



UnB | HUB

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

MELINA RODERO MARQUES

**NA PONTA DOS PÉS - O DUCHENNE ESCONDIDO SOB A SOMBRA DO
AUTISMO**

BRASÍLIA

2022

MELINA RODERO MARQUES

**NA PONTA DOS PÉS - O DUCHENNE ESCONDIDO SOB A SOMBRA DO
AUTISMO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Residência Médica em Neurologia Pediátrica da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção de Título de Especialista em Neurologia Pediátrica.

Orientador(a): Jeanne Alves de Souza Mazza

BRASÍLIA

2022

TERMO DE APROVAÇÃO

MELINA RODERO MARQUES

NA PONTA DOS PÉS - O DUCHENNE ESCONDIDO SOB A SOMBRA DO
AUTISMO

Trabalho de conclusão de curso aprovado como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurologia Pediátrica, Residência Médica em Neurologia Pediátrica da Universidade de Brasília, pela seguinte banca examinadora:

Jeanne Alves de Souza Mazza
Orientadora – Departamento de Neurologia Pediátrica – UnB

Lisiane Seguti Ferreira
Departamento de Neurologia Pediátrica - HUB

Paulo Emídio Lobão Cunha
Departamento de Neurologia Pediátrica - HUB

Brasília, 03 de Fevereiro de 2022.

RESUMO

Objetivo: Relatar caso de marcha na ponta dos pés por fraqueza em musculatura proximal com diagnóstico posterior de Distrofia muscular de Duchenne, inicialmente justificado apenas pelo maneirismo motor típico do transtorno do espectro autista (TEA). Alertar sobre os diagnósticos diferenciais de alterações da marcha na infância.

Relato de Caso: Paciente de 8 anos, do sexo masculino que iniciou o quadro com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (tanto motor quanto de linguagem). Foi encaminhado pela pediatria ao ambulatório de neuropediatria por suspeita de transtorno do espectro autista devido ao andar na ponta dos pés e distúrbios de comportamento. Ao exame neurológico, marcha anserina com apoio anterior, manobra de Gowers positiva (só consegue se levantar do chão com apoio). Força e tônus muscular diminuídos. Eletroneuromiografia com padrão miopático e CPK extremamente elevada (> 8000 U/L). O exame genético confirmou a mutação no gene da distrofina DMD (Xp21.2).

Discussão: As distrofinopatias estão presentes em 1-9 casos/100.000. Juntamente ao quadro motor o paciente pode apresentar distúrbio comportamental. Um estudo recente avaliou em 19,6% a porcentagem de pacientes com distrofinopatias que preencheu critérios para TEA. 80% das crianças com esse diagnóstico apresentam coordenação motora deficiente. Menos de 20% delas possuem outro diagnóstico sindrômico/genético subjacente. Quanto à revisão de marcha atípica na infância, pode-se dividir os distúrbios da marcha em e hipercinéticos e hipocinéticos com as mais variadas causas e mais de 11 tipos de distúrbios da marcha. Entre os diagnósticos etiológicos para alteração da marcha na infância estão: parkinsonismo infantil causado por doenças de neurotransmissores, doenças neurodegenerativas, doenças multissistêmicas, doenças monogênicas e doenças adquiridas. Complementando as causas de alteração da marcha foi encontrada também a poliarterite nodosa, doença celíaca, miopatia imune necrotizante, exposição fetal ao álcool, doença de Huntington e Neeman Pick tipo C.

Palavras-Chave: Distrofinopatias, Distrofia muscular de Duchenne, Transtorno do espectro autista (TEA), marcha atípica, marcha na ponta dos pés, alteração da marcha

ABSTRACT

Objective: To report a case of tiptoeing gait due to weakness in the proximal muscles with a later diagnosis of Duchenne muscular dystrophy, initially justified only by the typical motor mannerism of autism spectrum disorder (ASD). To warn about the differential diagnoses of gait alterations in childhood.

Case Report: An 8-year-old male patient who started the condition with delayed neuropsychomotor development (both motor and language). He was referred by pediatrics to the neuropsychiatry clinic for suspected autism spectrum disorder due to tiptoeing and behavioral disorders. On neurological examination, anserine gait with anterior support, positive Gowers maneuver (only able to get up from the floor with support). Decreased muscle strength and tone. Electroneuromyography with myopathic pattern and extremely high CPK (> 8000 U/L). Genetic testing confirmed the mutation in the dystrophin gene.

