



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

DEBORA DOS SANTOS MENDES

SÍNDROME MIASTÊNICA CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO

BRASÍLIA
2024



DEBORA DOS SANTOS MENDES

SÍNDROME MIASTÊNICA CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Neurologia Pediátrica apresentado à Universidade de Brasília – Hospital Universitário de Brasília - UnB-HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Neurologia Pediátrica.

Orientadora: Dra. Jeanne Alves de Souza Mazza.

BRASÍLIA

2024



DEBORA DOS SANTOS MENDES

SÍNDROME MIASTÊNICA CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO

Brasília, 24 de abril de 2024.

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Jeanne Alves de Souza Mazza.
Faculdade de Medicina - Universidade de Brasília-UnB
Orientadora

Profa. Dra. Jaene Pacheco Amoras
Membro da Banca

Profa. Dra. Isadora de Oliveira Cavalcante
Membro da Banca



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai (in memoriam), que sempre me incentivou nos estudos e me ensinou que as conquistas vêm de um trabalho árduo.



AGRADECIMENTOS

A Deus, por me fazer ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Ao meu noivo, Bruno, e aos meus familiares, que compreenderam a minha ausência e me deram apoio incondicional.

Aos meus preceptores pelos ensinamentos ao longo desta jornada.

RESUMO

As Síndromes Miastênicas Congênitas (SMC) englobam um grupo diverso de doenças genéticas causadas pela falha na transmissão de sinais na placa motora, um contato sináptico especial entre os axônios motores e cada fibra muscular esquelética. A maioria dos SMC decorre de defeitos moleculares no receptor nicotínico de acetilcolina muscular, mas também pode ser causada por mutações em proteínas pré-sinápticas, mutações em proteínas associadas à lâmina basal sináptica, defeitos no desenvolvimento e manutenção da placa motora ou defeitos na glicosilação de proteínas. O diagnóstico específico de alguns SMC pode às vezes ser alcançado por pistas fenotípicas que apontam para o gene mutado. Na ausência de tais pistas, o sequenciamento do EXOMA é uma técnica útil para encontrar o gene da doença. Maior compreensão dos mecanismos do SMC foi obtida a partir de estudos estruturais e eletrofisiológicos da placa motora e de estudos bioquímicos. As terapias atuais para o SMC incluem agonistas colinérgicos, bloqueadores de canal aberto de longa duração do canal iônico do receptor de acetilcolina e agonistas adrenérgicos. Embora a maioria dos SMC seja tratável, deve-se ter cautela, pois alguns medicamentos que são benéficos em uma síndrome podem ser prejudiciais em outra. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi relatar o caso de uma criança diagnosticada com Síndrome Miastênica Congênita atendida no Hospital Universitário de Brasília – HUB.

Palavras-chave: Síndrome Miastênica Congênita. Doenças Genéticas. Mutação Genética.



ABSTRACT

Congenital Myasthenic Syndromes (SMC) encompass a diverse group of genetic diseases caused by failure to transmit signals at the endplate, a special synaptic contact between motor axons and each skeletal muscle fiber. Most SMC arise from molecular defects in the muscle nicotinic acetylcholine receptor, but they can also be caused by mutations in presynaptic proteins, mutations in proteins associated with the synaptic basal lamina, defects in the development and maintenance of the motor end plate, or defects in the glycosylation of proteins. Specific diagnosis of some SMC can sometimes be achieved by phenotypic clues that point to the mutated gene. In the absence of such clues, EXOME sequencing is a useful technique for finding the disease gene. Greater understanding of the mechanisms of the SMC has been obtained from structural and electrophysiological studies of the motor endplate and biochemical studies. Current therapies for SMC include cholinergic agonists, long-acting open-channel blockers of the acetylcholine receptor ion channel, and adrenergic agonists. Although most SMC are treatable, caution should be exercised as some medications that are beneficial in one syndrome may be harmful in another. Therefore, the objective of this work was to report the case of a child diagnosed with Congenital Myasthenic Syndrome treated at the Hospital Universitário de Brasília – HUB.

Keywords: Congenital Myasthenic Syndrome. Genetic Diseases. Genetic Mutation.



LISTA DE SIGLAS

AD – Autossômica dominante

AR – Autossômica recessiva

CQ – Creatina quinase

DMCF – Distrofia muscular congênita de Fukuyama

MG – Miastenia gravis

RM – Ressonância magnética

RN – Recém-nascida

SMC - Síndrome miastênica congênita

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

UTIN – Unidade de terapia intensiva neonatal



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	14
3. METODOLOGIA	15
4. RELATO DO CASO.....	16
5. DISCUSSÃO	19
6. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	40
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética.....	44

1. INTRODUÇÃO

As síndromes miastênicas congênitas (SMC) englobam um grupo de doenças genéticas de fenótipo heterogêneo, que resultam de defeitos em genes que codificam proteínas da junção neuromuscular. Tais defeitos são decorrentes de mutações genéticas, que afetam mais comumente o receptor de acetilcolina, bem como proteínas de membrana pré-sináptica, proteínas associadas com a lâmina basal sináptica, e aqueles envolvidos no desenvolvimento e manutenção da placa motora (Wood et al, 2001).

A SMC é o mais raro dos distúrbios miastênicos, com uma prevalência estimada de 1-9 / 1.000.000, e apresenta grande diversidade clínica e molecular (MCMacken et al, 2017). Apesar da grande variabilidade fenotípica, o quadro clínico característico da SMC inclui fraqueza fatigável de início precoce (antes dos 2 anos), que acomete principalmente a musculatura extraocular e/ou bulbar, preservando a cognição. Observam-se alterações na eletroneuromiografia sugestivas de distúrbio de junção (decremento ao estímulo repetitivo e aumento de Jitter no estudo de fibra única) (Muller et al, 2007).

A gravidade e o curso da doença são altamente variáveis, apresentando desde sintomas menos intensos a fraqueza incapacitante e de evolução progressiva. A fadigabilidade nesta patologia pode durar dias ou até mesmo semanas, apresentando flutuações por períodos mais prolongados do que geralmente se observa em pacientes com miastenia gravis (MG) autoimune. A história familiar positiva para SMC é um dado importante para suspeita diagnóstica, entretanto essa informação na maioria das vezes não está presente, visto que a grande maioria dos casos é de padrão de herança autossômica recessiva. Foram identificados 35 genes em casos relatados na literatura de SMC (Stephan, 2020).

A SMC pode ser classificada de acordo com diferentes critérios. De acordo com o modo de herança, pode ser autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR) ou autossômica dominante/recessiva; sendo essas heranças

herdadas ou por mutação de novo. A segunda forma de classificação se dá de acordo com a proteína mutada. Uma terceira forma de classificação, a mais utilizada, ocorre através da localização da proteína mutada, podendo ser pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica (Estephan et al, 2018).

O diagnóstico das SMC depende de uma completa investigação através de anamnese detalhada, exame clínico, exames laboratoriais, exames eletrofisiológicos, testes de função pulmonar, polissonografia, teste de tensilon (um inibidor da enzima acetilcolinesterase de ação curta), eventualmente biópsia muscular e a confirmação de uma variante patogênica heterozigota ou bialélica em um dos 35 genes envolvidos na SMC (Cossins et al, 2013).

O marco clínico da SMC é a fraqueza muscular fatigável de caráter flutuante, que acomete preferencialmente os músculos oculares, faciais, bulbares, axiais, respiratórios ou dos membros. Logo, os indivíduos acometidos podem apresentar episódios de oftalmoplegia, disfagia, disartria e insuficiência respiratória. No entanto, a fraqueza muscular em alguns subconjuntos de SMC pode ser predominantemente proximal e axial com envolvimento mínimo dos músculos cranianos, simulando uma distrofia muscular de cinturas (conhecida como LG-SMC) (Belaya et al, 2015).

O início precoce dos sintomas e a história familiar positiva são importantes fatores a serem considerados no diagnóstico das SMC. No período neonatal é particularmente difícil fazer o diagnóstico de uma SMC, pois os indivíduos apresentam características inespecíficas, como sucção ou choro débeis, hipotonia generalizada ou artrogripose, podendo ser as únicas características clínicas (Feresiadou et al, 2018).

