Manifestação familiar de distrofia muscular de cinturas associada ao gene *FKTN*: relato de caso

Milena Babugia Pinto [1]
https://orcid.org/0009-0005-1835-2922

Fernanda Isabely Morgan Magalhães [2]
https://orcid.org/0009-0001-3639-0325

Vinicius Takeshi Ebihara [3]
https://orcid.org/0009-0005-5932-4557

Arthur Arenas Périco [4]
https://orcid.org/0000-0002-6768-0683

Ana Gabriela Gomes Ferrari Strang [5]
https://orcid.org/0000-0001-7884-552X

[1,2,3,5] Departamento de Medicina. Universidade Estadual de Maringá. Av. Mandacaru, 1590. Parque das Laranjeiras. Maringá, PR, Brasil. CEP: 87.020-900. E-mail: aggstrang@uem.br
[4] Ambulatório de Doenças Raras e Genética Clínica. Hospital Universitário Regional de Maringá. Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil.

Resumo

Introdução: relatar caso familiar de distrofia muscular de cinturas tipo C, 4 (MDDGC4), associada a mutação homozigótica no gene FKTN, destacando a variabilidade fenotípica, o atraso diagnóstico e aspectos clínicos pouco descritos na literatura pediátrica.

Descrição: dois irmãos foram avaliados devido à hipertransaminasemia persistente e elevação significativa da creatina quinase (CK). Ambos foram submetidos à avaliação clínico-neurológica detalhada, exames laboratoriais e de imagem, investigação hepatológica e painel genético para doenças neuromusculares. O paciente mais velho, atualmente com 10 anos, foi investigado desde o período neonatal por hepatomegalia, icterícia direta e elevação de enzimas hepáticas e musculares. Após anos de investigação hepatológica infrutífera, o diagnóstico de distrofia muscular associada ao gene FKTN foi estabelecido por um painel genético. O paciente apresenta hipertrofia muscular e distúrbio respiratório do sono, com melhora clínica significativa após uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas. Seu irmão, de cinco anos, apresentou quadro semelhante, sendo identificado o mesmo padrão genético em homozigose. Ambos apresentam função cognitiva preservada com bom desempenho escolar.

Discussão: este relato destaca a importância da dosagem de CK em crianças com elevação de transaminases, evitando atraso no diagnóstico. Além disso, descreve manifestações pouco documentadas em pacientes pediátricos com mutação no gene FKTN.

Palavras-chave *Distrofia muscular do cíngulo dos membros, Padrões hereditários, Distroglicanas*

Este é um artigo publicado em acesso aberto (*Open Access*) sob a licença *Creative Commons Attribution*, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304202600000109

Introdução

As distrofias musculares de cinturas (Limb-Girdle Muscular Dystrophies – LGMDs) constituem um grupo heterogêneo de miopatias genéticas caracterizadas por fraqueza muscular progressiva predominante nos músculos proximais da cintura escapular e pélvica. Atualmente, aproximadamente 30 subtipos geneticamente distintos são reconhecidos, classificados de acordo com o padrão de herança, a proteína afetada e a ordem de identificação.[1,2]

O diagnóstico das LGMDs é desafiador devido à ampla variabilidade fenotípica. A investigação inicial baseia-se na idade de início dos sintomas, padrão de fraqueza, história familiar, níveis de creatina quinase (CK), exames de imagem muscular e, em alguns casos, biópsia muscular, direcionado posteriormente à análise genética.[1,2]

Entre os genes envolvidos destacam-se *SGCB*, *CAPN3*, *DYSF* e *FKTN*. As mutações no gene *FKTN* estão associadas a distroglicanopatias, incluindo a distrofia muscular de cinturas tipo C 4 (MDDGC4), uma condição autossômica recessiva causada por defeitos na glicosilação da α-distroglicana.[3] Embora classicamente descrita com comprometimento muscular proximal, a MDDGC4 pode cursar com envolvimento respiratório e cardíaco, mantendo, em geral, cognição preservada.[3]

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (COPEP), N°86853425.2.0000.0104, com autorização dos pais via TCLE e dos pacientes via TALE e visa evidenciar a raridade da MDDGC4 e analisar sua apresentação clínica variável justificando a importância de relatos de caso para ampliar o conhecimento sobre seus diferentes fenótipos e armadilhas diagnósticas.

