

Marco Antônio Veloso de Albuquerque

**Distrofia muscular de cinturas em crianças:
caracterização clínica, histológica e molecular**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Umbertina Conti Reed

Coorientador: Prof. Dr. Edmar Zanoteli

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Albuquerque, Marco Antônio Veloso de

Distrofia muscular de cinturas em crianças : caracterização clínica, histológica e molecular / Marco Antônio Veloso de Albuquerque. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientadora: Umbertina Conti Reed.

Coorientador: Edmar Zanoteli.

Descritores: 1.Distrofias musculares 2.Distrofia muscular do cingulo dos membros/classificação 3.Distrofia muscular do cingulo dos membros/genética 4.Distrofia muscular do cingulo dos membros/patologia 5.Sinais e sintomas 6.Criança 7.Biópsia

USP/FM/DBD-248/13

Dedicatória

À minha família e a todos aqueles
que acreditam no meu trabalho

Agradecimentos especiais

À Prof^a. Dra Umbertina Conti Reed, por ser esta exemplar profissional, tanto na assistência ao paciente como na dedicação à pesquisa e ao ensino e que me recebeu tão bem nesta Universidade, estimulando-me e orientando-me ao longo deste estudo;

Ao Dr. Edmar Zanoteli pela amizade construída e pela orientação no desenvolvimento da metodologia aqui utilizada, me ensinando os primeiros passos das técnicas de biologia molecular com sabedoria e paciência.

Aos meus pais, que sempre prezaram pelo meu estudo e de meus irmãos e, apesar de todas as dificuldades, conseguiram que nós nos tornássemos grandes pessoas e profissionais.

Aos meus irmãos que mesmo distantes, sempre participaram e comemoraram as minhas conquistas.

Aos meus colegas da pós-graduação e da neurologia infantil que me ajudaram no atendimento aos pacientes e apoiaram este estudo.

A Dra. Mary Carvalho e a Dra. Bernadete Resende que me acompanharam desde o início do projeto.

A pesquisadora Jéssica Maximino e a todos do Laboratório LIM45 pela ajuda e contribuição nas diversas etapas deste estudo.

As queridas biólogas Eliene Dutra e Thais, sempre prestativas, e que me ajudaram nos primeiros passos em técnicas laboratoriais.

Aos tantos amigos que fiz durante toda esta jornada desde minha formatura até a conclusão do Doutorado. Amigos do Recife, Porto Alegre e São Paulo que acompanharam meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Dr. Marcos Dalgoglio e ao Dr. Luiz Carlos que me ajudaram a superar as adversidades que surgiram durante esta etapa de minha vida.

Aos pacientes, estes sim, os maiores incentivadores à realização deste estudo e que este possa, de alguma forma, beneficiá-los.

A Deus, por me dar força a continuar lutando e superando as adversidades.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências - adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

A morte do homem começa no instante em que ele desiste de aprender

Albino Teixeira

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE SIGLAS	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XVI
RESUMO.....	XVII
ABSTRACT	XVIII
1. INTRODUÇÃO:	1
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Distrofias de cinturas	6
3.1.1 Distrofias de cinturas de herança autossômica recessiva (LGMD2) 10	
3.1.1.1 Sarcoglicanopatias (LGMD 2C, 2D, 2E, e 2F).....	10
3.1.1.2 Calpainopatias (LGMD 2A)	14
3.1.1.4 Teletoninopatias (LGMD2G)	17
3.1.1.5 LGMD2H	18
3.1.1.6 LGMD2I.....	19
3.1.1.7 LGMD2J	20
3.1.1.8 LGMD2K	21
3.1.1.9 LGMD2L.....	21
3.1.1.10 LGMD2M.....	22
3.1.1.10 LGMD2N	23
3.1.1.11 LGMD2O	23
3.1.2 Distrofias de cinturas de herança autossômica dominante (LGMD1) ..	24
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
4.1 Casuística	27
4.1.1 Caracterização do estudo	27
4.1.2 Pacientes	27
4.1.3 Critérios de inclusão.....	28
4.1.4 Critérios de exclusão.....	28
4.2 MÉTODOS.....	29
4.2.1 Aspectos clínicos.....	29
4.2.2 Exames subsidiários	29
4.2.3 Reações histológicas e histoquímicas na biópsia muscular.....	30
4.2.4 Reações imunoistoquímicas (IH).....	31

4.2.5 Coleta de sangue periférico para estudo molecular	33
4.2.6 Estudo genético das sarcoglicanas	34
4.2.7 Estudo genético do gene FKRП	35
4.2.8 Estudo genético do gene <i>LMNA</i>	37
4.2.9 Estudo genético do gene <i>CAPN3</i>	38
4.2.10 Sequenciamento	40
5. RESULTADOS	41
5.1 Sarcoglicanopatias	44
5.1.1 Aspectos clínicos.....	44
5.1.2 Aspectos histológicos.....	48
5.1.3 Aspectos moleculares	52
5.2 Disferlinopatias (LGMD2B).....	53
5.2.1 Aspectos clínicos e histológicos.....	53
5.3 Distrofias de Cinturas por mutação no gene <i>LMNA</i> (LGMD1B).....	55
5.3.1 Aspecto clínico e histológico	55
5.3.2 Aspectos moleculares	57
5.4. Distrofia de cinturas por mutação no gene FKRП (LGMD 2I)	58
5.4.1 Aspectos clínicos.....	58
5.4.2 Aspectos histológicos.....	60
5.4.2 Aspectos moleculares	60
5.5 Calpainopatias (LGMD2A).....	61
5.5.1 Aspectos clínicos.....	61
5.5.2 Aspectos histológicos.....	63
5.5.3 Aspectos moleculares	64
5.6 Caveolinopatia (LGMD1C).....	65
5.6.1 Aspectos clínicos e histológicos.....	65
5.7 Fenótipos das distrofias de cinturas sem subtipo definido.....	66
6. DISCUSSÃO	68
7. CONCLUSÕES	85
8- REFERÊNCIAS.....	87
Anexo A- Termo de consentimento livre e esclarecido	101
Anexo B - Aprovação pelo comitê de ética.....	105
Apêndice 1 - Artigo submetido à revista <i>BMC Neurology</i> em 10/07/2013.....	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do complexo distrofina-glicoproteínas associadas	02
Figura 2: Aspectos clínicos de pacientes com sarcoglicanopatia	47
Figura 3: Aspectos histológicos nas sarcoglicanopatias	51
Figura 4: Aspectos imunoistoquímicos nas sarcoglicanopatias.....	51
Figura 5: Mutações encontradas nos pacientes com sarcoglicanopatia	52
Figura 6: Aspectos clínicos de pacientes com disferlinopatia	54
Figura 7: Aspecto histológico e imunoistoquímico nas disferlinopatias	55
Figura 8: Criança com distrofia muscular de cinturas subtipo 1B: fenótipo, aspectos histológicos e mutação no gene <i>LMNA</i>	57
Figura 9: Aspectos clínicos em criança com LGMD2I	59
Figura 10: Aspectos histológicos na biópsia muscular de paciente com LGMD2I.....	60
Figura 11: Mutações encontradas nos pacientes com LGMD2I	61
Figura 12: Crianças com distrofia muscular de cinturas LGMD2A: fenótipo, aspectos histológicos e mutação no gene <i>CAPN3</i>	62
Figura 13: Aspectos histológicos de biópsias nas calpainopatias	64

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