Discussion: Dystrophinopathies are present in 1-9 cases/100,000. Associated to the motor condition, the patient may present a behavioral disorder. A recent study evaluated the percentage of patients with dystrophinopathies who met the criteria for ASD and it was 19.6%. 80% of children with this diagnosis of autism have poor motor coordination. Less than 20% of them have another underlying diagnosis (syndromic or genetic). As for the revision of atypical gait in childhood, gait disorders can be divided into hyperkinetic and hypokinetic disorders with the most varied causes and more than 11 types of gait disorders. Reported as etiological diagnoses for gait alteration in childhood is possible to cite: infantile parkinsonism caused by neurotransmitter diseases, neurodegenerative diseases, multisystem diseases, monogenic diseases and acquired diseases. Complementing the causes of gait alteration: polyarteritis nodosa, celiac disease, necrotizing immune myopathy, fetal alcohol exposure, Huntington's disease and Neuman Pick type C were also found.

Keywords: Dystrophinopathies, Duchenne muscular dystrophy, Autism spectrum disorder (ASD), atypical gait, tiptoe gait, gait alteration

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	7
2.	RELATO DE CASO	8
3.	DISCUSSÃO.....	11
4.	CONCLUSÃO.....	15
5.	REFERÊNCIAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença recessiva ligada ao X que causa fraqueza muscular progressiva levando à dificuldade de subir escadas/ quedas frequentes aos 2-3 anos; pseudohipertrofia de panturrilhas/fraqueza de cintura pélvica aos 5-12 anos; perda da marcha 12-16 anos; necessidade de ventilação pulmonar e insuficiência cardíaca próximo aos 20 anos. O tratamento precoce (4/5 anos) possibilita prevenir o aparecimento destas complicações/ prolongar o tempo de marcha. (1)

As distrofinopatias estão presente em 1-9 casos/100.000. Juntamente ao quadro motor, o paciente deste caso, apresenta também distúrbio comportamental e atraso na linguagem, o que levou ao diagnóstico de transtorno do espectro autista (TEA). A prevalência do autismo gira em torno de 62 casos para cada 10.000(2) e aproximadamente 80% das crianças que se enquadram neste diagnóstico apresentam coordenação motora deficiente (3). Entretanto, menos de 20% dos diagnósticos de autismo possuem outro diagnóstico sindrômico/genético subjacente. Mesmo assim, a investigação complementar se faz extremamente necessária uma vez que podem existir tratamentos específicos, os quais não devem ficar camuflados sob o diagnóstico de autismo (4). Um estudo recente avaliou ainda em 19,6% a porcentagem de pacientes com distrofinopatias que preencheram critérios para TEA (5).

2. RELATO DE CASO

Trata-se do seguinte caso, RMCO, 8 anos, masculino, branco, iniciou quadro com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor: sustento cervical com 5 meses, sentar com 8 meses, engatinhar arrastando-se. Andou com 2 anos, sempre na ponta dos pés, nunca correu. Apresentou quedas frequentes desde os 4 anos de idade, e aos 6 anos, dificuldade para pintar/ segurar lápis/ escovar os dentes/ se levantar do chão.

Associado ao quadro motor, apresentou atraso na linguagem, comportamentos imaturos e déficits de socialização. Suas primeiras palavras foram ecológicas aos 2 anos, linguagem espontânea apenas aos 3, frases com 4 anos.

Foi encaminhado pela pediatria ao ambulatório de neuropediatria por suspeita de transtorno do espectro autista devido ao andar na ponta dos pés e distúrbios de comportamento.

Ao exame neurológico, marcha anserina com apoio anterior, manobra de Gowers positiva (só consegue se levantar do chão com apoio). Força e tônus muscular diminuídos.

Ao exame psíquico: comportamento imaturo, baixa fixação do olhar, sorriso social irregular, dificuldade com linguagem receptiva e expressiva, interesse maior por objetos que por pessoas.

Investigação complementar: eletroneuromiografia com padrão miopático e cpk extremamente elevada (>8000 U/L); além de RM de encéfalo e Eletroencefalograma normais. O painel genético confirmou a presença de mutação no gene da distrofina, gene DMD (Xp21.2).



1. Marcha na distrofia muscular de Duchenne



2. Aumento do volume das panturrilhas na distrofia muscular de Duchenne



3. Manobra de Gowers parte 1



3. Manobra de Gowers parte 2

4. DISCUSSÃO

Inicialmente esse relato de caso teve como objetivo reunir os dados de literatura mais recentes associados ao transtorno do espectro autista, distrofia muscular de Duchenne e marcha na ponta dos pés. Posteriormente foi optado por abranger a busca de marcha atípica uma vez que os familiares geralmente não conseguem fazer a definição perfeita das características da marcha da criança, apenas notam que está diferente. Essa diferenciação deve ser feita pelo profissional da saúde após exame físico e neurológico completo, podendo a partir de então definir as principais etiologias associadas àquele padrão de marcha.

