

**Contribuição dos autores:**

ARK e DMSP participaram do delineamento do estudo, coleta de dados, tabulação, discussão dos achados e redação do manuscrito. LTT e PE participaram das etapas de delineamento do estudo, execução, coleta, discussão dos achados. CPR e PJV participaram do delineamento do estudo, orientação do projeto, coleta, tabulação, análise dos dados, redação e revisão do manuscrito

**Contato para correspondência:**

Paola Janeiro Valenciano

**E-mail:**

paola\_jv3@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não

**Financiamento:** Não há

**Recebido:** 15/10/2018

**Aprovado:** 13/12/2019



# Síndrome de Leigh e implicações para prática fisioterapêutica: relato de caso

## *Leigh Syndrome and implications for physiotherapeutic practice: case report*

Ariadne Ramos Klhem<sup>1</sup>; Deisy Mery Souza Pereira<sup>1</sup>; Leticia Taynara Tsuzuki<sup>1</sup>; Patricia Evaristo<sup>1</sup>; Claudiane Pedro Rodrigues<sup>1</sup>; Paola Janeiro Valenciano<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Leigh (SL) é considerada uma doença neurodegenerativa ocasionada por alteração enzimática, que afeta diretamente os sistemas nervoso, muscular e respiratório. **Objetivo:** Avaliar e fornecer subsídios aos fisioterapeutas em relação à função pulmonar, força muscular respiratória e postura em uma adolescente portadora de SL. **Relato do Caso:** Foi realizado relato de caso de uma adolescente do sexo feminino, 15 anos de idade, portadora de SL, onde foram feitos testes de espirometria, manovacuometria e fotogrametria. A adolescente com SL apresentou fraqueza muscular respiratória, distúrbio respiratório restritivo moderado e alterações posturais, como a anteriorização da cabeça, assimetria em relação à tomada de peso e centro de gravidade. **Conclusão:** É necessário o acompanhamento fisioterapêutico ao longo da vida dessas crianças, tratando não somente a função motora, mas também respiratória. Os resultados colaboram com conhecimento sobre o tema e, assim, com a prática clínica, porém mais estudos são necessários.

**Palavra-Chave:** Doença de Leigh; Músculos Respiratórios; Espirometria; Fisioterapia; Fotogrametria.

### ABSTRACT

**Introduction:** Leigh Syndrome (SL) is a neurodegenerative disease caused by enzymatic alterations that affect the muscular, respiratory and nervous systems. **Objective:** To assess and provide support to physiotherapists regarding lung function, respiratory muscle strength and posture in an adolescent with SL. **Case Report:** This is a case report of a 15-year-old female with SL, where spirometry, manovacuometry and photogrammetry tests were performed. The adolescent with SL presented respiratory muscle weakness, slight restrictive respiratory distress and postural alterations, such as anteriority of the head, asymmetry in relation to weight shift and gravity center. **Conclusion:** Physical therapy is necessary throughout these children's lives, treating motor as well as respiratory function. The outcomes contribute to comprehension of the theme, thus to clinical practice, however more studies are needed.

**Keywords:** Leigh Disease; Respiratory Muscles; Spirometry; Physical Therapy Specialty; Photogrammetry

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Leigh (SL) é uma condição rara. Existem três tipos de transmissão genética associada a esta síndrome: herança recessiva ligada ao X, mitocondrial e autossômica recessiva, sendo considerada doença neurodegenerativa ocasionada por alteração enzimática, que afeta diretamente os sistemas nervoso, muscular e respiratório<sup>1</sup>. Foi descrita pela primeira vez por Denis Archibald Leigh, em 1951, por meio de um relato de caso de uma criança que apresentou sintomas neurológicos progressivos, incluindo regressão no desenvolvimento<sup>2</sup>. A incidência é de 1 a cada 40.000 nascidos vivos e para o diagnóstico são necessários exames complementares como a biópsia muscular e exames laboratoriais, além de exames de imagem do sistema nervoso central<sup>1-3</sup>. Esta síndrome inicia-se normalmente nos primeiros anos de vida, existindo casos em que podem surgir tardiamente. A avaliação clínica também é valorizada para o diagnóstico,

já que os sintomas neurológicos são um marco nesta síndrome e o sistema nervoso central pode ser afetado, podendo haver envolvimento do tronco cerebral e apresentar alterações do sistema respiratório, além de alterações no tônus muscular, déficit cognitivo e psicomotor, presença de epilepsias e alterações cardíacas<sup>3</sup>.

