

Distrofia muscular congénita merosina positiva, anormalidades da substância branca e displasia cortical occipital posterior bilateral

VALENTINA T. RIBEIRO, NUNO CANTO MOREIRA, JOÃO TEIXEIRA, ANTÓNIO GUIMARÃES,
ROMEU CRUZ, LOPES LIMA

Serviços de Neurorradiologia, Anatomia Patológica e Neurologia. Hospital Geral de Santo António. Porto

RESUMO/SUMMARY

A distrofia muscular congénita (DMC) é uma das distrofias mais frequentes da infância, caracterizada por fraqueza muscular neonatal, com ou sem envolvimento do Sistema Nervoso central (SNC). As DMCs foram classificadas em cinco tipos clínicos diferentes: as duas formas de DMC clássica, com e sem défice da cadeia $\alpha 2$ - laminina da merosina, causada por mutações do gene no cromossoma 6q2, a DMC de Fukuyama (forma clinicamente severa, inicialmente descrita em Japoneses e ligada ao cromossoma 9q31-33), a síndrome Walker-Warburg e a Doença músculo-olhos-cérebro, descrita em doentes Finlandeses. A maioria destas formas tem envolvimento clínico e imagiológico severo do SNC. Este aspecto, raramente é observado na DMC clássica, particularmente na forma merosina positiva. Descrevemos o caso de uma doente de 28 anos, com sinais clínicos e histopatológicos de DMC clássica, não deficiente em merosina (merosina positiva). Não tem atraso mental, mas apresenta epilepsia. A RM revela, nas ponderações de TR longo, hipersinal difuso e simétrico da substância branca de ambos os hemisférios cerebrais, atingindo também o corpo caloso, braços posteriores das cápsulas internas e a via piramidal até ao mesencéfalo. O sinal dos gânglios da base é também anormal, observando-se hipersinal difuso e simétrico dos corpos estriados, sobretudo da cabeça dos núcleos caudados. Associa-se displasia cortical occipital posterior bilateral. Este padrão imagiológico poderá corresponder a um novo

Congenital muscular dystrophy merosin positive, white-matter abnormalities and bilateral occipital cortical dysplasia

Congenital muscular dystrophy (CMD) is one of the most frequent dystrophies of childhood, which is commonly characterized by neonatal muscle impairment with or without clinical evidence of central nervous system involvement. CMDs were classified into five clinically distinct forms: the two classical CMDs with and without deficit of the $\alpha 2$ laminin chain (merosin) caused by mutations on chromosome 6q2, the Fukuyama CMD (severe form, initially described in Japanese patients and recently linked to the chromosome 9q31-33), Walker-Warburg syndrome and the muscle-eye-brain disease described in Finnish patients. The majority of these forms have severe clinical and imagiological involvement of SNC. This aspect is rarely observed on classical CMD, particularly in the merosin-positive form.

We describe a case of a 28 year-old woman, with clinical and histopathological signs of classical CMD merosin-positive (no deficient), without mental retardation, but with epilepsy. MRI T2 weighted images, revealed diffuse and simetrical high signal white matter of both cerebral hemispheres, affecting corpus calosum, posterior arms of internal capsules and the piramidal tract to mesencephalon. It also disclosed diffuse and simetrical high signal of basal ganglia, specially, the head of caudate nuclei. These were associated with bilateral occipital posterior cortical dysplasia. The

subtipo de DMC, híbrido entre a DMC clássica e as formas graves, embora não se saiba qual o seu lugar no espectro.

Além disso, o nosso caso lembra o possível envolvimento do SNC em doentes merosina-positivos, pelo que sugerimos a realização de RM a todos os doentes com DMC não deficientes em merosina.

Palavras-chave: Distrofia muscular congénita, Anomalias da substância branca, Alterações da migração neuronal.

observed imagiological pattern could represent a new subtype of CMD, hybrid between classical CMD and the severe forms, however it is not clear where it fits in the spectrum.

This case denotes the possible involvement of SNC in patients merosin-positives. Based on this findings we suggest doing MRI scans to all patients with CMD no deficient in merosin.

Key words: Congenital muscular dystrophy, White-matter abnormalities, Neuronal migrations disorders.

INTRODUÇÃO

As distrofias musculares congénitas são um grupo heterogéneo de doenças, geralmente de transmissão autossómica recessiva, que têm sido subclassificadas com base no envolvimento clínico do SNC¹.

Os doentes com DMC têm sido divididos em dois grupos principais: aqueles com envolvimento clínico severo do SNC (Distrofia muscular congénita de Fukuyama, Doença músculo-olhos-cérebro e a Síndrome de Walker-Walburg), e aqueles sem envolvimento clínico do SNC (distrofia muscular congénita clássica ou “pura”)¹.