Caminhar parece ser uma simples habilidade inata; mas, na verdade, se trata de um extraordinário e complexo processo envolvendo a aferência do sistema vestibular, propriocepção e visão. As desordens da marcha podem ser classificadas em hipercinéticas (distonia, tremor, coreia, mioclonia, atetose, acatisia) e hipocinéticas (bradicinesia, congelamento, dificuldade de iniciar o movimento e instabilidade postural) e podem ser manifestações de condições subjacentes ou induzidas por medicações. Foram citadas como causas de alteração na marcha: intoxicação por monóxido de carbono ou manganês, Doença de Parkinson, intoxicação por drogas como fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida, acidente vascular cerebral (AVC), paralisia cerebral, espondilose cervical com mielopatia, falência hepática, esclerose múltipla, anemia perniciosa, trauma de medula espinhal, meningomielite por sífilis, seringomielia, abscesso cerebral, tumor cerebral, traumatismo craniano, síndrome de Guillain-Barré, hérnia de disco, atrofia muscular, poliomielite, polineuropatia, displasia congênita do quadril, atrofia muscular espinhar, intoxicação por álcool, lesões a longo prazo por alcoolismo e neuropatia periférica. Foram descritos também, 11 tipos de distúrbios da marcha e suas principais causas. Dentre elas, antálgica (com redução do apoio do membro afetado), parética distal ou por neuropatia periférica (pé caído e bater de pés no chão), hemiparética espástica (marcha ceifante com tendência a jogar a perna parética para fora em semicírculo, aumentando o arco de movimento devido a fraqueza proximal que dificulta a elevação do pé ao caminhar), paraplégica espástica (presença de cruzar de pernas com marcha em tesoura), marcha vestibular (desvio sempre para o mesmo lado e piora com os olhos fechados), marcha atáxica/sensitiva (com a base alargada na qual o paciente bate os pés no chão e por isso também é conhecida como marcha talonante, possui teste de Romberg positivo), marcha cerebelar (base alargada, ebriosa,

com desequilíbrio especialmente em curvas, não piora com os olhos fechados), marcha discinética (base alargada e aparência de piso irregular), marcha relacionada à ansiedade (passo curto e mudanças posturais frequentes por medo de queda), marcha apráxica (dificuldade em iniciar a marcha, congelamento, alteração da função executiva) e marcha Parkinsoniana (passos pequenos, hesitação, virada em bloco) (6).

A marcha com os joelhos dobrados associado ou não à marcha na ponta dos pés pode ser sintoma não apenas na Doença de Parkinson como também do Parkinsonismo infantil/ medicamentoso. A doença de Parkinson é uma das doenças neurológicas mais comuns em adultos, os sintomas geralmente aparecem depois dos 50 anos. A bradicinesia é o sintoma principal e precisa estar associada a pelo menos mais um dos sintomas: rigidez muscular, tremor de repouso de 4-6 Hz e instabilidade postural. Rieder e Foley deram a primeira descrição de Parkinsonismo infantil durante a grande epidemia de influenza (1891), com diminuição de piscamentos e respostas verbais curtas. Widhalm, em uma descrição mais moderna, revelou sintomas de hipocinesia, rigidez e distúrbios cognitivo comportamentais com resposta à levodopa em paciente com diagnóstico prévio de paralisia cerebral. O diagnóstico de Parkinsonismo em estágios precoces do neurodesenvolvimento é controverso pois o cérebro imaturo apresenta muitos dos critérios clínicos de Parkinsonismo. Neste artigo houve a classificação em: Parkinsonismo do neurodesenvolvimento (em geral desordens primárias de neurotransmissores como por exemplo deficiência de AADC, de Tirosina hidroxilase e de sepiapterina redutase), Parkinsonismo infantil degenerativo (desordens primárias ou secundárias de neurotransmissores como DAT- doença do transportador da Dopamina, e WARS2 - Triptofanil-tRNA sintetase 2), Parkinsonismo presente em doenças do neurodesenvolvimento (doenças neurodegenerativas como MECP2 - síndrome de Rett), Parkinsonismo em doenças multissistêmicas (NBIA, Niemann Pick C, Gaucher, Gangliosidose tipo 2, Lipofucinose ceróide, doenças mitocondriais, acidúrias orgânicas, ataxias espinocerebelares, paraparesia espástica hereditária, calcificação familiar de gânglios da base, Huntington, dentre outras), Parkinsonismo juvenil e Parkinsonismo-distonía (doença monogênica - PINK 1, SYNJ1, PRKRA/DYT16, DNAJC6, DNAJC12, ATP1A3, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 - os 3 últimos genes incluindo declínio cognitivo e liberação piramidal); além de Parkinsonismo adquirido (asfixia, infecções, desordens imunomediadas, intoxicações,

