeito das disferlinopatias, detalhando temas importantes para ser utilizado pelo profissional no ensino didático e na elaboração de protocolos de tratamento e pesquisas clínicas.

Há necessidade de refinamento das pesquisas com a descrição clínico-funcional das disferlinopatias, gerando informações sobre a força de diferentes grupos musculares, bem como a análise detalhada da funcionalidade e a relação entre estas duas variáveis, de forma a elucidar melhor a progressão destas doenças e, estabelecer a biomarcadores de evolução.

5 – REFERÊNCIAS

- AARTSMA-RUS, A.; SINGH, K. H.; FOKKEMA, I. F.; et al. Therapeutic exon skipping for dysferlinopathies? **Eur J Hum Genet**, v. 18, n. 9, p. 1072-1073, ago. 2010.
- ABDULLAH, N.; PADMANARAYANA, M.; MARTY, N. J.; et al. Quantitation of the calcium and membrane binding properties of the C2 domains of dysferlin. **Biophys J. Nova York**, v. 106, n. 2, p. 382-389, fev. 2014.
- ANGELINI, C. I. LGMD phenotype due to a new gene and dysferlinopathy investigated by next-generation sequencing. **Neurol Genet**, v. 1, n. 4, p.39-39, dez. 2015.
- ANGELINI, C.; NARDETTO, L.; BORSATO, C.; et al. The clinical course of calpainopathy (LGMD2A) and dysferlinopathy (LGMD2B).

- Neurol Research**, Nova York, v. 32, n. 1, p. 41-46, fev. 2010.
- APARICIO-MEIX, J. M. Distrofias musculares y síndromes miotónicas. **Acad Med**, v. 7, n. 100, p. 4645-4656, 1998.
- ARGOV, Z.; SADEH, M.; MAZOR, K.; et al. Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews: clinical and genetic features. **Brain**, Londres, v. 123, n. Pt6, p. 1229-1237, jun. 2000.
- BANSAL, D.; MIYAKE, K.; VOGEL, S. S.; et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. **Nature**, v. 123, n. 6936, p. 168-172, mai. 2003.
- BARRA, T. M. F.; BARALDI, K. F. Uso das escalas funcionais para avaliação clínica da distrofia muscular de Duchenne. **Rev Neurociências**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 420-426, 2013.
- BARTHÉLÉMY, F.; WEIN, N.; KRAHN, M.; et al. Translational research and therapeutic perspectives in dysferlinopathies. *Mol Med Rep*, **Atenas**, v. 17, n. 9-10, p. 875-882, set./out. 2011
- BOLDUC, V.; MARLOW, G.; BOYCOTT, K. M.; et al. Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. **Am J Hum Genet**, v. 86, n. 2, p. 213-221, fev. 2010.
- BUSHBY, K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. **Pract Neurol**, Oxford, v. 9, n. 6, p. 314-323, dez.2009.
- CAGLIANI, R.; FORTUNATO, F.; GIORDA, R.; et al. Molecular analysis of LGMD-2B and MM patients: identification of novel DYSF mutations and possible founder effect in the Italian population. **Neuromuscular Disord**, Oxford, v. 13, n. 10, p. 788-795, dez. 2003.
- CHAE, J. H.; VASTA, V.; CHO, A.; et al. Utility of next generation sequencing in genetic diagnosis of early onset neuromuscular disorders. **J Med Genet**, v. 52, n. 3, p. 208-216, mar. 2015.
- CHIU, Y. H.; HORNSEY, M. A.; KLINGE, L.; et al. Attenuated muscle regeneration is a key factor in dysferlin-deficient muscular dystrophy. **Hum Mol Genet**, Oxford, v. 18, n. 11, p. 1976-1989, jun. 2009.
- DINIZ, G.; ERYAŞAR, G.; TÜRE, S.; et al. A Regional Panorama of Dysferlinopathies. **Türk Patoloji Derg, Trabzon**, v. 28, n. 3, p. 259-265, 2012.
- GONZÁLEZ, I. V. Estudio de proteínas musculares por Western blot y técnicas de genética aplicadas a las enfermedades neuromusculares: PCR, RFLP y secuenciación. In: XXVI CONGRESO NACIONAL DE LA SEAP-IAP, XXI CONGRESO NACIONAL DE LA SEC, II CONGRESO NACIONAL DE LA SEPAF, 2013, Cádiz. Comunicação oral.
- GUGLIERI, M.; MAGRI, F.; D'ANGELO, M. G.; et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. **Hum Mutat, Barcelona**, v. 29, n. 2, p. 258-266, fev. 2008.
- HAN, R.; CAMPBELL, K. P. Dysferlin and muscle membrane repair. **Curr Opin Cell Biol**, Londres, v. 19; n. 4, p. 409-417, ago. 2007.
- HUANG, Y.; LAVAL, S. H.; VAN REMOORTERA, A.; et al. AHNAK, a novel component of the dysferlin protein complex, redistributes to the cytoplasm with dysferlin during skeletal muscle regeneration. **FASEB, Bethesda**, v. 21, p. 732-742, 2007.
- ILLA, I.; SERRANO-MUNUERA, C.; GALLARDO, E.; et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. **Ann Neurol, Boston**, v. 49, p. 1301-1304, 2001.
- KLINGE, L.; ABOUMOUSA, A.; EAGLE, M.; et al. New aspects on patients affected by dysferlin deficient muscular dystrophy. **J**

