

DISTROFIA MUSCULARĂ CONGENITALĂ

Considerații pe marginea unui caz

Prof. Dr. M. Neamțu¹, Dr. Luminița Dobrotă¹, Dr. S. Zaharia², Dr. Nora Rusu¹,
Dr. Nora Silaghy¹, Dr. B. Neamțu¹, Dr. C. Șt. Bergea-Neamțu¹

¹Clinica Pediatrie Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie,

²Secția Anatomie patologică, Spitalul Clinic Județean Sibiu

REZUMAT

Distrofia musculară congenitală (DMC) este o afecțiune musculară cu debut de la naștere, ce evoluează cu hipotonie. Complicațiile DMC sunt: insuficiența respiratorie, tulburări de alimentație, contracturi musculare, etc. Este prezent cazul unui sugar în vârstă de 10 luni, la care diagnosticul s-a stabilit pornind de la hipercapnia secundară hipoventilației.

Cuvinte cheie: Distrofie musculară congenitală; hipercapnie; ventilație mecanică

ABSTRACT

Congenital muscular dystrophy. Case report

Congenital muscular dystrophy is a muscular disease, with neonatal onset of hypotonia. DMC complications are: respiratory failure, feeding difficulties, muscular contractures. We report a case of a boy, 10 months old, with DMC, diagnosis established by presence of hypercapnia, due to hypoventilation.

Key words: Congenital muscular dystrophy; hypercapnia; mechanical ventilation

CAZ CLINIC

NMV de sex masculin, în vârstă de 10 luni, din Sibiu, se prezintă de urgență (martie 2005) în Clinica Pediatrie Sibiu pentru: tuse, secreții orofaringiene tremante, respirație dificilă.

Antecedente familiale și personale fiziologice: suferință hipoxic-ischemică neonatală.

Antecedente personale patologice: o internare la 2¹/₂ luni cu diagnostic: traheobronșită trenantă, reflux gastro-esofagian, sindrom Pierre-Robin, distrofie gradul I, sindrom hipoton (sechelar suferinței hipoxic-ischemice perinatale), anemie; o internare la 3 luni (aceiași diagnostic).

Istoricul bolii: simptomatologia pare să debuteze cu câteva zile înaintea internării.

Examen clinic: stare generală alterată, greutatea = 5000 g, tegumente palide, țesutul subcutanat slab reprezentat; facies cu trăsături de sindrom Pierre-Robin; sindrom funcțional respirator tradus prin tiraj intercostal; hipotonia membrelor.

Investigații de laborator și paraclinice efectuate: NL = 12.400/mm³; granulocite = 87,4%; limfocite = 10,3%; monocite = 2,4%; Hb = 8,3 g/dl; Ht = 27,5%; nr. trombocite = 380.000 mm³; proteina C reactivă = 40 mg/l; glicemie = 65 mg/%; TGO = 25 u/l; TGP = 23 u/l; uree sanguină = 31 mg/%; creatinină = 0,80 mg%; electroforeza proteinelor = albumine 64,50%; alfa₁ 2,22%; alfa₂ 8,81%; gamma 12,72%; A/G = 1,81; proteine totale = 5,6 g/%; procalcitonină = 0,5 ng/ml

(VN < 0,5); urocultură = sterilă; secreții laringo-traheale = culturi sterile; hemocultură = *Serratia marcescens*; LCR [lichid clar, incolor, reacția Pandy negativă, elemente 7, albumine 0,33 g%, glicorahie 0,71 g%, culturi sterile] ASTRUP (sânge venos): pH [7,09; pCO₂ = 140 mmHg; pO₂ = 62 mmHg; HCO₃ = 44,8 mmol; BE = - 17 mmol/l; Na⁺ = 137 mmol/l; K⁺ = 4,5 mmol/l; Ca⁺⁺ = 0,94 mmol/l; Cl⁻ = 99 mmol/l; radiografie cardiopulmonară: opacitate timică discret mărită, hiluri mărite de volum, focare de bronho-alveolită diseminate; Ecografie abdominală: relații normale; Ecografie cardiacă: DSA; stenoză mitrală gradul I; lichid pericardic 5 mm; funcția cardiacă se menține normală; Ecografie transfontanelară: dilatarea ventriculilor laterali și a ventriculului III; parenchim cerebral mai hipocogen; Examen oftalmologic = relații normale.