drogas, tumores, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo e hidrocefalia). Nessa classificação há um nítido um overlap entre categorias para algumas doenças (14).

Detalhando melhor as doenças de neurotransmissores, é um grupo de doenças genéticas que causam distúrbio no metabolismo dos neurotransmissores. As monoaminas, catecolaminas e serotonina são chamadas de aminas biogênicas e são responsáveis por função motora, secreção hormonal, função cardiovascular/respiratória/gastrointestinal, mecanismos de sono, temperatura corporal e dor. Fenótipos severos e intermediários podem apresentar parkinsonismo juvenil, a análise de monoaminas no líquor pode ajudar no diagnóstico (15).

Complementando as causas de alteração da marcha na infância foi encontrada também a poliarterite nodosa que geralmente causa o comprometimento da marcha pela mialgia ou pela artralgia, marcha antálgica. Como acometimento neurológico foi descrito envolvimento do sistema nervoso central (paralisia de nervos cranianos e déficit neurológico focal após AVC) em 10% dos casos, além de neuropatia periférica em apenas 4% dos casos (9). Completando o grupo de possíveis causas de alteração da marcha está a Doença celíaca, apresentando sintomas como artrite, diminuição da densidade mineral óssea e até mesmo neuropatia periférica ou ataxia (10). Houve a descrição ainda de miopatia imune necrotizante como causa de fraqueza proximal, entretanto tal descrição foi evidenciada apenas em adultos (11).

Notamos ainda a descrição de marcha atípica nas crianças expostas ao álcool na gestação. Em artigo do departamento de psicologia da universidade de São Diego foi comparada a marcha de crianças que passaram ou não por exposição ao álcool na gestação e foi evidenciado que aquelas expostas ao álcool apresentaram base alargada além de maior variabilidade interpessoal na velocidade da marcha (16). Presença de marcha atípica também na doença de Huntington, que apesar de ter idade média de aparecimento entre 35 e 44 anos também apresenta casos de início juvenil, é detectada a partir de 36 ou mais expansões do trinucleotídeo CAG e possui herança autossômica dominante do gene HTT. Nos pacientes com Huntington vemos a alteração da marcha em geral como consequência dos movimentos coreicos associados à doença (17). O início da Doença de Huntington na infância é relativamente raro e corresponde a 3-10% dos casos, essa variante de início precoce parkinsonismo proeminente ficou conhecida como variante de Westphal. Quanto maior o número de repetições do trinucleotídeo CAG mais precoce é o aparecimento dos sintomas (fenômeno de antecipação) (19).

Por último, houve citação de marcha atípica na infância na descrição de Neeman Pick tipo C. O espectro de apresentação clínica dessa doença varia desde o acometimento neonatal fatal até o início de sintomas na vida adulta. O acometimento neurológico é preditor da gravidade da doença e geralmente está acompanhado de sinais sistêmicos como colestase/ hepato ou esplenomegalia. Foram citados como sintomas neurológicos: atraso nos marcos motores do neurodesenvolvimento, alteração da marcha, quedas, desajeitamento motor, cataplexia, dificuldade escolar, ataxia e distúrbios psiquiátricos (18).

5. CONCLUSÃO

A associação de um quadro motor ao autismo faz a relevância desta discussão e alerta para a necessidade de exclusão dos diagnósticos diferenciais/ diagnósticos associados em casos de TEA. Por prejudicarem a convivência, geralmente as queixas de comportamento são a principal demanda das consultas médicas; no entanto, o paciente precisa ser avaliado por completo pois outros diagnósticos podem ficar encobertos sob uma hipótese de maneirismo motor ou estereotipia característicos do autismo.

