

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIA MÉDICAS E DA VIDA
PRÓ-REITORIA PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
CURSO DE MEDICINA**

DISTROFIAS DE CINTURAS: RELATO DE CASO

IGOR SLEIMAN MOHANNA ROCHA

**GOIÂNIA
2025**

IGOR SLEIMAN MOHANNA ROCHA

DISTROFIAS DE CINTURAS: RELATO DE CASO

**Artigo apresentado à Escola
de Ciências Médicas e da Vida, da
Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
no curso de Medicina como requisito parcial
para avaliação na disciplina de TCC III
Coordenador: Dr. Marc Alexandre Duarte Gigonzac
Linha de pesquisa: Genética Humana**

GOIÂNIA

2025

Resumo

As Distrofias Musculares de Cinturas (LGMDs) constituem um grupo heterogêneo de miopatias genéticas hereditárias, caracterizadas por fraqueza muscular progressiva predominantemente em membros proximais. Este artigo apresenta o relato clínico de uma paciente de 62 anos com histórico familiar positivo, consanguinidade parental e evolução compatível com uma forma recessiva de LGMD, com início dos sintomas aos 35 anos e progressão para perda de deambulação. A investigação genética identificou duas variantes de significado incerto (VUS) nos genes DYSF e NEB, sendo a primeira compatível com Miopatia de Miyoshi (LGMD2B), reforçada pela análise fenotípica e dados da literatura. A paciente apresenta quadro clínico típico de disferlinopatia, além de manifestações respiratórias e disfagia discreta. Estudos recentes destacam a importância da caracterização funcional e molecular para o diagnóstico preciso e o manejo adequado dos pacientes. Avanços em técnicas genéticas têm permitido identificar mutações específicas, como as no gene DYSF e no gene nebulina, associadas a subtipos distintos da doença, como a disferlinopatia e a miopatia nemalínica. Além disso, a literatura evidencia o desafio contínuo no desenvolvimento de terapias eficazes, reforçando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que inclui reabilitação funcional e monitoramento clínico constante. Parcerias entre centros de pesquisa têm impulsionado o progresso na compreensão e tratamento dessas doenças raras, contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: distrofia muscular de cinturas; diagnóstico genético; relato de caso.

INTRODUÇÃO

As distrofias musculares de cinturas (LGMDs, do inglês Limb-Girdle Muscular Dystrophies) representam um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbio muscular diversos e progressivo de doenças genéticas raras, que afetam predominantemente os músculos pélvicos e da cintura escapular. Essas condições são caracterizadas por fraqueza muscular simétrica, de início geralmente insidioso que pode variar desde a distrofia muscular grave na infância até a distrofia inicial na idade adulta. Como também grande heterogeneidade clínica e genética (ANGELINI; GIARETTA; MAROZZO, 2018).

Estudos indicam que as LGMDs afetam de 1 a 9 indivíduos por 100.000 pessoas, tornando-se a quarta miopatia hereditária mais comum no mundo (ALBUQUERQUE, 2014). A forma recessiva é a mais prevalente, sobretudo em populações com alta taxa de consanguinidade. As manifestações clínicas incluem quedas frequentes, dificuldade para subir escadas, marcha em pontas dos pés, dor nas costas, fadiga muscular e encurtamento tendíneo, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (ALVES CORDEIRO; GAIAD, 2015).

A classificação das LGMDs evoluiu com os avanços da genética molecular. Atualmente, para que uma condição seja reconhecida como LGMD, é necessário que haja fraqueza muscular proximal predominante causada por uma mutação genética específica, identificada em ao menos duas famílias não relacionadas (BOUCHARD; TREMBLAY, 2023). Na classificação, as formas dominantes incluem mutações em genes como *DNAJB6*, *TNPO3*, *CAPN3*, *COL6A* e *DES*, muitas vezes excluídas da nova classificação por apresentarem fraqueza distal ou manifestações cardíacas predominantes. Já as formas recessivas são mais prevalentes e incluem mutações em genes como *CAPN3* (LGMD R1), *DYSF* (LGMD R2), sarcoglicanos (*SGCA*, *SGCB*, *SGCG*, *SGCD*), *FKRP*, *ANO5*, entre outros, afetando principalmente os músculos proximais com variação fenotípica e gravidade. Essa nomenclatura visa padronizar a classificação com base em critérios clínicos, genéticos e funcionais, excluindo miopatias com acometimento não predominante dos músculos das cinturas (BOUCHARD; TREMBLAY, 2023) (BOUCHARD; TREMBLAY, 2023).

O diagnóstico é complexo e multifatorial. Inicia-se por exames clínicos e laboratoriais, como a dosagem de creatinofosfoquinase (CK), que, embora não específica, pode indicar lesão muscular. A confirmação depende de exames de imagem, testes neurofisiológicos, biópsia muscular e, principalmente, da análise genética, considerada o padrão-ouro para a identificação do subtipo específico (LEIVA-CEPAS et al., 2021; ALBUQUERQUE, 2014).