A DMC de Fukuyama, a Síndrome de Walker-Warburg e a doença músculo-olhos-cérebro, estão associadas a atraso mental grave e a malformações complexas do SNC.

Designou-se de DMC “clássica” aos casos que não apresentavam envolvimento clínico do SNC (DMC “pura”)^{1,2,3}. Contudo, foi reconhecido que alguns destes doentes apresentavam alterações na substância branca, atraso mental e epilepsia^{4, 5}. Em 1994, descobriu-se que a cadeia alfa-2-laminina da merosina era deficiente nos doentes com alterações da substância branca, devido a mutações do gene LAMA2 situado no cromossoma 6q2^{4, 5}.

Após a descoberta da merosina, a DMC “clássica” foi subdividida em DMC merosina-negativa e DMC merosina-positiva. Esta última forma é clinicamente menos grave, mas ambas podem estar associadas a anomalias da substância branca, atraso mental e epilepsia⁶. O gene e a proteína responsáveis pela forma merosina-positiva, ainda não foram descobertos.

Os doentes com a forma merosina-negativa têm fraqueza muscular generalizada e hipotonia desde o nascimento,

sinais de distrofia na biópsia muscular e elevação dos níveis séricos de creatinaquinase (CK), embora nem sempre presente no início da doença. Os estudos de condução nervosa são habitualmente normais.

As características clínicas e a capacidade motora das crianças com DMC-merosina-positiva é variável, mas habitualmente é menos grave que na forma DMC-merosina-negativa. Aproximadamente 90% dos doentes com DMC merosina-positivos aprendem a andar sozinhos⁷.

Descrevemos o caso clínico de uma doente de 28 anos, com DMC clássica merosina-positiva, com epilepsia generalizada de difícil controlo e sem atraso mental. A RM cerebral mostra uma extensa alteração difusa do sinal da substância branca supratentorial e dos corpos estriados, associada a alterações do padrão de giração occipital.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 28 anos, 3^o filha de pais Caucasianos, saudáveis. Dois irmãos mais velhos saudáveis. Tia materna com Síndrome de Dejérine-Sottas.

Nasceu de parto domiciliário, com o peso de 3,250g e não teve problemas neonatais.

A criança falou “cedo” e começou a caminhar pelos 14 meses, mas teve sempre dificuldade de marcha: tinha muitas quedas, apesar de conseguir correr.

Aos 5 anos ainda não caminhava e apresentava oscilação das ancas, tinha dificuldade em saltar em cada pé. Ao levantar-se do solo fazia-o apenas apoiando-se nos joelhos (manobra de Gowers positiva). Objectivamente tinha hipotonia muscular com fraqueza proximal e reflexos osteotendinosos presentes, embora fracos.

Pelos 6 anos começou a ter episódios de choro

inadequado seguido de dores abdominais ou vômitos. Caía em sono profundo durante 2-3 horas. Sem aparente relação com febre e sem movimentos convulsivos.

Cerca de 1 ano depois surgiram episódios em que de repente ficava de olhar fixo e dizia que tinha “sonhos”. As 7 anos, o EEG revelou ondas lentas complexas muito frequentes, sem periodicidade e com ritmo alfa conservado. Aos 11 anos surgiram pela primeira vez crises tónico-clónicas generalizadas e nos EEGs começaram a surgir surtos frequentes de pontas e pontas-onda irregulares.

Estudou bem até ao fim da escola primária, depois começou a ter dificuldades na aprendizagem e deixou de estudar no 11º ano.

Os níveis séricos de CK foram sempre ligeiramente elevados (300-500 U), excepto numa ocasião em que atingiram o valor de 5.154 U.

A actividade enzimática dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial foi sempre normal.

A EMG (aos 12 anos) revelou traçados interferenciais com esforço moderado e potenciais de acção de fraca amplitude e duração, sugerindo um processo miopático.

Também aos 12 anos fez biopsia muscular que revelou lesões de tipo distrófico. O estudo imunocitoquímico efectuado posteriormente mostrou normal posição sarcolémica das proteínas sarcoglicans a, b, g e d (respectivamente com os pesos moleculares de 50, 43, 35 e 25 kDa) e da merosina (Fracção M da laminina).

Na investigação imagiológica, a TC cerebral realizada aos 10 anos de idade, demonstrou marcada hipodensidade da substância branca bihemisférica. Na RM (Picker 1T) efectuada aos 28 anos de idade era visível extenso hipersinal difuso em T2 de praticamente toda a substância branca das coronas radiatas e centros semiovais, simétrico (“poupando” as fibras arciformes subcorticais), atingindo também o corpo caloso, os braços posteriores das cápsulas internas e a via piramidal até ao mesencéfalo. O sinal dos gânglios da base era também anormal, com hipersinal difuso e simétrico dos corpos estriados, sobretudo da cabeça dos núcleos caudados (Fig.1). Associava-se anomalia do desenvolvimento cortical, com padrão simplificado das circunvoluções do cortex dos polos occipitais, sugerindo paquigiria. (Fig. 1 e 2) e irregularidade do cortex das regiões calcarinas, com padrão de neosulcação, muito sugestivo de polimicrogria (Fig 1).

