

# Importância do Aconselhamento Genético na Distrofia Muscular de Duchenne

Thiago Braga da Silva<sup>1</sup>, Felipe Luiz Barboza<sup>1</sup>, Raphael Cezar Carvalho Martins<sup>2</sup>

1 – Graduando de Biomedicina da Faculdade Cidade de João Pinheiro - FCJP

2 – Coordenador do Curso de Fisioterapia da Faculdade Cidade de João Pinheiro - FCJP

## Resumo

### Importância do aconselhamento genético na Distrofia Muscular de Duchenne

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença degenerativa e progressiva de caráter hereditário associado ao cromossomo X. Sua incidência é de 1 para 3.500 nascimentos do sexo masculino. Cerca de 60% dos casos de DMD são deleções no gene da *distrofina*, proteína responsável pela integridade da membrana celular. As manifestações clínicas aparecem logo na infância, com um andar desajeitado, equilíbrio precário e tendência a quedas; a morte sobrevém geralmente antes dos 20 anos de idade por infecções respiratórias. Não existe tratamento específico para DMD, sendo a fisioterapia e a terapia ocupacional fundamentais para a morbidade da doença. O diagnóstico pode ser estabelecido através de histórico familiar e achados clínicos, laboratoriais e genéticos.

O presente artigo tem como objetivo destacar a importância do aconselhamento genético na DMD, principalmente para as mulheres portadoras do cromossomo X defeituoso ou que tenham casos de ocorrência familiar da doença.

Foi utilizado o método de levantamento bibliográfico, investigando a literatura em estudos de âmbito nacional e internacional que descrevam sobre a DMD e justifiquem a importância do aconselhamento genético como prevenção e promoção da saúde, visando uma orientação mais ampla dirigida às famílias com antecedentes de distrofia muscular de Duchenne e à sociedade em geral.

Devido à morbidade da doença e sobrevivida antes do 20 anos de idade, foi verificada uma lacuna de conhecimento existente sobre o assunto existindo número muito pequeno de artigos específicos sobre o aconselhamento genético como forma de prevenção da patologia. Concluímos que essa problemática vem sendo acentuada em famílias de portadores da distrofia e casais de diversas formas, dentre elas, o sentimento de culpa, a revolta de familiares por não ter obtido informações sobre a doença, assim como sobre as formas de prevenção, fato que ressalta então a importância do aconselhamento genético.

**Palavras-chave:** Aconselhamento genético, Distrofia Muscular de Duchenne, distrofina

## Summary

### Importance of genetic counseling in Duchenne Muscular Dystrophy

Duchene Muscular Dystrophy (DMD) is one of degenerative and progressive hereditary diseases associated to the X chromosome. It's incidence is 1 in 3.500 male births. About 60% of DMD cases are deletions in the dystrophin gene, protein which is responsible for the cell membrane integrity, doubling in 5-6% of cases and point mutations in the remaining cases. The clinical manifestations appear in the early childhood, causing an awkward gait, poor balance and tendency to fall, from 10 to 13 years of age the person is confined to a wheelchair, death occurs usually before 20 years of age due to respiratory infections. There is no specific treatment to DMD, but physiotherapy and occupation therapy are essential to the disease's morbidity. The diagnosis can be given by the family history of disease's and clinical, laboratory and genetic findings. Couples who present risks of generating children with DMD have the right to be informed about them, by the genetic counseling about de hereditary aspects and other clinical complications of this disease. In cases which the couple already has a child with DMD, they also need to have genetic counseling, receiving emotional and educational support and psychological orientation. The fact of the disease doesn't have cure and get the patient to death before 20 years of age makes the couple blame themselves for having a child with DMD. It's very important that the couple or the woman have orientations and genetic counseling before pregnancy, mainly in cases which it already has a family history.

**Keywords:** Genetic counseling, Duchenne Muscular Dystrophy, dystrophin

## Introdução

**A** Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma das formas mais comuns das distrofias, sendo a mais severa. A doença se manifesta por um defeito no gene localizado no braço curto do cromossomo X. A mulher possui dois cromossomos X, se algum destes estiver afetado, o outro compensa a alteração. O homem possui apenas um cromossomo X herdado da mãe, e um cromossomo Y herdado do pai. Por possuir apenas um cromossomo X, esta é a razão da doença atingir principalmente meninos em 99 % dos casos, com uma incidência de 1 para 3.500 nascimentos (1, 22).

No Brasil, ocorrem por ano cerca de 700 novos casos e há poucos centros de tratamento especializados na DMD. Um dos principais centros é a Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM), fundada em 1981 pela geneticista Mayana Zatz, que oferece a seus pacientes acompanhamento médico, pedagógico, fisioterapêutico de serviço social e terapia ocupacional (1, 6, 9).