Concluzii de etapă: Pneumonie. ARDS; Hipercapnie; Bacteriemie cu *S. marcescens*; Sindrom Pierre-Robin; EHINN (encefalopatie hipoxic-ischemică neonatală).

Tratament: reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică; antibioterapie (conform antibiogramei); oxigenoterapie/ventilație mecanică prelungită (hipercapnie cu menținerea unui pH > 7,20); tonicardiac; diuretic; corticoizi; albumină; antitermice.

Discuții: Ceea ce atrage atenția în acest caz sunt: tulburările echilibrului acido-bazic (hipercapnie severă, pCO₂ 140 mmHg; acidoză respiratorie severă pH 7,09; valori crescute ale HCO₃ = 42,3 mmol/l).

Clinic: perioade frecvente de bradipnee severă/apnee, corelate cu valorile crescute ale pCO₂ (ameliorarea clinico-biologică doar prin ventilație mecanică).

La caz, deși era constituită boala pulmonară care să producă insuficiența respiratorie de tip II, au existat motive pentru care s-au cerut investigații suplimentare.

Astfel, LDH = 529 u/l (VN = 120-300 u/l); CPK = 800 ui; consult neurologic (la 2 luni de la internare) atitudine în opistotonus, postura în flexie a membrelor superioare; ROT prezente; retracții tendinoase; hipertonic musculară; EEG: traseu delta polimorf, normovoltat; traseu iritativ; EMG: traseu miogen pe mușchii striati, cu amplitudine mică și aspect interferențial, rare potențiale de fibrilație.

În evoluție, prezintă hipertonic musculară, deformări scheletale, artrogripoză, tulburări de alimentație, tulburări de ventilație (hipoventilație), episoade frecvente de hipertermie (moderată). Se accentuează distrofia, anemia.

În această etapă, se impune diagnosticul de distrofie musculară congenitală/miopatie congenitală, excluzând celelalte posibilități etiologice care evoluează cu valori crescute ale CPK și EMG cu traseu miogen ca: polimiozita, paralizia periodică, miopatiile metabolice, sindroamele miastenice. Pentru ambele entități pledează debutul la vârstă mică (10 luni; posibil ca debutul să se fi produs de la vârsta de 2 luni sau chiar de la naștere – hipotonia prezentă de la naștere).

Pentru diagnosticul de DMC pledează: hipotonia musculară, inițială; spasticitatea progresivă; contractura musculară; insuficiența respiratorie cu hipoventilație (nocturnă).

Absența anomaliilor oftalmologice exclude tipurile Fukuyama, finlandez și Walker-Warburg, rămânând în discuție DMC pură.

Pentru diagnosticul de miopatie congenitală pledează: hipotonia musculară, inițială; spasticitatea progresivă; artrogripoza; malformația cardiacă; hipertermia malignă.

Comentarii: hipertermia malignă poate fi ea însăși cauză de creștere a valorilor CPK, dar investigația de laborator a fost solicitată în absența puseurilor hipertermice. Episoadele de hipertermie au evoluat și în absența infecției/inflamației.

Pacientul a decedat la vârsta de 17 luni prin insuficiență respiratorie.

Biopsia musculară relevă: arhitectura mușchiului modificată cu fascicule de fibre musculare striate atrofiate, dezorganizate de fibroză compensatorie, marcată la nivelul interstițiului (*endomysium*), fără fenomene de regenerare; fibre musculare striate cu nucleii cu dispoziție periferică normală, cu diferite grade de

atrofie, până la marcată, cu fibroză endomisială, fără fenomene evidente de necroză sau de regenerare.

Diagnostic: DMC forma pură

De reținut pentru clinician: diagnosticul a fost *sugerat* de tulburările de echilibru acido-bazic, respectiv hipercapnia severă datorată hipoventilației (secundară distrofiei mușchilor respiratori și, mai puțin, afectării pulmonare). Atât spasticitatea, cât mai ales hipotonia inițială, au fost puse pe seama suferinței hipoxic-ischemice neonatale, când, de fapt, hipotonia neonatală ar fi putut constitui suspiciune de miopatie încă de la început.

