

Uma família brasileira com miopatia centronuclear por mutação no gene DNM2

A Brazilian family with centronuclear myopathy due to DNM2 gene mutation

Una familia brasileña con miopatía centronuclear mutación en gene DNM2

Ana Karoline da Costa Monteiro¹, Francisco de Assis Aquino Gondim²

1.Médica residente do Programa de Neurofisiologia clínica pela Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brasil.

2.Professor Associado de Neurologia da Universidade Federal do Ceará, Coordenador do Departamento Científico de Doenças do Neurônio Motor/ELA da Academia Brasileira de Neurologia Endocrinologia. Fortaleza-CE, Brasil.

Resumo

Introdução. A forma autossômica dominante de miopatia centronuclear devido a mutações no gene dinamina 2 pode ser de gravidade variável **Objetivo.** Caracterizar os achados clínicos e eletrodiagnósticos de uma família portadora da mutação da dinamina 2 (c.1393C>T, p.Arg465Trp). **Método.** Estudo descritivo, realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará. **Resultados.** Paciente apresentou desenvolvimento normal até os 9 anos, quando progrediu para fraqueza nos membros, quedas frequentes e piora da marcha, confinada aos 42 anos a uma cadeira de rodas. A eletroneuromiografia mostrou padrão miopático. **Conclusão.** O caso evoluiu para um fenótipo grave, demonstrando a variabilidade clínica quanto a progressão dos sintomas.

Unitermos. Miopatias Congênitas Estruturais; Dinamina II; Eletromiografia

Abstract

Introduction. The autosomal dominant form of centronuclear myopathy due to mutations in the dynamin 2 gene can be of variable severity. **Objective.** To characterize the clinical and electrodiagnostic findings of a family carrying the dynamin 2 mutation (c.1393C>T, p.Arg465Trp). **Method.** Descriptive study, carried out at the Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará. **Results.** The patient presented normal development until age 9, when she progressed to weakness in the limbs, frequent falls and worsening gait, confined to a wheelchair at age 42. The electroneuromyography showed a myopathic pattern. **Conclusion.** The case evolved to a severe phenotype, demonstrating clinical variability regarding the progression of symptoms.

Keywords. Myopathies, Structural, Congenital; Dynamin II; Electromyography

Resumen

Introducción. La forma autosómica dominante de miopatía centronuclear por mutaciones en el gen de la dinamina 2 puede ser de severidad variable. **Objetivo.** Caracterizar los hallazgos clínicos y electrodiagnósticos de una familia portadora de la mutación de la dinamina 2 (c.1393C>T, p.Arg465Trp). **Método.** Estudio descriptivo, realizado en el Hospital Universitario Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará. **Resultados.** La paciente presentó desarrollo normal hasta los 9 años, cuando progresó a debilidad en las extremidades, caídas frecuentes y empeoramiento de la marcha, confinada a silla de ruedas a los 42 años. La electroneuromiografía mostró un patrón miopático. **Conclusión.** El caso evolucionó a un fenotipo severo, demostrando variabilidad clínica en cuanto a la progresión de los síntomas.

Palabras clave: Miopatías Estructurales Congénitas; Dinamina II; Electromiografía

Trabalho realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza-CE, Brasil.

Conflito de interesse: não Recebido em: 17/01/2023 Aceito em: 30/03/2023

Endereço para correspondência: Ana Karoline C Monteiro. R. São Judas Tadeu 251. São Benedito. Timon-MA, Brasil. Email: karolmontteiro@gmail.com

INTRODUÇÃO

As miopatias centronucleares (MCN) são um grupo de miopatias com grande heterogeneidade clínica e genética^{1,2}. Recebem essa denominação por apresentar na biópsia muscular, núcleos localizados centralmente, hipotrofia das fibras musculares e posicionamento anormal das organelas celulares. Em geral, estão associadas a miopatias congênitas, mas pode haver miopatias de início precoce, tardio ou mesmo neuropatias hereditárias³.

As principais formas de MCN são causadas por mutações nos genes *MTM*, *DNM2*, *BIN1* e *RYR1*, sendo identificadas mutações em outros genes, incluindo *TTN*, *SPEG*, *CACNA1S* e *ZAK* na qual compartilham fenótipo semelhante a MCN⁴.

