

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA: GENÉTICA MÉDICA

Elis Vanessa de Lima Silva

**DANTROLENO ORAL REDUZ CRISES DE MIALGIA E HIPERCCKEMIA EM
CRIANÇA COM SÍNDROME DE MIALGIA E RABDOMIÓLISE POR ESFORÇO
RELACIONADA AO RYRI**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica do
Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito para
a conclusão da Residência Médica em Genética Médica
Orientador: Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute
Coorientador: Prof. Dr^a. Karina Carvalho Donis

Porto Alegre-RS

2022

CIP - Catalogação na Publicação

DE LIMA SILVA, ELIS VANESSA
DANTROLENO ORAL REDUZ CRISES DE MIALGIA E
HIPERCKEMIA EM CRIANÇA COM SÍNDROME DE MIALGIA E
RABDOMIÓLISE POR ESFORÇO RELACIONADA AO RYR1 / ELIS
VANESSA DE LIMA SILVA. -- 2022.
30 f.
Orientador: JONAS ALEX SAUTE.

Coorientador: KARINA DONIS.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, RESIDÊNCIA MÉDICA EM
GENÉTICA MÉDICA, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Rabdomiólise. 2. Mialgia. 3. Hipertermia
Maligna. 4. Dantroleno. 5. RyR1. I. SAUTE, JONAS ALEX,
orient. II. DONIS, KARINA, coorient. III. Título.

RESUMO

A Síndrome de Mialgia e Rabdomiólise por Esforço associada ao *RYR1* (SMRE-*RYR1*) é uma condição pouco conhecida e subdiagnosticada, responsável por até 30% dos episódios de rabdomiólise em indivíduos saudáveis e causada por variantes patogênicas no *RYR1* associadas à susceptibilidade à hipertermia maligna (SHM). Este relato descreve o caso de paciente diagnosticado com SMRE-*RYR1* e sua resposta ao uso contínuo de dantroleno via oral. Paciente do sexo masculino iniciou aos 2 anos com episódios de mialgia e alteração de marcha durante atividade física. Aos 3 anos, apresentou episódio de febre e mialgia em membros inferiores impossibilitando deambulação. Exames complementares evidenciaram rabdomiólise, com creatinofosfoquinase (CPK) de 66413 U/L (valor de referência 30 - 200 U/L) e traços de hemoglobina em exame qualitativo de urina, recebendo diagnóstico de miosite viral. No entanto, o paciente persistiu com episódios semelhantes recorrentes, principalmente após atividade física, sendo solicitada avaliação da genética médica aos 4 anos. Após investigação para miopatias metabólicas sem alterações, foi solicitado painel de sequenciamento de nova geração avaliando 123 genes associados a doenças neuromusculares, identificando-se uma variante provavelmente patogênica no *RYR1* c.7076G>A (p.Arg2359Gln), previamente descrita como associada à SHM, confirmando diagnóstico de SMRE-*RYR1*. Na investigação familiar, foi identificado que a mãe, uma tia e avô maternos também eram portadores da variante. Por persistência dos episódios de mialgia-rabdomiólise, foi iniciado dantroleno via oral em baixa dose. Durante 5 meses de uso, houve redução de 59% na média e 68% na mediana da CPK pré e pós dantroleno, redução da intensidade e frequência das crises de mialgia, ausência de internações por mialgia e não foram observados efeitos adversos significativos. O diagnóstico da SMRE-*RYR1* e SHM propicia a orientação de medidas de prevenção primária de crises de mialgia e hipertermia maligna, que podem ser fatais, bem como permite a identificação de outros familiares em risco. Há descrição de casos de uso de dantroleno contínuo em baixa dose em adultos com SMRE-*RYR1*, nos quais houve melhora do controle da mialgia e rabdomiólise e boa tolerabilidade, sem eventos adversos significativos. Este é o primeiro relato de uso de dantroleno em paciente pediátrico para controle de sintomas da SMRE-*RYR1* e corrobora descrições prévias de que dantroleno é uma medicação eficaz e segura para manejo da SMRE-*RYR1*.

Palavras-chave: Rabdomiólise. Mialgia. Hipertermia Maligna. Dantroleno. *RYR1*.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
1.1	RABDOMIÓLISE: CONCEITO E ETIOLOGIA.....	3
1.2	RECEPTOR DE RIANODINA RyR1.....	5
1.3	DOENÇAS RELACIONADAS AO <i>RYR1</i>	5
1.4	SÍNDROME DE RABDOMIÓLISE E MIALGIA POR ESFORÇO RELACIONADA AO <i>RYR1</i>	6
1.5	USO DE DANTROLENO EM INDIVÍDUOS COM SUSCEPTIBILIDADE À HIPERTERMIA MALIGNA	7
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo Geral	10
2.2	Objetivos Específicos	10
3	METODOLOGIA.....	11
4	DESCRIÇÃO DO CASO	12
4.1	HISTÓRIA CLÍNICA	12
4.2	RESPOSTA AO USO DE DANTROLENO	15
5	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	19
	REFERÊNCIAS.....	21
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	24
	APÊNDICE B – LISTA DE GENES INCLUÍDOS NO PAINEL NGS DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES	27

1 INTRODUÇÃO

1.1 RABDOMIÓLISE: CONCEITO E ETIOLOGIA

A rabdomiólise é uma condição potencialmente fatal, que resulta de lesão de células do músculo esquelético. A ruptura da integridade do músculo leva à liberação direta de componentes musculares intracelulares, incluindo mioglobina, creatinofosfoquinase (CPK), aldolase, lactato desidrogenase e eletrólitos, na circulação e no espaço extracelular. A tríade clínica clássica da rabdomiólise consiste em fraqueza muscular, mialgia e urina escura, porém não há consenso quanto ao conceito exato de rabdomiólise, sendo mais comumente definida como uma síndrome clínica de mialgia grave, fraqueza muscular e edema, com elevação súbita dos níveis de CPK, com ou sem presença de mioglobinúria e subsequente queda dos níveis de CPK (KRUIJT *et al.*, 2020; STAHL; RASTELLI; SCHOSER, 2019).

Após revisão sistemática, Stahl, Rastelli e Schoser (2019) definiram a rabdomiólise leve como uma síndrome clínica de fraqueza muscular aguda, mialgia e edema muscular associado a um nível de CPK > 1.000 U/L ou > 5 x o limite superior da normalidade (valor de referência 30 - 200 U/L). Ademais, se associados a mioglobinúria e insuficiência renal aguda caracterizam rabdomiólise grave.

A etiologia dos episódios de rabdomiólise pode ser atribuída tanto a fatores ambientais (intoxicação exógena, lesão muscular traumática) quanto a uma combinação de fatores ambientais (exercício extenuante, infecção, febre) e um genótipo predisponente, de modo que, atualmente se entende que uma combinação de gatilhos externos e predisposição genética pode ser necessária para que um indivíduo exceda o seu limiar para desenvolver rabdomiólise, e a maioria dos eventos de rabdomiólise é portanto multifatorial (KRUIJT *et al.*, 2020).

A rabdomiólise por esforço é caracterizada por injúria muscular associada a exercícios extenuantes, ou exercícios normais em circunstâncias extremas, sendo bem descrita entre atletas e militares, mas pode ocorrer em qualquer pessoa exposta a exercícios não habituais. Bem como pode também ser a primeira manifestação de uma doença muscular genética, que reduz o limiar de exercício para o desenvolvimento de rabdomiólise (SCALCO, Renata S *et al.*, 2016).

Para identificar episódios de rabdomiólise sugestivos de uma suscetibilidade genética subjacente, é proposta a sigla “RHABDO” (Quadro 1), na qual a presença de um ou mais critérios pode indicar susceptibilidade genética.

Quadro 1 – Sigla RHABDO, em casos que preenchem um ou mais critérios, pode-se suspeitar de susceptibilidade genética a rabdomiólise.