Por se tratar de uma patologia de caráter hereditário, o aconselhamento genético tem importância em manter a família consciente dos sinais, sintomas e de possíveis complicações da DMD. A família pode necessitar de apoio para lidar com sentimentos como o desgosto e culpa sobre a transmissão da doença. O aconselhamento genético deve ser direcionado aos indivíduos de forma apropriada, evitando a ocorrência ou recorrência da patologia.

Outro fator que contribui com a importância do aconselhamento genético é que, segundo Guimaraes *et al.* (3), a morte sobrevém na segunda década, excepcionalmente na terceira, por comprometimento da musculatura respiratória. Não

existe tratamento específico para a DMD, sendo a fisioterapia e a terapia ocupacional fundamentais para o apoio psicológico aos afetados e suas famílias (2, 3, 22).

Desde janeiro de 2009 o Ministério da Saúde implementou a política de aconselhamento genético no Sistema Único de Saúde (SUS), visando a atenção em genética clínica e melhoria do acesso a esse atendimento especializado. Dessa maneira fica disponível para a sociedade uma forma de promover a prevenção, tratamento e reabilitação dos indivíduos que correm risco de anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas (4).

O presente artigo tem como objetivo relatar a importância do aconselhamento genético na Distrofia Muscular de Duchenne, principalmente para as mulheres portadoras do cromossomo X defeituoso ou que tenham casos de ocorrência familiar da doença, além de retratar por que as terapias gênicas são limitadas e ainda não há cura para esta doença.

## Método

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, embasada na literatura pesquisada, visando fundamentar a importância do aconselhamento genético na Distrofia Muscular de Duchenne. Foi utilizado o método de levantamento bibliográfico, investigando a literatura em estudos realizados em âmbito nacional e internacional que descrevam sobre a DMD e justifiquem a importância do aconselhamento genético como prevenção e promoção da saúde, visando uma orientação mais ampla dirigida às famílias com antecedentes de Distrofia Muscular de Duchenne e à sociedade em geral. Os dados levantados contribuem para a construção

de um referencial teórico para que casais não corram o risco de ocorrência ou recorrência da doença.

## Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético (AG) é definido como uma consulta médica com a finalidade de ajudar pessoas a resolverem seus problemas de ocorrência hereditária e/ou genética na família, ajudando-a a compreender a herança genética e o risco de recorrência para parentes específicos. A ética é o principal tema de uma sessão de AG, em virtude da ausência de terapias e cura para grande parte das doenças genéticas, como é o caso da Distrofia Muscular de Duchenne.

O paciente e/ou parentes com a doença ou com o risco de ter doença hereditária são informados sobre as características da condição, a probabilidade ou risco de desenvolvê-la ou transmiti-la. O AG representa um caráter assistencial ao indivíduo ou famílias a respeito de tomada de decisões conscientes da procriação (14, 17). Devido à sua complexidade e importância, a consulta de AG deve ser realizada por um especialista em genética clínica. Este informará a melhor conduta terapêutica e também os riscos genéticos para futuras gravidezes (14, 15).

O motivo de fazer uma consulta de aconselhamento genético ocorre pelo fato de muitos casais deixarem de ter filhos porque eles ou seus familiares tiveram uma gestação com anomalia ou um filho com doença genética. Existem casos também de casais com parentesco entre si (consanguinidade), o que causa um risco aumentado de problemas genéticos. A consulta esclarece situações ambíguas para permitir um planejamento familiar de alta qualidade (14, 21).

O nascimento de um filho é uma experiência única, e faz parte do ciclo de vida de uma família e em muitos

casos representa a realização social e emocional da mulher, e símbolo de masculinidade para o homem (16). O impacto da doença na vida do casal pode ser traumático e desestruturador e o fato da doença não ter cura e a sobrevivência ser antes dos 20 anos de idade provoca intenso sentimento de culpa. Devido à DMD ser de caráter hereditário, o médico geneticista tem como princípio ajudar o casal a compreender melhor as causas e o modo de transmissão de doenças hereditárias (14, 19).

A consulta médica é geralmente dividida em cinco etapas: anamnese, exame físico, exames complementares, hipóteses diagnósticas e laudo. Anamnese é definida como a tomada de informações e construção de heredograma contendo informações genéticas da família. Exame físico é necessário para fazer ou confirmar o diagnóstico, análise de fotografias da infância do paciente afetado ou de parentes falecidos com o problema genético. Em casos de DMD a criança apresenta alterações físicas na panturrilha, caracterizando uma pseudo-hipertrofia, fator primordial para suspeita da DMD.