Em relação ao tratamento, ainda não existe cura definitiva para as LGMDs. O manejo clínico é majoritariamente multidisciplinar e sintomático, incluindo reabilitação física, suporte respiratório, acompanhamento ortopédico e prevenção de complicações cardíacas. No entanto, pesquisas recentes apontam avanços promissores. Estratégias como terapia gênica, edição genética (CRISPR-Cas9), transplante de células-tronco, salto de éxon e RNA interferente (RNAi) estão em desenvolvimento com resultados iniciais encorajadores (BOUCHARD; TREMBLAY, 2023; AMBROSINI et al., 2021).

Além disso, a utilização de instrumentos validados para avaliação funcional e de participação social tem sido cada vez mais recomendada para monitorar a progressão da doença e os impactos na vida diária dos pacientes (ANDRADE et al., 2022).

Diante da diversidade clínica e dos desafios diagnósticos e terapêuticos, relatos de caso se mostram fundamentais para ilustrar a complexidade dessas distrofias na prática clínica, especialmente em contextos de acesso limitado à genotipagem ou reabilitação especializada. Este trabalho visa apresentar o caso de um paciente com distrofia muscular de cinturas, discutindo seu processo diagnóstico, evolução funcional e os aspectos da intervenção fisioterapêutica.

RELATO DO CASO

Trata-se de um caso de paciente do sexo feminino, com 62 anos, acompanhada em ambulatório de genética clínica, com diagnóstico clínico de distrofia muscular de cinturas, firmado inicialmente por neurologista responsável. A paciente é filha de pais consanguíneos, sendo estes primos, o que aumenta a suspeita de uma condição de herança autossômica recessiva. Relata histórico familiar significativo, com o pai e uma irmã também diagnosticados

com quadro semelhante. Possui dois filhos, sendo que o mais velho apresenta sintomas iniciais compatíveis com a mesma condição, o que reforça o caráter hereditário da doença.

A paciente refere início dos sintomas por volta dos 35 anos, com fraqueza muscular progressiva em membros inferiores, evoluindo para membros superiores cerca de dois anos depois. Há cerca de uma década, faz uso contínuo de cadeira de rodas. Em atendimento ambulatorial, queixou-se de dispneia em determinadas posições e episódios esporádicos de disfagia, embora tenha recusado acompanhamento especializado para essas queixas. Relatou também piora discreta da fraqueza muscular nos últimos anos. Seu sono é restaurador, porém apresenta humor hipotímico.

No exame neurológico direcionado, observou-se força muscular grau 0 proximal e grau 2 distal em membros superiores e inferiores, arreflexia tetrassegmentar, ausência de sinais de primeiro neurônio motor, tônus e trofismo preservados, sem sinais de miotonia, e sensibilidade mantida. Essas características clínicas são compatíveis com um padrão de fraqueza miopática progressiva, sem envolvimento sensitivo-motor típico de doenças neuronais. A paciente também apresenta diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica, fazendo uso contínuo de Candesartana e Natrilix.

O painel genético realizado por sequenciamento de nova geração (NGS) identificou duas variantes classificadas como de significado incerto (VUS – Variant of Uncertain Significance) nos genes DYSF e LAMA2. A variante no gene DYSF, localizada na posição c.4742G>A, resulta na substituição do aminoácido arginina por histidina (p.Arg1581His), enquanto a variante no gene LAMA2, na posição c.10578A>T, promove a troca do aminoácido lisina por asparagina (p.Lys3529Asn). Ambas as variantes foram detectadas em heterozigose. Apesar da classificação incerta, essas alterações ocorrem em regiões codificantes dos genes, sugerindo potencial relevância clínica.

GENE	COORDENADA GENÔMICA	TRANSCRITO	ALTERAÇÃO GÊNICA	ALTERAÇÃO PROTÉICA	dbSNP	Classificação
DYSF	ch2:71658981	NM_003494.4	c.4742G>A	p. (Arg1581His)	rs185596534	Significado incerto
NEB	chr2:151619736	NM_001271208.2	c.10587A>T	p. (Lys3529Asn)	rs748806846	Significado incerto

O exame genético apresentou os seguintes parâmetros técnicos: número médio de leituras por base de 146x; cobertura de regiões-alvo $\geq 20x$ de 99,68%; e volume de dados analisado de 580.503 kb. O painel incluiu a análise de 85 genes associados a distrofias musculares e miopatias hereditárias, conforme lista a seguir:

GENES ANALISADOS: ACTA1, ADSSL1, ANO5, ANTXR2, BAG3, BCL2L1, BSG, C1QC, C1QL4, C1R, C1S, CAPN3, CAV3, COL6A1, COL6A2, COL6A3, CHRNE, CHRNA1, CHRN1, CHRN2, CHRN3, CHRN4, CHRN5, CHRN6, CHRN7, CHRN8, CHRN9, CHRN10, CHRN11, CHRN12, CHRN13, CHRN14, CHRN15, CHRN16, CHRN17, CHRN18, CHRN19, CHRN20, CHRN21, CHRN22, CHRN23, CHRN24, CHRN25, CHRN26, CHRN27, CHRN28, CHRN29, CHRN30, CHRN31, CHRN32, CHRN33, CHRN34, CHRN35, CHRN36, CHRN37, CHRN38, CHRN39, CHRN40, CHRN41, CHRN42, CHRN43, CHRN44, CHRN45, CHRN46, CHRN47, CHRN48, CHRN49, CHRN50, CHRN51, CHRN52, CHRN53, CHRN54, CHRN55, CHRN56, CHRN57, CHRN58, CHRN59, CHRN60, CHRN61, CHRN62, CHRN63, CHRN64, CHRN65, CHRN66, CHRN67, CHRN68, CHRN69, CHRN70, CHRN71, CHRN72, CHRN73, CHRN74, CHRN75, CHRN76, CHRN77, CHRN78, CHRN79, CHRN80, CHRN81, CHRN82, CHRN83, CHRN84, CHRN85, CHRN86, CHRN87, CHRN88, CHRN89, CHRN90, CHRN91, CHRN92, CHRN93, CHRN94, CHRN95, CHRN96, CHRN97, CHRN98, CHRN99, CHRN100, CHRN101, CHRN102, CHRN103, CHRN104, CHRN105, CHRN106, CHRN107, CHRN108, CHRN109, CHRN110, CHRN111, CHRN112, CHRN113, CHRN114, CHRN115, CHRN116, CHRN117, CHRN118, CHRN119, CHRN120, CHRN121, CHRN122, CHRN123, CHRN124, CHRN125, CHRN126, CHRN127, CHRN128, CHRN129, CHRN130, CHRN131, CHRN132, CHRN133, CHRN134, CHRN135, CHRN136, CHRN137, CHRN138, CHRN139, CHRN140, CHRN141, CHRN142, CHRN143, CHRN144, CHRN145, CHRN146, CHRN147, CHRN148, CHRN149, CHRN150, CHRN151, CHRN152, CHRN153, CHRN154, CHRN155, CHRN156, CHRN157, CHRN158, CHRN159, CHRN160, CHRN161, CHRN162, CHRN163, CHRN164, CHRN165, CHRN166, CHRN167, CHRN168, CHRN169, CHRN170, CHRN171, CHRN172, CHRN173, CHRN174, CHRN175, CHRN176, CHRN177, CHRN178, CHRN179, CHRN180, CHRN181, CHRN182, CHRN183, CHRN184, CHRN185, CHRN186, CHRN187, CHRN188, CHRN189, CHRN190, CHRN191, CHRN192, CHRN193, CHRN194, CHRN195, CHRN196, CHRN197, CHRN198, CHRN199, CHRN200, CHRN201, CHRN202, CHRN203, CHRN204, CHRN205, CHRN206, CHRN207, CHRN208, CHRN209, CHRN210, CHRN211, CHRN212, CHRN213, CHRN214, CHRN215, CHRN216, CHRN217, CHRN218, CHRN219, CHRN220, CHRN221, CHRN222, CHRN223, CHRN224, CHRN225, CHRN226, CHRN227, CHRN228, CHRN229, CHRN230, CHRN231, CHRN232, CHRN233, CHRN234, CHRN235, CHRN236, CHRN237, CHRN238, CHRN239, CHRN240, CHRN241, CHRN242, CHRN243, CHRN244, CHRN245, CHRN246, CHRN247, CHRN248, CHRN249, CHRN250, CHRN251, CHRN252, CHRN253, CHRN254, CHRN255, CHRN256, CHRN257, CHRN258, CHRN259, CHRN260, CHRN261, CHRN262, CHRN263, CHRN264, CHRN265, CHRN266, CHRN267, CHRN268, CHRN269, CHRN270, CHRN271, CHRN272, CHRN273, CHRN274, CHRN275, CHRN276, CHRN277, CHRN278, CHRN279, CHRN280, CHRN281, CHRN282, CHRN283, CHRN284, CHRN285, CHRN286, CHRN287, CHRN288, CHRN289, CHRN290, CHRN291, CHRN292, CHRN293, CHRN294, CHRN295, CHRN296, CHRN297, CHRN298, CHRN299, CHRN300, CHRN301, CHRN302, CHRN303, CHRN304, CHRN305, CHRN306, CHRN307, CHRN308, CHRN309, CHRN310, CHRN311, CHRN312, CHRN313, CHRN314, CHRN315, CHRN316, CHRN317, CHRN318, CHRN319, CHRN320, CHRN321, CHRN322, CHRN323, CHRN324, CHRN325, CHRN326, CHRN327, CHRN328, CHRN329, CHRN330, CHRN331, CHRN332, CHRN333, CHRN334, CHRN335, CHRN336, CHRN337, CHRN338, CHRN339, CHRN340, CHRN341, CHRN342, CHRN343, CHRN344, CHRN345, CHRN346, CHRN347, CHRN348, CHRN349, CHRN350, CHRN351, CHRN352, CHRN353, CHRN354, CHRN355, CHRN356, CHRN357, CHRN358, CHRN359, CHRN360, CHRN361, CHRN362, CHRN363, CHRN364, CHRN365, CHRN366, CHRN367, CHRN368, CHRN369, CHRN370, CHRN371, CHRN372, CHRN373, CHRN374, CHRN375, CHRN376, CHRN377, CHRN378, CHRN379, CHRN380, CHRN381, CHRN382, CHRN383, CHRN384, CHRN385, CHRN386, CHRN387, CHRN388, CHRN389, CHRN390, CHRN391, CHRN392, CHRN393, CHRN394, CHRN395, CHRN396, CHRN397, CHRN398, CHRN399, CHRN400, CHRN401, CHRN402, CHRN403, CHRN404, CHRN405, CHRN406, CHRN407, CHRN408, CHRN409, CHRN410, CHRN411, CHRN412, CHRN413, CHRN414, CHRN415, CHRN416, CHRN417, CHRN418, CHRN419, CHRN420, CHRN421, CHRN422, CHRN423, CHRN424, CHRN425, CHRN426, CHRN427, CHRN428, CHRN429, CHRN430, CHRN431, CHRN432, CHRN433, CHRN434, CHRN435, CHRN436, CHRN437, CHRN438, CHRN439, CHRN440, CHRN441, CHRN442, CHRN443, CHRN444, CHRN445, CHRN446, CHRN447, CHRN448, CHRN449, CHRN450, CHRN451, CHRN452, CHRN453, CHRN454, CHRN455, CHRN456, CHRN457, CHRN458, CHRN459, CHRN460, CHRN461, CHRN462, CHRN463, CHRN464, CHRN465, CHRN466, CHRN467, CHRN468, CHRN469, CHRN470, CHRN471, CHRN472, CHRN473, CHRN474, CHRN475, CHRN476, CHRN477, CHRN478, CHRN479, CHRN480, CHRN481, CHRN482, CHRN483, CHRN484, CHRN485, CHRN486, CHRN487, CHRN488, CHRN489, CHRN490, CHRN491, CHRN492, CHRN493, CHRN494, CHRN495, CHRN496, CHRN497, CHRN498, CHRN499, CHRN500, CHRN501, CHRN502, CHRN503, CHRN504, CHRN505, CHRN506, CHRN507, CHRN508, CHRN509, CHRN510, CHRN511, CHRN512, CHRN513, CHRN514, CHRN515, CHRN516, CHRN517, CHRN518, CHRN519, CHRN520, CHRN521, CHRN522, CHRN523, CHRN524, CHRN525, CHRN526, CHRN527, CHRN528, CHRN529, CHRN530, CHRN531, CHRN532, CHRN533, CHRN534, CHRN535, CHRN536, CHRN537, CHRN538, CHRN539, CHRN540, CHRN541, CHRN542, CHRN543, CHRN544, CHRN545, CHRN546, CHRN547, CHRN548, CHRN549, CHRN550, CHRN551, CHRN552, CHRN553, CHRN554, CHRN555, CHRN556, CHRN557, CHRN558, CHRN559, CHRN560, CHRN561, CHRN562, CHRN563, CHRN564, CHRN565, CHRN566, CHRN567, CHRN568, CHRN569, CHRN570, CHRN571, CHRN572, CHRN573, CHRN574, CHRN575, CHRN576, CHRN577, CHRN578, CHRN579, CHRN580, CHRN581, CHRN582, CHRN583, CHRN584, CHRN585, CHRN586, CHRN587, CHRN588, CHRN589, CHRN590, CHRN591, CHRN592, CHRN593, CHRN594, CHRN595, CHRN596, CHRN597, CHRN598, CHRN599, CHRN600, CHRN601, CHRN602, CHRN603, CHRN604, CHRN605, CHRN606, CHRN607, CHRN608, CHRN609, CHRN610, CHRN611, CHRN612, CHRN613, CHRN614, CHRN615, CHRN616, CHRN617, CHRN618, CHRN619, CHRN620, CHRN621, CHRN622, CHRN623, CHRN624, CHRN625, CHRN626, CHRN627, CHRN628, CHRN629, CHRN630, CHRN631, CHRN632, CHRN633, CHRN634, CHRN635, CHRN636, CHRN637, CHRN638, CHRN639, CHRN640, CHRN641, CHRN642, CHRN643, CHRN644, CHRN645, CHRN646, CHRN647, CHRN648, CHRN649, CHRN650, CHRN651, CHRN652, CHRN653, CHRN654, CHRN655, CHRN656, CHRN657, CHRN658, CHRN659, CHRN660, CHRN661, CHRN662, CHRN663, CHRN664, CHRN665, CHRN666