R	R abdomiólise por esforço recorrente
H	H iperCKemia persistindo por mais de 8 semanas após o evento
A	A tividade Física Habitual
B	B lood CPK > 50 vezes o limite superior da normalidade
D	D rogas/medicamentos/suplementos ou outros fatores exógenos e endógenos não podem explicar suficientemente a gravidade da rabdomiólise
O	O utros membros da família afetados/outros sintomas de esforço (por exemplo, câibras ou mialgia)

Fonte: Adaptado de (SCALCO, Renata S *et al.*, 2016)

Kruijt *et al.* (2020) realizaram análise retrospectiva de 1302 pacientes com aumento de CPK sugestivo de rabdomiólise. Isquemia/anóxia foi o gatilho principal (40% de todos os casos) para etiologias não neuromusculares. Nesta coorte, 193 pacientes tinham características clínicas sugestivas de uma doença genética subjacente, com base nos critérios RHABDO. Desses, 72 pacientes (37%) tiveram suscetibilidade genética a rabdomiólise comprovada.

Dentre as causas genéticas de mialgia e rabdomiólise por esforço, pode-se destacar as distrofias musculares, incluindo as distrofinopatias e algumas formas de distrofias de cinturas (LGMD2I, LGMD2B); miopatias congênitas, destacando-se as doenças relacionadas ao *RYR1*; erros inatos do metabolismo, sendo os mais frequentes as doenças do metabolismo do glicogênio (principalmente doença de McArdle) e defeitos de oxidação de ácidos graxos (deficiência de carnitina palmitoil transferase II, deficiência de acil-CoA de cadeia muito longa, deficiência de proteína trifuncional mitocondrial e deficiência de acil-coA desidrogenase de cadeia longa), sendo possível o diagnóstico desses últimos por perfil de acilcarnitinas (QUINLIVAN; JUNGBLUTH, 2012).

A técnica de sequenciamento de nova geração (NGS), tornou mais acessível o diagnóstico de doenças genéticas. Wu *et al.* (2018) observaram rendimento de painéis de NGS (entre 163 e 183 genes) de 37,04% (50/135) para pacientes com fraqueza muscular, 33,33% (6/18) para pacientes com rabdomiólise e 31,25% (5/16) naqueles com hiperCKemia idiopática. Em uma coorte de pacientes com hiperCKemia, Rubegni *et al.* (2019), utilizando NGS por painel de 78 genes, obtiveram diagnóstico molecular em 33 casos, correspondendo a um rendimento diagnóstico de 50%, sendo que 11/33 diagnósticos foram causados por variantes patogênicas no gene *RYR1*.

De fato, variantes patogênicas no *RYR1* são causa comum de mialgia e rabdomiólise por esforço. Dlamini *et al.* (2013) realizaram sequenciamento do gene *RYR1* em uma coorte de

39 famílias em que um ou mais membros apresentavam rabdomiólise e/ou mialgia por esforço, identificando em 14 das 39 famílias variantes patogênicas no *RYR1*, sugerindo, portanto, que variantes patogênicas no *RYR1* podem ser responsáveis por mais de um terço dos eventos de rabdomiólise sem diagnóstico.

1.2 RECEPTOR DE RIANODINA RYR1

A isoforma 1 do receptor de rianodina (RyR1), codificado pelo gene *RYR1*, é o principal canal de Ca^{2+} expresso no músculo esquelético, sendo um componente crítico da tríade necessária para o acoplamento excitação-contração eficaz. Os RyR1 se organizam como proteína de membrana homotetramérica, e estão entre os maiores canais iônicos descritos, eles funcionam como uma conexão entre o retículo sarcoplasmático e o túbulo transversal ou túbulo T (que são invaginações do sarcolema) no músculo esquelético, permitindo o acoplamento direto proteína-proteína aos receptores de dihidropiridina (DHPR). A despolarização através da membrana plasmática causa mudanças conformacionais no DHPR que desencadeiam a abertura do RyR1 independentemente da concentração extracelular de Ca^{2+} (LAWAL; TODD; MEILLEUR, 2018)

A alteração na liberação de Ca^{2+} , por disfunção do RyR1, leva à ruptura da homeostase de Ca^{2+} citosólico, por desacoplamento de excitação-contração entre RyR1 e DHPR, e desestabilização do canal RyR1 causando vazamento de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e causando fenótipos de doenças relacionadas ao *RYR1* (LAWAL *et al.*, 2020; LAWAL; TODD; MEILLEUR, 2018)

1.3 DOENÇAS RELACIONADAS AO *RYR1*

As doenças relacionadas ao *RYR1* (DR-*RYR1*) são consideradas as formas mais comuns de doença muscular não distrófica em humanos, podendo ser herdadas de forma autossômica dominante ou recessiva ou manifestando-se como casos isolados devido à variantes patogênicas *de novo*. As características clínicas sugestivas de MR-*RYR1* variam desde sintomas mais leves de episódios de mialgia e hipertermia maligna (HM) - geralmente de padrão de herança autossômico dominante e causadas por variantes do tipo *missense*; a graves com atraso no desenvolvimento motor, fraqueza muscular proximal, hipotonia e fadiga, cifoescoliose, oftalmoplegia, insuficiência respiratória moderada a grave e sequência de

acinesia fetal, sendo mais frequentemente associadas a padrão de herança autossômico recessivo, causadas por combinações de variantes nulas com variantes *missense* ou combinações de duas ou mais variantes *missense* (LAWAL *et al.*, 2020; SNOECK *et al.*, 2015).

Historicamente, os subtipos de DR-*RYR1* foram diagnosticados e nomeados com base principalmente em características histopatológicas de biópsia muscular, como miopatia do tipo *core* – central *core* ou multiminicore; miopatia tipo *core*-bastão nemalínico; miopatia centronuclear e miopatia tipo desproporção de fibra. No entanto, essas características histopatológicas não são exclusivas das DR-*RYR1*, podem ser causadas por outros genes associados a miopatias congênitas, podem ser dinâmicas ao longo do tempo, podendo estar ausentes quando a biópsia é realizada em idade precoce ou variar de acordo com o local da biópsia (LAWAL *et al.*, 2020; LAWAL; TODD; MEILLEUR, 2018).

Os fenótipos clínicos das DR-*RYR1* de manifestação mais precoce podem incluir graus variáveis de fraqueza muscular proximal simétrica, muitas vezes com fraqueza facial pronunciada, com ou sem dismorfias, oftalmoparesia/oftalmoplegia com ptose, fraqueza bulbar, envolvimento respiratório, escoliose; hipotonia neonatal, com ou sem deformidades ortopédicas incluindo artrogripose, luxação do quadril, pés tortos, com gravidade variável, podendo caracterizar sequência de acinesia fetal; síndrome de King Denborough, com *pectus carinatum* ou *excavatum*, baixa estatura, contraturas articulares, deformidades faciais e esqueléticas (LAWAL *et al.*, 2020; SNOECK *et al.*, 2015).

Os fenótipos clínicos de manifestação neuromuscular mais tardia de DR-*RYR1* são diversos, e incluem condições inter-relacionadas caracterizadas por “miopatias induzidas”: susceptibilidade à hipertermia maligna (SHM), síndrome de mialgia e rabdomiólise por esforço, hiperCKemia isolada, miopatia axial de início tardio, paralisia periódica atípica e *heat stroke* (LAWAL *et al.*, 2020; SNOECK *et al.*, 2015).

Em coorte holandesa de 77 pacientes com DR-*RYR1* Snoeck *et al.* (2015) observaram que as “miopatias induzidas” perfizeram 51% de todos os pacientes, somando os 38% que apresentaram manifestação inicial de HM desencadeadas por anestesia e os 13% com episódios de rabdomiólise ou hiperCKemia por esforço. Os demais 49% dos pacientes da coorte, predominantemente apresentaram fenótipo de miopatia congênita.