Os exames laboratoriais auxiliam principalmente na exclusão de outras patologias. A concentração sérica de creatina quinase (CQ) pode ser normal ou ligeiramente elevada (geralmente ≤ 10 vezes o valor normal). Os anticorpos anti AchR, MUSK e LRP4 são negativos, podendo distinguir a SMC da miastenia gravis (MG), mas não exclui tipos soronegativos de MG que não possuem esses

anticorpos. Apesar da considerável fraqueza muscular, a biópsia muscular tende a ser normal (Guergueltcheva et al, 2012).

O diagnóstico genético permite a administração de tratamento individualizado na SMC, além de fornecer informações prognósticas e facilitar o aconselhamento genético. Com exceção da síndrome do canal lento e da SMC sinaptotagmina, que são herdadas de maneira autossômica dominante, todas as SMC são autossômicas recessivas (Miller et al, 1988).

Embora vários subtipos de SMC se sobreponham clinicamente, um gene candidato pode ser indicado por certos achados clínicos e laboratoriais. Assim, o teste de gene único pode ser realizado em uma base de gene se certos achados clínicos ou laboratoriais indicarem um subtipo específico. No entanto, dada a crescente diversidade genética, o teste de painel multigênico está se tornando frequentemente usado como uma investigação de primeira linha. Quando o teste de um único gene ou painel falha em identificar o defeito genético, o sequenciamento completo do genoma ou do exoma pode ser considerado, se disponível (Imperatore et al, 2016).

Apesar da crescente disponibilidade desses testes e do rápido aumento no número de genes relacionados à SMC, um subconjunto de pacientes clínicos com SMC permanece geneticamente indefinido (estimado em 10% na população do Reino Unido) (Laporte et al, 1997).

As terapias medicamentosas atualmente utilizadas para SMC incluem inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina e amifampridina), bloqueadores de canal aberto de longa duração do canal iônico do receptor de acetilcolina (fluoxetina e quinidina) e agonistas adrenérgicos (salbutamol e efedrina) (Vanhaesebroucka & Beenson, 2019).

Além da terapia medicamentosa, uma abordagem multidisciplinar individualizada se faz necessária para o manejo clínico do paciente afetado, a fim de



melhorar a qualidade de vida. A abordagem não medicamentosa pode incluir a fisioterapia motora e respiratória, terapia ocupacional, fonoterapia, suporte gástrico (como a gastrostomia) e ventilatório (como a traqueostomia). Alguns medicamentos devem ter prescrição médica evitada, como: antibióticos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e tetraciclina, quinidina e quinina (exceto para SMC de canal lento), relaxantes musculares, lítio, magnésio, β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (Engel et al, 1999).

O prognóstico da doença é difícil de ser determinado. Um resultado favorável é possível mesmo em casos de SMC com sintomas inicialmente graves devido a crises respiratórias e/ou bulbares. Por outro lado, foram relatados casos de deterioração motora e respiratória ocorrendo tardiamente (na idade adulta), em pacientes inicialmente pouco sintomáticos (Mallory et al, 2009).

Sendo assim, o conhecimento da mutação genética que causa a SMC não permite a previsão da evolução da patologia. Já a resposta aos tratamentos que possam melhorar a transmissão neuromuscular é um importante fator prognóstico.



2. OBJETIVO

Relatar o caso de uma bebê recém-nascida diagnosticada com a Síndrome Miastênica Congênita através do sequenciamento completo do EXOMA onde se evidenciou uma mutação no gene RAPSN.



3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com delineamento descritivo, sem grupo controle, de caráter narrativo e reflexivo, do tipo projeto de relato de caso, pautado em dados secundários, com informações e imagens que foram obtidas a partir do prontuário eletrônico de uma bebê recém-nascida atendida no Hospital Universitário de Brasília - HUB.

A coleta de dados foi realizada a partir de análise de dados e imagens do prontuário eletrônico de 1 (uma) paciente recém-nascida do sexo feminino que teve diagnóstico de Síndrome Miastênica Congênita por mutação no gene RAPSN.

A pesquisadora responsável entrou em contato com os pais da paciente por telefone e os convidou a comparecer ao HUB para lhes explicar sobre a pesquisa e, assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Por se tratar de uma criança com pouca idade, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – TALE, não foi aplicado, sendo aplicado somente o TCLE aos pais e/ou responsáveis do bebê em questão.

Este projeto sob CAAE nº 77206424.8.0000.5558 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, parecer número 6.745.389, em 05 de abril de 2024.

4. RELATO DO CASO

Trata-se de criança do sexo feminino, primeira filha de pais jovens, hígidos e não consanguíneos. O pré-natal foi realizado adequadamente, todas as sorologias maternas foram não reagentes, e, exceto pela ingestão de vitaminas, não houve relato de uso de quaisquer medicamentos, substâncias lícitas ou ilícitas pela mãe. A ultrassonografia fetal realizada no 3º trimestre mostrou polidrâmnio idiopático associado à movimentação fetal reduzida. Não ocorreu nenhuma outra intercorrência durante a gestação. A recém-nascida (RN) nasceu de parto normal a termo (IG: 39 semanas e 2 dias), com Apgar 8/9. Peso ao nascimento de 2620g, comprimento de 45,5cm e perímetro cefálico de 35 cm. Apesar de boa vitalidade ao nascer, evoluiu com cianose e desconforto respiratório precoces, seguidos de hipotonia, sucção débil e importante disfagia. Foi encaminhada à UTIN, onde foi iniciada dieta enteral e mantida em oxigenioterapia por CPAP. Evoluiu com piora do desconforto respiratório, episódios recorrentes de apneia e cianose central, sendo então submetida à intubação orotraqueal acoplada à ventilação mecânica.

Durante a internação foram observados os seguintes dimorfismos: fácies miopática, hipoplasia malar, rarefação de sobrancelhas, sinofres discreta, fendas palpebrais levemente oblíquas, raiz e dorso nasal altos, aparente microsomia, palato ogival, retrognatia, orelhas com simplificação de hélices e pregas palmares únicas bilateralmente. Foram observadas também contraturas das articulações do 3º ao 5º quirodáctilos de ambas as mãos, e de ambos os joelhos, com consequente limitação da extensão completa dos mesmos.

Foi iniciado então rastreio genético mediante a realização de exames complementares. O ecocardiograma mostrou forame oval pérvio e a ressonância magnética (RM) de crânio, finos hematomas subdurais nas porções posteriores do crânio. A ultrassonografia de rins e vias urinárias, bem como avaliação auditiva e oftalmológica, apresentaram resultados normais. Mediante a avaliação da equipe da genética foi solicitado o cariótipo (46,XX); seguido da pesquisa molecular para AME (negativa); e array CGH, com resultado normal (1-22,X)x2. Prosseguiu-se então com

o sequenciamento completo do EXOMA, que identificou uma variante patogênica em RAPSN - ch11:47447850; NM_005055.5; c.4936>A; p. (Val165Met); rs761584017 de herança paterna, e variante provavelmente patogênica no RAPSN ch11:47441888; NM_005055.5; c.724C>T; p.(Arg242Trp); rs1005550058 de herança materna, caracterizando um estado de heterozigoto composto.

Mediante as características fenotípicas, história clínica e o resultado do EXOMA, foi estabelecido o diagnóstico de Síndrome Miastênica Congênita por mutação no gene RAPSN. Foi realizado, na ocasião, o aconselhamento genético aos pais.

Devido a manutenção da sucção débil, associada à deglutição ineficaz, episódios recorrentes de engasgos e apneia, bem como da hipotonia global, foi optado pela realização da traqueostomia e gastrostomia precoces, ambas realizadas aos 2 meses e 22 dias de vida. Aos 3 meses recebeu alta hospitalar, sendo encaminhada para acompanhamento multidisciplinar domiciliar.

