

M 330

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

DISTROFIA MIOTÔNICA:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA,

ELABORAÇÃO E APLICAÇÃO DE PROTOCOLOS PARA PESQUISA

FERNANDA TERESA DE LIMA

FLORIANÓPOLIS, SC

1996

FERNANDA TERESA DE LIMA

DISTROFIA MIOTÔNICA:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA,

ELABORAÇÃO E APLICAÇÃO DE PROTOCOLOS PARA PESQUISA

**Trabalho de conclusão apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Santa Catarina em junho de 1996.**

ORIENTADOR: Profa. Dra. ELIANA TERNES PEREIRA

FLORIANÓPOLIS, SC

1996

AGRADECIMENTOS

A meus pais, por tudo o que veio antes, pelo amor e dedicação irrestritos.

A meu irmão, pelo constante partilhar.

À Dra. Eliana Ternes Pereira, pela idéia, estímulo, orientação e amizade.

Ao Dr. Ylmar Corrêa Neto, neurologista, pelo apoio técnico, tempo e atenção.

À Dra. Célia Queiroz, oftalmologista, pela disponibilidade.

Ao Dr. José Antonio de Souza, cirurgião pediátrico, por seu pronto auxílio.

Ao Dr. Roberto Heinisch, cardiologista, pela ajuda e ânimo.

Ao Dr. Salmo Raskin, geneticista, que abriu suas portas quando o tempo não o permitia.

À Dra. Telma Sakuno e ao Dr. Vanildo Ozelame, radiologistas, pelo interesse.

Aos Serviços de Patologia Clínica, Radiologia e Oftalmologia do HU/UFSC, pelos exames realizados.

Ao Laboratório GENETIKA, em Curitiba, pela análise molecular.

A Sandro Kanzler, bioquímico, pelo espírito de aventura.

A Fernando Romariz Ferreira, pela paciência e pelos ensinamentos.

A Márcia Guimarães, José Luis de Almeida e Márcio Cordeiro, pela constante preocupação.

Aos amigos, que suportaram as frustrações e vibraram com as conquistas.

A quem viu este trabalho nascer e crescer e partiu inesperadamente.

EPIGRAFE

Do alto mastro de um veleiro, quando não se tem mais terra à vista, cada um possui para si o círculo do horizonte. Desejar-se-ia, no entanto, poder afastar mais ainda esta linha, ultrapassar este limite, que, embora grande, nos aprisiona, porque fomos feitos para extensões mais vastas que as dos mesquinhos horizontes terrenos...

Gui de Larigaudie

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	ii
EPIGRAFE.....	iii
SUMÁRIO.....	iv
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 HISTÓRICO.....	2
1.2 GENÉTICA.....	3
1.2.1 ASPECTOS GENÉTICOS & EPIDEMIOLOGIA.....	3
1.2.2 LOCALIZAÇÃO GÊNICA.....	4
1.2.3 O GENE DA DISTROFIA MIOTÔNICA.....	7
1.2.4 A PROTEÍNA.....	9
1.2.5 ANTECIPAÇÃO.....	10
1.2.6 CORRELAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA.....	11
1.2.7 INFLUÊNCIAS RELACIONADAS AO SEXO.....	12
1.2.8 MUTAÇÃO REVERSA.....	14
1.2.9 ACONSELHAMENTO GENÉTICO & DIAGNÓSTICO PRECOCE.....	14
1.2.10 ESTUDOS BRASILEIROS.....	17
1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	17
1.3.1 MIOTONIA.....	17
1.3.2 FÁCIES.....	18
1.3.3 PELE E ANEXOS.....	18
1.3.4 OLHOS.....	19
1.3.5 CAVIDADE ORAL.....	20
1.3.6 APARELHO GASTRO INTESTINAL.....	20
1.3.7 APARELHO RESPIRATÓRIO.....	23
1.3.8 APARELHO CARDIOVASCULAR.....	23
1.3.9 APARELHO URINÁRIO.....	25
1.3.10 ESQUELETO.....	25
1.3.11 SISTEMA ENDÓCRINO.....	26
1.3.12 SISTEMA REPRODUTOR.....	27
1.3.13 IMUNOGLOBULINAS.....	27
1.3.14 SISTEMA NERVOSO.....	28
1.3.15 AVALIAÇÃO INTELECTUAL.....	30
1.3.16 ANESTESIA.....	30
1.4 DISTROFIA MIOTÔNICA CONGÊNITA.....	31
1.5 EXAMES COMPLEMENTARES.....	32
1.5.1 PATOLOGIA MUSCULAR.....	32
1.5.2 ELETRONEUROMIOGRAFIA.....	33