1.4 SÍNDROME DE RABDOMIÓLISE E MIALGIA POR ESFORÇO RELACIONADA AO *RYR1*

Desde a descrição da hipertermia maligna em meados de 1960, há relatos na literatura da anestesia de crises induzidas em eventos não-anestésicos, como na rabdomiólise por esforço, porém foi a partir de 2013 que a Síndrome de Rabdomiólise e Mialgia por esforço relacionada ao *RYRI* (SMRE-*RYRI*) foi melhor descrita em coorte de 39 famílias publicada por Dlamini *et al.* (2013), dentre as quais em 30% (14 famílias - 24 indivíduos) foram identificadas variantes patogênicas no *RYRI*. Vinte e um indivíduos eram sintomáticos, dos quais 15 (71,4%) eram homens. A idade de início do primeiro sintoma foi variável entre a infância e os 45 anos. Os principais gatilhos identificados foram exercício intenso, calor, infecção, ingestão de álcool, ou, mais frequentemente, uma combinação desses fatores. As crises ocorreram tipicamente em um intervalo superior a 24 horas após exercício sustentado; e nos episódios que ocorreram durante a atividade física não foi relatado o fenômeno de *second wind*. Quanto aos achados no exame físico, 4 apresentavam sinais de fraqueza muscular proximal, apenas em exame minucioso, e 2 famílias tinham indivíduos com ptose palpebral.

Em revisão de casos já publicados na literatura, Voermans; Snoeck; Jungbluth (2016) descrevem que as crises de rabdomiólise se manifestam em todas as idades, com um conjunto de gatilhos variáveis e com um curso fatal em seis crianças por reações de HM não anestésicas. A penetrância desta condição é incompleta e há um predomínio de indivíduos sintomáticos do sexo masculino (84%).

Em 2018, Witting *et al.* (2018) relataram história e achados de 22 pacientes de 20 famílias com diagnóstico de SMRE-*RYRI*. O início típico dos sintomas foi no final da adolescência, muitos dos indivíduos afetados se consideravam mais fortes e mais atléticos em comparação com seus colegas, 14 tiveram rabdomiólise e 8 tinham mialgia e CPK elevada, sendo o gatilho da rabdomiólise altamente variável entre os indivíduos – desde atividade física intensa a esforço mínimo (levantar-se enquanto preparava o jantar, caminhar ou carregar sacolas). Também houve predomínio do sexo masculino entre os indivíduos sintomáticos (16/22 = 73%). Ao exame 7 pacientes apresentavam hipertrofia de panturrilhas, quadríceps, músculos axiais ou hipertrofia mais generalizada e 1 paciente com dor intensa apresentava leve hipotrofia dos músculos da coxa e outro apresentava escápula alada leve assimétrica, porém a força apendicular e axial era preservada em todos.

1.5 USO DE DANTROLENO EM INDIVÍDUOS COM SUSCEPTIBILIDADE À HIPERTERMIA MALIGNA

O dantroleno é um relaxante muscular utilizado para tratamento de HM, que bloqueia seletivamente o canal RyR1, por mecanismo pouco elucidado, mas provavelmente atua interrompendo a comunicação entre RyR1 e Cav1.1, inibindo o efluxo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, logo reduzindo o acoplamento excitação-contração e relaxando o músculo esquelético (LAWAL; TODD; MEILLEUR, 2018).

O uso pediátrico do dantroleno é preconizado tanto para tratamento de episódios de HM, quanto para tratamento de espasticidade, no qual é recomendado uso crônico apenas a partir dos 5 anos, com dose inicial de 0,5 mg/kg/dose e dose máxima de 12mg/kg/dia, sendo recomendado manter a menor dose mínima eficaz. A reação adversa principal é a hepatotoxicidade, portanto é recomendado o monitoramento frequente de AST e ALT. Outros efeitos adversos reportados em 30-60% de pacientes em uso crônico para espasticidade incluem fadiga, fraqueza muscular, irritabilidade, sonolência, tontura e sintomas gastrointestinais (vômitos e diarreia) (DELGADO *et al.*, 2010; LEXICOMP, 2021).

Em indivíduos com SHM, o uso *off-label* de dantroleno tem sido relatado para controle de sintomas musculares independentes de anestesia (hipertermia maligna em vigília) desde 1980, com relato de controle quase imediato dos sintomas com o uso intermitente para abortar crises de hipertermia e mialgia em um homem de 42 anos e melhora em sintomas musculares, sem efeitos adversos, com uso contínuo em uma mulher de 52 anos com crises de mialgia e fadiga ao esforço, com mioglobínúria desde a infância (GRONERT; THOMPSON; ONOFRIO, 1980; PETRA *et al.*, 1987; ROTHHAMMER; PESTEL, 2000).

Wappler *et al.* (2000) no entanto não apresentaram tanto sucesso com uso de dantroleno contínuo em um homem de 34 anos com SHM confirmada em teste de contração caféina-halotano e portador de variante no *RYR1* c.7297A> G p.(Arg2433Gly), com crises recorrentes de mialgia, fraqueza e hipertermia ao esforço ou estresse emocional. O tratamento com dantroleno foi iniciado por via oral na dose de 0,25 mg/kg/dia, e após 7 dias, a dose foi aumentada para 0,5 mg/kg. No entanto, o paciente apresentou enxaqueca, tontura e fraqueza muscular graves e o tratamento foi suspenso.

No tratamento de irmãos com SHM, com história de câimbras musculares debilitantes e fadiga e portadores de variante no *RYR1* p.(Arg2454Cys), o uso de dantroleno oral (100mg 3x/dia) levou a melhora dos sintomas, porém nenhum dos dois foi capaz de tolerar exercícios moderados após uso. Após a interrupção da terapia, ambos desenvolveram rabdomiólise recorrente em atividades habituais, com necessidade de recomeçar o uso (POTTS *et al.*, 2014).

Timmins *et al.* (2015) utilizaram dantroleno via oral contínuo com dose inicial de 25mg para manejo de mialgia, fadiga, fraqueza muscular e câimbras em 34 indivíduos com SHM identificados a partir de teste de contração cafeína-halotano, 28 pacientes (82,4%) responderam com redução dos sintomas musculares e redução em níveis de CPK. Onze (39%) dos respondedores referiram reações adversas de fraqueza, alteração de provas hepáticas, prurido e fadiga, sendo essas reações identificadas em pacientes com doses mais altas e foram resolvidas, em 4/6 pacientes, com a redução da dose.

SCALCO, R S *et al.*, 2016 descreveram o uso intermitente ou regular de dantroleno para a prevenção de mialgia-rabdomiólise relacionada ao *RYR1* em 3 pacientes que apresentaram excelente controle de sintomas musculares. Nos casos relatados, os benefícios da administração de dantroleno superaram os potenciais riscos associados, porém o tamanho amostral pequeno e o curto período de observação foram limitantes para estabelecer corretamente benefício e segurança de uso de dantroleno em indivíduos com SMRE-*RYR1*.

Além do benefício clínico, o uso de dantroleno contínuo em baixa dose em paciente com SHM também demonstrou melhora neurofisiológica. Em um relato no qual a eletromiografia de superfície do *adutor polvis* foi realizada em três condições, sem uso de dantroleno por 7 dias, com uso de 25 mg/dia e com uso de 75 mg/dia; a resposta muscular ao aumento da frequência de estímulo de 0,1 Hz a 50 Hz foi registrada e evidenciou sinais de fadiga muscular, esmaecimento em resposta a maior frequência de estímulos, os quais foram atenuados com o uso de dantroleno (BUTALA *et al.*, 2016; HOYER *et al.*, 2004).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever um caso pediátrico de Síndrome de Mialgia e Rabdomiólise por Esforço associada ao *RYR1* e sua resposta ao uso de dantroleno.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever características clínicas e bioquímicas de criança com diagnóstico de SMRE-*RYR-1*, incluindo escalas motoras/avaliações funcionais - Medida da Função Motora (MFM-20), teste de caminhada de 6 minutos, *timed up and go*, escala de Borg, escore de Vignos, escore de Brooke.
- Avaliar o impacto do uso de dantroleno contínuo em baixa dose na frequência das crises de mialgia-rabdomiólise, na frequência de atendimentos de emergência e nos níveis de CPK em uma criança com SMRE-*RYR1*.