Essas miopatias existem na forma recessiva ligada ao cromossomo X, autossômica recessiva e autossômica dominante⁵. Alguns fenótipos não musculares foram descritos como envolvimento de nervos periféricos nas Polineuropatias de Charcot Marie Tooth (CMTDIB e CMT2B), e síndrome da contração congênita letal nas mutações nos genes *DNM2* (Tabela 1), além de disfunção hepática em pacientes com miopatias miotubular ligada ao X⁴⁻⁶.

Aqui, relatamos uma família brasileira com fenótipo grave de MCN autossômica dominante, portadores da mutação do DNM2 (c.1393C>T, p.Arg465Trp). Não é do nosso conhecimento a descrição de nenhuma família com mutações no gene DNM2 no Brasil, havendo somente relato de casos esporádicos da doença (mutação *de novo*)⁷. Parte dos resultados já foi objeto de comentário ao Editor online para o jornal *Neurology Genetics*².

Tabela 1. Espectro das variantes fenotípicas associadas a mutações do gene DNM2.

Fenótipo	Miopatia Centronuclear	SCLG tipo 5	CMT tipo 2M	DI-CMT tipo B
Herança	AD	AR	AD	AD
Distribuição	França, Guiana Francesa, Bélgica, EUA, Alemanha, Reino Unido, Holanda	Paquistão, França	Itália	Austrália, Bélgica, EUA
Exons	8,11,16	9	7	14,,15
Idade de início	Variável (pred. Precoce)	Congênita	Adulto jovem	Adulto jovem
Quadro Clínico	Miopatia congênit, miotomia, Miopatia precoce-tardia, ptose, Fraqueza facial e bulbar	Acinesia, hipotonia, Anormalidades esq. Sangramento IC e retinal	CMT axonal clássico	Velocidade de condução intermediária, fenótipo de CMT, Neutropenia

AD: Autossômica dominante; AR: Autossômica recessiva; CMT: doença de Charcot-Marie-Tooth; DI-CMT: doença de Charcot-Marie-Tooth de condução intermediária; esq.: esqueléticas; pred.: predominante; SCLG: Síndrome da contração congênita letal tipo 5;

MÉTODOS

Amostra

Trata-se de um estudo descritivo e longitudinal. Foi incluída uma paciente do sexo feminino, 49 anos com miopatia centronuclear por mutação no gene *DNM2*, confirmada por testes genéticos, bem como a descrição dos achados em seus familiares.

O projeto do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 59337022.4.0000.5045) como parte de um estudo maior de miopatias hereditárias da nossa instituição. A paciente assinou Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento, e autorizou o seu registro fotográfico e sua publicação.

Procedimento

Os procedimentos foram realizados mediante análise de prontuário, anamnese, exame físico, exame neurológico e estudo neurofisiológico, no período de novembro de 2022, no Hospital Universitário Walter Cantídio em Fortaleza-CE.

Análise de dados

Não foi realizada análise estatística sobre os resultados, devido a relação do tamanho da população e amostra não se mostrar satisfatória para tal análise.

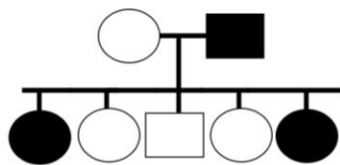
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caso clínico

A paciente relatava desenvolvimento normal até 9 anos, quando passou a apresentar fraqueza nos membros, episódios de quedas frequentes e piora progressiva da marcha. Referiu agravamento da deambulação aos 20 anos de idade, e aos 42 anos já estava confinada a uma cadeira de rodas. Ela apresentava ptose palpebral desde a infância, e não relatou histórico de disfagia. Os antecedentes

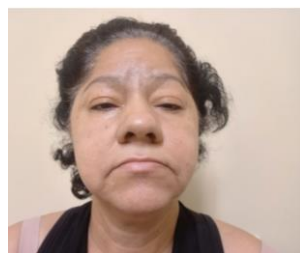
familiares incluem o pai, que apresentava dificuldade de locomoção, necessitando de cadeira de rodas por volta dos 35 anos e falecimento por cardiopatia aos 55 anos. E, uma irmã com quadro semelhante, mas não quis ser investigada (Figura 1). A paciente assinou termo de consentimento para a publicação do presente relato e de sua foto.