Sabe-se que a mitocôndria desempenha papel importante no metabolismo energético e na cadeia respiratória, funções estas que estarão comprometidas nos portadores de SL, alterando assim o transporte final de oxigênio e levando ao comprometimento da função respiratória<sup>4-5</sup>. Ao considerar que as doenças respiratórias agudas na infância são frequentes, especialmente a pneumonia<sup>6</sup>, a fisiopatologia da SL torna-se mais preocupante. Desta forma o objetivo do presente estudo foi avaliar a função pulmonar, a força muscular respiratória e a postura em uma adolescente portadora de SL, a fim de fornecer melhores subsídios aos fisioterapeutas envolvidos nos cuidados com esses pacientes.

## RELATO DO CASO

R.L., sexo feminino, 15 anos de idade, nascida a termo, de parto normal, com boas condições de vitalidade. O desenvolvimento motor ocorreu dentro do esperado para o desenvolvimento típico, porém aos sete anos de idade apresentou alteração na fala. Começaram então as investigações para diagnóstico, já que a adolescente possui um irmão de 19 anos com SL, diagnosticado aos oito anos de idade. R.L. realizou uma Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de encéfalo aos 10 anos de idade, a qual evidenciou alteração de sinal e redução volumétrica do núcleo caudado e putâmen e aos 12 anos de idade foi confirmado a SL, com base na biopsia muscular que demonstrou o padrão de proliferação mitocondrial, e na avaliação clínica neurológica.

A adolescente frequenta escola regular, com aulas de reforço uma vez por semana, realiza também fisioterapia e fonoaudiologia duas vezes por semana, além de terapia ocupacional uma vez por semana, com duração de 40 minutos. Faz uso dos seguintes medicamentos: Biotina, Coenzima Q10, Orap, Baclofeno e Sertralina.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos CEP, nº 1.844.575/2016. Trata-se de um estudo de caso no qual foi realizada entrevista para investigar características sociodemográficas e fatores ambientais por meio de um questionário estruturado desenvolvido pelos pesquisadores do estudo. A entrevista e a avaliação da menor foram no mês de junho de 2017. A menor foi submetida a avaliação postural e da função respiratória. A força muscular respiratória foi mensurada pela pressão inspiratória (Plmáx) e pressão expiratória (PEmáx) utilizando o equipamento analógico manovacuômetro, marca Medical®, com escala numérica entre -120 e 120 cmH<sub>2</sub>O, devidamente calibrado para o uso. Foram realizadas três manobras aceitáveis e reprodutíveis e, então, eleito o maior valor<sup>7</sup>.

A avaliação da Plmáx e PEmáx foi realizada de acordo com o método proposto pela *American Thoracic Society (ATS)*<sup>8</sup>, com repouso de um minuto entre cada manobra. Os valores de referência para a análise da Plmáx e PEmáx foram analisados de acordo com Lanza et al. (2015)<sup>9</sup>.

A avaliação da função pulmonar foi realizada utilizando o espirômetro marca MIR (*Headquarters*) - *Medical International Research*, modelo *Spirobank II*, devidamente calibrado conforme recomendações do fabricante. Foram realizadas três manobras da capacidade vital forçada e ventilação voluntária máxima, ambas aceitáveis e reprodutíveis<sup>10</sup>.

Para a avaliação postural, a paciente estava devidamente vestida com shorts acima dos joelhos, top e sem calçado, sendo então realizada a marcação dos pontos anatômicos, por meio do protocolo SAPo<sup>11</sup>. A fotografia foi realizada utilizando a câmera *Cyber Shot 7.2 Full HD 1080 (Super steady shot DSC-W80)*, tripé *VF WT3710*. As distâncias e marcações foram padronizadas a fim de manter a câmera posicionada sobre o tripé, com altura de 90 cm do solo e 3 metros de distância entre a câmera e a parede, além disso, foi posicionado um tapete de etil vinil acetato (EVA) no solo, de 40 x 60 cm, com distância de 15 cm a frente da parede coberta por pano preto 2,15x1,48 m (malha de algodão) não reflexivo<sup>11</sup>. Além dos materiais citados, também foi utilizado esfera branca de isopor de 15 mm como parâmetro de localização dos pontos anatômicos e fita adesiva dupla face (3M).