3 METODOLOGIA

Realizamos um estudo de relato de caso em que foi descrito o caso de um paciente em faixa etária pediátrica com diagnóstico de SMRE-*RYR1*. Os dados clínicos, laboratoriais foram revisados em prontuário e registros fotográficos foram realizados em consulta e utilizados após autorização dos responsáveis legais mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)- Apêndice A, aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa pelo Projeto 2017-0340 – “CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E MOLECULAR DAS Distrofias Musculares e Miopatias Hereditárias no Sul do Brasil”.

A análise molecular por sequenciamento de nova geração foi realizada pelo laboratório externo *Invitae*.

Durante processo de avaliação do paciente para descrição do fenótipo antes do início de dantroleno foram realizadas estimulação repetitiva por eletroneuromiografia; dosagem de CPK, AST e ALT; e testes funcionais - Medida da Função Motora (MFM-20), teste de caminhada de 6 minutos, *timed up and go* (TUG), escala de Borg, escore de Vignos e escore de Brooke. Bem como a família do paciente foi orientada a registrar um diário em que os episódios de mialgia deveriam ser anotados (duração, limitações impostas à criança e desencadeantes).

O uso do dantroleno foi iniciado na dose de 0,25mg/kg/dose 1 vez ao dia, à noite. Após 1 semana (D7), com nova dosagem de CPK, AST e ALT, a dose foi aumentada para 0,5mg/kg/dose, 1 vez ao dia, à noite, até D30 e novamente foi solicitada dosagem de CPK, AST e ALT. Pela persistência de alguns momentos de mialgia, a dose foi aumentada para 0,5mg/kg/dose, 2 vezes ao dia, pela manhã e à noite, até D37 aproximadamente. Por se observar maior benefício do uso de dantroleno durante a manhã, foi optado por reduzir a dose novamente para 0,5mg/kg/dose, 1 vez ao dia, porém com uso matinal, e com possibilidade de dose extra de 0,5mg/kg em caso de atividade física não usual, ou crise de mialgia. Este último esquema posológico apresentou eficácia similar ao uso duas vezes ao dia, tendo sido escolhido como esquema ideal, sendo mantido em uso contínuo desde então

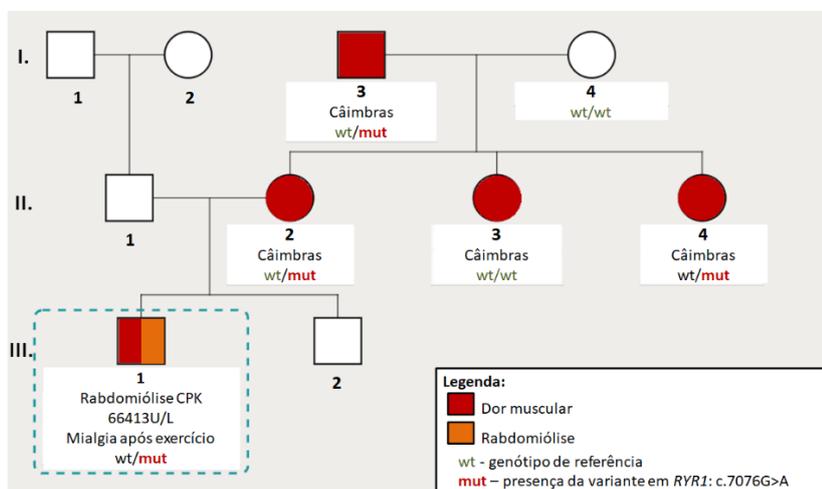
4 DESCRIÇÃO DO CASO

4.1 HISTÓRIA CLÍNICA

Paciente do sexo masculino, iniciou investigação aos 4 anos por apresentar quadro de mialgia e elevação de CPKs. Aos 2 anos iniciou queixa de episódios de mialgia e alteração de marcha, durante atividade física e aos 3 anos evoluiu com episódio de dor intensa em MMII, impossibilidade de deambular e pico febril único, com temperatura axilar de 38,5°C, com melhora com analgesia e duração de poucas horas. Exames complementares evidenciaram CPK de 66413 U/L (valor de referência 30 - 200 U/L) e traços de hemoglobina em exame qualitativo de urina, caracterizando rabdomiólise, e o paciente recebeu diagnóstico de miosite viral. No entanto, episódios semelhantes de mialgia continuaram ocorrendo após atividade física (brincar) ou mesmo sem desencadeante identificado. O paciente seguiu em acompanhamento pediátrico, realizando controle laboratorial de CPK, com CPK mínima de 1719 U/L, apresentando elevações mais significativas quando realizava atividade física. Aos 4 anos e 10 meses, apresentou novo episódio de rabdomiólise com hipertermia, sendo internado para investigação e solicitada avaliação da genética médica.

Paciente é filho de casal não consanguíneo; com história familiar notável por mãe, duas tias e avô materno, relatarem câimbras recorrentes (Figura 1). Paciente nasceu a termo, sem intercorrências durante gestação ou parto, sem antecedentes patológicos ou perinatais significativos, com marcos do desenvolvimento neuropsicomotor dentro da normalidade.

Figura 1 – Heredograma da família do probando (III.1)



Fonte: Elaboração própria.

Ao exame físico (Figura 2) apresentava bom estado geral; face atípica; marcha atípica; mímica facial preservada; tônus e trofismo preservados; força grau 5 global, distal e proximal; reflexos tendinosos profundos bicipitais ausentes, patelares grau 1, braquiorradiais, tricipitais e aquileus grau 2 e sinal de Gowers ausente.

Figura 2 – Fotografias do paciente, possível notar ausência de déficits em mímica facial, ausência de atrofia/hipotrofia muscular, desvios em coluna, pseudo-hipertrofia de panturrilhas ou escápula alada.



Fonte: Próprio autor (divulgação autorizada pelos responsáveis mediante assinatura de termo de autorização de uso de imagem).

A avaliação inicial para miopatia metabólica - perfil de acilcarnitinas e aminoácidos por espectrometria de massas em tandem (MS/MS), dosagem de carnitinas, cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas (CG/MS) de ácidos orgânicos em urina, lactato e amônia - não evidenciou alterações que justificassem o quadro clínico. Foi realizado ainda teste terapêutico com uso de amido cru 1g/kg/dose a cada 6 horas e maltodextrina antes de atividade física intensa ou durante crises de mialgia, sem resposta terapêutica.

Prosseguiu-se a investigação com a realização de painel de sequenciamento de nova geração para doenças neuromusculares, com avaliação de 123 genes (Apêndice B - Quadro 2) com análise de deleção/duplicação, sendo identificadas as variantes: *RYR1* c.7076G>A p.(Arg2359Gln), classificada como variante de significado incerto (VUS); *DMD* c.5326-3T>A (intrônica), classificada como VUS; *PLEC* c.12298G>A p.(Asp4100Asn) e c.3583G>A p.(Gly1195Arg), classificadas como VUS e ambas de *cis*, *TOR1AIP1* c.1244C>G

p.(Ala415Gly), classificada como VUS e *GAA* c.2065G>A p.(Glu689Lys), classificada como benigna - causa apenas pseudodeficiência, não se relacionando ao fenótipo do paciente.

As variantes em *PLEC* e *TORIAIP1* foram consideradas como não associadas ao fenótipo do paciente, pois causam condições de padrão de herança autossômico recessivo, e, no paciente, foram encontradas em apenas 1 alelo.

A variante encontrada no gene *DMD*, associado a distrofinopatia, com padrão de herança ligado ao X, foi considerada não compatível com fenótipo do paciente, visto que o avô materno também é portador da variante e não apresenta sinais ou sintomas de distrofinopatia mesmo na sexta década de vida, tendo sido reclassificada após a análise de segregação como provavelmente benigna.