- Neurol Neurosurg Psychiatry**, Londres, v. 81, n. 9, p. 946-953, set. 2010.
- KLINGE, L.; DEAN, A. F.; KRESS, W.; et al. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. **Neuromuscular Disord**, Oxford, v. 18, n. 4, p. 288-290, abr. 2008.
- KRAYA, T.; ZIERZ, S. Distal myopathies: from clinical classification to molecular understanding. **J Neural Transm, Viena**, v. 120, n. S1, p. S3-S7, set. 2013.
- LAING, N. G. Genetics of neuromuscular disorders. **Crit Rev Clin Lab Sci**, Boca Raton, v. 49, n. 2, p.33-48, mar./abr. 2012.
- LESHINSKY-SILVER, E.; ARGOV, Z.; ROZENBOIM, L.; et al. Dysferlinopathy in the Jews of the Caucasus: A frequent mutation in the dysferlin gene. **Neuromuscular Disord**, Oxford, v. 17, n. 11-12, p. 950-954, dez. 2007.
- LICINIO, L. C. P. Investigação genética de duas diferentes famílias com formas dominantes de distrofia muscular do tipo cinturas. 2011. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências – Biologia/Genética) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- LINSSEN, W. H. J. P.; VOOGT, W.G.; KRAHN, M.; et al. Long-term follow-up study on patients with Miyoshi phenotype of distal muscular dystrophy. **Eur J Neurology**, Oxford, v. 20, n. 6, p. 968-974, jun. 2013.
- LIU, J.; AOKI, M.; ILLA, I.; et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Myoshi myopathy and limb-girdle muscular dystrophy. **Nat Genet**, Nova York, v. 20, n. 1, p. 31-36, set. 1998.
- LO, H. P.; COOPER, S. T.; EVESSON, F. J.; et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. **Neuromuscul Disord**, Oxford, v. 18, n. 1, p. 34-44, jan. 2008.
- LORENZO, G. Neurología: Transtornos neuromusculares - aspectos clínicos. **An Pediatr Contin**, v. 5, n. 5, p. 245-252, 2007.
- MAHJNEH, I.; MARCONI, G.; BUSHBY, K.; et al. Dysferlinopathy (LGMD2B): a 23-year follow-up study of 10 patients homozygous for the same frameshifting dysferlin mutations. **Neuromuscular Disord**, Oxford, v. 11, n. 1, p. 20-26, jan. 2001.
- MAHMOOD, O. A.; JIANG, X. M. Limb-girdle muscular dystrophies: where next after six decades from the first proposal (Review). **Mol Med Rep**, Atenas, v. 9, n. 5, p. 1515-1532, mai. 2014.
- MANZUR, A.Y.; MUNTONI, F. Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, Londres, v. 80, n. 7, p. 706-714, jul. 2009.
- MCDONALD, C. M. Clinical approach to the diagnostic evaluation of hereditary and acquired neuromuscular diseases. **Phys Med Rehabil Clin N Am**, v. 23, n. 3, p. 495-463, ago. 2012.
- MOORE, S. A.; SHILLING, C. J.; WESTRA, S.; et al. Limb-girdle muscular dystrophies in the United States. **J Neuropathol Exp Neurol**, Baltimore, v. 65, n.10, p. 995-1003, out. 2006.
- MORRÉE, A.; FLIX, B.; BAGARIC, I.; et al. Dysferlin Regulates Cell Adhesion in Human Monocytes. **Biol Chem**, Berlim, v. 288, n. 20, p. 14147-57, mai. 2013.
- MUNAIN, A. L.; URTIZBEREA, J. A. Clasificación clinicogenética de las distrofias musculares. **Med Clin, Barcelona**, v. 111, n. 6, p. 226-235, set. 1998.
- NALINI, A.; GAYATHRI, N. Dysferlinopathy: a clinical and histopathological study of 28 patients from India. **Neurol India**, Bombay, v. 56, n. 3, p. 379-385, jul./set. 2008.
- NGUYEN, K.; BASSEZ, G.; KRAHN, M.; et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. **Arch Neurol**, Chicago, v. 64, n. 8, p. 1176-1182, ago. 2007.
- NIGRO, V.; AURINO, S.; PILUSO, G. Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic

- diagnosis and therapeutic approaches. **Curr Opin Neurology**, Filadélfia, v. 24, n. 5, p. 429-436, out. 2011.
- NIGRO, V.; SAVARESE, M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. **Acta Myol**, v. 33, n.1, p.1-12, mai. 2014.
- NILSSON, M. I.; LAUREANO, M. L.; SAEED, M. et al. Dysferlin aggregation in limb-girdle muscular dystrophy type 2b/Myoshi myopathy necessitates mutational screen for diagnosis. **Muscle & Nerve**, Boston, v. 47, n. 5, p.740-7447, mai. 2013.
- OH, S. H.; KANG, S. W.; LEE, J. G.; et al. Clinical and pathological characteristics of four Korean patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2B. **J Korean Med Sci**, Seoul, v. 19, n. 3, p. 447-452, jun. 2004
- PASSOS-BUENO, M. R.; MOREIRA, E. S.; MARIE, S. K.; et al. Main clinical features of the three mapped autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies and estimated proportion of each form in 13 Brazilian families. **J Med Genet**, v. 33, n. 2, p. 97-102, fev. 1996.
- PIMENTEL, L. H. C. Distrofias musculares progressivas de cinturas tipo 2: perfil epidemiológico no estado do Ceará. 2008. 106 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.
- RAWAT, R.; COHEN, T.V.; AMPONG, B.; et al. Inflammasome up-regulation and activation in dysferlin-deficient skeletal muscle. **Am J Pathol**, Nova York, v. 176, n. 6, p. 2891-2900, jun. 2010.
- ROSALES, X. Q.; GASTIER-FOSTER, J. M.; LEWIS, S.; et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. **Muscle & Nerve**, Londres, v. 42, n. 1, p. 14-21, jul. 2010.
- SCHNEIDER, I.; STOLTENBURG, G.; DESCHAUER, M.; et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2L presenting as necrotizing myopathy. **Acta Myol**, v. 33, n. 1, p. 19-21, mai. 2014.
- SEROR, P.; KRAHN, M.; LAFORET, P.; et al. Complete fatty degeneration of lumbar erector spinae muscles caused by a primary dysferlinopathy. **Muscle & Nerve**, Londres, v. 37, n. 3, p. 410-414, mar. 2008.
- SHIN, H.Y.; JANG, H.; HAN, J. H.; et al. Targeted next-generation sequencing for the genetic diagnosis of Dysferlinopathy. **Neuromuscular Disord**, Oxford, v. 25, n. 6, p. 502-510, jun. 2015.
- SOARES, C. N.; FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M.; et al. Myopathy of distal lower limbs: the clinical variant of Miyoshi. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 61, n. 4, p. 946-949, dez. 2003.
- SULA, A.; COLE, A. R.; YEATS, C.; et al. Crystal structures of the human dysferlin inner dysf domain. **BMC Struct Biol**, Londres, v. 14, n. 3, p. 1-9, jan. 2014.
- TAKAHASHI, T.; AOKI, M.; SUZUKI, N.; et al. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, Londres, v. 84, n. 4, p. 433-440, abr. 2013.
- UEYAMA, H.; KUMAMOTO, T.; HORINOUCI, H.; et al. Clinical heterogeneity in dysferlinopathy. **Internal Medicine**, Tokio, v. 41, n. 7, p. 532-536, jul. 2002.
- VAINZOF, M.; ANDERSON, L. V.; MCNALLY, E. M.; et al. Dysferlin protein analysis in limb-girdle muscular dystrophies. **J Mol Neurosci**, Totowa, v. 17, n. 1, p. 71-80, ago. 2001.
- VASLI, N.; BÖHM, J.; LE GRAS, S.; et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases. **Acta Neuropathol**, v. 124, n. 2, p. 273-283, ago. 2012.
- WEILER, T.; GREENBERG, C. R.; NYLEN, E.; et al. Limb-Girdle Muscular Dystrophy and

Miyoshi Myopathy in an Aboriginal Canadian Kindred Map to LGMD2B and Segregate with the Same Haplotype. **Am J Hum Genet**, Chicago, v. 59, n. 4, p. 872-878, out. 1996.

WICKLUND, M. P.; KISSEL, J. T. The limb-girdle muscular dystrophies. **Neurol Clin**, Filadélfia, v. 32, n. 3, p. 729-749, ago. 2014.

ZHAO, Z.; HU, J.; SAKIYAMA, Y.; et al. DYSF mutation analysis in a group of Chinese patients with dysferlinopathy. **Clin Neurol Neurosurg**, Londres, v. 115, n. 8, p. 1234-1237, ago. 2013.

Data de submissão: 10.10.2017

Data de aceite: 28.11.2017