Descrição

Paciente 1

Menino de 10 anos, acompanhado desde o período neonatal por hepatomegalia e elevação persistente de transaminases (AST 262 U/L; ALT 283 U/L), creatina quinase (CK 6.721 U/L) e lactato desidrogenase (LDH 963 U/L). Nascido com 36 semanas de gestação, peso de 2.365 g, Apgar 9/10, permaneceu em observação neonatal por icterícia com predomínio de bilirrubina direta e elevação de enzimas musculares. Ao longo da infância apresentou dificuldade de ganho ponderal, episódios recorrentes de vômitos, uma crise convulsiva febril isolada aos 2 anos e infecções de vias aéreas superiores de repetição. Inicialmente foi acompanhado por hepatologista, com hipóteses de hepatite e colestases hereditárias (PFIC e BRIC), posteriormente descartadas por painel genético específico. Aos 9 anos, devido a mialgias, foi encaminhado à neuropediatria. Ao exame neurológico apresentava força muscular preservada, reflexos normais e hipertrofia muscular moderada, principalmente em ombros e quadríceps. O painel genético para doenças neuromusculares identificou mutação patogênica em homozigose no gene *FKTN* (OMIM*607440), variante missense c.1270G>A (p.Gly424Ser). Após o diagnóstico, iniciou acompanhamento multidisciplinar. A polissonografia revelou distúrbio respiratório do sono com dessaturações e índice de apneia maior que dez, com melhora significativa após uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) a 9,5 cmH_2O. Ecocardiograma e ultrassonografia abdominal permanecem normais até o momento. Videodeglutograma sem alterações. Já apresentou várias infecções de vias aéreas, mas sem necessidade de internação (Tabela 1).

Paciente 2

Irmão de cinco anos, encaminhado por elevação importante de CK (11.055 U/L), LDH e transaminases detectadas no primeiro ano de vida, iniciou acompanhamento logo após o nascimento devido ao histórico do irmão. Nasceu de 40 semanas, cesárea, Apgar 9/9, permaneceu internado 15 dias em UTI neonatal por desconforto respiratório precoce. Gestação com necessidade de repouso por trabalho de parto prematuro. Foi acompanhado por hepatologista devido a mesma suspeita diagnóstica do irmão. Ao exame neurológico apresentava força muscular grau 5 globalmente, hipertrofia muscular acentuada (ombros, quadríceps e reto abdominal), reflexos normais e ausência de queixas motoras. O painel genético revelou a mesma mutação homozigótica no gene *FKTN*. Ultrassonografia abdominal evidenciou esteatose hepática grau I. Avaliação cardiológica inicial sem alterações. Ao longo de um ano de seguimento, evoluiu com artralgias e episódios de dor torácica associados a taquicardia e dispneia. Realizados novo ecocardiograma e avaliação cardiológica que foi sem alterações. A polissonografia demonstrou padrão semelhante ao do irmão mais velho, com melhora clínica após início de CPAP noturno; entretanto, não havia parâmetros ventilatórios descritos no prontuário. Mantém seguimento com neuropediatra, cardiopediatra, pneumopediatra, nefropediatra e geneticista clínico. Ambos frequentam escola regular, apresentam bom desempenho acadêmico e não fazem uso contínuo de medicamentos (Tabela 1).

Tabela 1

Compilado de informações acerca de cada paciente, quanto ao nascimento, início de apresentação dos sintomas, exames complementares requisitados para investigação do caso, bem como encaminhamentos, intervenções e abordagem atual.