A variante de significado incerto no gene *RYR1* c.7076G>A (p.Arg2359Gln), já foi previamente descrita associada à SHM (KLINGLER *et al.*, 2014), e utilizando as recomendações para classificação de patogenicidade de variantes no gene *RYR1* para SHM estabelecidas pelo painel de especialistas do ClinGen (JOHNSTON *et al.*, 2021), a mesma foi reclassificada como provavelmente patogênica, utilizando os critérios: PS4_Moderado (variante foi relatada em dois indivíduos não relacionados que têm histórico pessoal ou familiar de HM, dois desses indivíduos tiveram um resultado positivo no teste de contratura in vitro ou no teste de contratura de halotano-caféina); PM1 (localizada em um *hotspot* – região central da proteína entre os resíduos 2101–2458) e PP3_Moderado (score *REVEL* >0.85 [0.873]), sendo então compatível com diagnóstico provável de Síndrome de mialgia-rabdomiólise por esforço associada ao *RYR1*.

Realizou-se ainda análise de segregação da variante *RYR1* c.7076G>A na família (Figura 1) e identificou-se que a mãe (II.2), uma tia materna (II.4) e avô materno (I.3) também são portadores da variante, apresentando, portanto, diagnóstico de SHM e preenchendo o critério PP1, mas que não modificou a classificação da variante. A tia materna (II.3), que também referia sintomas, foi considerada como fenocópia. Após diagnóstico foram orientadas medidas de prevenção primária de HM aos familiares afetados, e ao paciente, que apresentava crises de mialgia-rabdomiólise, além das medidas de prevenção a HM (uso de identificação apropriada), foi também orientado evitar atividade física exacerbada ou não-usual, principalmente em dias quentes, bem como controle estrito da temperatura corporal durante episódios de febre ou hipertermia.

Para complementar a caracterização fenotípica foi realizada eletroneuromiografia, na qual a estimulação repetitiva em músculos distais não demonstrou alterações (nervo ulnar

músculo abdutor do 5 dedo à direita) e avaliações funcionais que não demonstraram alteração significativa. A Medida da Função Motora - Versão Reduzida (MFM-20) evidenciou função motora de 100%. Nos Escores de Vignos e de Brooke, os quais avaliam funcionalidade em casos de distrofia muscular de Duchenne, o paciente pontuou 1 em cada (escore mínimo). TUG de 6 segundos e 75 milésimos (normal) e teste de caminhada de 6 minutos com distância percorrida 295 metros (9 voltas + 25 m), abaixo do percentil 3 (aproximadamente 350m) para meninos caucasianos de 5 anos (ULRICH *et al.*, 2013). E a escala de Borg, que avalia percepção subjetiva do esforço, inicial foi de 0 e a final de 0,5.

4.2 RESPOSTA AO USO DE DANTROLENO

Apesar das orientações realizadas de modo a evitar desencadeantes de crises de mialgia-rabdomiólise, o paciente persistiu apresentando crises recorrentes de mialgia, rabdomiólise e rigidez muscular, por vezes com realização de esforço mínimo, como movimento de pinça com os dedos, levando-o a procurar serviço de emergência em duas ocasiões, para realização de exames e hidratação venosa (ver níveis de CPK em figura 3). Foi optado por se iniciar dantroleno via oral em baixa dose, iniciando com 0,25mg/kg/dose 1 vez ao dia, e conforme tolerância aumentando dose para 0,5mg/kg/dose, que é a dose mínima recomendada, ajustes de dose foram realizados conforme descrito na metodologia.

Durante 5 meses de uso, houve redução de 59% na média e 68% na mediana da CPK pré e pós dantroleno (Tabela 1), bem como redução progressiva de CPK, conforme ajuste de dose (Figura 4). No diário de mialgia, que foi iniciado um mês e meio antes do início do dantroleno, pode-se observar, no mesmo período de observação pré- e pós-dantroleno, redução da intensidade e frequência das crises de mialgia (10 episódios pré-dantroleno e 5 episódios pós-dantroleno) e ausência de internações por mialgia-rabdomiólise desde o início do uso do medicamento.

Foram reportados ainda por mãe e cuidadores que a criança voltou a realizar atividades antes limitadas por mialgia, como brincar por período prolongado e pular em trampolim, bem como reduziu queixas de mialgia durante atividades escolares, inferindo-se, portanto, melhora na qualidade de vida global do paciente. Observou-se ainda melhor controle das crises de mialgia com o uso do dantroleno pela manhã, enquanto a criança mantinha atividades diárias.

Tabela 1 – Avaliação de níveis de CPK, AST e ALT por período de 5 meses pré- e pós-dantroleno e registros de episódios de mialgia, crises de rabdomiólise e admissões em emergência em período de 1 mês e meio antes e após início de dantroleno.

	Pré-dantroleno	Pós-dantroleno
Média CPK* (U/L)	6564	2690,25
Desvio padrão CPK* (U/L)	4388,59	2410,15
Mediana CPK* (U/L)	6153	1956
CPK* mínima (U/L)	2579	721
CPK* máxima (U/L)	13193	6128
Média AST* (U/L)	117,5	63,25
Média ALT* (U/L)	40	25,25
Episódios de Mialgia	10	5
Rabdomiólise	2	0
Admissões em Emergência	2	0

*Valor de referência: CPK 30 - 200 U/L // ALT <55 U/L // AST 5-34 U/L

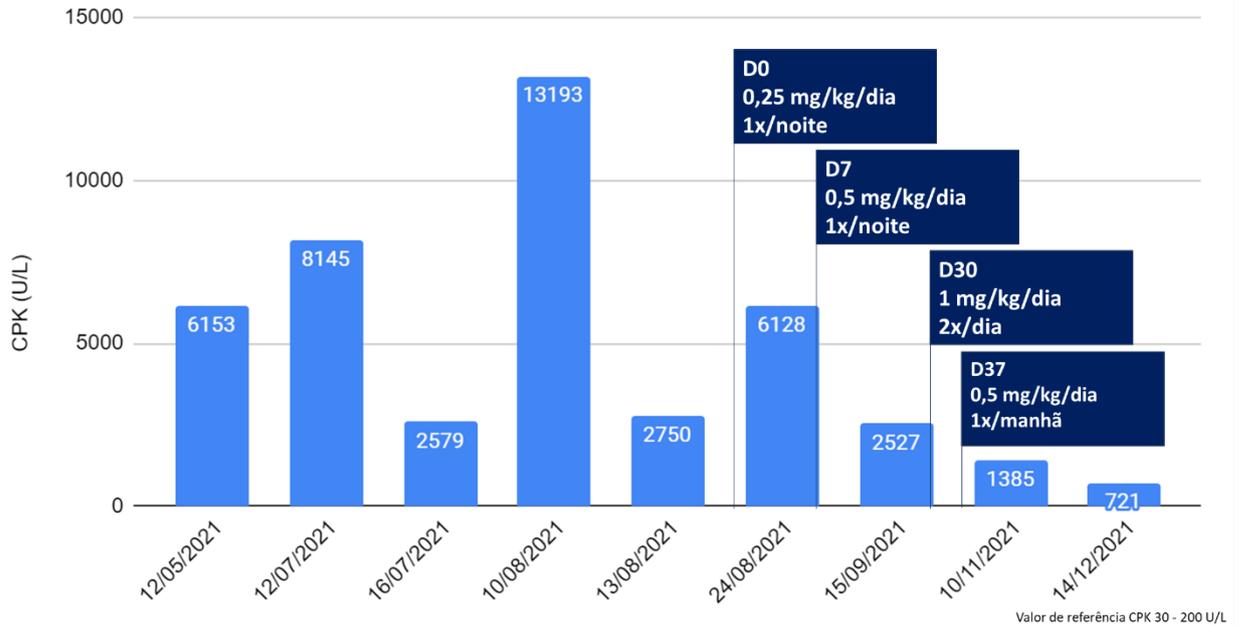
Fonte: Elaboração própria.

Figura 3 – Acompanhamento de valores de CPK antes do início do tratamento com Dantroleno. Crises de rabdomiólise indicadas nos quadros azuis



Fonte: Elaboração própria.