A paciente iniciou acompanhamento no ambulatório de neurogenética, com a equipe de Neurologia Infantil do HUB, aos 9 meses de idade. Na primeira consulta os pais se queixaram apenas de ptose palpebral bilateral diária e periódica, de predomínio vespertino. Foram observados durante a consulta o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e a disfonia, associada ao uso da cânula de traqueostomia.

Ao exame físico geral apresentava baixo peso e estatura. Ao exame neurológico foi observada boa interação com o examinador e com o ambiente, nível de consciência preservado, face miopática, estrabismo convergente bilateral ocasional, hipotonia axial em nível de tronco, controle cervical completo, força muscular grau V nos quatro membros com eutrofia e tônus muscular preservado, reflexos osteotendíneos normoativos, e reflexo cutâneo plantar em flexão bilateralmente. Mantinha-se na posição de quatro apoios e sentava apenas com apoio.



Aos 10 meses de idade não foi observada evolução dos marcos do desenvolvimento, e a criança mantinha padrão flutuante e vespertino de ptose palpebral bilateral. Logo, após reunião com a família, foi optado pelo teste terapêutico com a piridostigmina (um fármaco parassimpaticomimético inibidor da acetilcolinesterase) na dose de 30mg/dia (5mg/kg/dia). A paciente retornou ao ambulatório aos 12 meses, com redução importante da ptose palpebral e com ganhos importantes dos marcos do neurodesenvolvimento e da motricidade fina: já se levantava e deambulava com apoio, e realizava movimento de pinça.

Após 4 meses do uso regular da piridostigmina, a paciente mantinha evolução progressiva do neurodesenvolvimento e remissão quase completa da ptose palpebral bilateral. Aos 16 meses já deambulava sem apoio, corria, e agachava sozinha. Apresentava ptose palpebral apenas em vigência de processos infecciosos, situações em que havia necessidade da suspensão da medicação devida interação com o corticoide oral.

Atualmente está com a idade de 1 ano e 9 meses, em uso regular da piridostigmina, e com remissão quase completa da ptose palpebral (mais evidente à direita), que ocorre apenas em vigência de processos infecciosos, quando há necessidade da suspensão do medicamento. Segue realizando terapias multidisciplinares diariamente, em seu domicílio, e em uso de traqueostomia sem suporte ventilatório, bem como da dieta enteral por gastrostomia. Está em treinamento fonoaudiológico e fisioterápico a fim de progredir a dieta enteral para via oral, e em teste com a cânula de voz, com vistas à retirada da cânula de traqueostomia.

5. DISCUSSÃO

As síndromes miastênicas congênitas (SMC) englobam um grupo de doenças genéticas de fenótipo heterogêneo, que resultam de defeitos em genes que codificam proteínas da junção neuromuscular. Tais defeitos são decorrentes de mutações genéticas, que afetam mais comumente o receptor de acetilcolina, bem como proteínas de membrana pré-sináptica, proteínas associadas com a lâmina basal sináptica, e aqueles envolvidos no desenvolvimento e manutenção da placa motora (Wood & Slater, 2001).

Relação fenótipo/genótipo

A SMC é o mais raro dos distúrbios miastênicos, com uma prevalência estimada de 1-9 / 1.000.000, e apresenta grande diversidade clínica e molecular (MCMacken et al, 2017). Apesar da grande variabilidade fenotípica, o quadro clínico característico da SMC inclui fraqueza fatigável de início precoce (antes dos 2 anos), que acomete principalmente a musculatura extraocular e/ou bulbar, preservando a cognição. Observam-se alterações na eletroneuromiografia sugestivas de distúrbio de junção (decremento ao estímulo repetitivo, aumento de Jitter no estudo de fibra única) (Muller et al, 2007).

A gravidade e o curso da doença são altamente variáveis, apresentando desde sintomas menos intensos a fraqueza incapacitante e de evolução progressiva. A fadigabilidade nesta patologia pode durar dias ou até mesmo semanas, apresentando flutuações por períodos mais prolongados do que geralmente se observa em pacientes com miastenia gravis autoimune. A história familiar positiva para SMC é um dado importante para suspeita diagnóstica, entretanto essa informação na maioria das vezes não está presente, visto que a grande maioria dos casos é de padrão de herança autossômica recessiva. Foram identificados 35 genes em casos relatados na literatura de SMC (Estephan, 2020).

CLASSIFICAÇÃO DA SMC

A SMC pode ser classificada de acordo com diferentes critérios. De acordo com o modo de herança, pode ser autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR) ou autossômica dominante/recessiva; sendo essas heranças herdadas ou por mutação de novo. A segunda forma de classificação se dá de acordo com a proteína mutada. Uma terceira forma de classificação, a mais utilizada, ocorre através da localização da proteína mutada, podendo ser pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica (Estephan et al, 2018).

Síndromes Miastênicas Congênitas Pré-Sinápticas

Após a liberação da acetilcolina da terminação nervosa, ela se liga ao seu receptor e posteriormente se desliga do mesmo. Em seguida, é rapidamente degradada pela enzima acetilcolinesterase em colina e acetato. A colina liberada é transportada para o terminal nervoso, onde a enzima colina acetiltransferase (ChAT) ressintetiza a acetilcolina. A acetilcolina ressintetizada é então transportada para as válvulas sinápticas, onde fica disponível para ser liberada no espaço sináptico de acordo com a necessidade. As formas pré-sinápticas de SMC podem estar envolvidas em dois mecanismos: na síntese e reciclagem de ACh ou no acoplamento das vesículas e na liberação da ACh na fenda sináptica a partir do nervo terminal. Os genes mutados que causam SMC na via de reciclagem de ACh são SLC5A7, CHAT e SLC18A3, e eles se caracterizam clinicamente por crises graves de apneia com alta probabilidade de mortalidade no início da vida. Já a mutação nos genes VAMP1 e SNAP25 está relacionada à SMC por defeitos da liberação de neurotransmissores a partir do terminal do nervo pré-sináptico (Estephan et al, 2018).

CHAT

Este gene é o mais acometido nas SMC pré-sinápticas, e pode ter apresentação clínica variável. Este gene codifica a colina acetiltransferase, que

promove a ressíntese da acetilcolina. Mutações em deleção no gene CHAT, isoladamente ou em combinação, alteram a expressão, eficiência catalítica ou tendência da proteína ChAT. Os pacientes portadores dessa mutação costumam apresentar os sintomas desde o período perinatal, que incluem: ptose, fraqueza muscular dos membros, hipotonia axial, e episódios recorrentes de cianose e apneia. As crises de apneia são um achado marcante nesses pacientes e ocorrem com maior frequência no período noturno, geralmente desencadeadas por estresse (esforço físico, estresse emocional ou processo infeccioso) e tendem a melhorar com a idade. Entre as crises de exacerbação, os sintomas tendem a melhorar, podendo o paciente inclusive se manter oligossintomático (Ohno et al, 2022).

A hipóxia/isquemia cerebral que ocorre durante os episódios de apneia pode ocasionar um atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, com consequente retardo na mielinização e lesões hipóxico-isquêmicas nas neuroimagens. O tratamento profilático consiste na administração da piridostigmina (Mestinon), via oral, medicamento este que inibe transitoriamente o catabolismo da acetilcolina (Ach) pela acetilcolinesterase aumentando a quantidade e a duração deste neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, melhorando a força muscular e evitando que ocorram os sintomas acima citados (Ohno et al, 2022).

Síndromes Miastênicas Congênitas Sinápticas

As SMC classificadas como sinápticas são causadas por defeitos na lâmina basal da fenda sináptica. Alguns subtipos de laminina são expressos seletivamente em espaços sinápticos de junções neuromusculares, atuando tanto na manutenção quanto na sinalização da sinapse. No entanto as SMC relacionadas a defeitos nessas proteínas são excessivamente raras, havendo relatos de caso de pacientes com mutações em homozigose em LAMA5 e LAMB2, sendo que em ambas as síndromes há importantes manifestações não miastênicas (Vanhaesebroucka et al, 2019).