	Paciente 1	**Paciente 2**
Nascimento	36 sem	40 sem
Início dos sintomas	Ao nascimento	Ao nascimento
Laboratoriais iniciais	AST 262 / ALT 283 / LDH 963/ CK 6.721	CK 11055
Encaminhamentos	Inicialmente com hepatologista e, aos 9 anos, com neuropediatra.	Desde o nascimento com neuropediatra
Exames complementares	-Polissonografia: distúrbio respiratório do sono com dessaturações e índice de apneia >10 -Ecocardiograma e USG abdominal: sem alterações -Videodeglutograma: sem alterações.	-Polissonografia: distúrbio respiratório do sono com dessaturações e índice de apneia >10 -Ecocardiograma e avaliação cardiológica: sem alterações
Hipóteses diagnósticas	Hepatite. Colestases hereditárias (PFIC e BRIC).	Pelo quadro do irmão a suspeita inicial foi de MDDGC4
Diagnóstico genético	Homozigose no gene FKTN (OMIM*607440), variante missense c.1270G>A (p.Gly424Ser)	Homozigose no gene FKTN (OMIM*607440), variante missense c.1270G>A (p.Gly424Ser)
Intervenções	CPAP noturno	CPAP noturno
Acompanhamento	Multidisciplinar	Multidisciplinar

Discussão

As manifestações clínicas associadas às mutações no gene *FKTN* apresentam ampla variabilidade fenotípica, a depender da alteração genética. Elas podem variar desde formas congênitas graves com comprometimento do sistema nervoso central, conforme já descrito nos casos da variante composta p.Ala170Glu / p.Tyr371Cys. Essa variante desenvolve, além do impacto muscular, hipoplasia do vermis cerebelar, quistos, polimicrogiria, atrofia cerebral, epilepsia, bem como comprometimento cardíaco e respiratório graves.[4]

Por outro lado, também há a possibilidade de se manifestarem como quadros mais leves de distrofia muscular de cinturas, que cursam sem alteração cognitiva. Esses quadros mais brandos são descritos nas variantes heterozigóticas compostas (3kb com c.527T>C, c.340G>A, c.536G>C (p.R179T)) e em homozigose, tal qual a manifestação p.Arg307Gln e a variante descrita neste caso (p.Gly424Ser), que envolve principalmente o aspecto do atraso motor e fraqueza proximal, sem impacto cognitivo.[4,5,6]

A MDDGC4 costuma manifestar-se na infância, embora haja relatos desde o período neonatal até a idade adulta.[4,7] Um ponto importante é a consanguinidade paterna, nos casos de mutação no gene FKTN, apesar de alguns estudos homozigotos não deixarem claro, outros evidenciam a consanguinidade familiar, visto que por ser uma herança recessiva a probabilidade aumenta conforme o parentesco, este é o caso desse estudo em que os pais dos pacientes descritos são primos de 1°.[4]

Um aspecto relevante deste relato é a apresentação inicial com hipertransaminasemia persistente, simulando doença hepática primária. Sabe-se que a elevação de AST e ALT pode refletir lesão muscular, reforçando a importância da dosagem de CK em crianças com transaminases elevadas sem causa hepática definida.[8]

Outro achado pouco descrito foi o comprometimento respiratório precoce, evidenciado por distúrbio do sono em ambos os pacientes ainda na infância. Embora a literatura relate a presença de dispneia, esta ocorreu como consequência do comprometimento cardíaco.[7,9] Portanto tal achado amplia a gama de sintomas que esses pacientes podem vir apresentar. Tal fato diverge de outras variações do gene FKTN, que manifestaram comprometimento respiratório progressivo necessitando de ventilação mecânica não invasiva, e até traqueostomia.[4]

Logo, a manifestação sutil observada neste estudo aponta para a inclusão das causas genéticas na investigação dos distúrbios do sono na infância, após a exclusão das etiologias mais frequentes, sobretudo a apneia obstrutiva do sono, na qual a hipertrofia adenotonsilar é a principal causa em crianças.[10] No presente caso, esse diferencial mostrou-se limitado, uma vez que a hipertrofia adenotonsilar foi identificada apenas no paciente 2, após aval da otorrinolaringologia. Apesar disso, ambos os pacientes apresentaram alterações semelhantes na polissonografia e boa resposta ao CPAP noturno, fato esse que impossibilita o completo descarte de causa ou interferência da genética.