, CHRN667, CHRN668, CHRN669, CHRN670, CHRN671, CHRN672, CHRN673, CHRN674, CHRN675, CHRN676, CHRN677, CHRN678, CHRN679, CHRN680, CHRN681, CHRN682, CHRN683, CHRN684, CHRN685, CHRN686, CHRN687, CHRN688, CHRN689, CHRN690, CHRN691, CHRN692, CHRN693, CHRN694, CHRN695, CHRN696, CHRN697, CHRN698, CHRN699, CHRN700, CHRN701, CHRN702, CHRN703, CHRN704, CHRN705, CHRN706, CHRN707, CHRN708, CHRN709, CHRN710, CHRN711, CHRN712, CHRN713, CHRN714, CHRN715, CHRN716, CHRN717, CHRN718, CHRN719, CHRN720, CHRN721, CHRN722, CHRN723, CHRN724, CHRN725, CHRN726, CHRN727, CHRN728, CHRN729, CHRN730, CHRN731, CHRN732, CHRN733, CHRN734, CHRN735, CHRN736, CHRN737, CHRN738, CHRN739, CHRN740, CHRN741, CHRN742, CHRN743, CHRN744, CHRN745, CHRN746, CHRN747, CHRN748, CHRN749, CHRN750, CHRN751, CHRN752, CHRN753, CHRN754, CHRN755, CHRN756, CHRN757, CHRN758, CHRN759, CHRN760, CHRN761, CHRN762, CHRN763, CHRN764, CHRN765, CHRN766, CHRN767, CHRN768, CHRN769, CHRN770, CHRN771, CHRN772, CHRN773, CHRN774, CHRN775, CHRN776, CHRN777, CHRN778, CHRN779, CHRN780, CHRN781, CHRN782, CHRN783, CHRN784, CHRN785, CHRN786, CHRN787, CHRN788, CHRN789, CHRN790, CHRN791, CHRN792, CHRN793, CHRN794, CHRN795, CHRN796, CHRN797, CHRN798, CHRN799, CHRN800, CHRN801, CHRN802, CHRN803, CHRN804, CHRN805, CHRN806, CHRN807, CHRN808, CHRN809, CHRN810, CHRN811, CHRN812, CHRN813, CHRN814, CHRN815, CHRN816, CHRN817, CHRN818, CHRN819, CHRN820, CHRN821, CHRN822, CHRN823, CHRN824, CHRN825, CHRN826, CHRN827, CHRN828, CHRN829, CHRN830, CHRN831, CHRN832, CHRN833, CHRN834, CHRN835, CHRN836, CHRN837, CHRN838, CHRN839, CHRN840, CHRN841, CHRN842, CHRN843, CHRN844, CHRN845, CHRN846, CHRN847, CHRN848, CHRN849, CHRN850, CHRN851, CHRN852, CHRN853, CHRN854, CHRN855, CHRN856, CHRN857, CHRN858, CHRN859, CHRN860, CHRN861, CHRN862, CHRN863, CHRN864, CHRN865, CHRN866, CHRN867, CHRN868, CHRN869, CHRN870, CHRN871, CHRN872, CHRN873, CHRN874, CHRN875, CHRN876, CHRN877, CHRN878, CHRN879, CHRN880, CHRN881, CHRN882, CHRN883, CHRN884, CHRN885, CHRN886, CHRN887, CHRN888, CHRN889, CHRN890, CHRN891, CHRN892, CHRN893, CHRN894, CHRN895, CHRN896, CHRN897, CHRN898, CHRN899, CHRN900, CHRN901, CHRN902, CHRN903, CHRN904, CHRN905, CHRN906, CHRN907, CHRN908, CHRN909, CHRN910, CHRN911, CHRN912, CHRN913, CHRN914, CHRN915, CHRN916, CHRN917, CHRN918, CHRN919, CHRN920, CHRN921, CHRN922, CHRN923, CHRN924, CHRN925, CHRN926, CHRN927, CHRN928, CHRN929, CHRN930, CHRN931, CHRN932, CHRN933, CHRN934, CHRN935, CHRN936, CHRN937, CHRN938, CHRN939, CHRN940, CHRN941, CHRN942, CHRN943, CHRN944, CHRN945, CHRN946, CHRN947, CHRN948, CHRN949, CHRN950, CHRN951, CHRN952, CHRN953, CHRN954, CHRN955, CHRN956, CHRN957, CHRN958, CHRN959, CHRN960, CHRN961, CHRN962, CHRN963, CHRN964, CHRN965, CHRN966, CHRN967, CHRN968, CHRN969, CHRN970, CHRN971, CHRN972, CHRN973, CHRN974, CHRN975, CHRN976, CHRN977, CHRN978, CHRN979, CHRN980, CHRN981, CHRN982, CHRN983, CHRN984, CHRN985, CHRN986, CHRN987, CHRN988, CHRN989, CHRN990, CHRN991, CHRN992, CHRN993, CHRN994, CHRN995, CHRN996, CHRN997, CHRN998, CHRN999, CHRN1000.