DATE GENERALE

Distrofiile musculare congenitale sunt afecțiuni autozomal recesive, cu debut, uneori, de la naștere, cu hipotonie proximală severă. Contracturile musculare sunt frecvente și anomaliile SNC pot fi prezente. Biopsia musculară evidențiază o infiltrație conjunctivă a *endomysium*-ului și alterații ale fibrelor musculare (necroză). În 1995, Tomé și colab, stabilesc următoarea clasificare a DMC: DMC pură; DMC tip Fukuyama; DMC tip finlandez; DMC Walker-Warburg. Ultimele 3 tipuri au multe caracteristici comune și sunt frecvent asociate termenului *boală mușchi-creier-ochi*. Fiziopatologia este dependentă de defectul genetic al fiecărui tip de distrofie.

Boala mușchi-creier-ochi

3 tipuri de DMC sunt descrise sub această titlatură: DMC Walker-Warburg, DMC tip finlandez și DMC tip Fukuyama. Suprapunerea între aceste afecțiuni este considerabilă: distrofie, lisencefalie și anomalii ale retinei.

DMC tip Fukuyama

Este cauzată de o mutație a cromozomului 9 de pe gena pentru fukutin. Nou-născuții sunt hipotoni, retardul mental este sever, iar convulsiile sunt frecvente. Rareori copiii învață să meargă; la vârsta de 10 ani sunt, de regulă, imobilizați la pat, iar decesul se produce înainte de vârsta de 20 de ani. Anomaliile oculare sunt rare (miopie, atrofie de nerv optic).

DMC tip finlandez. Acest tip este prezent de la naștere, cu hipotonie severă, retard mental, convulsii; pe măsură ce boala progresează, se dezvoltă contracturile musculare și spasticitatea.

DMC Walker-Warburg

Hipotonie severă de la naștere; copiii afectați mor, de obicei, în primul an de viață. Macrocefalia/micro-

cefalia pot fi prezente. Anomalii oculare: microftalmie, colobomă, buftalmie.

DMC forma pură (clasică): cu expresie normală a laminin-alfa₂ – evoluția este moderată și non-progresivă, majoritatea copiilor afectați reușind să meargă; intelectul este normal; anomalii oculare lipsesc; decesul poate surveni prin insuficiență respiratorie; cu deficit de expresie a laminin-alfa₂ – cauzată de o mutație a cromozomului 6 de pe gena pentru laminin-alfa₂; hipotonia, contracturile sunt mai severe; mersul este aproape imposibil; trăsături dismorfice: macrocefalie, boltă palatină ogivală, anomalii ale articulației mandibulare; examenul oftalmologic este normal; cu deficit de integrin-alfa₇, este o formă descrisă recent, cauzată de o mutație pe cromozomul 12 gena pentru integrin-alfa₇; hipotonie și slăbiciune proximală; examenul oftalmologic este normal; cu epidermoliză buloasă familială cauzată de o mutație în cromozomul 8 gena pentru plectină; slăbiciune musculară lent progresivă; vezicule cutanate datorate traumatismelor și căldurii;

cu rigiditatea coloanei vertebrale: slăbiciunea musculară este lent progresivă sau non-progresivă; rigiditatea coloanei vertebrale debutează după 3 ani.

Investigații de laborator și paraclinice: Creatin fosfokinaza (CPK) este ușor spre moderat crescută (2-10 ori); RMN: în timpul Fukuyama/finlandez – lisencefalie tip II cu polimicrogirie moderată; hipomielinizarea substanței albe în 50% din cazuri; în forma Walker-Warburg – cele mai severe anomalii (± malformația Dandy-Walker); EMG – tip miogen; Biopsia musculară cu distrofie musculară, infiltrat inflamator, regenerarea fibrelor musculare.

Tratament. Nu există tratament specific.

Complicații: Tulburări de alimentație, insuficiență respiratorie, convulsii, contracturi musculare.

Prognostic. Depinde de forma de DMC. În cazul formelor severe de DMC Walker-Warburg decesul se produce în primul an de viață. În DMC pură fără deficit de laminin-alfa₂ pacienții au un ciclu de viață relativ normal.

BIBLIOGRAFIE

1. **Goebel HH** – Congenital myopathies at their molecular dawnning. *Muscle Nerve*, 2003, May, 527-548.
2. **Griggs RC, Mendell JR, Miller RG** – Congenital myopathies. Evaluation and treatment on myopathies, 1995, 211-246.
3. **Popescu V** – Miopatii congenitale. In: *Neurologie pediatrică*, Teora, 2001, 1714-1720.