COLQ

O gene COLQ é o mais acometido nas formas sinápticas das SMCs, com incidência variável entre 10 a 15%. O indivíduo acometido apresenta uma ampla gama de características clínicas e de gravidade, variando desde fraqueza de cinturas de início na vida adulta e insuficiência respiratória leve, até as formas graves e progressivas de início precoce, com limitação da deambulação e insuficiência respiratória. Infelizmente a doença causada pela mutação do gene COLQ costuma ter manifestação de forma grave, e cursa com morte precoce. A musculatura axial tende a ser gravemente afetada e a ocular geralmente é poupada. Ocasionalmente, o fenótipo inclui ptose, oftalmoparesia ou diplegia facial, com lentificação da resposta pupilar em cerca de 25% dos casos. O gene COLQ codifica uma proteína funcional da junção neuromuscular, crucial para ancorar a enzima acetilcolinesterase (AChE) na lâmina basal e acumular AChE na junção neuromuscular. Logo, as mutações nesse gene resultam em deficiência sináptica de acetilcolinesterase. Portanto, clinicamente, esses pacientes podem não responder ou mesmo piorar se receberam inibidores de acetilcolinesterase. No entanto, tendem a responder bem aos simpaticomiméticos (por exemplo, efedrina e salbutamol) (Evangelista et al, 2015).

Síndromes Miastênicas Congênitas Pós-Sinápticas

Na membrana pós-sináptica, a agregação correta dos receptores de acetilcolina (AChRs) na crista da membrana é imprescindível para otimizar a função da junção neuromuscular (JNM). Diversas proteínas com estrutura na forma de andaimes são importantes nesse processo, incluindo a proteína de apoio rapsina, que se liga à proteína transmembrânica β -dístroglicano, que, por sua vez, liga-se ao citoesqueleto por meio da utrofina. A agrina faz a conexão entre esse complexo e a matriz extracelular e se localiza concomitantemente com a MuSK e os AChRs na membrana pós-sináptica. A MuSK induz a fosforilação de subunidades do AChR e contribui para sua estabilização e agrupamento (Burden et al, 2013).

Os AChRs propriamente ditos são canais que regulam a entrada de cátions na região pós-sináptica. Eles formam complexos de proteínas transmembrânicas com cinco subunidades (duas subunidades α e uma subunidade β , δ e ϵ nos músculos esqueléticos de adultos), sendo que os sítios de ligação da ACh se localizam em suas superfícies extracelulares. Essa forma de SMC é causada por defeitos que levam a diminuição do número de receptores de acetilcolina (AChR) funcionantes na membrana pós-sináptica, a desorganização da membrana ou a distúrbios cinéticos dos receptores (com fechamento do canal mais lenta ou mais rapidamente). Os defeitos pós-sinápticos são os mais comuns, sendo responsáveis por cerca de 80% dos casos de SMC. Foram identificadas mutações em 11 genes que codificam proteínas pós-sinápticas: *CHRNA1*, *CHRNA1*, *CHRNB1*, *CHRND*, *CHRNE*, *CHRNA1*, *CHRNA1*, *DOK7*, *MUSK*, *LRP4*, *SCN4A*, *RAPSN* e *PLEC1*. As SMC pós-sinápticas são subdivididas em: deficiência primária de AchR, anormalidades cinéticas do AChR e defeitos na via de agrupamento de AchR (Haronen et al, 2017).

Deficiência primária de acetilcolina (AchR)

Essa forma de SMC pode resultar de mutações recessivas missense, nonsense ou local de splicing em qualquer uma das subunidades do receptor de acetilcolina, mas a maioria ocorre na subunidade ϵ . Quase todos os pacientes portadores dessa mutação têm ptose palpebral, oftalmoparesia e fraqueza muscular dos membros de apresentação variável, mas frequentemente de moderada a grave. A maioria dos pacientes com mutações de baixa expressão na subunidade ϵ responde a agonistas colinérgicos e alguns obtêm benefício com o uso adicional de salbutamol (Tembichtcomotuckar et al, 2000).

CHRNA1

O gene *CHRNA1* codifica a subunidade α do AchR pós-sináptico nicotínico. O RNAm de *CHRNA1* sofre splicing alternativo e duas variantes (P3A- e P3A+) são produzidas. Mutações nesse gene resultam em desequilíbrio entre as duas variantes, com predomínio de P3A+. Como consequência, ocorre redução do

número de AchR na membrana pós-sináptica. O padrão de herança é AD se as mutações de CHRNA1 causarem a SMC de canal lento ou AR em caso de deficiência primária de AchR. Os pacientes que são acometidos por mutações no gene CHRNA1 podem apresentar sintomas desde o período pré-natal como CIUR, movimentação fetal reduzida, edema e contraturas; e no período pós-natal, com dismorfismos, perda de massa muscular, escoliose, contraturas e ptose (Tembichtcomotuckar et al, 2000).

CHRNA1

O gene CHRNA1 codifica a subunidade β do AchR pós-sináptico nicotínico. Os pacientes que apresentam mutação neste gene podem apresentar sintomas desde o nascimento, como ptose, oftalmoparesia, disfagia, fraqueza muscular axial e/ou proximal dos membros, escápula, atrofia e escoliose (Tembichtcomotuckar et al, 2000).

CHRND

O gene CHRND codifica a subunidade δ do AchR pós-sináptico nicotínico. Os pacientes portadores do gene mutado apresentam sintomas precocemente como dificuldades de alimentação, fraqueza muscular moderada e generalizada e episódios recorrentes de insuficiência respiratória em vigência de processos infecciosos (Tembichtcomotuckar et al, 2000).

CHRNE

O gene CHRNE codifica a subunidade ϵ do AchR. As mutações neste gene são as causas mais comuns das SMC em todo o mundo, sendo responsáveis por cerca de 50% dos casos descritos na literatura. A maioria dos pacientes apresenta sintomas desde o nascimento como: disfagia, hipotonia leve à moderada da musculatura respiratória ou mais frequentemente da porção proximal dos membros e oftalmoparesia; de evolução lenta e progressiva. Os pacientes geralmente tem boa

resposta ao uso de inibidores da acetilcolinesterase (Tembichtcomotuckar et al, 2000).

Defeitos cinéticos no receptor de acetilcolina

Síndrome do canal lento

Essa síndrome é causada por mutações dominantes nos sítios de ligação do receptor de acetilcolina, que resultam em correntes sinápticas e potenciais de ação prolongados. As mutações relatadas no sítio de ligação aumentam a afinidade pela acetilcolina e diminuem sua taxa de dissociação do receptor duplamente ligado, enquanto a maioria das mutações no domínio do poro aumenta a ativação do receptor após a ligação do agonista. Ambos os mecanismos prolongam as correntes de canal único, correntes de placa terminal e EPPs, aberturas espontâneas de canais (Maselli et al, 2003).

Durante a estimulação repetitiva, sucessivas EPPs prolongadas despolarizam progressivamente a membrana pós-sináptica, causando um bloqueio de despolarização. As aberturas prolongadas e espontâneas do canal receptor de acetilcolina resultam em acúmulo na região pós-sináptica, levando a miopatia da placa terminal. A síndrome do canal lento geralmente se apresenta na primeira década de vida, mas os pacientes gravemente afetados apresentam-se no período neonatal. Há envolvimento grave dos músculos cervicais, escapulares e dorsais do antebraço. Os músculos oculares geralmente são poupados, apenas alguns pacientes têm ptose leve e assimétrica. Ocorre uma piora importante dos sintomas clínicos ao serem utilizados inibidores de acetilcolinesterase. Os pacientes tendem a responder aos bloqueadores de canais de ação prolongada, como a fluoxetina e quinidina (Ohno et al, 1997).

Síndrome do canal rápido

Essa síndrome é causada por uma mutação recessiva em um alelo de uma subunidade do receptor de acetilcolina, acompanhada por uma mutação nula ou de baixa expressão, ou raramente por outra mutação de canal rápido, no outro alelo. Este é o oposto fisiológico da síndrome do canal lento em que as correntes da placa terminal decaem anormalmente rápido, as aberturas do canal são anormalmente breves e a amplitude das correntes e potenciais sinápticos é reduzida, devido a uma probabilidade diminuída de que o canal do receptor de acetilcolina seja aberto por concentrações fisiológicas de acetilcolina. Nenhuma pista clínica aponta para o diagnóstico de uma síndrome de canal rápido. Nesses pacientes, estudos *in vitro* com microeletrodos da junção neuromuscular e estudos de patchclamp de canal único são necessários para definir o mecanismo patológico e a terapia apropriada (Ohno et al, 1997).