A adolescente foi orientada a permanecer na posição ortostática sobre o tapete em sua postura habitual e confortável. A análise postural global foi realizada por meio do *software* SAPo (0.69), nos diferentes planos: vista anterior, posterior, lateral direita e esquerda, com a devida calibração das fotografias, e analisada com zoom de

50%, seguindo o protocolo fornecido e, posteriormente, o relatório final da análise foi transferido para o Microsoft Excel® 2010. Após o término do estudo, os pesquisadores realizaram devolutivas por escrito ao responsável e ao fisioterapeuta da adolescente, a respeito dos resultados da avaliação.

Os valores relacionados à avaliação postural, obtidos por meio do protocolo SAPo, nas vistas anterior, lateral direita e esquerda e posterior encontram-se na [Tabela 1](#). No plano frontal, os valores positivos indicam inclinação à direita e negativos à esquerda, já no plano sagital, os valores positivos indicam desvio anterior e os negativos o desvio posterior<sup>12</sup>.

**Tabela 1.** Valores obtidos por meio do protocolo SAPo. Londrina/ PR, 2018.

Vista Anterior	Cabeça	Valores
	A1- alinhamento horizontal da cabeça	-1,7°
	<b>Tronco</b>	
	A2- alinhamento horizontal dos acrômios	0,4°
	A3- alinhamento horizontal das EIAS†	0°
	A4- ângulo entre os dois acrômios e as duas EIAS†	-0,4°
	<b>MMII</b>	
	A5- ângulo frontal do MID§	-2,2°
	A6- ângulo frontal do MIE	0,7°
	A7- diferença de comprimento dos MMII* (MID-MIE) cm	0,2
	A8- alinhamento horizontal das tuberosidades das tíbias	4,6°
	A9- ângulo Q direito	11,5°
	A10- ângulo Q esquerdo	18,3°
Vista Lateral Direita	<b>Cabeça</b>	
	A11- alinhamento horizontal da cabeça (C7) ¶	40°
	A12- alinhamento vertical da cabeça (acrômio)	7,9°
	<b>Tronco</b>	
	A13- alinhamento vertical do tronco	10,1°
	A14- ângulo do quadril (tronco e coxa)	18,6°
	A15- alinhamento vertical do corpo	3,5°
	A16- alinhamento horizontal da pélvis	-19,4°
	<b>MMII</b>	
	A17- ângulo do joelho	19°
	A18- ângulo do tornozelo	79,5°
Vista Lateral Esquerda	<b>Cabeça</b>	
	A11- alinhamento horizontal da cabeça (C7) ¶	41,6°
	A12- alinhamento vertical da cabeça (acrômio)	22,5°
	<b>Tronco</b>	
	A13- alinhamento vertical do tronco	8,4°
	A14- ângulo do quadril (tronco e coxa)	14°
	A15- alinhamento vertical do corpo	3°
	A16- alinhamento horizontal da pélvis	-18,7°
	<b>MMII</b>	
	A17- ângulo do joelho	12,4°
	A18- ângulo do tornozelo	83,2°
Vista Posterior	<b>Tronco</b>	
	Assimetria da escápula em relação à T3**	-4,9%
	<b>MMII</b>	
	A19- ângulo perna/retropé direito	11,8°
	A20- ângulo perna/retropé esquerdo	5,8°
	<b>Projeção CG*</b>	
	Plano Frontal	-12,7%
	Plano Sagital	26,4%

\* CG - projeção do centro de gravidade; †EIAS - espinha ilíaca ântero-superior; ‡MMII - membros inferiores; §MID - membro inferior direito; ||MIE - membro inferior esquerdo; ¶C7 - sétima vértebra cervical; \*\*T3 - terceira vértebra torácica

Os valores relacionados à força muscular respiratória por meio da manovacuometria e os valores da função pulmonar, obtidos por meio da espirometria encontram-se na [Tabela 2](#).

**Tabela 2.** Avaliação da função pulmonar e de força muscular respiratória de paciente com síndrome de Leigh. Londrina/ PR, 2018.