DISCUSSÃO

A classificação das distrofias musculares de cinturas (LGMDs), baseada no padrão de herança e no gene afetado, reflete a ampla diversidade clínica, molecular e funcional dessas doenças. Atualmente, reconhecem-se mais de 30 subtipos, divididos entre formas autossômicas dominantes (LGMD D) e recessivas (LGMD R), sendo estas últimas, como no caso apresentado, mais prevalentes em populações com alta consanguinidade, o que corrobora o histórico familiar da paciente, filha de primos consanguíneos (BOUCHARD; TREMBLAY, 2023).

No aspecto clínico, o padrão de fraqueza muscular progressiva com início em membros inferiores, perda de deambulação precoce, e sintomas como dispneia e disfagia ocasional refletem uma apresentação típica de LGMD com evolução sistêmica. A ausência de comprometimento sensitivo e a manutenção do trofismo em fases iniciais reforçam o padrão miopático puro, distinto de neuropatias ou doenças do neurônio motor. A arreflexia generalizada observada pode estar relacionada à perda da atividade muscular efetiva, sem necessariamente indicar envolvimento do arco reflexo.

A correlação clínica da paciente com os dados genéticos e a busca no banco HPO (Human Phenotype Ontology) demonstram compatibilidade fenotípica com Miopatia de Miyoshi (subtipo LGMD2B/MM2B), relacionada ao gene DYSF, caracterizada por início dos sintomas em membros inferiores, mialgia induzida por esforço e progressão para perda funcional. Esses achados abordam a relação entre mutações na disferlina e o espectro clínico

observado, além de relatos mais recentes sobre possibilidades terapêuticas com células-tronco e imunoterapia em miopatias hereditárias.

Como apresentado no sequenciamento genético do caso, apesar de serem variantes de significado incerto, ambas as mutações encontradas são de regiões codificadoras. Assim, O gene DYSF, o qual tem função de Sensor de íons de cálcio essencial envolvido na fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática, desencadeada por Ca^{2+} . Desempenha um papel no mecanismo de reparo do sarcolema do músculo esquelético e dos cardiomiócitos, permitindo o rápido fechamento de membranas rompidas por estresse mecânico. Desse modo, o DYSF apresenta envolvimento nas distrofias musculares de cintura autossômica recessiva (“UniProt”, 2025).

Relações Fenótipo-Gene

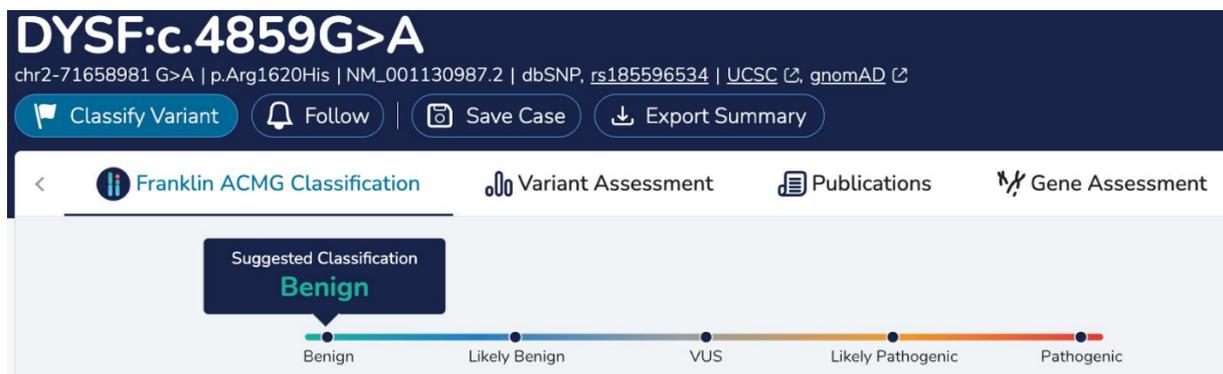
Localização	Fenótipo	Número MIM do fenótipo	Herança	Chave de mapeamento de fenótipo	Gene/Locus	Número MIM do gene/locus
2p13.2	Distrofia muscular, cinturas, autossômica recessiva 2	253601	RA	3	DYSF	603009

FONTE: (“Entry - #253601 - MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, AUTOSOMAL RECESSIVE 2; LGMDR2 - OMIM”, 2025)

A sinopse clínica do gene DYSF relacionado à distrofia de cinturas A é causada por mutações no gene da disferlina. Caracteriza-se por fraqueza muscular proximal, predominantemente nos membros inferiores, com sintomas como dificuldade para subir escadas, correr e aumento da fadiga. O comprometimento dos membros superiores pode ocorrer mais tardiamente ou estar ausente. A manifestação clínica geralmente inicia entre os 15 e 25 anos, com progressão lenta, embora casos de início infantil também tenham sido relatados. Muitos pacientes perdem a mobilidade independente após os 25 anos. Portadores heterozigotos podem apresentar sintomas leves de início tardio. Exames laboratoriais frequentemente revelam níveis elevados de creatina quinase sérica. O eletromiograma mostra alterações miopáticas, enquanto a biópsia muscular evidencia alterações distróficas, como variação no tamanho das fibras, divisão de fibras, aumento de tecido conjuntivo e gordura, além de alterações necróticas e, raramente, deposição de amiloide (“Entry - #253601 - MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, AUTOSOMAL RECESSIVE 2; LGMDR2 - OMIM”, 2018)

Essas características clínicas semelhantes, com início em idade jovem ou adulta, progressão distal-proximal da fraqueza e elevação acentuada da CK sérica. A proteína codificada por esse gene, a disferlina, é essencial para o reparo da membrana sarcolemal após lesão muscular. Mutações nesse gene levam à falência desse mecanismo, resultando em degeneração muscular contínua. (MASASHI AOKI, 2015).

Mais recentemente, foi realizada uma reanálise da variante que revelou uma sugestão de benignidade, reduzindo assim o risco de a referida variante ter causalidade no quadro clínico da paciente.