Defeito no agrupamento de acetilcolina (AChR)

Foram identificados 6 genes mutados nessa classe, sendo 4 deles (LRP4, ALMÍSCAR, PLEC1 e SNC4A) isoladamente responsáveis por menos de 1% dos casos, e 2 (RAPSN e DOK7) responsáveis cada um por 10 a 15% dos casos documentados (Burke et al, 2003).

RAPSN

O gene RAPSN codifica a proteína rapsyn, envolvida no desenvolvimento e manutenção da arquitetura molecular da membrana pós-sináptica, participando do agrupamento de AChR após a ligação da agrina neural ao seu receptor tirosinaquinase específico do músculo, MuSK (Burke et al, 2003).

O gene RAPSN foi mapeado no cromossomo 11p11.2 p11.1 e compreende oito éxons. Estima-se que a estrutura primária de rapsyn contenha vários domínios funcionais, como um sinal de miristoilação N-terminal, sete repetições

tetratricopeptídicas (resíduos 6-279), um domínio espiralado (298-331), um domínio RING-H2 rico em cisteína (363-402) e um local de fosforilação de serina no códon 406 (Dunne & Maselli, 2003).

Mutações em rapsyn comprometem a margem de segurança da transmissão neuromuscular, causando deficiência de AChR na placa terminal. Um estudo europeu realizado com cinco pacientes portadores da mutação do gene RAPSN, de quatro famílias não consanguíneas, identificou em todos eles a mutação N88K em homozigose ou associada à outra variante. Esta mutação N88K foi relatada anteriormente em estado homozigótico ou associado a um frameshift ou uma mutação missense, e está presente em todos os pacientes com SMC, em pelo menos um alelo (Richard et al, 2003).

A mutação do gene RAPSN tem apresentação clínica variável, com sintomas de início precoce ou de início tardio. O fenótipo de início precoce é o mais comum, e apresenta sintomas desde o nascimento até a infância, com crises episódicas graves de apneia e cianose, artrogripose múltipla congênita, hipotonia, fraqueza bulbar, cervical e proximal dos membros. O diagnóstico precoce dessa forma de apresentação é de vital importância, visto que os pacientes têm uma resposta dramática ao tratamento e um bom prognóstico em longo prazo. No fenótipo de início tardio a manifestação clínica mais comum é a fraqueza fatigável dos membros, costuma se manifestar na adolescência ou até mesmo na idade adulta, sendo facilmente confundida com a Miastenia Gravis soronegativa. Alguns outros achados como palato em ogiva, faces miopáticas, fraqueza cervical e bulbar, bem como ptose palpebral também podem estar presentes (Müller et al, 2006).

DOK7

A proteína Dok-7 é um fator essencial para maturação e manutenção da placa motora (Yamanashi et al, 2008). A SMC por mutação no gene DOK7 é o segundo subtipo mais comum no Brasil e no mundo. Os pacientes frequentemente iniciam quadro clínico no final da infância, mas as apresentações na idade adulta ou no

começo da infância são bem reconhecidas. Este subtipo de SMC exibe um padrão de fraqueza de cinturas e uma lordose lombar exagerada que se manifesta com um andar típico, com intensa báscula de quadril. Os pacientes com frequência são diagnosticados erroneamente como portadores de distrofia muscular de cinturas. No entanto, nos portadores da mutação de DOK7 os níveis séricos de CPK (creatina fosfoquinase) encontram-se normais. A ptose palpebral está frequentemente presente, mas a oftalmoparesia é rara. Outro achado comum é a atrofia de músculos da língua, que pode servir como importante pista diagnóstica. Geralmente, não há resposta ou piora com a terapia com inibidores de acetilcolinesterase, mas a maioria dos pacientes apresenta uma resposta satisfatória à terapia simpatomimética com efedrina ou salbutamol. A duplicação c.1124_1127dupTGCC (localizada no éxon 7) é comumente encontrada em pelo menos um alelo nesses pacientes (Mihaylova et al, 2010).

DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS

O diagnóstico das SMC depende de uma completa investigação através de anamnese detalhada, exame clínico, exames laboratoriais, exames eletrofisiológicos, testes de função pulmonar, polissonografia, teste de tensilon (um inibidor da enzima acetilcolinesterase de ação curta), eventualmente biópsia muscular e a confirmação de uma variante patogênica heterozigota ou bialélica em um dos 35 genes envolvidos na SMC (Cossins et al, 2013).

O marco clínico da SMC é a fraqueza muscular fatigável de caráter flutuante, que acomete preferencialmente os músculos oculares, faciais, bulbares, axiais, respiratórios ou dos membros. Logo, os indivíduos acometidos podem apresentar episódios de oftalmoplegia, disfagia, disartria e insuficiência respiratória (Belaya et al, 2015). No entanto, a fraqueza muscular em alguns subconjuntos de SMC pode ser predominantemente proximal e axial com envolvimento mínimo dos músculos cranianos, simulando uma distrofia muscular de cinturas (conhecida como LG-SMC). O início precoce dos sintomas e a história familiar positiva são importantes fatores a serem considerados no diagnóstico das SMC. No período neonatal é particularmente

difícil fazer o diagnóstico de uma SMC, pois os indivíduos apresentam características inespecíficas, como sucção ou choro débeis, hipotonia generalizada ou artrogripose, podendo ser as únicas características clínicas (Feresiadou et al, 2018).

Os exames laboratoriais auxiliam principalmente na exclusão de outras patologias. A concentração sérica de creatina quinase (CK) pode ser normal ou ligeiramente elevada (geralmente ≤ 10 vezes o valor normal). Os anticorpos anti AchR, MUSK e LRP4 são negativos, podendo distinguir a SMC da miastenia gravis (MG), mas não exclui tipos soronegativos de MG que não possuem esses anticorpos. Apesar da considerável fraqueza muscular, a biópsia muscular tende a ser normal (Guergueltcheva et al, 2012).

Na maioria dos subtipos de SMC, uma resposta EMG decrescente do potencial de ação muscular composto (PAMC) pode ser evocada na estimulação de baixa frequência (2-3 Hz). Outra alternativa seria um EMG de fibra única, como um bom determinante de um defeito de transmissão neuromuscular. O diagnóstico genético permite a administração de tratamento individualizado na SMC, além de fornecer informações prognósticas e facilitar o aconselhamento genético. Com exceção da síndrome do canal lento e da SMC sinaptotagmina, que são herdadas de maneira autossômica dominante, todas as SMC são autossômicas recessivas (Miller et al, 1988).

Embora vários subtipos de SMC se sobreponham clinicamente, um gene candidato pode ser indicado por certos achados clínicos e laboratoriais. Assim, o teste de gene único pode ser realizado em uma base de gene se certos achados clínicos ou laboratoriais indicarem um subtipo específico. No entanto, dada a crescente diversidade genética, o teste de painel multigênico está se tornando frequentemente usado como uma investigação de primeira linha. Quando o teste de um único gene ou painel falha em identificar o defeito genético, o sequenciamento completo do genoma ou do exoma pode ser considerado, se disponível (Imperatore et al, 2016).

Apesar da crescente disponibilidade desses testes e do rápido aumento no número de genes relacionados à SMC, um subconjunto de pacientes clínicos com SMC permanece geneticamente indefinido (estimado em 10% na população do Reino Unido) (Laporte et al, 1997).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DAS SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS

Miastenia Gravis

O quadro clínico das síndromes miastênicas congênitas (SMC) é semelhante ao da miastenia gravis (MG), em que os indivíduos apresentam história de fraqueza fatigável envolvendo os músculos oculares, bulbares e dos membros; no entanto, os sintomas miastênicos da SMC geralmente começam no nascimento ou logo após, e não na idade adulta, como é comum na MG. Como MG autoimune soronegativa foi relatada ocasionalmente em crianças com menos de dois anos de idade, pode ser difícil diferenciar MG de SMC, especialmente na adolescência ou na idade adulta. É importante notar que a terapia imunossupressora não melhora os sintomas clínicos na SMC, ao contrário da MG (Engel et al, 2015).