Apesar do autismo também cursar com desvios nos padrões motores, o paciente deste caso apresentava um atraso motor muito importante com características clássicas da distrofia de Duchenne: aumento das panturrilhas (substituição da musculatura por tecido conjuntivo gorduroso), marcha constante e não esporádica na ponta dos pés, marcha anserina (com balanço de quadril), incapacidade de correr além de dificuldade para se levantar (com manobra de Gowers positiva).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Bruchhage MMK, Bucci MP, Becker EBE. Cerebellar involvement in autism and ADHD. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:61-72. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00004-4. PMID: 29891077
- 2) Fujino H, Saito T, Matsumura T, Shibata S, Iwata Y, Fujimura H, Imura O. Autism spectrum disorders are prevalent among patients with dystrophinopathies. *Neurol Sci.* 2018 Jul;39 (7):1279-1282. doi: 10.1007/s10072-018-3341-2. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29594829.
- 3) Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* 2012 Jun;5(3):160-79. doi: 10.1002/aur.239. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22495912; PMCID: PMC3763210.
- 4) Benvenuto A, Moavero R, Alessandrelli R, Manzi B, Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways. *World J Pediatr.* 2009 Aug;5(3):169-76. doi: 10.1007/s12519-009-0033-2. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19693459
- 5) Ortez C, Natera de Benito D, Carrera García L, Expósito J, Nolasco G, Nascimento A. Avances en el tratamiento de la distrofia de Duchenne [Advances in the treatment of Duchenne muscular dystrophy]. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:77-81. Spanish. PMID: 31603849
- 6) Wick JY, Zanni GR. Tiptoeing around gait disorders: multiple presentations, many causes. *Consult Pharm.* 2010 Nov;25(11):724-37. doi: 10.4140/TCP.n.2010.724. PMID: 21138821.
- 7) Russo AJ. Decreased Epidermal Growth Factor (EGF) Associated with HMGB1 and Increased Hyperactivity in Children with Autism. *Biomark Insights.* 2013 Apr 4;8:35-41. doi: 10.4137/BMI.S11270. PMID: 23645980; PMCID: PMC3623607.
- 8) Djaldetti R, Hellmann M, Melamed E. Bent knees and tiptoeing: late manifestations of end-stage Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004 Nov;19(11):1325-8. doi: 10.1002/mds.20187. PMID: 15389997.
- 9) Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, Klein NJ, Brogan PA. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2476-85. doi: 10.1002/art.38024. PMID: 23754739.

- 10) Zylberberg HM, Lebwohl B, Green PHR. Celiac Disease-Musculoskeletal Manifestations and Mechanisms in Children to Adults. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Dec;16(6):754-762. doi: 10.1007/s11914-018-0488-y. PMID: 30350261.
- 11) Can Guven D, Erden A, Kilic L, Ozdamar SE, Karadag O. A rare cause of proximal muscle weakness: immune necrotising myopathy. *Scott Med J*. 2018 Aug;63(3):82-86. doi: 10.1177/0036933018769821. Epub 2018 May 8. PMID: 29739268.
- 12) Yi YG, Jang DH, Lee D, Oh JY, Han MH. Botulinum Toxin Injection in Children with Hemiplegic Cerebral Palsy: Correction of Growth through Comparison of Treated and Unaffected Limbs. *Toxins (Basel)*. 2019 Nov 23;11(12):688. doi: 10.3390/toxins11120688. PMID: 31771177; PMCID: PMC6950586.
- 13) Kamate M, Detroja M. Clinico-Investigative Profile of Hereditary Spastic Paraplegia in Children. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019 Jul-Sep;22(3):341-344. doi: 10.4103/aian.AIAN_527_18. PMID: 31359954; PMCID: PMC6613430.
- 14) Leuzzi V, Nardecchia F, Pons R, Galosi S. Parkinsonism in children: Clinical classification and etiological spectrum. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Jan;82:150-157. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.002. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33109474.
- 15) Pons R. The phenotypic spectrum of paediatric neurotransmitter diseases and infantile parkinsonism. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Jun;32(3):321-32. doi: 10.1007/s10545-008-1007-6. Epub 2008 Dec 26. PMID: 19107571.
- 16) Taggart TC, Simmons RW, Thomas JD, Riley EP. Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure Exhibit Atypical Gait Characteristics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Sep;41(9):1648-1655. doi: 10.1111/acer.13450. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28727159; PMCID: PMC5581268.
- 17) Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. 1998 Oct 23 [updated 2020 Jun 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301482.
- 18) Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jun 3;5:16. doi:10.1186/1750-1172-5-16. PMID: 20525256; PMCID: PMC2902432.

- 19) Letort D, Gonzalez-Alegre P. Huntington's disease in children. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1913-7. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00061-7. PMID: 23622414.