Figura 1. Hederograma da Família.



Ao exame neurológico apresentava ptose bilateral, sem oftalmoparesia, além de fraqueza de predomínio proximal dos membros superiores e inferiores. Os reflexos eram abolidos e a paciente possuía um pé cavo bilateral (Figura 2).

Figura 2. Face da mulher de 49 anos de idade, evidenciando Ptose palpebral.



A paciente foi submetida a um teste genético que mostrou uma variante patogênica identificada em *DNM2* (c.1393C>T, p.Arg465Trp) e uma biópsia muscular compatível com MCN. A eletroneuromiografia mostrou, na condução nervosa motora, amplitudes limítrofes dos nervos medianos, ulnares, tibiais e redução das amplitudes dos nervos fibulares, com condução sensitiva normal. A eletromiografia mostrou padrão miopático com sinais de desnervação crônica. Os exames laboratoriais mostraram creatina quinase (CK) e aldolase normal.

A forma autossômica dominante de MCN devido às mutações no gene *DNM2* pode ser de gravidade variável, dependendo das características da mutação (localização, exon) e parece estar associada a um fenótipo clínico leve caracterizado por marcos normais do desenvolvimento motor precoce, início na adolescência, e um curso lentamente progressivo com perda da deambulação independente incomum antes da sexta década de vida⁵.

Vale ressaltar que a proteína dinamina 2 é expressa ubiquamente e está envolvida no remodelamento de membranas, no tráfego intracelular e na dinâmica do citoesqueleto. A Dinamina 2 é composta por domínio GTPase N-terminal, domínio intermediário (MID), domínio de homologia pleckstrina de ligação fosfolipídica (PH), domínio efetor GTPase (GED) e domínio rico em prolina-arginina C-terminal (PRD) implicado em interações proteína-proteína⁸.

Até o momento, mais de 100 famílias e cerca de 20 diferentes mutações de *DNM2* relacionadas a miopatia centronuclear autossômica dominante foram relatadas, essencialmente agrupadas em regiões nos éxons 8, 11, 14, 15 e 16. A mutação mais comum c.1393C>T reside no exon 11, e afeta aproximadamente 25% dos casos⁸. Essa mutação resulta em uma substituição de arginina por triptofano na posição 465⁹.

Em geral, a variante p.Arg465Trp está associada a um amplo espectro de início dos sintomas, e a maioria dos pacientes apresenta progressão mais lenta da dificuldade de deambulação, com mínimo comprometimento respiratório ou alimentar², relacionada a forma mais leve da doença¹⁰.

Foram descritos pacientes com a mutação p.Arg465Trp com início de doença neonatal e adulta, e um grau variável de fraqueza muscular, fraqueza facial e defeitos nos movimentos oculares⁸.

Entre as manifestações clínicas associadas à MCN, a literatura destaca hipotonia, fraqueza dos membros, ptose palpebral, paralisia dos músculos extraoculares e um curso clínico lentamente progressivo¹. Podem ainda se apresentar com início dos sintomas na infância ou juventude, sem atraso de desenvolvimento dos marcos motores, com reflexos ausentes, pés cavos, sem ptose ou de início na infância⁹.

Vale ressaltar da importância dos diagnósticos diferenciais das MCN com outras miopatias congênitas,

distrofias musculares congênitas, atrofia muscular espinhal, distúrbios miastênicos e neuropatias motoras¹¹.

Quanto aos achados laboratoriais, a CK pode ser normal ou apenas ligeiramente elevada. A Eletromiografia e estudos de condução nervosa podem mostrar sinais leves de envolvimento de nervos periféricos axonais, além de alterações miopáticas proeminentes¹¹. Os achados laboratoriais da paciente estudada demonstraram CK normal e eletroneuromiografia com padrão miopático, apresentando sinais de reinervação crônica.

Além dos exames supracitados, achados peculiares em biópsias musculares podem ajudar ainda mais a identificar o gene provavelmente implicado⁷. Neste estudo, a biópsia da paciente foi compatível com MCN. A biópsia muscular é caracterizada por miofibrilas com nucléolos localizados centralmente, que lembram o estágio de miotubo do desenvolvimento muscular¹².