Atrofia muscular espinhal distal autossômica recessiva 1 (DSMA1)

A DSMA1 é uma patologia de herança autossômica recessiva, causada por mutação homozigótica ou heterozigótica composta no gene IGHMBP2 (600502) no cromossoma 11q13. Os sintomas mais proeminentes são desconforto respiratório grave resultante da paralisia diafragmática e envolvimento predominante dos membros superiores e músculos distais. Foi definido um conjunto de critérios diagnósticos para classificar a síndrome: baixo peso ao nascer, início dos sintomas nos primeiros 3 meses de vida e comprometimento respiratório precoce com dependência de ventilação mecânica (Engel et al, 2015).

Distrofia muscular congênita de Fukuyama (DMCF)

A DMCF é caracterizada por hipotonia, fraqueza muscular generalizada simétrica e distúrbios de migração do SNC que resultam em alterações consistentes com lisencefalia (em pedra de calçada, paralelepípedos) com displasia cortical cerebral e cerebelar. Fenótipos leves, típicos e graves são reconhecidos. O início precoce cursa com sucção débil, choro fraco, hipotonia e contraturas dos quadris, joelhos e articulações interfalângianas (Hantai et al, 2004). Posteriormente os pacientes apresentam fácies miopáticas, pseudo-hipertrofia das panturrilhas e antebraços, atrasos graves motores e da fala, deficiência intelectual, convulsões, anormalidades oftalmológicas (incluindo deficiência visual e displasia retiniana) e envolvimento cardíaco progressivo. Os exames laboratoriais evidenciam a concentração sérica de creatina quinase 5 a 60 vezes acima do valor de referência, em indivíduos sintomáticos. Já a biópsia muscular mostra fibrose intersticial sem degeneração e regeneração muscular (Hantai et al, 2004).

TRATAMENTOS DAS SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS

Tratamento farmacológico das SMC

As terapias medicamentosas atualmente utilizadas para SMC incluem inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina e amifampridina), bloqueadores de canal aberto de longa duração do canal iônico do receptor de acetilcolina (fluoxetina e quinidina) e agonistas adrenérgicos (salbutamol e efedrina) (Vanhaesebroucka & Beenson, 2019).

Inibidores da acetilcolinesterase

A maioria dos subtipos de SMC responde a AChEIs, que aumentam a resposta sináptica à ACh. O fármaco dessa classe mais utilizado é a piridostigmina, que atua inibindo a acetilcolinesterase na lâmina basal sináptica, o que aumenta o número de receptores de acetilcolina ativados por um único quantum. A

amifampridina aumenta a quantidade de acetilcolina liberada a cada impulso nervoso. Sozinhos, e especialmente em combinação, esses agonistas aumentam a amplitude do potencial da placa motora e, assim, atingem a margem de segurança da transmissão neuromuscular. Portanto, são benéficos em pacientes com deficiência de receptor de acetilcolina na placa motora e naqueles com síndromes de canal rápido (Beeson et al, 2005).

Bloqueadores de canal aberto

A fluoxetina e a quinidina são bloqueadores de canal aberto de longa duração do receptor de acetilcolina usados no tratamento da síndrome do canal lento. Ao encurtar a duração das correntes sinápticas prolongadas, eles impedem um bloqueio de despolarização e dessensibilização do receptor de acetilcolina em taxas fisiológicas de estimulação e atenuam a sobrecarga catiônica da região pós-sináptica que causa degeneração de duplicações ou deleções, estas agora podem ser detectadas pelas dobras juncionais e alteram a geometria da placa terminal (Vanhaesebroucka & Beenson, 2019).

Simpatomiméticos

O salbutamol e efedrina foram empiricamente eficazes em SMC causada por mutações no componente ColQ da acetilcolinesterase, Dok-7 e laminina $\beta 2$, e em alguns pacientes portadores de mutações de baixa expressão do receptor de acetilcolina. Os mecanismos pelos quais esses bloqueadores de canal aberto melhoram a transmissão neuromuscular não são compreendidos (Vanhaesebroucka & Beenson, 2019).

A importância da identificação da mutação na escolha do tratamento

Drogas que beneficiam um tipo de SMC podem ser ineficazes ou prejudiciais em outro tipo. Por exemplo, pacientes com mutações de baixa expressão ou canais rápidos nos receptores de acetilcolina apresentam melhora com agonistas

colinérgicos, enquanto a condição de pacientes com mutações de canais lentos nos receptores de acetilcolina piora com esses medicamentos. Os pacientes portadores de mutações em Dok-7 pioram rapidamente com o tratamento com agonistas colinérgicos, mas melhoram com o tratamento com agonistas adrenérgicos (Yamanashi et al, 2008).

Portanto, um diagnóstico molecular é essencial para informar a escolha da terapia. Finalmente, os agonistas colinérgicos piridostigmina e amifampridina exercem seu efeito assim que o fármaco é absorvido, enquanto os agonistas adrenérgicos e os bloqueadores dos canais receptores de acetilcolina agem mais lentamente ao longo de dias, semanas ou meses.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA SMC

Além da terapia medicamentosa, uma abordagem multidisciplinar individualizada se faz necessária para o manejo clínico do paciente afetado, a fim de melhorar a qualidade de vida. A abordagem não medicamentosa pode incluir a fisioterapia motora e respiratória, terapia ocupacional, fonoterapia, suporte gástrico (como a gastrostomia) e ventilatório (como a traqueostomia).

Suporte Ventilatório

A insuficiência respiratória é uma complicação de muitos subtipos de SMC, e é importante manter atenção aos sintomas clínicos de hipoventilação noturna. A função respiratória deve ser avaliada regularmente por meio da espirometria e oximetria de pulso durante esse período do dia. Muitos pacientes podem, em algum momento, necessitar de ventilação não invasiva em longo prazo, como a traqueostomia.



Evitar o uso de medicamentos contraindicados

Alguns medicamentos devem ter prescrição médica evitada, como: antibióticos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e tetraciclina, quinidina e quinina (exceto para SMC de canal lento), relaxantes musculares, lítio, magnésio, β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (Engel et al, 1999).

PROGNÓSTICO

O prognóstico da doença é difícil de ser determinado. Um resultado favorável é possível mesmo em casos de SMC com sintomas inicialmente graves devido a crises respiratórias e/ou bulbares. Por outro lado, foram relatados casos de deterioração motora e respiratória ocorrendo tardiamente (na idade adulta), em pacientes inicialmente pouco sintomáticos (Mallory et al, 2009).

Logo, o conhecimento da mutação genética que causa a SMC não permite a previsão da evolução da patologia. Já a resposta aos tratamentos que possam melhorar a transmissão neuromuscular é um importante fator prognóstico. Assim, na deficiência de AChE, a ausência de resposta aos anticolinesterásicos ou a qualquer outra terapia são fatores de mau prognóstico.

4. CONCLUSÃO

As Síndromes Miastênicas Congênitas (SMC) são um grupo raro e heterogêneo de doenças causadas por defeitos genéticos que afetam a transmissão neuromuscular, mais comumente o receptor de acetilcolina.

Foram identificados 35 genes envolvidos em casos relatados de SMC, que pode ser classificada de acordo com o modo de herança, conforme a proteína mutada ou a localização da proteína envolvida.

Apesar da grande variabilidade fenotípica, o quadro clínico característico da SMC inclui fraqueza fatigável de caráter flutuante e de início precoce. Os principais músculos acometidos são os extraoculares, bulbares, faciais, axiais ou dos membros.

O diagnóstico das SMC depende de uma completa investigação através de anamnese detalhada, com história familiar geralmente positiva para a patologia; exame clínico sugestivo; exames laboratoriais; exames eletrofisiológicos; eventualmente biópsia muscular e a confirmação de uma variante patogênica heterozigota ou bialélica em um dos genes envolvidos, através de testes genéticos.