DISCUSSÃO

A merosina (também chamada laminina $\alpha 2$) é uma proteína da matriz extracelular, cujo gene está mapeado no cromossoma 6p2. As lamininas são uma família de proteínas da membrana basal, e a variante da laminina predominante

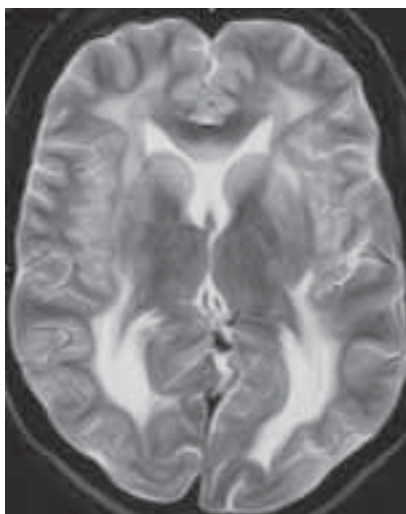


Fig 1 -Corte axial ponderado T2 - Hipersinal difuso e simétrico da substância branca profunda de ambos os hemisférios cerebrais. Hipersinal também dos corpos estriados, sobretudo das cabeças dos núcleos caudados e do corpo caloso. Padrão de neosulcação nas regiões do calcar avis, particularmente à direita, sugerindo polimicrogria.

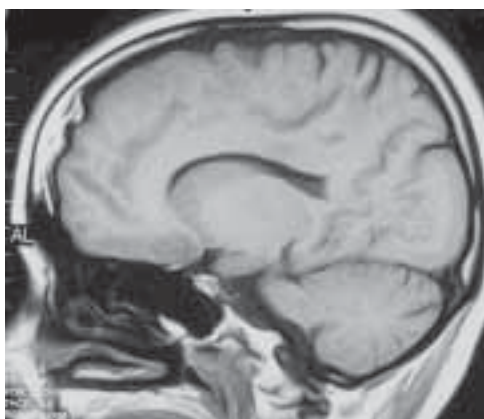


Fig 2 - Corte sagital ponderado em T1 - Prováveis áreas de paquigiria/agiria do polo occipital.

na membrana basal do músculo estriado do adulto é a merosina (laminina $\alpha 2$). A deficiência em merosina condiciona uma interrupção da ligação entre a matriz extracelular e o subsarcolema do citoesqueleto, causando degenerescência muscular^{8,9}. A merosina desempenha também um papel importante na migração neuronal e dos precursores dos oligodendrócitos^{10,15}. A merosina é expressa no cérebro fetal e a sua deficiência deve estar relacionada com as alterações na substância branca e com as anomalias do desenvolvimento cortical¹.

Da revisão da literatura, a maioria dos doentes com DMC merosina-positivos têm RMN cerebrais normais¹¹. As lesões da substância branca associadas a anomalias do desenvolvimento cortical ocorrem sobretudo na variante merosina-negativa^{1,2,10,11,12,13,16}.

Neste artigo, descrevemos as alterações clínicas e os achados imagiológicos de uma doente de 28 anos, com DMC merosina-positiva. A doente tem inteligência normal, epilepsia e marcadas alterações do sinal da substância branca supratentorial e dos gânglios da base, associadas a áreas de provável paquigiria e polimicrogria occipital posterior bilateral; sem hipoplasia da ponte ou cerebelo.

Na literatura, encontramos casos com imagens semelhantes às da nossa doente. Pini et al¹⁴ examinaram três doentes com DMC e deficiência completa em merosina, dois com inteligência normal e um com ligeiro atraso mental, que tinham epilepsia resistente ao tratamento e displasia cortical focal nas áreas posteriores do cérebro associadas a alterações da substância branca. Em 1997, Van der Knaap et al² descreveram três doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos, com agiria occipital bilateral e alterações difusas ou multifocais da substância branca e graus variáveis de hipoplasia da ponte e cerebelo. Um destes doentes era merosina positivo. Nenhum tinha atraso mental e dois tinham epilepsia. Van der Knaap et al sugeriram que a “DMC com agiria occipital posterior bilateral” deveria ser considerada como uma entidade separada. Mackay¹ examinou dois doentes com DMC, de 21 meses e 3 anos, respectivamente merosina-negativa e merosina-positiva, cujas RM apresentavam paquigiria/polimicrogria occipital bilateral e alterações de sinal da substância branca.