1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	33
1.7 TRATAMENTO	34
1.8 OBJETIVOS	35
2. PACIENTES, MATERIAIS & MÉTODOS	36
2.1 ELABORAÇÃO DE PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO	36
2.2 PACIENTES	36
2.3 EXAME CLÍNICO	37
2.4 EXAME NEUROLÓGICO	38
2.5 ELETRONEUROMIOGRAFIA	38
2.6 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA	38
2.7 EXAMES COMPLEMENTARES	38
2.8 ISOLAMENTO DE DNA	39
2.9 METODOLOGIA DE ANÁLISE DO DNA	40
2.10 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES	41
3. RESULTADOS	42
3.1 DESCRIÇÃO CLÍNICA	44
3.1.1 PACIENTE III-8	44
3.1.2 PACIENTE IV-11	46
3.1.3 PACIENTE IV-12	48
3.1.4 PACIENTE IV-14	50
3.1.5 INDIVÍDUO IV-15	52
3.2 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA	53
3.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	53
3.2.2 ELETRONEUROMIOGRAFIA	56
3.3 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA	59
3.3.1 PACIENTE III-8	59
3.3.2 PACIENTE IV-11	60
3.3.3 PACIENTE IV-12	60
3.3.4 PACIENTE IV-14	60
3.3.5 INDIVÍDUO IV-15	61
3.4 EXAMES COMPLEMENTARES	61
3.4.1 ANÁLISE DE DNA	61
3.4.2 EXAMES LABORATORIAIS	62
3.4.3 ELETROCARDIOGRAMA	64
3.4.4 AVALIAÇÃO POR IMAGEM	65
4. DISCUSSÃO	68
4.1 GENÉTICA	68
4.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	70
4.2.1 FÁCIES	70
4.2.2 PELE E ANEXOS	71
4.2.3 CAVIDADE ORAL	71
4.2.4 APARELHO GASTROINTESTINAL	71
4.2.5 APARELHO RESPIRATÓRIO	72
4.2.6 APARELHO CARDIOVASCULAR	73
4.2.7 SISTEMA URINÁRIO	74
4.2.8 ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS	75
4.2.9 SISTEMA ENDÓCRINO	76
4.2.10 SISTEMA REPRODUTOR	77
4.2.11 ANESTESIA	78
4.3 DISTROFIA MIOTÔNICA CONGÊNITA	79
4.4 AVALIAÇÃO PSICOMÉTRICA	81

4.5 APRESENTAÇÃO NEUROLÓGICA.....	82
4.5.1 MIOTONIA.....	82
4.5.2 FORÇA MUSCULAR.....	82
4.5.3 REFLEXOS PROFUNDOS.....	83
4.5.4 CONDUÇÃO NERVOSA.....	84
4.5.5 ELETROMIOGRAFIA.....	84
4.6 APRESENTAÇÃO OFTALMOLÓGICA.....	85
4.7 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS.....	87
4.8 TRATAMENTO.....	88
4.8.1 DROGAS ANTIMIOTÔNICAS.....	88
4.8.2 TRATAMENTO DE APOIO.....	88
4.9 APLICAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE INVESTIGAÇÃO.....	89
4.9.1 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA.....	89
4.9.2 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO PSICOMÉTRICA.....	89
4.9.3 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO NEUROLÓGICA.....	90
4.9.4 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO OFTALMOLÓGICA.....	90
4.9.5 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR.....	90
5. CONCLUSÕES.....	91
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
ANEXOS.....	A-1