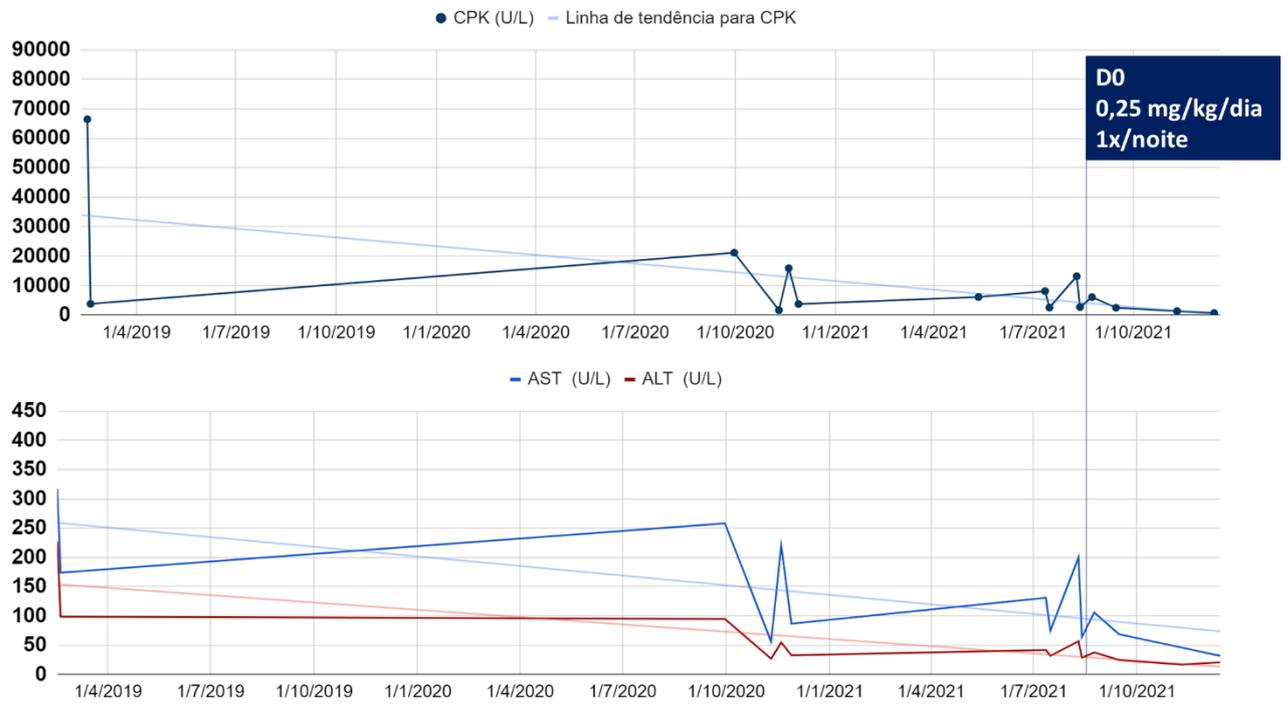
Figura 4 – Acompanhamento de controle de CPK no período de 5 meses antes e 5 meses após uso de dantroleno. Quadros azuis indicam dias em uso de dantroleno e posologia.



Fonte: Elaboração própria.

Não foram relatados efeitos adversos significativos previamente descritos como sonolência, tonturas, náuseas e vômitos, mal-estar, fraqueza muscular e fadiga. Dantroleno utilizado pela via oral pode causar hepatotoxicidade, portanto foi realizado monitoramento de AST e ALT. Não houve elevação de transaminases durante uso de dantroleno via oral, pelo contrário, os níveis de AST e ALT reduziram na medida em que houve redução da CPK, pois a elevação prévia de transaminases estava associada ao dano muscular e não hepático (Figura 5).

Figura 5 – Níveis de CPK (azul, gráfico superior), AST (azul, gráfico inferior) e ALT (vermelho, gráfico inferior) durante todo o acompanhamento do paciente.



Fonte: Elaboração própria.

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Apesar de relatos antigos de associação entre mialgia e rabdomiólise por esforço e SHM, a caracterização detalhada do fenótipo ocorreu nos últimos 10 anos. O reconhecimento de sinais e sintomas da SMRE-*RYR1*, causa frequente e subdiagnosticada de rabdomiólise é essencial para diagnóstico precoce, manejo e aconselhamento genético. (DLAMINI *et al.*, 2013; VOERMANS; SNOECK; JUNGBLUTH, 2016; WITTING *et al.*, 2018).

O diagnóstico dessa condição permite a orientação sobre fatores desencadeantes das crises (exercício, calor, medicamentos, infecções, ingestão de álcool, cafeína, drogas) e medidas de prevenção primária de HM, como a identificação de portador de SHM em pulseiras e registro nos estabelecimentos de saúde que frequenta (VOERMANS; SNOECK; JUNGBLUTH, 2016). É também importante reconhecer a possibilidade de HM independente da exposição a anestésicos, e necessidade de tratamento adequado, tendo em vista o desfecho geralmente fatal, principalmente em faixa etária pediátrica, sendo descritos diversos casos de óbito em crianças que apresentaram crises de HM após campeonato de esportes, banho de piscina em dias quentes, infecção por rotavírus ou uso de ondansetrona (BRANDOM; MULDOON, 2013; LAVEZZI *et al.*, 2013)

O aconselhamento genético nas DR-*RYR1* é um processo desafiador, tendo em vista que é uma condição de padrão de herança autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável, com vários fenótipos descritos relacionado ao gene, e variabilidade de apresentação mesmo em um mesma família, como no caso relatado. A identificação de outros familiares em risco para SHM, para que os portadores da variante recebam orientações de prevenção para HM (LAWAL *et al.*, 2020; SNOECK *et al.*, 2015; VOERMANS; SNOECK; JUNGBLUTH, 2016).

Há diversos relatos de casos de uso de dantroleno contínuo em baixa dose em adultos com SMRE-*RYR1* ou diagnóstico de SHM, nos quais houve melhora do controle da mialgia e rabdomiólise, com boa tolerabilidade, sem eventos adversos significativos, no entanto não existem ensaios clínicos com número expressivo de participantes para adequada descrição de benefícios, dose, perfil de segurança e avaliação de uso a longo prazo do dantroleno para esse fim (BUTALA *et al.*, 2016; GRONERT; THOMPSON; ONOFRIO, 1980; PETRA *et al.*, 1987; POTTS *et al.*, 2014; SCALCO, R S *et al.*, 2016; TIMMINS *et al.*, 2015).

Até onde temos conhecimento, este é o primeiro relato de uso de dantroleno em paciente pediátrico para controle de sintomas da SMRE-*RYR1*. Foi observado que o uso de

dantroleno oral, contínuo, em baixa dose foi efetivo em reduzir hiperCKemia (redução de 59% na média e 68% na mediana da CPK pré e pós dantroleno) e a frequência de episódios de mialgia/rabdomiólise em 50%, sem efeitos colaterais significativos, corroborando relatos prévios de melhora de sintomas musculares, com bom perfil de tolerabilidade (SCALCO, R S *et al.*, 2016; TIMMINS *et al.*, 2015).

Houve ainda melhora subjetiva da qualidade de vida global da criança, visto que pode voltar a realizar atividades antes limitadas pelas crises de mialgia, como conseguir brincar por mais tempo e realizar atividades de maior demanda metabólica como pular em trampolim.

Cabe ressaltar como limitações do estudo que o tempo de observação foi curto (5 meses) e os resultados consistem da observação de apenas um caso, bem como não foram utilizados instrumentos objetivos para avaliar a redução da intensidade da mialgia ou a melhora da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

BRANDOM, Barbara W; MULDOON, Sheila M. Unexpected MH deaths without exposure to inhalation anesthetics in pediatric patients. **Pediatric Anesthesia**, [s. l.], v. 23, p. 851–854, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pan.12224>

BUTALA, Brian N *et al.* Long term oral Dantrolene Improved Muscular Symptoms in a Malignant Hyperthermia Susceptible Individual. **Journal of Neuromuscular Diseases**, [s. l.], v. 3, p. 115–119, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JND-150130>

DELGADO, M R *et al.* Practice Parameter : Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). **Neurology**, [s. l.], v. 74, p. 336–343, 2010.