A maioria dos pacientes responde favoravelmente aos medicamentos anticolinesterásicos ou ao 3,4 DAP, que é eficaz não apenas no SMC pré-sináptico, mas também no pós-sináptico. As terapias específicas para SMC de canal lento são a quinidina e a fluoxetina, que normalizam os episódios de abertura prolongados.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Beeson, D., Hantaï, D., Lochmüller, H., Engel, A.G. 126º workshop internacional: síndromes miastênicas congênitas, 24 a 26 de setembro de 2004, Naarden, Holanda. *Distúrbio Neuromuscular*. 15: 498-512. 2005.

Belaya, K., Rodriguez Cruz, P.M., Liu, W.W., et al. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. *Brain*; 138: 2493 – 2504. 2015.

Burden, S.J., Yumoto, N., Zhang, W. The Role of MuSK in synapse dormation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 5: a009167. 2013.

Burke, G., Cossins, J., Maxwell, S., Owens, G., Vincent, A., et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology*; 61: 826-8. 2003.

Cossins, J., Belaya, K., Hicks, D., et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain*; 136: 944-956. 2013.

Dunne, V., Maselli, R.A. Identificação de mutações patogênicas no gene rapsyn humano. *J Hum Genet*; 48: 204-207. 2003.

Engel, A.G., Ohno, K., Sine, S.M. Congenital myasthenic syndromes - recent advances. *Arch Neurol*; 56: 163-7. 1999.

Engel, A.G., Shen, X.M., Selcen, D., Sine, S.M. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*, 14(04): 420-434. 2015.

Estephan, E.P., Sobreira, C.F.D.R., Dos Santos, A.C.J., et al. A common CHRNE mutation in Brazilian patients with congenital myasthenic syndrome. *J Neurol*. Mar; 265(3): 708-713. 2018.

Estephan, E.P. Estudo clínico e molecular das síndromes miastênicas congênitas. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-20082021-151726/publico/EduardodePaulaEstephan.pdf>>. Acesso em 03 de abril 2023. 2020.

Evangelista, T., Hanna, M., Lochmuller, H. Congenital Myastenic Syndromes with Predominant Limb Girdle Weakness. *J Neuromuscul Dis.* 5 Jul 22; 2 (Suppl 2): S21-S29. 2015.

Feresiadou, A., Casar-Borota, O., Dragomir, A., Oldfors, C.H., Stålberg, E., Oldfors, A. Tubular aggregates in congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord.* Feb; 28(2): 174-175. 2018.

Guergeltcheva, V., Müller, J.S., Dusl, M., Senderek, J., Oldfors, A., et al. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. *J Neurol* 259(05): 838–850. 2012.

Hantai, R.K., Eymard, B. Síndromes miastênicas congênitas. *Curr Opin Neurol*; 17: 539-551. 2004.

Haronen, H., Zainul, Z., Tu, H., et al. Collagen XIII secures pre and postsynaptic integrity of the neuromuscular synapse. *Hum Mol Genet*; 26: 2076-2090. 2017.

Imperatore, V., Mencarelli, M.A., Fallerini, C., et al. Potentially treatable disorder diagnosed post Mortem by exome analysis in a boy with respiratory distress. *Int J Mol Sci*; 17(3): 306. 2016.

Laporte, J., Guiraud-Chaumeil, C., Vincent, M.C., et al. Mutations in the MTM1 gene implicated in X-linked myotubular myopathy. ENMC International Consortium on Myotubular Myopathy. European Neuro-Muscular Center. *Human molecular genetics.* 6: 1505-11. 1997.



Mallory, L.A., Shaw, J.G., Burgess, S.L., et al. Síndrome miastênica congênita com apnéia episódica. *Pediatr Neurol*; 41: 42-45. 2009.

Maselli, R.A., Chen, D., Mo, D., et al. Mutações da colina acetiltransferase na síndrome miastênica devido à ressíntese deficiente de acetilcolina. *Nervo Muscular*; 27: 180-187. 2003.

MCMacken, G., Abitch, A., Evangelista, T., Spendiff, S., Lochmuller, H. The Increasing genetic and Phenotypical Diversity ou Congenital Myastenic Syndromes. *Neuropediatrics*. Aug; 48(4): 294-308. 2018.

Mihaylova, V., Scola, R.H., Gervini, B., Lorenzoni, P.J., Kay, C.K., Werneck, L.C., et al. Molecular characterisation of congenital myasthenic syndromes in Southern Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep; 81(9): 973-7. 2010.

Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*. 16: 1215. 1988.

Müller, J.S., Baumeister, S.K., Rasic, V.M., Krause, S., et al. Impaired receptor clustering in congenital myasthenic syndrome with novel RAPSN mutations. *Neurology*. 2006 Oct 10; 67(7): 1159-64. doi: 10.1212/01.wnl.0000233837.79459.40. 2006.

Muller, J.S., Mihaylova, V., Abitch, A., Lochmuller, H. Congenital myasthenic syndromes: spotlight on genetic defects oh neuromuscular transmission. *Expert Ver Mol Med*. Aug 9; 9(22): 1-20. 2007.

Ohno, K., Quiram, P., Milone, M., et al. Síndromes miastênicas congênitas devido a mutações heteroalélicas nonsense/missense no gene da subunidade ϵ do receptor de acetilcolina: identificação e caracterização funcional de seis novas mutações. *Hum Mol Genet*; 6: 753-766. 1997.



Ohno, K., Tsujino, A., Bregman, J.M., Harper, C.M., Bajzer, Z., Udd, B., et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2017-2022. 2001.

Richard, P., Gaudon, K., Andreux, F., et al. Possível efeito fundador da mutação rapsyn N88K e identificação de novas mutações rapsyn em síndromes miastênicas congênitas. *J Med Genet*; 40: e81. 2003.

Tembichtcomotuckar, S., et al. Análise genética do todo o gene da subunidade épsilon do AChR em 52 famílias miastênicas congênitas. *Acta Myol*, 19: 23. 2000.

Vanhaesebroucka, A.E., Beenson, D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Co-Neurology*. 2019.

Wood, S.J., Slater, C.R. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol*; 64(04): 393–429. 2001.

Yamanashi, Y., Higuch, O., Beeson, D. Dok-7/MuSK signaling and a congenital myasthenic syndrome. *Acta Myol*; 27: 25–29. 2008.



APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto “**SÍNDROME MIASTÊNICA CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO**”, sob a responsabilidade da pesquisadora **Debora dos Santos Mendes**.

Nosso objetivo é relatar o caso raro da doença da sua filha no intuito de se obter uma melhor compreensão acerca da Síndrome Miastênica Congênita e da terapia utilizada para seu tratamento, podendo beneficiar futuros pacientes e orientar condutas médicas.

Você receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que o nome da sua filha não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la.

Você está sendo consultado(a) no sentido de autorizar a utilização dos dados, tanto médicos quanto laboratoriais, do caso clínico, dos exames de imagens, fotos ou vídeos que se encontram no prontuário médico da sua filha, para apresentação do mesmo como Trabalho de Conclusão de Curso e publicação do caso em revista científica e congressos como “**Relato de caso**”. A participação dela nesta pesquisa não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento acerca do caso raro em questão e difusão de conhecimento na comunidade acadêmica e geral, podendo beneficiar futuros pacientes e orientar condutas médicas.

A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará em qualquer penalidade. O relato do caso estará sob sua disposição quando finalizado. Nenhum dado ou material que indique a participação da sua filha nesta pesquisa será liberado sem a sua permissão. Ela não será identificada em nenhuma publicação. Você pode se recusar a responder, ou participar de qualquer



procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o tratamento de sua filha.