No que se refere ao tratamento sintomático, atualmente é feito a reabilitação nos indivíduos com fraqueza dos membros; tratamento medicamentoso quando há envolvimento cardíaco, e cirurgia nos casos de contratura articular ou escoliose. As possíveis opções de tratamento nos níveis celular, molecular e genético estão em estudo¹.

CONCLUSÃO

A variante mais comum, c.1393C>T, p.Arg465Trp, é associada a um amplo espectro de apresentação clínica.

Geralmente, os pacientes apresentam um fenótipo leve com fraqueza muscular lentamente progressiva, e alta prevalência de ptose e/ou oftalmoplegia. O caso apresentando mostra evolução para um fenótipo grave, demonstrando a variabilidade clínica quanto à progressão dos sintomas.

Vale ressaltar, que estudos envolvendo dados epidemiológicos robustos são necessários para quantificar ainda mais a confiabilidade da incidência, prevalência e taxas de sobrevivência para os diferentes subtipos de CNM.

Além disso, a identificação da mutação com base em testes genéticos também se faz relevante, uma vez que abrirá possibilidades para estudos envolvendo tratamento com terapia gênicas, já que atualmente esses pacientes recebem apenas tratamento de suporte, sem possibilidade de evitar progressão da doença.

REFERENCIAS

- 1.Zhang G, Xu M, Huang T, Lin W, Chen J, Chen W, *et al.* Clinical and genetic analysis of a case with centronuclear myopathy caused by SPEG gene mutation: a case report and literature review. *BMC Pediatr* 2021;21:209. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02656-6>
- 2.Hayes LH, Perdomini M, Aykanat A, Genetti CA, Paterson HL, Cowling BS, *et al.* Phenotypic Spectrum of *DNM2*-Related Centronuclear Myopathy. *Neurol Genet* 2022;8:e200027. <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000200027>
- 3.Park J, Kim S, Kim D, Shin J. A family with *DNM2*-related centronuclear myopathy without ophthalmoplegia. *Neuromuscular Disorders* 2016;13:51-4. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.06.323>
- 4.Gómez-Oca R, Cowling BS, Laporte J. Common Pathogenic Mechanisms in Centronuclear and Myotubular Myopathies and Latest Treatment Advances. *Int J Mol Sci* 2021;22:11377. <https://doi.org/10.3390/ijms222111377>
- 5.Lin P, Liu X, Zhao D, Dai T, Wu H, Gong Y, *et al.* *DNM2* mutations in Chinese Han patients with centronuclear myopathy. *Neurol Sci* 2016;37:995-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2513-1>

6. Züchner S, Nouredine M, Kennerson M, Verhoeven K, Claeys K, De Jonghe P, *et al.* Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet* 2005;37:289-94. <https://doi.org/10.1038/ng1514>
7. Abath Neto O, Martins CA, Carvalho M, Chadi G, Seitz KW, Oliveira AS, *et al.* DNM2 mutations in a cohort of sporadic patients with centronuclear myopathy. *Genet Mol Biol* 2015;38:147-51. <https://doi.org/10.1590/S1415-4757382220140238>
8. Böhm J, Barthélémy I, Landwerlin C, Blanchard-Gutton N, Relaix F, Blot S, *et al.* A dog model for centronuclear myopathy carrying the most common DNM2 mutation. *Dis Model Mech* 2022;15:dmm049219. <https://doi.org/10.1242/dmm.049219>
9. Catteruccia M, Fattori F, Codemo V, Ruggiero L, Maggi L, Tasca G, *et al.* Centronuclear myopathy related to dynamin 2 mutations: Clinical, morphological, muscle imaging and genetic features of an Italian cohort. *Neuromuscular Dis* 2013;23:229-38. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.12.009>
10. Massana Muñoz X, Buono S, Koebel P, Laporte J, Cowling BS. Different in vivo impacts of dynamin 2 mutations implicated in Charcot-Marie-Tooth neuropathy or centronuclear myopathy. *Hum Mol Genet* 2019;28:4067-77. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz249>
11. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:26. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-26>
12. Aghbolaghi AG, Lechpammer M. A rare case of centronuclear myopathy with DNM2 mutation: genotype-phenotype correlation. *Autops Case Rep* 2017;7:43-8. <https://doi.org/10.4322/acr.2017.020>