FONTE: FRANKLIN GENOOX, 2025

O diagnóstico de disferlinopatia é confirmado pela identificação de variantes patogênicas bialélicas no gene DYSF. A combinação de testes direcionados a genes específicos e testes genômicos abrangentes, como sequenciamento de exoma ou genoma, pode ser necessária para o diagnóstico definitivo. Para a paciente em questão, o diagnóstico foi estabelecido com base em variantes patogênicas identificadas no DYSF, confirmando a disferlinopatia, mas com algumas variantes ainda de significado incerto. (MASASHI AOKI, 2015)

Em relação ao tratamento as disferlinopatias, causadas por mutações no gene da disferlina, comprometem o reparo da membrana muscular e estão associadas a intensa inflamação, frequentemente confundida com miopatias inflamatórias. Embora os corticosteroides sejam eficazes em outras distrofias musculares, seu uso na LGMD2B pode ser prejudicial, possivelmente por interferir na função da disferlina. Pesquisas com inibidores da miostatina mostram potencial para aumentar a massa muscular, mas também indicam riscos de agravamento da degeneração muscular devido ao estresse adicional. Estratégias terapêuticas atuais incluem o uso de proteínas como a MG53 para melhorar o reparo sarcolemal, terapia

gênica com vetores adenoassociados para restaurar a expressão da disferlina, e edição genética em células-tronco para correção de mutações. Embora promissoras, essas abordagens ainda enfrentam desafios relacionados à entrega eficiente dos genes, imunogenicidade e segurança a longo prazo (CHU; MORAN, 2018).

Como apresentado no sequenciamento genético do caso, analisando agora o gene NEB, A nebulina é uma grande proteína estrutural presente na matriz do citoesqueleto, localizada junto aos filamentos finos e grossos nos sarcômeros do músculo esquelético. Em vertebrados, ela corresponde a cerca de 3 a 4% das proteínas miofibrilares totais, com um peso molecular que varia entre 600 e 800 kD, apresentando variações específicas conforme o tecido, a espécie e o estágio do desenvolvimento (Stedman et al., 1988).

O gene NEB é classicamente associado à miopatia nemalínica (nemaline myopathy – NM), uma condição congênita que pode se manifestar com ampla variabilidade clínica — desde formas graves neonatais até quadros de início tardio, semelhantes às distrofias de cinturas. Embora a paciente não tenha apresentado mutações nesse gene, sua inclusão no painel se justifica pela sobreposição fenotípica entre miopatias nemalínicas e LGMDs, especialmente nas formas de início adulto com fraqueza muscular progressiva. A ausência de variantes patogênicas detectáveis no NEB reforça a hipótese de disferlinopatia, mas não exclui a importância da sua análise, considerando a limitação dos métodos convencionais de NGS frente a mutações estruturais complexas (KATARINA PELIN et al., 1999).

Em síntese, a utilização de sequenciação de nova geração (NGS) tem sido revolucionária na abordagem diagnóstica das LGMDs, permitindo a identificação de múltiplas variantes em genes relacionados, como observado no caso descrito. No entanto, a interpretação de VUS (Variants of Uncertain Significance) ainda representa um desafio clínico, exigindo correlação rigorosa com o fenótipo, uso de ferramentas bioinformáticas (como bancos de dados HPO e ClinVar), e, quando possível, estudos familiares para avaliação de segregação. A identificação de variantes de significado incerto (VUS) pode dificultar a confirmação do diagnóstico e levar a incertezas sobre o prognóstico. Essa caracterização precisa e precoce dos diferentes subtipos de LGMD dá aos pacientes a oportunidade de participar de ensaios clínicos, essencial para a identificação de novas terapias ainda não disponíveis para a maioria das formas de LGMD (SPADAFORA et al., 2022).

No relato de caso evidência assim, um ponto crítico na prática clínica: a perda de laudos e registros médicos, que dificulta a reavaliação longitudinal e compromete o raciocínio diagnóstico. A ausência do laudo da biópsia muscular realizada em 1995 impede uma comparação direta com os achados genéticos atuais, o que poderia complementar o diagnóstico e o tratamento da paciente.

Portanto, a complexidade do caso apresentado reflete o panorama atual das distrofias musculares genéticas: um cenário em que os avanços científicos permitem maior compreensão molecular das doenças, mas que ainda carece de estratégias clínicas bem estabelecidas para manejo, diagnóstico precoce e tratamento curativo. A multidisciplinaridade, o acesso a exames genéticos de alta complexidade e a integração entre assistência e pesquisa são pilares fundamentais para o avanço no cuidado desses pacientes.

CONCLUSÃO

O caso relatado evidencia a complexidade envolvida no diagnóstico e manejo das distrofias musculares de cinturas (LGMDs), especialmente quando associadas a variantes genéticas de significado incerto (VUS). A paciente apresentou um quadro clínico típico de miopatia progressiva, com padrão de herança compatível com autossômica recessiva, em um contexto familiar sugestivo e com antecedentes genéticos relevantes, o que reforça a importância da anamnese detalhada e do mapeamento genealógico como ferramentas clínicas fundamentais.