Variável	Valores obtidos
CVF* (l)	2,22
CVF*%Predito	77
VEF1† (l)	1,79
VEF1†%Predito	64
VEF1/CVF%‡	83
PEF§ (l)	1,77
PEF§ %Predito	50
VVM   (l)	25,7
VVM   %Predito	26
Plmáx (cmH2O)	24
Plmáx %Predito	21,9
PEmáx (cmH2O)	16
PEmáx %Predito	14,4

\*CVF= capacidade vital forçada; †VEF1= volume expiratório forçado no primeiro segundo; ‡VEF1/CVF%= razão entre VEF1 e a CVF, registrada em porcentagem; §PEF= pico de fluxo expiratório; ||VVM= ventilação voluntária máxima.

## DISCUSSÃO

Relatos na literatura mostram que as deficiências enzimáticas envolvidas no mecanismo fisiopatológico da SL comprometem o metabolismo energético e podem causar distúrbios no sistema nervoso, muscular e respiratório<sup>1</sup>. A adolescente avaliada no presente estudo mostrou alterações nesses três sistemas, sendo que o comprometimento neurológico já havia sido identificado via RNM e avaliação clínica médica, porém os sistemas muscular e respiratório ainda não haviam sido avaliados de forma objetiva.

A literatura científica mostra que o prognóstico de vida para esses indivíduos é ruim, e que a expectativa de vida é curta e o óbito ocorre frequentemente por volta dos sete anos de idade; mas também existem relatos de indivíduos com SL que viveram até a terceira década de vida<sup>1</sup>. A adolescente avaliada no presente estudo apresenta 15 anos de idade e encontra-se ativa, com poucas alterações aparentes, independente para as suas atividades de vida diária. Ademais, segundo informa o responsável, desde que recebeu diagnóstico da SL a adolescente é acompanhada por equipe multiprofissional: médico, fisioterapeuta, fonoaudiólogo e terapeuta ocupacional. Estudos relatam a importância do acompanhamento multidisciplinar para o tratamento de SL, visto que a doença é progressiva, podendo levar ao óbito<sup>4</sup>.

Neste estudo a avaliação postural na vista anterior, com base no protocolo SAPo, foi possível identificar algumas assimetrias como maior inclinação da cabeça para a esquerda, visto que, de acordo com Ferreira et al. (2005)<sup>11</sup>, o alinhamento identificado como A1 deveria ser igual a zero. Já no alinhamento horizontal dos acrômios (A2), o ombro direito encontra-se mais elevado; as espinhas ilíacas antero superiores (EIAS) (A3) permaneceram alinhadas. Na análise do ângulo entre os dois acrômios e as EIAS (A4), a pelve do lado direito encontra-se mais elevada, com maior tomada de peso do lado esquerdo. Para os ângulos frontais nos membros inferiores (MMII) (A5 e A6), não há parâmetros definidos na literatura; nos valores do comprimento dos MMII (A7) não houve diferença significativa, visto que valores próximos de zero apresentam diferenças mínimas; no alinhamento horizontal da tíbia (A8) a

mesma encontra-se mais elevada à direita. Esse resultado pode ser atribuído pela flexão apresentada pelo joelho esquerdo da paciente no momento da avaliação, já que não houve diferença significativa em relação ao comprimento dos membros inferiores. Na análise do ângulo Q (A9 e A10) a adolescente encontra-se com genu valgus à esquerda<sup>13</sup>.

Já na vista lateral, notou-se anteriorização da cabeça (A11). De acordo com Ruivo et al. (2014)<sup>134</sup>, valores menores que 50° caracteriza a anteriorização. Na análise do alinhamento vertical dos acrômios (A12), não há parâmetros de normalidade na literatura. Na análise do alinhamento vertical do tronco, do ângulo do quadril e do alinhamento vertical do corpo (A13, A14 e A15), demonstraram a inclinação anterior de tronco; no alinhamento horizontal da pelve (A16), de acordo com Ribeiro et al. (2017)<sup>12</sup>, notou-se anteroversão pélvica. Na análise do ângulo dos joelhos (A17), o lado direito encontra-se mais fletido que o esquerdo; e analisando o ângulo dos tornozelos (A18), encontrou-se maior dorsiflexão à direita.

Por fim, na vista posterior, foi possível identificar assimetria da escápula em relação à vértebra T3<sup>11</sup>. Já em relação aos ângulos da perna/retopé (A19 e A20), há valgismo maior à direita<sup>12</sup>. Ao analisar a projeção do centro de gravidade no plano frontal, nota-se que a adolescente realiza tomada de peso maior do lado esquerdo e no plano sagital a tomada de peso é realizada anteriormente, o que corresponde a uma assimetria postural.