Exames complementares podem ser necessários e solicitados, como cariotipagem de alta resolução em sangue da criança ou casal, exames bioquímicos para doenças metabólicas, exames moleculares em DNA para diagnóstico de síndromes genéticas específicas. Hipóteses diagnósticas estabelecerão se o problema é genético, cromossômico, monogênico, poligênico ou multifatorial. Estes permitirão saber o padrão de herança da doença na família específica.

No laudo, em casos de confirmação de doença genética, o médico deverá explicar como foi realizado o diagnóstico, explicar as causas, calcular e apresentar os riscos de recorrência, explicar também se

há testes de portadores na família que possam transmitir a doença. O médico deve discutir o prognóstico para o afetado e as possíveis complicações de saúde e tratamentos disponíveis (15,17).

É de fundamental importância que os profissionais estejam bem preparados no momento do diagnóstico para que não usem conotações eugênicas, informações minimizadas exacerbadas do quadro clínico ou mesmo de forma abrupta que possam comprometer a compreensão dos aspectos clínicos do problema e dificultar o estabelecimento dos vínculos afetivos entre o casal. Um aconselhador não deve impor suas preferências, mas, sim, cuidar para que as escolhas de seus pacientes sejam informadas e esclarecidas (16, 19).

### **Aspectos gerais da Distrofia Muscular de Duchenne**

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma doença hereditária progressiva de herança ligada ao cromossomo X, possuindo uma prevalência de 1 em 3.500 meninos. Em mulheres, a doença pode desenvolver-se apenas em duas circunstâncias, em casos de síndrome de Turner (45X) e nos casos em que os dois cromossomos forem afetados.

O gene responsável pela DMD foi localizado em 1981 no braço curto do cromossomo X, locus Xp21, subbanda Xp212 (3, 5, 6, 9). Este locus gênico é responsável pela síntese da proteína *distrofina* que contribui com a integridade do sarcolema das fibras musculares. Um fato que chamou atenção em sua descoberta foi o seu tamanho gigantesco estimado em aproximadamente 2,6 milhões de pares de bases e 79 éxons. Considerando essa dimensão, nos leva a compreender por que está suscetível a eventos de reorganização e recombinação causando mutações

em 1/10.000, uma das mais altas já registradas na espécie humana (3, 12). Cerca de 60% dos casos de DMD são deleções no gene da distrofina, duplicações em 5-6% dos casos e mutações de ponto nos casos restantes (5, 12).

As manifestações clínicas aparecem nos primeiros três a cinco anos de vida. Metade das crianças passam a adquirir marcha independente até os 18 meses de idade com um andar desajeitado e equilíbrio precário, tendência à queda e dificuldade de correr e subir escadas (3, 7, 9). As alterações funcionais iniciam de forma ascendente na cintura pélvica e membros inferiores, progredindo para a musculatura de tronco e para musculatura responsável pela sustentação da postura bípede, cintura escapular, membros superiores, pescoço é músculos respiratórios (6).

Entre 10 e 13 anos de idade o indivíduo geralmente está confinado à cadeira de rodas; a morte sobrevém antes dos 20 anos, geralmente por infecção respiratória, que evolui rapidamente para insuficiência respiratória (6, 8).

O diagnóstico pode ser estabelecido através de histórico familiar, achados clínicos, laboratoriais e genéticos, podendo ser usados exames eletrofisiológicos ou histopatológicos. Os níveis de CK (creatinoquinase), devido às anormalidades estruturais da membrana muscular, sofrem uma elevação dos seus níveis séricos. Biópsia muscular e análise de DNA são empregados no diagnóstico e caracterização da DMD (7).

Apesar dos avanços rápidos no conhecimento sobre genética na DMD, essa doença ainda não tem cura. O tratamento tem como objetivos apenas reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a morbidade e melhorar a qualidade de vida (6). O princípio do conse-

lhamento genético na DMD deve ser tomado como uma medida preventiva e apoio psicológico para a família e parentes que possuam ou tenham risco de possuir a doença.

### **Aconselhamento genético e diagnóstico da Distrofia Muscular de Duchenne**

Os casais que apresentam risco de gerarem filhos com DMD têm o direito de serem informados, através do aconselhamento genético e diagnóstico rápido, a respeito dos aspectos hereditários e demais complicações clínicas dessa doença. Em casos que o casal já possua um filho com a DMD, estes também devem participar do aconselhamento genético, recebendo apoio emocional, educacional e orientação psicológica quanto à decisão a ser tomada perante o relatório técnico. O diagnóstico deve ser feito por um especialista que possa avaliar a criança clinicamente e observar a função muscular anormal em uma criança do sexo masculino (3).