Os possíveis riscos decorrentes da participação na pesquisa são com relação à exposição e identificação dos dados, que serão minimizados pela atuação de uma pesquisadora devidamente treinada e capacitada, e pelo sigilo absoluto dos dados coletados nos prontuários eletrônicos. Para isso, a pesquisadora está preparada para coletar estes dados de forma clara e respeitosa, em ambiente restrito, de modo a diminuir a exposição das informações coletadas. A confidencialidade e privacidade da sua filha serão preservadas, de modo a reduzir a possibilidade de danos à sua dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. Dentre as possibilidades destes riscos/danos, podemos citar: possibilidade de constrangimento dos pais ao responder o questionário, desconforto, medo, vergonha, estresse, quebra de sigilo, cansaço ao responder as perguntas, quebra do anonimato, desconforto, constrangimento ou alterações de comportamento, alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante da sua filha. A criança será identificada por número, no intuito da preservação de sua identidade. Os dados coletados serão armazenados em computador próprio da pesquisadora, protegidos com senhas pessoais e intransferíveis, de modo a preservar sua identidade.

Sua filha não será submetida a riscos diretos e nem a qualquer outro procedimento. Além disso, caso ocorra algum destes danos decorrentes da participação na pesquisa, ela terá garantido o direito de requerer indenização por tais danos, de forma gratuita e custeado pela pesquisadora responsável da pesquisa. Caso concorde em participar, você proporcionará uma melhor compreensão acerca do caso raro da sua filha e ajudar na difusão de conhecimento na comunidade acadêmica e geral, podendo beneficiar futuros pacientes e orientar condutas médicas.



Não existirão despesas e/ou compensações pessoais e financeiras para você relacionadas à participação nesta pesquisa. Se existir qualquer despesa adicional, será de responsabilidade da pesquisadora. Você e seu(s) acompanhante(s) terão direito também ao ressarcimento de suas despesas com transporte e alimentação, custeados pelo orçamento da pesquisa. É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao tratamento da sua filha. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Hospital Universitário de Brasília - HUB, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda da pesquisadora por um período mínimo de 5 anos conforme legislação.

Se você tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: **Debora dos Santos Mendes**, telefone (61) 99634-6635, a qualquer hora, disponível inclusive para ligação a cobrar. Entrar em contato, se preferir, por e-mail, através do endereço deborasmlmh@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UnB. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-7170 ou e-mail: cepfm@unb.br. O CEP localiza-se no endereço Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina, Asa Norte, Brasília-DF. CEP: 70.910-900.



Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com você.

Nome do Participante / assinatura

Pesquisadora Responsável

Nome e assinatura

Brasília-DF, / / 2024.

**ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: SÍNDROME MIASTÊNICA CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO

Pesquisador: Débora dos Santos Mendes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77206424.8.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.745.389

Apresentação do Projeto:

SÍNDROME MIASTÊNICA CONGÊNITA: UM
RELATO DE CASO Autora do Projeto:

Débora dos Santos Mendes, Médica e aluna do Programa de Residência Médica em Neurologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília ; HUB/EBSEERH.

Orientadora: Dra. Jeanne Alves de Souza Mazza, Neurologista Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília (HUB/UNB) desde 2018-Preceptora de Residência Médica na área de Neurologia Pediátrica no HUB/UNB.

Participantes: LENISA CEZAR VILAS BOAS

Tipo de Financiamento: Próprio.



Trata-se de um relato de um estudo de caso de uma bebê recém-nascida diagnosticada com a Síndrome Miastênica Congênita através do sequenciamento completo do EXOMA onde se evidenciou uma mutação no gene RAPSN. É um estudo com delineamento descritivo, sem grupo controle, de caráter narrativo e reflexivo, do tipo projeto de relato de caso, pautado em dados secundários, com informações e imagens que serão obtidas a partir do prontuário eletrônico de uma bebê recém-nascida atendida no Hospital Universitário de Brasília - HUB. A

A coleta de dados será realizada a partir de análise de dados e imagens do prontuário eletrônico de 1 (uma) paciente recém-nascida do sexo feminino que teve diagnóstico de Síndrome Miastênica Congênita por mutação no gene RAPSN.

Critério de Inclusão:

Paciente recém-nascida do sexo feminino que teve diagnóstico de Síndrome Miastênica Congênita por mutação no gene RAPSN.

Hipótese: Sem hipótese.

Objetivo da Pesquisa:

Relatar o caso de uma bebê recém-nascida diagnosticada com a Síndrome Miastênica Congênita através do sequenciamento completo do EXOMA onde se evidenciou uma mutação no gene RAPSN.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Para evitar o risco de exposição da participante, a confidencialidade e privacidade da participante serão preservadas de modo a reduzir a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual da mesma. Dentre as possibilidades destes riscos/danos, as autoras citam: possibilidade de constrangimento dos pais ao responder o questionário, desconforto, medo, vergonha, estresse, quebra de sigilo, cansaço ao responder as perguntas, quebra do anonimato, desconforto, constrangimento ou alterações de comportamento, alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante da criança em questão. Para isso, a pesquisadora está preparada para coletar estes dados de forma clara e respeitosa, em ambiente restrito, de modo a diminuir a exposição das informações coletadas. Caso ocorra algum dano relacionado ao estudo, a pesquisadora arcará com as despesas de tratamento

Hospital Universitário de Brasília (61) 3448.5394 SGAN 605, Av. L2 Norte Brasília / DF. Cep: 72.830-200

clínico e/ou psicológico que se julgue necessário. A participante será identificada por número, no intuito da preservação de sua identidade. Os dados coletados serão armazenados em computador próprio da pesquisadora, protegidos com senhas pessoais e intransferíveis, de modo a preservar a identidade da participante do estudo.

Como benefícios, foi citado que não haverá nenhum benefício direto à participante da pesquisa, porém, destaca-se como benefício indireto a oportunidade de se obter uma melhor compreensão acerca da Síndrome Miastênica Congênita e da terapia utilizada para seu tratamento, podendo beneficiar futuros pacientes e orientar condutas médica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é de relevância para a área do neurodesenvolvimento com enfoque no diagnóstico precoce de condições clínicas de base genética com impacto em curto e longo prazo na qualidade de vida do paciente e sua família. O grupo de pesquisadores possui currículo Lattes demonstrativo de formação e experiência na área do projeto para execução da proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados, em conformidade com a Resolução 466/CNS, os seguintes documentos: carta de encaminhamento; projeto de pesquisa, informações básicas da pesquisa, termo de ciência da instituição participante (Carta de Anuência), termo de responsabilidade e compromisso do pesquisador principal, termo de compromisso para utilização de dados individuais e institucionais, currículos lattes atualizado da autora e da orientadora, termo de cessão de uso de imagem e/ou voz para fins científicos e acadêmicos, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e TCLE.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo aprovação do projeto

Considerações Finais a critério do CEP:



Após apreciação na reunião extraordinária dia 03/04/2024 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado. OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos incisos II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2274778.pdf	31/01/2024 18:51:52		Aceito
Outros	CURRICULO_ASSISTENTE.pdf	31/01/2024 18:46:57	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Outros	CURRICULO_ORIENTADORA.pdf	31/01/2024 18:46:34	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Outros	CURRICULO_DEBORA.pdf	31/01/2024 18:46:15	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_RESPONSABILIDADE_EMPROMISSO_PESQUISADOR_RESPONSAVEL.jpeg	31/01/2024 18:45:57	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_UTILIZACAO_DADOS_TCU.jpeg	31/01/2024 18:45:31	Débora dos Santos Mendes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CESSAO_USO_IMAGEM_EVOLUCAO.docx	31/01/2024 18:45:19	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_ENCAMINHAMENTO_PROJETO_CEP.jpeg	31/01/2024 18:44:55	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Orçamento	PLANILHA_ORCAMENTARIA.jpg	31/01/2024 18:44:36	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	31/01/2024 18:44:24	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_INSTITUICAO.pdf	31/01/2024 18:44:10	Débora dos Santos Mendes	Aceito



TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DEBORA.docx	31/01/2024 18:43:50	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DEBORA.docx	31/01/2024 18:42:56	Débora dos Santos Mendes	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_ASSINADA_FINA_L.pdf	31/01/2024 18:42:31	Débora dos Santos Mendes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 05 de Abril de 2024

Assinado por:**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))****Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.910-900**UF:** DF**Município:** BRASILIA**Telefone:** (61)31071-7170**E-mail:** cepfm@unb.br