Na análise da manovacuometria, R.L. teve como valor obtido na Plmáx 24 cm de H<sub>2</sub>O, e na PEmáx, 16 cm de H<sub>2</sub>O. Realizou 21,9% da Plmáx e 14,4% da PEmáx do valor predito para sua faixa etária, idade e gênero ou seja, atingiu menos de 50% do valor predito para a sua faixa etária. De acordo com a Sociedade Torácica Americana (ATS) e a Sociedade Respiratória Europeia (ERS)<sup>8</sup>, quando os valores obtidos são inferiores a 50% do predito na manovacuometria, é indicado a fraqueza muscular respiratória.

Já na análise da espirometria, observa-se que os valores de CVF 77%, VEF<sub>1</sub> 68%, VEF<sub>1</sub>/CVF 83%, PEF 34% e VVM 26%, evidenciam um distúrbio ventilatório restritivo moderado<sup>9</sup>, o qual é caracterizado pela redução da capacidade pulmonar total, e pela relação VEF<sub>1</sub>/CVF normal, como ocorreu com R.L.

Estes achados podem ser atribuídos à fisiopatologia da SL, que tem caráter progressivo e, com isso, pode-se observar que a avaliação objetiva da postura, função pulmonar e força muscular respiratória permitiram identificar alterações importantes que permitirão guiar o plano de tratamento fisioterapêutico a fim de proporcionar melhor qualidade postural e manutenção da postura e biomecânica ventilatória.

Como limitações do estudo, destaca-se o desenho do estudo, que não possibilita generalizar ou extrapolar os achados para outras crianças ou adolescentes com a S.L.

## CONCLUSÃO

O relato do presente caso mostra alterações posturais e respiratórias importantes identificadas em uma adolescente de 15 anos portadora de S.L, e que devem ser consideradas na fisioterapia. A avaliação fisioterapêutica reforça a necessidade de acompanhamento a fim de prevenir ou minimizar alterações posturais e agravos no sistema respiratório.

## REFERENCIAS.

1. Nascimento CE, Krueger E, Neves EB. Tratamento fisioterápico na síndrome de Leigh: estudo de caso. *J Health Sci Inst.* 2013;31(3):330-4.
2. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJ, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2013;85(3):257-65. doi: 10.1136/jnnp-2012-304426
3. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol.* 2016;79(2):190-203. doi: 10.1002/ana.24551
4. Costa CM, Santana FM, Vilanova SM, Prente DM. Análise das doenças relacionadas ao dna mitocondrial: uma revisão da literatura. *Rev Saúde em Foco.* 2016;3(1):107-23.
5. Mendes AC, Oliveira BER, Rêgo GMP, Almeida DMPF. Técnicas de substituição do DNA mitocondrial na reprodução humana para profilaxia da síndrome de Leigh. *Rev Interd Ciênc Saúde.* 2017;4(2):100-5.
6. Passos SD, Maziero FF, Antoniassi DQ, Souza LT, Felix AF, Dotta E, et al. Doenças respiratórias agudas em crianças brasileiras: os cuidadores são capazes de detectar os primeiros sinais de alerta? *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(1):3-9. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;1;00008>
7. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):518-624.
9. Lanza FC, Santos MLM, Selman JPR, Silva JC, Marcolin N, Santos J, et al. Reference equation for respiratory pressures in pediatric population: a multicenter study. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135662. doi: 10.1371/journal.pone.0135662.
10. Pereira CAC. I Consenso Brasileiro Sobre Espirometria. *J Pneumol.* 2002;22(3):105-58.
11. Ferreira EAG. Postura e controle postural: desenvolvimento e aplicação de método quantitativo de avaliação postural [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.
12. Macedo Ribeiro AF, Bergmann A, Lemos T, Pacheco AG, Mello Russo M, Santos de Oliveira LA, et al. Reference values for human posture measurements based on computerized photogrammetry: a systematic review. *J Manipulative Physiol Ther.* 2017;40(3):156-68. doi: 10.1016/j.jmpt.2016.12.001
13. Braz RG, Carvalho GA. Relação entre o ângulo quadriciptal (ÂQ) e a distribuição da pressão plantar em jogadores de futebol. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(4):296-302. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010005000020>
14. Ruivo RM, Pezarat-Correia P, Carita AI. Cervical and shoulder postural assessment of adolescents between 15 and 17 years old and association with upper quadrant pain. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(4):364-71.