Aproximadamente um terço dos casos de DMD resulta de mutações novas, caso em que o risco de recorrência é diminuto; mas em dois terços dos casos isolados a mulher recebe o gene de sua mãe e o risco de recorrência é, portanto, de 25%.

Cerca de 60% dos afetados por DMD têm deleção molecular no gene da *distrofina* herdado da mãe (3, 10). Para identificação de portadoras da deleção e estimativas de riscos genéticos, verifica-se se o paciente é caso isolado e se há a deleção no gene da *distrofina*. Caso a mãe (e/ou irmã do afetado) for portadora da deleção, confirma-se que é (são) heterozigota(s). Neste caso, há riscos de 50% de vir a ter filhos afetados e filhas portadoras.

Se a mãe não tiver deleção em sangue periférico, existe um risco de mosaicismo gonadal, que varia de

acordo com o sítio da deleção. Se for no início do gene, o risco para um feto de sexo masculino é de cerca de 15%; se for na região central do gene, o risco para um feto de sexo masculino é de cerca de 2%. Caso uma irmã do afetado não tenha deleção em sangue periférico, o risco de que seja portadora é desprezível.

Em caso isolado que o paciente não tem deleção no gene da *distrofina*, compara-se o cromossomo X do afetado com outros indivíduos da genealogia. As pessoas a serem analisadas e a estimativa de riscos genéticos dependem da estrutura da família (5, 11). Situações em que existe história familiar compatível com herança ligada ao X, todas as mães de afetados são portadoras certas do gene e apresentam um risco de 50% para descendentes de sexo masculino e todas as irmãs têm risco de 50% de serem portadoras (5).

O exame de DNA tem sido muito importante para o diagnóstico diferencial da doença, evitando, em muitos casos, a realização de exames invasivos como a biopsia muscular ou a eletroneuromiografia. Em casos suspeitos da doença, os exames realizados para diagnóstico e confirmação da DMD são feitos pela dosagem de CK no soro e, se aumentado, sugere o diagnóstico de distrofia muscular. A análise de DNA em busca de deleções no gene da *distrofina*, caso seja encontrada a deleção, confirma o diagnóstico de DMD (5, 13, 23).


A biopsia muscular é indicada quando não é encontrada deleção no gene da *distrofina*, se não houver histórico familiar de herança recessiva ligada ao X ou em crianças que são casos isolados, nas fases iniciais, para um diagnóstico diferencial da DMD. Outro componente que deve ser pesquisado é a *distrofina* presente na membrana muscular, pela técnica de imunofluorescência

e *western blot*. Se esta estiver ausente, confirma-se também o diagnóstico da DMD (10, 23).

### **Considerações Finais**

Concluimos que essa problemática vem acentuando as famílias de portadores de diversas formas, dentre elas, o sentimento de culpa, a revolta de familiares por não ter obtido informações sobre a doença e nem acesso ao aconselhamento genético, para melhor prevenção.

Detectamos, na literatura disponível e em casos clínicos publicados sobre DMD, muitas famílias que, sem conhecimento dos sintomas e diagnóstico da doença não conseguiram a tempo buscar tratamento para o filho portador da DMD para aliviar as dores e as alterações musculoesqueléticas causadas pela doença e melhorar sua qualidade de vida.

Ainda destacamos que muitas pessoas por não conhecerem a DMD não estão preparadas para receber ou conviver com a doença. Quando se conscientizam sobre a possessividade da doença em estágios avançados, acabam se desesperando com o diagnóstico relativo ao tempo de sobrevivência; fato que ressalta então a importância do aconselhamento genético e, em casos específicos, acompanhamento psicológico, para a melhor convivência e aceitação da doença. Existe uma lacuna de conhecimento bastante importante no que diz respeito à utilização do aconselhamento genético como forma de prevenção desta patologia em específico, o que torna a elaboração de mais trabalhos científicos sobre o assunto muito importante. 

