

DISTROFIA MIOTÓNICA

ALFREDO LEITE, TERESA ELISEU, PEDRO MARQUES DA SILVA,
GUILHERMINO DE SOUSA, HORÁCIO BASTOS, F. LACERDA NOBRE

Serviço de Medicina Interna. Hospital de Santa Marta. Lisboa.

RESUMO

Os autores apresentam dois casos de distrofia miotónica em adultos jovens com compromisso cardíaco. Sublinham a raridade desta afecção, o seu envolvimento multissistémico e a dificuldade em estabelecer um diagnóstico definitivo na ausência do quadro clássico da doença.

SUMMARY

Myotonic Dystrophy. Two case reports.

The authors present two cases of myotonic dystrophy (Steinerts disease) with cardiac involvement in young adults. They point out the rareness of this disease, the multisystemic involvement and also the diagnostic problems in the absence of the classic clinical picture.

INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular Miotónica (DM), ou doença de Steinert, é uma das distrofias mais comuns entre os caucasianos (prevalência de 5/100 000 e incidência de 1/8 000) ¹. Trata-se de uma doença multissistémica lentamente progressiva, com transmissão autossómica dominante e penetrância e uma expressão fenotípica variável, caracterizada clinicamente por fraqueza e atrofia muscular, miotonia, cataratas, ptose e alopecia frontal ²⁻⁵.

Na forma clássica da DM, as manifestações clínicas iniciam-se em fases precoces da vida (na adolescência ou em adultos jovens); pode também ocorrer uma forma congénita ^{2,5}. O envolvimento cardíaco, que ocorre em quase dois terços dos doentes, expressa-se predominantemente por perturbações de condução e cardiomiopatia dilatada, mais rara ^{4,6}.

Até muito recentemente o diagnóstico da DM baseava-se na clínica, nos antecedentes familiares e nos dados complementares do electromiograma e da biópsia muscular. Actualmente, o diagnóstico, em 98-100% dos doentes, tem por base provas moleculares ⁷. No entanto, até ao momento, não dispomos de tratamento curativo, pelo que a abordagem terapêutica destes doentes passa pelas medidas de suporte que lhes podemos oferecer.

CASOS CLÍNICOS

Doente 1

Homem de raça caucasiana, 20 anos de idade, internado por lipotímia e taquicardia supraventricular paroxística (TSVP). Incapacidade de relaxamento muscular das



Figura 1-



Figura 2-

mãos, desde os 12 anos, não valorizada pelo doente. Um ano antes do internamento, episódio sincopal com o esforço (prática desportiva). Desde essa altura, episódios recorrentes de TSVP, o último dos quais motivou o internamento. Sem factores precipitantes reconhecidos, com excepção do esforço, cediam espontaneamente. Na altura do internamento, por instabilidade hemodinâmica, foi submetido a conversão química com verapamil intravenoso (bólus de 5 mg) com controlo da disritmia.

Antecedentes pessoais irrelevantes. Antecedentes maternos de patologia cardíaca e psiquiátrica não especificadas; três irmãos com “*atraso mental*” não especificado.

No exame objectivo destacava-se reduzido nível intelectual, fâcies inexpressiva, ptose palpebral bilateral e atrofia testicular; exame neurológico com voz nasalada, atrofia dos esterno-cleido-mastóideus e miotonia das mãos e dos pés. O exame oftalmológico com cataratas bilaterais e opacidades capsulares posteriores punctiformes.

ECG com arritmia sinusal e alterações da repolarização ventricular. Electrocardiografia de Holter (ECGH do

Serviço de Cardiologia-Hospital de Sta. Marta), com o registo simultâneo de duas derivações, normal. Biópsia muscular com irregularidade de calibre das fibras musculares. Electromiografia (EMG) compatível com o diagnóstico de distrofia miotónica.

O estudo familiar confirmou a existência de cataratas com opacidades capsulares posteriores, perturbações ligeiras da condução cardíaca com extrassístolia supraventricular esporádica e atrofia dos caracteres sexuais secundários, sem atingimento neuro-muscular significativo, na mãe e nas três irmãs.

Doente 2

Mulher de 38 anos, raça caucasiana, internada por paragem cárdio-respiratória e taquicardia ventricular. Desde há 9 anos, coincidente com uma gestação com morte neonatal precoce, que referia perturbações do humor, indiferença em relação ao meio social e familiar, aumento ponderal progressivo e astenia. Há 2 anos iniciou queixas de sonolência diurna, apatia, lentidão no trabalho e o aparecimento de queixas de insuficiência cardíaca de agravamento progressivo. ECG, na altura, com bloqueio trifascicular, que determinou a implantação de pacemaker definitivo; diagnóstico, depois de exame electromiográfico e biópsia muscular de distrofia miotónica.