DLAMINI, N. *et al.* Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. **Neuromuscular Disorders**, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 540–548, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.03.008>

GRONERT, Gerald A; THOMPSON, Rodney L; ONOFRIO, Burton M. Human Malignant Hyperthermia: Awake Episodes and Correction by Dantrolene. **ANESTHESIA AND ANALGESIA**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 377–378, 1980.

HOYER, A. *et al.* **Low-Dose Dantrolene Improves Muscle Function in Walking MHS Person** **Anesthesiology**. [S. l.: s. n.], 2004. Disponível em: www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/printAbstract.htm?year=2004&index=13&absnum=1942&type=archive.

JOHNSTON, Jennifer J *et al.* Variant curation expert panel recommendations for RYR1 pathogenicity classifications in malignant hyperthermia susceptibility. **GENETICS in MEDICINE**, [s. l.], p. 1–8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01125-w>

KLINGLER, Werner *et al.* Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises : a multi-centre study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 1–15, 2014.

KRUIJT, N. *et al.* The etiology of rhabdomyolysis : an interaction between genetic susceptibility and external triggers. **European Journal of Neurology**, [s. l.], p. 647–659, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.14553>

LAVEZZI, Wendy A *et al.* Death in the Emergency Department: An Unrecognized Awake Malignant Hyperthermia-Like Reaction in a Six-Year-Old. **ANESTHESIA AND**

ANALGESIA, [s. l.], v. 116, n. 2, p. 420–423, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182768f99>

LAWAL, Tokunbor A *et al.* Ryanodine receptor 1-related disorders : an historical perspective and proposal for a unified nomenclature. **Skeletal Muscle**, [s. l.], v. 10, n. 32, p. 1–16, 2020.

LAWAL, Tokunbor A; TODD, Joshua J; MEILLEUR, Katherine G. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies : Diagnostic and Therapeutic Approaches. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 15, p. 885–899, 2018.

LEXICOMP, Inc. **Dantrolene: Drug information**. [S. l.], 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/dantrolene-drug-information?search=dantrolene&source=panel_search_result&selectedTitle=1~35&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1. Acesso em: 26 jan. 2022.

PETRA, J.E *et al.* Prevention of Recurrent Exertional Rhabdomyolysis by Dantrolene Sodium. **MUSCLE & NERVE**, [s. l.], v. 10, n. January, p. 45–46, 1987.

POTTS, Lauren E *et al.* Improving Awareness of Nonanesthesia-Related Malignant Hyperthermia Presentations: A Tale of Two Brothers. **A & A case reportsse reports**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 23–26, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000043>

QUINLIVAN, R O S; JUNGBLUTH, Heinz. Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s. l.], v. 54, p. 886–891, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04320.x>

ROTHHAMMER, Anton; PESTEL, Gunther. Dantrolene in Malignant Hyperthermia (MH)–Susceptible Patients with Exaggerated Exercise Stress. **Gerald A. Gronert**, [s. l.], v. 93, n. 3, p. 902–911, 2000.

RUBEGNI, Anna *et al.* Next-generation sequencing approach to hyperCKemia: A 2-year cohort study. **Neurology: Genetics**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 1–11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000352>

SCALCO, R S *et al.* Dantrolene as a possible prophylactic treatment for RYR1- related rhabdomyolysis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], p. 56–57, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.13051>

SCALCO, Renata S *et al.* Exertional rhabdomyolysis : physiological response or manifestation of an underlying myopathy ? **BMJ Open Sport Exerc Med**, [s. l.], v. 2, n. e000151, p. 1–15, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000151>

SNOECK, M. *et al.* RYR1 -related myopathies : a wide spectrum of phenotypes

throughout life. **European Journal of Neu**, [s. l.], v. 22, p. 1094–1112, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.12713>

STAHL, Kristina; RASTELLI, Emanuele; SCHOSER, Benedikt. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. **Journal of Neurology**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09185-4>

TIMMINS, Matthew A *et al.* Malignant Hyperthermia Testing in Probands without Adverse Anesthetic Reaction. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 123, n. 3, p. 548–556, 2015.

ULRICH, Silvia *et al.* Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. **BMC Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-49>

VOERMANS, N C; SNOECK, M; JUNGBLUTH, H. RYR1 -related rhabdomyolysis : A common but probably underdiagnosed manifestation of defective skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. **Revue Neurologique**, [s. l.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.018>

WAPPLER, Frank *et al.* Hemodynamic and Metabolic Alterations in Response to Graded Exercise in a Patient Susceptible to Malignant Hyperthermia. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 268–272, 2000.

WITTING, N. *et al.* Phenotype and genotype of muscle ryanodine receptor rhabdomyolysis- - myalgia syndrome. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s. l.], v. 137, p. 452–461, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.12885>

WU, Lily *et al.* Next-Generation Sequencing to Diagnose Muscular Dystrophy, Rhabdomyolysis, and HyperCKemia. **The Canadian Journal of Neurological Sciences INC**, [s. l.], v. 45, p. 262–268, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.286>

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (MENORES DE
IDADE)

Nº do projeto GPPG: 17-0340, CAAE: 7096831700005327

Título do Projeto: Caracterização Clínica, Histopatológica e Molecular das
Distrofias Musculares e Miopatias Hereditárias no Sul do Brasil.

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa por ter diagnóstico clínico de distrofia muscular, miopatia congênita ou miopatia metabólica. O objetivo geral do estudo é o de determinar a frequência das mutações causadoras da distrofia muscular, miopatia congênita ou miopatia metabólica em nossa população e as características genéticas e clínicas (sinais e sintomas) destas. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Neurologia e Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você autorizar que o participante pelo qual você é responsável participe da pesquisa, será realizada uma primeira consulta de pesquisa com um tempo médio de 50 minutos para realização de três escalas clínicas que consistem em perguntas sobre os sintomas e testes físicos (como pequenas caminhadas, subir e descer degraus, levantar e sentar a partir de uma cadeira e a partir do chão; caso o participante consiga realiza-los). Também será realizada uma análise genética da amostra de sangue para ver possíveis relações com a doença neuromuscular apresentada. Para a análise do material genético será utilizada a amostra de sangue com extração de DNA que já foi coletada e serviu como base para outras análises de rotina assistencial no HCPA e que está armazenada no Serviço de Genética. Caso não exista esta amostra o participante será convidado a realizar uma coleta de sangue. Essa coleta pode gerar um desconforto devido à picada por agulha na pele, esse desconforto pode vir acompanhado de vermelhidão local, hematoma local e dor. Nessa análise serão avaliadas diferentes regiões do DNA (genes) que estão associadas a distrofias musculares, miopatias congênitas ou miopatias metabólicas. Também solicitamos sua autorização para revisar no prontuário médico do participante pelo qual você é responsável os resultados de exames laboratoriais e de imagem que possam ter sido realizados no HCPA.

Após o término das análises, serão agendadas outras duas consultas para aconselhamento genético e entrega do resultado das avaliações genéticas, momento no qual

serão explicados os resultados e as implicações para o seu diagnóstico e repercussões para a família. Isso ocorrerá num período aproximado de seis meses, conforme datas a combinar. O aconselhamento genético consiste em explicar as características da doença e dos resultados dos testes genéticos, assim como o impacto e riscos desses resultados não só para a pessoa que está fazendo o aconselhamento, mas também para a família.

Os resultados obtidos nos testes genéticos, caso não sejam conclusivos sobre o diagnóstico, podem levar a necessidade de realizar uma biópsia muscular confirmatória. A biópsia muscular é um procedimento médico que consiste em retirar cirurgicamente um pequeno pedaço de músculo, no braço ou na perna para análise. Esse procedimento é realizado no bloco cirúrgico com anestesia local. Esta biópsia deixará uma cicatriz na pele e pode cursar com dor local nas primeiras semanas após a biópsia. Existe também um risco de infecção no local da biópsia, que se ocorrer será avaliada e devidamente tratada pela equipe médica da pesquisa (Dr. Pablo Brea Winckler e Dr. Jonas Alex Morales Saute). Cabe ressaltar que este procedimento será indicado ou não apenas após sua autorização e consentimento expresso (mediante assinatura do termo de consentimento institucional para procedimentos cirúrgicos) e no contexto do atendimento assistencial do participante. Ou seja, o procedimento só será indicado caso haja possíveis implicações diagnósticas ou terapêuticas para o participante.