Philpot¹⁰, descreveu uma criança de 11 anos, deficiente em merosina, com atraso mental moderado e epilepsia de difícil controlo, cuja RM cerebral revelou marcada agiria occipital bilateral, hipoplasia ponto-cerebelosa e ligeira dilatação dos ventrículos laterais.

CONCLUSÃO

Da revisão bibliográfica, admitimos que a nossa doente pertença a um grupo de pelo menos 10 doentes publicados, com distrofia muscular congénita e displasia cortical bilateral, com predomínio na região occipital. Conforme sugerido por Van der Knaap, este padrão poderá corresponder a um novo subtipo de DMC, híbrido entre a DMC clássica e as formas graves, embora não se saiba qual o seu lugar no espectro.

Além disso, o nosso caso relembra o possível envolvimento do SNC em doentes merosina-positivos, pelo que sugerimos a realização de RMN a todos os doentes com DMC não deficientes em merosina.

BIBLIOGRAFIA

1- MARK T. MACKAY, ANDREW J. KORNBERG, LLOYD SHIELD, ETHNA PHELAN, MICHAEL J. KEAN, LEE T. COLEMAN, XENIA DENNETT Congenital Muscular Dystrophy, White-Matter

Abnormalities, and Neuronal Migration Disorders: The Expanding Concept. *J Child Neurol* 1998; 13:481-487.

2- M.S. VAN DER KNAAP ET AL: Magnetic Resonance Imaging in Classification of congenital Muscular Dystrophies with Brain Abnormalities. *Ann Neurol* 1997; 42:50-59.

3- DUBOWITZ V: 22nd ENMC sponsored workshop on congenital muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 75-81.

4- TOMÉ FMS, EVANGELISTA T, LECLERC A ET AL: Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci Paris, Life Sci* 1994 ; 317: 351-357.

5- PHILPOT J, SEWRY C, PENNOCK J, DUBOWITZ V: Clinical phenotype in congenital muscular dystrophy: correlation with expression of merosin in skeletal muscle. *Neurom Disord* 1995; 5: 301-305.

6- SYLVIE LAMER, ROBERT-YVES CARLIER ET AL: Congenital Muscular Dystrophy : Use of Brain MR Imaging Findings to Predict Merosin Deficiency . *Radiology* 1998;206:811-816.

7- NONAKA I Non-Fukuyama type congenital muscular dystrophy – merosin deficient and positive forms. *Nippon Rinsho* 1997 Dec;55(12):3176-80.

8- IBRAGHIMOV-BESKROVNAYA O, ERVASTI JM, LEVEILLE CJ ET AL: Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature* 1992;355:696-702.

9- ERVASTI JM, CAMPBELL KP: A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *J Cell Biol* 1993;122:809-823.

10- J. PHILPOT, F. COWAN, J. PENNOCK, C. SEWRY, V. DUBOWITZ, G. BYDDER, F. MUNTONI: Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscular Disorders* 9 (1999) 81-85.

11- J. PHILPOT, J PENNOCK, F COWAN, CA SEWRY, V DUBOWITZ, G BYDDRE, F MUNTONI: Brain Magnetic resonance imaging abnormalities in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2000; 4:109-114.

12- SUNADA Y, EDGAR TS, LOTZ BP, et al: Merosin-negative congenital muscular dystrophy associated with extensive brain abnormalities. *Neurology* 1995;45:2084-2089.

13- PINI A, TOMÉ F, CHEVALLY M, GOBBI G: Merosin-negative congenital muscular dystrophy, cortical dysplasia and epilepsy: An association to investigate, abstract. *Neuromusc Disord* 1996;6:S17.

14- PINI A, MERLINI L, TOMÉ FMS, CHEVALLAY M, GOBBI G. Merosin-negative congenital muscular dystrophy, occipital epilepsy with periodic spasms and focal cortical dysplasia. Report of three Italian cases in two families. *Brain Dev* 1996;18:316-322.

15- JAMES BARKOVICH J: Neuroimaging Manifestations and classification of congenital Muscular Dystrophies. *AJNR* 1998; 19:1389-1396

16- TREVISTAN CP, MARTINELLO F, FERRUZZA E, ANGELINI C: Divergence of central nervous system involvement in two Italian sisters with congenital muscular dystrophy: a clinical and neuroradiological follow-up. *Eur Neurol* 1995; 35:230-235.

17- DE STEFANO N, DOTTI MT, VILANOVA M, SCARANO G, FEDERICO A: Merosin positive congenital muscular dystrophy with severe involvement of the central nervous system. *Brain Dev* 1996; 18(4): 323-6.