Algumas semanas antes do actual internamento, referiu palpitações episódicas e recorrentes, de curta duração, tendo recorrido, então, ao Serviço de Urgência. Na sequência de taquicardia ventricular, episódio de paragem cárdio-respiratória que a transferência para a UCI. Episódios posteriores de taquicardia ventricular só vieram a ser controlados com flecainida.

Nos antecedentes pessoais há a referir facectomia bilateral. Pai DM e perturbações da condução cardíaca.

Do exame objectivo salientava-se a fâcies inexpressiva, uma cicatriz de facectomia bilateral, ptose palpebral bilateral e atrofia das extremidades distais dos membros.

A doente teve alta clínica com ritmo de pacemaker, sob terapêutica com flecainida, continuando a ser periodicamente observada em Consulta Externa.

DISCUSSÃO

A DM foi descrita, pela primeira vez, por Steinert, em 1909, a propósito de nove casos em que observou a coexistência de miotonia, atrofia muscular, de distribuição característica, e alguns aspectos sugestivos de envolvimento multissistémico. O compromisso cardíaco, tão

frequente nesta distrofia, foi, pela primeira vez, descrito por Griffith em 1911⁸. Em 1944, Evans sugeriu que as anomalias cardíacas podiam, nalguns casos, ser um contributo importante para o diagnóstico precoce da doença⁸, de que os casos apresentados são, aliás, um bom exemplo, podendo mesmo, ocasionalmente, preceder o reconhecimento da doença⁶.

As manifestações neurológicas clássicas iniciam-se, habitualmente, aos 15-35 anos² e caracterizam-se por miotonia (atraso no relaxamento muscular após uma contracção voluntária ou provocada), envolvendo os músculos das mãos, antebraços, língua e mandíbula, e atrofia muscular (face, pescoço e extremidades). O fenotipo do adulto com DM é característico⁹ e é dominado por um fâcies inexpressivo e alongado, com atrofia dos masséteres e temporais, e ptose palpebral de grau variável. O pescoço é adelgado com atrofia dos esterno-cleido-mastóideus. O envolvimento dos músculos do palato, faringe e língua pode justificar a disartria, com voz nasalada e monótona, e a disfagia. Pode ocorrer oftalmoplegia pelo envolvimento dos músculos extraoculares^{2,10}. Os músculos respiratórios podem também estar atingidos, condicionando perturbações da ventilação. A progressão da doença leva ao maior atingimento das porções distais dos membros superiores e inferiores, surgindo, por vezes, marcha em *steppage*².

Do envolvimento multissistémico faz parte o atingimento ocular (catarratas e degenerescência retiniana; a forma congénita é caracterizada por uma leucodistrofia retiniana), o sistema endócrino (com endocrinopatias múltiplas: hiperinsulinismo, atrofia da glândula supra-renal, infertilidade, na mulher, atrofia tubular testicular, no homem, alterações das hormonas de crescimento e, mais raramente, diabetes^{2,10}) e perturbações do músculo liso (esófago, cólon e útero). Podem ainda ocorrer hiperostose frontal e calvície precoce fronto-parietal (mais frequente no homem).

O atingimento do sistema nervoso é frequente, marcado por um atraso mental e/ou uma deterioração intelectual variável. As alterações do carácter são igualmente frequentes, predominando a indiferença. Foi também descrito uma hipersonolência diurna que tem sido atribuída a atingimento central ou a hipoventilação alveolar¹¹.

Nos casos apresentados o compromisso muscular era evidente, apesar de não haver um compromisso funcional importante e das manifestações sistémicas só coexistirem de forma muito fruste. Nestes como noutros casos, perante a suspeita clínica, o diagnóstico deve ser corroborado pelo EMG, que evidencia, nos casos típicos,

os potenciais miopáticos e as salvas miotónicas, e pela biópsia muscular. Esta última mostra um conjunto de lesões não específicas, mas que no conjunto se podem considerar como bastante sugestivas: variação de tamanho das fibras musculares, com predomínio atrofico nas fibras de tipo I, aumento dos núcleos, com tendência à sua centralização e disposição em cadeias, fibras em anel e presença de massas sarcoplásmicas². No músculo cardíaco, em exames necrópsicos e biópsias endomiocárdicas, têm sido referidas lesões semelhantes, com degenerescência miofibrilar e áreas de necrose focal, mais frequentes no sistema de condução (nódulos sinusal e auriculo-ventricular e feixe de His)^{6,9}.

Aliás, as manifestações cardíacas são dominadas pelas perturbações da condução, habitualmente prolongamento do intervalo PR e bloqueio fascicular esquerdo anterior (tradução directa do envolvimento do sistema de His-Purkinje) mas também perturbações menos específicas da condução intraventricular^{6,9}. Estes distúrbios da condução têm sido hoje objecto de maior atenção, consequência da elevada prevalência de morte súbita (cerca dos 15-30%) entre os indivíduos com DM. No entanto, existem alguns trabalhos que fazem supôr que, na ocorrência da morte súbita nestes doentes, possam estar também implicados casos de taquicardia ventricular¹², como foi o caso da doente 2.