Outros riscos e desconfortos associados à pesquisa são o tempo de consulta e de espera pelo resultado, além da possibilidade de resultados inconclusivos que podem não contribuir para o diagnóstico ou manejo clínico. Isso significa que é possível que não se chegue a uma conclusão definitiva do diagnóstico genético do participante. Todos estes aspectos serão esclarecidos em detalhes durante as duas consultas de aconselhamento genético.

Os possíveis benefícios associados à pesquisa são a identificação da alteração genética e estabelecimento do diagnóstico específico da distrofia muscular, miopatia congênita ou miopatia metabólica, que possibilitarão a orientação sobre a evolução natural da doença e os cuidados necessários a serem tomados além dos riscos de seus familiares terem a mesma condição.

A participação do participante pelo qual você é responsável na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida pela não participação, ou ainda, por desistir de participar e retirar o consentimento a qualquer momento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome do participante não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Jonas Alex Morales Saute pelo telefone (51) 3359-8011 ou com o pesquisador executor Dr. Pablo Brea Winckler, pelos telefones (51) 3359-8182 ou (51) 3359-8564, ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (se aplicável)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

**APÊNDICE B – LISTA DE GENES INCLUÍDOS NO PAINEL NGS DE DOENÇAS
NEUROMUSCULARES**

Quadro 2 – 123 genes e transcritos correspondentes que foram avaliados no painel de sequenciamento de nova geração para doenças neuromusculares realizado pelo paciente.

Gene	Transcrito	Gene	Transcrito	Gene	Transcrito
<i>ACTA1</i>	NM_001100.3	<i>EMD</i>	NM_000117.2	<i>POMGNT1</i>	NM_017739.3
<i>AGRN</i>	NM_198576.3	<i>FHL1</i>	NM_001449.4	<i>POMGNT2</i>	NM_032806.5
<i>ALG14</i>	NM_144988.3	<i>FKBP14</i>	NM_017946.3	<i>POMK</i>	NM_032237.4
<i>ALG2</i>	NM_033087.3	<i>FKRP</i>	NM_024301.4	<i>POMT1</i>	NM_007171.3
<i>ANO5</i>	NM_213599.2	<i>FKTN</i>	NM_00107980 2.1	<i>POMT2</i>	NM_013382.5
<i>ATP2A1</i>	NM_173201.3	<i>FLNC</i>	NM_001458.4	<i>PREPL</i>	NM_006036.4
<i>B3GALNT2</i>	NM_152490.4	<i>GAA</i>	NM_000152.3	<i>RAPSN</i>	NM_005055.4
<i>B4GAT1</i>	NM_006876.2	<i>GFPT1</i>	NM_00124471 0.1	<i>RXYLT1</i>	NM_014254.2
<i>BAG3</i>	NM_004281.3	<i>GMPPB</i>	NM_021971.2	<i>RYR1</i>	NM_000540.2
<i>BIN1</i>	NM_139343.2	<i>GNE</i>	NM_00112822 7.2	<i>SCN4A</i>	NM_000334.4
<i>CACNA1S</i>	NM_000069.2	<i>GYS1</i>	NM_002103.4	<i>SELENON</i>	NM_020451.2
<i>CAPN3</i>	NM_000070.2	<i>HNRNPA2B1</i>	NM_031243.2	<i>SGCA</i>	NM_000023.2
<i>CAV3</i>	NM_033337.2	<i>HNRNPDL</i>	NM_031372.3	<i>SGCB</i>	NM_000232.4
<i>CCDC78</i>	NM_00103173 7.2	<i>ISPD</i>	NM_00110142 6.3	<i>SGCD</i>	NM_000337.5
<i>CFL2</i>	NM_021914.7	<i>ITGA7</i>	NM_002206.2	<i>SGCG</i>	NM_000231.2
<i>CHAT</i>	NM_020549.4	<i>KBTBD13</i>	NM_00110136 2.2	<i>SLC5A7</i>	NM_021815.2
<i>CHKB</i>	NM_005198.4	<i>KCNJ2</i>	NM_000891.2	<i>SMCHD1</i>	NM_015295.2
<i>CHRNA1</i>	NM_000079.3	<i>KLHL40</i>	NM_152393.3	<i>SMN1</i>	NM_000344.3
<i>CHRNB1</i>	NM_000747.2	<i>KLHL41</i>	NM_006063.2	<i>SMN2</i>	NM_017411.3
<i>CHRND</i>	NM_000751.2	<i>LAMA2</i>	NM_000426.3	<i>SNAP25</i>	NM_130811.2
<i>CHRNE</i>	NM_000080.3	<i>LAMB2</i>	NM_002292.3	<i>SQSTM1</i>	NM_003900.4
<i>CLCN1</i>	NM_000083.2	<i>LAMP2</i>	NM_002294.2	<i>STAC3</i>	NM_145064.2
<i>CNTN1</i>	NM_001843.3	<i>LARGE1</i>	NM_004737.4	<i>STIM1</i>	NM_003156.3
<i>COL12A1</i>	NM_004370.5	<i>LDB3</i>	NM_00108011 6.1;NM_00117 1610.1;NM_00 7078.2	<i>SUN1</i>	NM_00113096 5.2
<i>COL6A1</i>	NM_001848.2	<i>LIMS2</i>	NM_00113603 7.2	<i>SUN2</i>	NM_015374.2
<i>COL6A2</i>	NM_001849.3	<i>LMNA</i>	NM_170707.3	<i>SYNE1</i>	NM_033071.3
<i>COL6A3</i>	NM_004369.3	<i>LMOD3</i>	NM_198271.4	<i>SYNE2</i>	NM_182914.2
<i>COLQ</i>	NM_005677.3	<i>LRP4</i>	NM_002334.3	<i>TAZ</i>	NM_000116.4
<i>CPT2</i>	NM_000098.2	<i>MATR3</i>	NM_199189.2	<i>TCAP</i>	NM_003673.3
<i>CRYAB</i>	NM_001885.2	<i>MEGF10</i>	NM_032446.2	<i>TIA1</i>	NM_022173.2
<i>DAG1</i>	NM_004393.5	<i>MTM1</i>	NM_000252.2	<i>TMEM43</i>	NM_024334.2
<i>DES</i>	NM_001927.3	<i>MUSK</i>	NM_005592.3	<i>TNNT1</i>	NM_003283.5
<i>DMD</i>	NM_004006.2	<i>MYF6</i>	NM_002469.2	<i>TNPO3</i>	NM_012470.3
<i>DNAJB6</i>	NM_058246.3	<i>MYH2</i>	NM_017534.5	<i>TORIAIP1</i>	NM_00126757 8.1
<i>DNM2</i>	NM_00100536 0.2	<i>MYH7</i>	NM_000257.3	<i>TPM2</i>	NM_003289.3
<i>DOK7</i>	NM_173660.4	<i>MYL2</i>	NM_000432.3	<i>TPM3</i>	NM_152263.3

<i>DPAGT1</i>	NM_001382.3	<i>MYOT</i>	NM_006790.2	<i>TRAPPC11</i>	NM_021942.5
<i>DPM1</i>	NM_003859.1	<i>MYPN</i>	NM_032578.3	<i>TRIM32</i>	NM_012210.3
<i>DPM2</i>	NM_003863.3	<i>NEB</i>	NM_00127120 8.1	<i>TTN</i>	NM_00126755 0.2
<i>DPM3</i>	NM_153741.1	<i>PLEC</i>	NM_000445.4; NM_201378.3	<i>VCP</i>	NM_007126.3
<i>DYSF</i>	NM_003494.3	<i>PNPLA2</i>	NM_020376.3	<i>VMA21</i>	NM_00101798 0.3