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - LOCALIZAÇÃO DO GENE DMPK NO CROMOSSOMO 19	7
FIGURA 2 - HEREDOGRAMA	43
FIGURA 3 - A PACIENTE III-8.....	45
FIGURA 4 - O PACIENTE IV-11	48
FIGURA 5 - O PACIENTE IV-12	50
FIGURA 6 - O PACIENTE IV-14	52
FIGURA 7 - INDIVÍDUO-15	53
FIGURA 8 - MIOTONIA EM MÃO	55
FIGURA 9 - REFLEXO MIOTÔNICO LINGUAL.....	55
FIGURA 10 - CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA	57
FIGURA 11 - PADRÃO ELETROMIOGRÁFICO DE MIOTONIA.....	59
FIGURA 12 - UROGRAFIA EXCRETORA	67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA	54
TABELA 2 - CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA NO NERVO ULNAR DIREITO	56
TABELA 3 - CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA NO NERVO FIBULAR DIREITO	56
TABELA 4 - CONDUÇÃO NERVOSA SENSITIVA NO NERVO ULNAR DIREITO.....	57
TABELA 5 - ELETROMIOGRAFIA NO MÚSCULO TIBIAL ANTERIOR DOS PACIENTES AFETADOS	58
TABELA 6 - ANÁLISE MOLECULAR	61
TABELA 7 - URINANÁLISE DOS PACIENTES AVALIADOS.....	62
TABELA 8 - ANÁLISE DA CRASE SANGÜÍNEA	63
TABELA 9 - AVALIAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS COMPLEMENTARES.....	63
TABELA 10 - OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES.....	64
TABELA 11 - DADOS DOS ELETROCARDIOGRAMAS	65

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo realizar uma ampla revisão bibliográfica e propor protocolos de investigação sistemática para a distrofia miotônica. A distrofia miotônica apresenta herança autossômica dominante e é causada por expansão de repetições de trinucleotídeos CTG na região não codificada 3' do gene de uma proteína quinase, localizado no cromossomo 19q13.3. A amplificação do número de repetições está correlacionada com uma maior severidade da doença e com um início mais precoce nas gerações seguintes. Algumas das características clínicas são correlacionadas com o aumento da expansão das trincas. É uma doença com manifestações clínicas multissistêmicas amplamente variáveis. Apresenta um padrão característico de fraqueza muscular, além da miotonia. São relacionadas manifestações cardíacas, respiratórias, endócrinas, esqueléticas, oftalmológicas, gastrointestinais, urinárias, reprodutivas, imunológicas e anestésicas, entre outras. Foram 5 os protocolos criados: 1) protocolo de investigação clínica; 2) protocolo de investigação psicométrica; 3) protocolo de investigação neurológica; 4) protocolo de investigação oftalmológica e 5) protocolo de investigação complementar. Os protocolos foram avaliados através de sua aplicação prática em uma família nuclear atendida nos Ambulatórios do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Foram estudados 5 indivíduos da família. Na prole da paciente com a forma adulta da doença havia 3 pacientes com distrofia miotônica congênita e um indivíduo sem sintomatologia clínica, que também foi examinado. Observou-se uma variabilidade clínica grande entre os pacientes afetados. Todos os afetados apresentaram alterações características no exame pela lâmpada de fenda e à eletroneuromiografia. Dois dos indivíduos com a forma congênita apresentaram diabetes mellitus, um deles também apresentou hemibloqueio anterior esquerdo no eletrocardiograma e o outro, bloqueio atrioventricular de I grau. O terceiro paciente com a forma congênita apresentou uma má-rotação renal, não descrita na literatura estudada. Os protocolos propostos provaram ser úteis na avaliação da distrofia miotônica. Concluiu-se, através da revisão bibliográfica realizada e da aplicação dos protocolos, que existe uma necessidade de avaliação sistemática de várias famílias com distrofia miotônica que permita a análise de frequência das manifestações clínicas, de sua variabilidade inter e intrafamiliar e sua relação com a extensão das repetições CTG.