Um significativo envolvimento do miocárdio é raro, tal como raro é o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (<10%). A existir pode resultar de um prolapso da válvula mitral concomitante, com insuficiência mitral progressiva, uma bradicardia crónica, com deficiente resposta ao esforço, ou da presença de doença coronária⁸. De recordar que têm sido apontados casos de DM com ondas Q no ECG e artérias coronárias normais, fruto de processos de distrofia miocárdica regional⁹. Têm sido também referidas verdadeiras miocardiopatias dilatadas secundárias⁴, com disfunção sistólica, já anteriormente reconhecida, e um relaxamento anormalmente lento da parede posterior do ventrículo esquerdo, descrito mais recentemente (miotonia miocárdica), não dependente da idade nem do grau de expressão clínica muscular esquelética^{4,9}.

Actualmente, o diagnóstico baseia-se em estudos de genética molecular. O gene responsável encontra-se no cromossoma 19.q13.2-13.3⁴, responsável por um defeito de ampliação de um triplo de nucleótidos (CTG, GCT), com repetição da região 3' do gene que contém a proteína quinase. A expansão progressiva do gene afectado constitui a explicação molecular para o fenómeno da "antecipação" (maior gravidade e início mais precoce

dos sintomas em gerações) característico desta afecção^{3,4,7}. Este fenómeno está aparentemente presente nos casos apresentados, já que o diagnóstico de DM nos seus antecessores foi sempre posterior à sua confirmação nos nossos doentes.

A terapêutica da DM é sintomática e de suporte. A miotonia é, frequentemente, controlada com fármacos com propriedades estabilizadoras da membrana (fenitoína, carbamazepina, quinidina, procainamida e acetazolamida)¹³. Teoricamente, é recomendado o uso da fenitoína, carbamazepina ou acetazolamida, uma vez que a procainamida e a quinidina perturbam a condução cardíaca, já de si, frequentemente, alterada². Uma vez que, nestes doentes, a atrofia muscular é mais marcada que a miotonia, devemos ter sempre presente a necessidade de apoio fisiátrico.

Em caso de doença significativa do sistema de condução, é aconselhada a implantação precoce de pacemaker definitivo, tentando antecipar a ocorrência de potenciais crises de Stokes-Adams e prevenir a morte súbita⁹. Antiarrítmicos como a tocaínida, a mexiletina e a flecainida (antiarrítmicos da classe I) têm sido propostos para controlo das disritmias, com efeitos benéficos potenciais sobre a miotonia e a fraqueza muscular.

Finalmente, será de salientar o papel fundamental nesta doença do diagnóstico pré-natal e do aconselhamento genético.

BIBLIOGRAFIA

1. ASHIZAVA T, DUNNE PW, WARD PA: Effects of the sex of myotonic dystrophy patients on the unstable triplet repeat in their affected offspring. *Neurology* 1994; 44: 120 - 122
2. POUGET J, DESNUELLE C: Les Syndromes Myotoniques. *La Revue du Practicien* 1988; 38 (22): 1546 - 1551
3. HARPER PS, HARLEY HG, REARDON W: Anticipation in Myotonic Dystrophy : New Light on an Old Problem. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 10-16
4. SCHOWENGERDT JR. KO, TOWBIN JA: Genetic basis of inherited cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiology* 1995; 10: 312-321
5. MOXLEY III RT: Myotonic Muscular Dystrophy. In: Rowland L, DiMauro S (eds) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier: London, 1992; 209 - 259
6. GLAZIER JJ, COSTANZO-NORDIN MR: Specific heart muscle disease. *Curr Opin Cardiology* 1993; 8: 454-462
7. THORNTON CA, GRIGGS RC, MOXLEY III RT: Myotonic Dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994; 35: 269 -272
8. PITTA ML, BRANCO L, PEREIRA H: Compromisso cardíaco na distrofia miotónica. Considerações a propósito de um caso. *Rev Port Cardiol* 1994; 13 (7-8): 595 - 600
9. PERLOFF JK: Neurologic disease. In: Rapaport E, ed. *Cardiology and co-existing disease*. New York: Churchill Livingstone, 1994; 53-76
10. JOZEFOWICZ RF, GRIGGS RC: Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin* 1988; 6 (3): 455-472
11. PARKES JD: Daytime sleepiness. In: Shapiro CM, ed. *ABC of sleep disorders*. London: BMJ, 1993; 15-18
12. MILNER MR, HAWLEY RJ, JACHIM M, LINDSAY J, FLETCHER RD: Ventricular late potentials in myotonic dystrophy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 607-613
13. CUTTLER RWP: Disorders of sleep. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Rubenstein' Scientific American Medicine*. New York: Scientific American Inc., 1991; 11: XII-1 - XII-6