#### **Correspondências para:**

Thiago Braga da Silva  
biofcjp@hotmail.com

## Referências Bibliográficas

1. ABDIM. Doenças genéticas. Disponível em: [www.abdim.org.br/dg\\_tiposdistrofia.php](http://www.abdim.org.br/dg_tiposdistrofia.php). Acesso em: 21 de abr. 2010.
2. Distrofia Muscular de Duchenne. Distrofia Muscular. Disponível em: [www.distrofiamusculardeduchenne.com/duchenne-cuidados.html](http://www.distrofiamusculardeduchenne.com/duchenne-cuidados.html). Acesso em: 21 de abr. 2010.
3. Guimaraes PO, Alberto PO, Frota OP. Genética Humana e Clínica. São Paulo: Ed. Roca, 2001. 219 p.
4. Ministério da Saúde. Portaria N° 81 de 20 de Janeiro de 2009. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=30616](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=30616). Acesso em: 21 de abr. 2010.
5. Zats M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. Revista Ciência e Saúde Coletiva, São Paulo, 7(1): 85-99, 2002.
6. Mendes NS, Moraes MR, Terni A, Clariane MBH, Meire FF, Augusto AJQ, Isabe LOR, Adissi M, Lúcia AL, Veloso SF, Souza ABO. Perfil clínico e funcional dos pacientes com Distrofia Muscular de Duchenne assistidos na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM). Revista Neurociência, 14(1): 15-22, 2006.
7. Fonseca JG, Machado MJF, Ferraz CLMS. Distrofia Muscular de Duchenne complicações respiratórias e seu tratamento. Revista Ciência Médica, 16(2): 109-120, 2007.
8. Pruger AQCA, Castro MD, Klöh BS, Rangel MC, Veita GF, Chaves AFMG. Diagnosis delay of Duchenne Muscular Dystrophy. Rev. Bras. Saúde Matem. Infant. 2(4): 179-183. 2004.
9. Aparecida FC, Yumi LN, Vainzof M, Zats M. Correlação entre o tempo de realização de diferentes atividades físicas por portadores de distrofia muscular de Duchenne. Rev. Ter. Ocup. Univ. SP. 14(3): 3133-140. 2003.
10. Henry JB. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por métodos laboratoriais. 19. ed. São Paulo: Maonole, 1999.
11. Coromano FA. Características do Portador de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) – Revisão. Ciênc. Saúde Unipar. 3(3): 211-218. 1999.
12. Judith CT. Advances In Duchenne Muscular Dystrophy Gene Therapy. Revista Nature. 4: 774-783. 2003
13. Brushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens RP, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapir F, Tozmezko J, Costanti C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Revista The Lancet Neurology. 9(1): 77-93. 2010.
14. Gene Laboratório. Aconselhamento genético e reprodutivo. Disponível em: <http://www.laboratoriogene.com.br/?area=aconselhamentoGenetico>. Acesso em: 28 de abr. 2010.
15. Centro de Estudos do Genoma Humana. Aconselhamento genético/Primeiras informações. Disponível em: <http://genoma.ib.usp.br/aconselhamento/informacoes.php>. Acesso em: 28 de abr. 2010.
16. Eucia BL, João MPN. Investigações em aconselhamento genético: impacto da primeira notícia – reação dos pais à deficiência. 31: 288-295. 1998.
17. Brunoni C. Aconselhamento Genético. Revista Ciência e Saúde Coletiva. 7(1). 2002
18. Yasuhiro K, Masaharu H, Masato T, Mitsuhiro O, Naoyo K, Hidetoshi H, Kei H, Toko Y, Kanako K, Chie I, Shoko T, Katsumi H, Masato N, Kazutoshi T, Shinya Y, Mitsuo O. Complete genetic correction of iPS cells from Duchenne muscular dystrophy. Revista Molecular Therapy. 18(2): 386-393. 2010.
19. Claudia TS, Janeth DF, Mateus H, Contreras N, Carlos MR, Bogotá DC. Distrofia muscular de Duchenne y Becker Una visión molecular. Revista Acta Médica Colombiana. 30(3): 112-116. 2005.
20. Guedes C, Diniz DA. Ética na História do Aconselhamento Genético: um Desafio à Educação Médica. Revista Brasileira de Educação Médica. 33(2): 247-252. 2009.
21. Genetika. Aconselhamento Genético. Disponível em: <http://www.genetika.com.br/aconselhamento.pdf>. Acesso em 20 de mai. 2010.
22. Del DGY, Yang Y, Barbara AB, Eric SS, Jennifer AL, Trilochan S, Hoang TP, Wiszniewska J, Craig AC, Arthur LB, Christine ME. Molecular Diagnosis of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy: Enhanced Detection of Dystrophin Gene Rearrangements by Oligonucleotide Array-Comparative Genomic Hybridization. Human Mutation. 29(9): 1100-1007. 2008.
23. Martins DB, Rodrigues SM, Rezende C. Distrofia Muscular de Duchenne: Diagnóstico e Tratamento. Revista NewsLab. 101: 128-130. 2010.