A variante fenotípica p.Gly424Ser, herdada em homozigose, como no caso, já foi descrita associada a cardiomiopatia dilatada em adultos como manifestação tardia, outros estudos porém evidenciaram insuficiência cardíaca descompensada com remodelamento cardíaco, disfunção biventricular e até fibrose difusa com

predomínio septal, resultando em choque cardiogênico ou morte súbita antes dos 22 anos.[7,9] Esses achados convergem com necessidade de transplante cardíaco em adolescente que foi observada na variante fenotípica do gene FKTN heterozigota composta para as mutações FKTN 3kb/c.1073A>C (p.Q358P) e óbito precoce por insuficiência cardíaca rapidamente progressiva em jovem de 12 anos com a variante 3kb/ c.536G>C (p.R179T).[6]

No presente relato, ambos os pacientes mantêm função cardíaca preservada, e permanecem sob acompanhamento contínuo com cardiologista. Até o presente momento este é o primeiro relato da variante homozigótica p.Gly424Ser no Brasil com outros relatos prévios no México e Espanha.[7,9] A estratégia de busca utilizada foi focada na variante com pesquisa do termo: (p.Gly424Ser OR c.1270G>A OR rs752358445) AND FKTN na base de dados PubMed, LILACS e SciELO com resultado de apenas dois artigos dos países citados previamente. Esse fato sugere a possibilidade de uma variante fundadora de origem ibérica, uma vez que ela já foi descrita exclusivamente em populações com ascendência ibérica ou ibero-americana. Diante disso, é relevante destacar que essa provável interação surge como um novo campo de pesquisa que poderá ser investigado em estudos futuros.

Apesar disso, esse estudo apresentou limitações referentes aos dados e ao tempo de análise da amostra. Na população definida para o estudo, durante o acompanhamento dos casos, não foram realizados alguns exames complementares para o diagnóstico do quadro, sendo eles a biópsia muscular, para uma avaliação histopatológica, e a ressonância magnética, para uma avaliação por exame de imagem. Além disso, não há a descrição completa do exame de polissonografia, uma vez que não há a especificação se há dominância em relação a componente central, obstrutivo, misto ou hipoventilatório.

O tempo de análise da amostra também não possibilita definir ao certo as complicações e o prognóstico referente ao quadro cardiológico. Sendo assim, não sendo capaz de prever uma evolução a longo prazo, principalmente no que tange a cardiomiopatia fatal associada a esta variante em outros relatos.

Este relato descreve dois irmãos com MDDGC4 associada à mutação homozigótica de fenótipo p.Gly424Ser no gene *FKTN*. Apesar do escasso número de casos, o artigo levanta a possibilidade de suspeição de miopatia genética diante de hipertransaminasemia persistente e aponta a importância do monitoramento respiratório e cardíaco precoce, nesses pacientes, a fim de antecipar futuras complicações.

Contribuição dos autores

Babugia Pinto M: curadoria de dados (Principal), análise formal (Principal), obtenção de financiamento (Principal), investigação (Principal), metodologia (Principal), redação – rascunho original (Principal), redação – revisão e edição (Igual)

Magalhães FIM: curadoria de dados (Igual), análise formal (Igual), investigação (Igual), metodologia (Igual), redação - rascunho original (Igual)

Ebihara VT: curadoria de dados (Igual), análise formal (Igual), obtenção de financiamento (Igual), investigação (Igual), metodologia (Igual), redação - rascunho original (Igual)

Périco AA: análise formal (Igual), administração do projeto (Igual), supervisão (Igual), conceituação (Igual), administração do projeto (Líder), supervisão (Líder), redação - rascunho original (Apoio), redação - revisão e edição (Líder)

Ferarri Strang AGG: conceituação (Igual), administração do projeto (Líder), supervisão (Líder), redação – rascunho original (Apoio), redação – revisão e edição (Líder)

Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e declaram não haver conflito de interesse.