A identificação de variantes nos genes *DYSF* e *NEB*, embora classificadas como VUS, demonstra o papel essencial da genética de precisão na prática clínica contemporânea. Mesmo diante de incertezas interpretativas, o avanço das tecnologias de sequenciamento e a constante atualização das bases de dados genômicos, como HPO, ClinVar e OMIM, têm possibilitado correlações clínicas mais refinadas e hipóteses diagnósticas mais assertivas.

Além do aspecto diagnóstico, o presente relato ressalta a importância do acompanhamento multidisciplinar em pacientes com LGMDs. A abordagem deve ir além da neurologia, envolvendo fisioterapia, pneumologia, cardiologia, assistência social e apoio psicológico, já que a progressão da doença compromete não apenas a funcionalidade motora, mas também aspectos emocionais, sociais e familiares do paciente.

Outro ponto importante é o aconselhamento genético que, mesmo ainda subutilizado no sistema de saúde, se mostra imprescindível diante de condições hereditárias raras, como neste caso. A transmissão da doença para descendentes, a presença de consanguinidade e a possibilidade de manifestação em outros membros da família exigem uma condução ética e informativa, com foco tanto na prevenção quanto no suporte familiar.

No horizonte terapêutico, destacam-se as perspectivas promissoras da terapia gênica, edição genômica (como o CRISPR-Cas9) e outras estratégias moleculares que, embora ainda estejam em fase experimental para muitas LGMDs, oferecem esperança concreta de abordagens curativas ou de estabilização da doença em futuro próximo. Esses avanços, entretanto, demandam políticas públicas inclusivas, acesso igualitário a tecnologias diagnósticas e terapêuticas, e formação contínua dos profissionais de saúde.

Por fim, este caso serve como um alerta para a importância da manutenção de registros clínicos completos e da valorização da história natural das doenças raras, permitindo que cada paciente contribua com a construção do conhecimento científico e médico. A paciente em questão, apesar das limitações impostas pela doença e pelo sistema de saúde, segue como um exemplo de resiliência e de como a ciência, ao caminhar junto à humanização do cuidado, pode transformar vidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, M. A. V. Limb-girdle muscular dystrophy in Brazilian children: clinical, histological and molecular characterization. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 72, n. 6, p. 481–481, jun. 2014.

ALVES CORDEIRO, S.; GAIAD, T. Artigo Original Evolução funcional da distrofia muscular do tipo Cinturas em indivíduos de uma mesma família Functional evolution of Girdle Muscular Dystrophy in individuals of the same family. 2015].

AMBROSINI, A. et al. Fondazione Telethon and Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare, a successful partnership for neuromuscular healthcare research of value for patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 16, n. 1, p. 408, 2 out. 2021.

ANDRADE, S. et al. Qualidade dos instrumentos que avaliam Atividade e Participação de pessoas com distrofia muscular: uma revisão sistemática de medidas de resultado relatadas pelos pacientes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 64, n. 12, 8 ago. 2022.

ANGELINI, C.; GIARETTA, L.; MAROZZO, R. An update on diagnostic options and considerations in limb-girdle dystrophies. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 18, n. 9, p. 693–703, 1 set. 2018.

BOUCHARD, C.; TREMBLAY, J. P. Limb–Girdle Muscular Dystrophies Classification and Therapies. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 14, p. 4769, 1 jan. 2023.

CHU, M. L.; MORAN, E. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies: Is Treatment on the Horizon? *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, v. 15, n. 4, p. 849–862, 1 out. 2018.

FERREIRA, N. et al. ACOMPANHAMENTO DA ANÁLISE FUNCIONAL E TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DE PACIENTE COM DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS: ESTUDO DE CASO. v. 6, p. 1–2022, [s.d.].

IGNÁCIO, S. et al. Distrofia muscular de cinturas - doença rara desafiadora para o médico e para o paciente. *Acta Fisiátrica*, v. 29, n. Supl.1, p. S42–S43, 30 nov. 2022.

KATARINA PELIN et al. Mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 96, n. 5, p. 2305–2310, 2 mar. 1999.

LEIVA-CEPAS, F.; MONTAÑO MARTÍNEZ, A.; LÓPEZ-LÓPEZ, I. Puesta al día en distrofia muscular de Duchenne. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, v. 47, n. 7, p. 472–481, out. 2021.

LIEWLUCK, T.; MILONE, M. Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle & Nerve*, v. 58, n. 2, p. 167–177, 7 fev. 2018.

MOORE, S. A. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 65, n. 10, p. 995–1003, 1 out. 2006.

SCHURR, E.; SKAMENE, E.; GROS, P. Mapeamento do gene que codifica a proteína muscular nebulina (Neb) para a região proximal do cromossomo 2 do camundongo. *Cytogenet. Cell Genet.*, 57: 214-216, 1991. [PubMed: 1683831].

SOUZA, L. S. E. Avaliação do processo de desenvolvimento muscular na distrofia muscular das cinturas tipo 2B. 2025.

SPADAFORA, P. et al. A Novel Homozygous Variant in DYSF Gene Is Associated with Autosomal Recessive Limb Girdle Muscular Dystrophy R2/2B. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 16, p. 8932–8932, 11 ago. 2022.