Uso de inteligência artificial

Os autores declaram que utilizaram ferramentas de inteligência artificial como suporte para a tradução do manuscrito para o inglês, com o objetivo de adequá-lo às normas gramaticais exigidas pela escrita científica internacional.

Disponibilidade de dados

Os dados usados neste estudo estão disponíveis mediante solicitação ao(s) autor(es) correspondente(s).

Referências

1. Liewluck T, Milone M. Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies. Muscle Nerve. 2018; 58 (2): 167-77. doi: 10.1002/mus.26077

2. Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD Workshop Study Group. 229th ENMC International Workshop: Limb Girdle Muscular Dystrophies – Nomenclature and Reformed Classification, Naarden, The Netherlands, 17-19 March 2017. Neuromuscul Disord. 2018 Aug; 28 (8): 702-10. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007

3. OMIM® (*Online Mendelian Inheritance in Man*® are registered trademarks of the Johns Hopkins University). Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle), type C, 4; MDDGC4. Baltimore: Johns Hopkins University; 2024 Nov. [*Internet*]. [acesso em 2025 Apr 21]. Disponível em: https://omim.org/entry/611588

4. Vuillaumier-Barrot S, Quijano-Roy S, Bouchet-Seraphin C, Maugenre S, Peudenier S, Van den Bergh P, *et al*. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. Neuromuscul Disord. 2009 Mar; 19 (3): 182-8. doi: 10.1016/j.nmd.2008.12.005

5. Puckett RL, Moore SA, Winder TL, Willer T, Romansky SG, Covault KK, *et al*. Further evidence of Fukutin mutations as a cause of childhood onset limb-girdle muscular dystrophy without mental retardation. Neuromuscul Disord. 2009 May; 19 (5): 352-6. doi: 10.1016/j.nmd.2009.03.001

6. Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, Ogawa M, Nonaka I, Tanabe Y *et al*. Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. Ann Neurol. 2006 Nov; 60 (5): 597-602. doi: 10.1002/ana.20973.

7. Larrañaga-Moreira JM, Blanco-Arias P, Millán-Tejado BS, BArge-Caballero G, Crespo-Leiro MG, Barriales-Villa R. Dilated cardiomyopathy and mild limb girdle muscular dystrophy caused by the p.Gly424Ser genetic variant in the fukutin gene. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021 Nov; 74 (11): 987-9. doi: 10.1016/j.rec.2021.04.015 [Espanhol].

8. Ghobrial C, Abdelhamid N, El-Karasky H. Incidental hypertransaminasemia in children: Potential delay in diagnosis of muscle disease. Egyptian Pediatric Association Gazette. 2018; 66: 112-4. doi: https://doi.org/10.1016/j.epag.2018.09.002.

9. Villarreal-mMolina MT, Rosas-Madrigal S, López-Mora E, Calderón-Avila AL, Rodríguez-Zanella H, Romero-Hidalgo S, *et al*. Homozygous Fukutin Missense Mutation in Two Mexican Siblings with Dilated Cardiomyopathy. Rev Invest Clin. 2020 May; 73 (3): 132-7. doi: 10.24875/RIC.20000277

10. Bitners AC, Arens R. Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Lung. 2020 Apr; 198 (2): 257-70. doi: 10.1007/s00408-020-00342-5

Recebido em 28 de Fevereiro de 2026
Versão final apresentada em 4 de Junho de 2026
Aprovado em 8 de Junho de 2026

Editora Associada: Melania Amorim