ABSTRACT

A literature review was made and protocols for systematic investigation of myotonic dystrophy were proposed. Myotonic dystrophy is an autosomal dominant disorder and its mutation has been characterised as an expanded CTG trinucleotide sequence in the 3' untranslated region of a protein kinase gene on chromosome 19q13.3. The amplification of CTG repeat is related with an increasing severity of symptoms and an earlier age of onset of the disease in succeeding generations. Some of the clinical symptoms have been related to the size of the CTG repeat. Myotonic dystrophy is a neuromuscular disease with an widely variety of multissystemic clinical features. It has a characteristic pattern of muscle weakness. Myotonia is also a characteristic feature. Systemic abnormalities in myotonic dystrophy include cardiac, respiratory, endocrine, ophthalmologic, gastrointestinal, urinary, reproductive, imunologic involvement and others. Five protocols were elaborated: 1) clinical investigation protocol; 2) psycometric investigation protocol; 3) neurologic investigation protocol; 4) ophthalmologic investigation protocol; and 5) complementary investigation protocol. Applying these protocols on a nuclear family examined at the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, their applicability were evaluated. Five persons of the family were studied. There were 3 patients with congenital myotonic dystrophy and a child without clinical symptoms of it among the offspring of the patient with the classical form of the disease. A wide clinical heterogeneity was observed between the affected patients. Characteristic abnormalities were observed at the slit lamp examination and electroneuromyography of all the affected patients. Two of the patients with congenital myotonic dystrophy had diabetes mellitus, one of them also showed left anterior hemiblock on the electrocardiogram and the other showed first-degree heart. An abnormal renal rotation, not described at the literature studied, was demonstrated at the examination of the third patient with the congenital form. The protocols were useful for the study of the disease. The need for an analysis of the clinical manifestation occurrence rate through the systematic evaluation of several families with myotonic dystrophy and the study of the heterogeneity inter and intrafamilial and its relation with the extention of the expanded trinucleotide sequence were concluded.

1. INTRODUÇÃO

A distrofia miotônica é uma doença multissistêmica autossômica dominante que intriga os pesquisadores desde o início do século. É a distrofia mais comum do adulto, com maior prevalência dentre as distrofias musculares. Suas manifestações clínicas têm uma expressão muito heterogênea e, embora muitos estudos tenham sido feitos no sentido de defini-las, ainda existem alguns aspectos obscuros e/ou controversos. Apresenta uma variabilidade muito grande quanto à idade de início e ao grau de severidade.

Sua ocorrência varia na população mundial de maneira expressiva. Estudos antropológicos têm sido feitos no sentido de definir sua origem.

Existem numerosas tentativas de tratamento, todas com uma intenção paliativa. A resposta observada é muito heterogênea. A doença avança, lenta e inexoravelmente.

A observação de famílias portadoras demonstra aspectos peculiares. A doença parece iniciar mais cedo e aumentar sua gravidade de geração para geração, num fenômeno denominado antecipação. Os casos congênitos são mais graves e geralmente herdados da mãe, que usualmente recebeu o gene anômalo de seu pai.

A distrofia miotônica foi a primeira doença autossômica para a qual um marcador de ligação gênica foi demonstrado em 1954 por Mohr. Na ocasião demonstrou-se a ligação dos sistemas de grupo sanguíneo Lewis e Lutheran com a doença (SHAW *et al.*, 1986b).

Após a clonagem do gene da distrofia miotônica no cromossomo 19, em 1992 (ASLANIDIS, *et al.*, 1992; BUXTON, *et al.*, 1992; FU, *et al.*, 1992; HARLEY *et al.*, 1992; MAHADEVAN, *et al.*, 1992), os estudos sobre a doença tomaram um novo impulso e um

novo rumo. Novas questões surgem: Qual o produto do gene? Como esta mutação produz a doença?

1.1 HISTÓRICO

Em 1890, Déleage, em seu "*Etude clinique sur la maladie de Thompsen*", foi o primeiro a descrever um caso de distrofia miotônica como uma entidade diferente da doença de Thompsen. A correlação de miotonia com atrofia muscular somente foi feita por Rossolimo, em 1902, dando à doença o nome de atrofia miotônica. (SLATT, 1961; CHURCH, 1967).

No ano de 1909, Batten e Gibb e Steinert, de maneira independente, separaram-na de outras formas de miotonia então conhecidas (SLATT, 1961; CHURCH, 1967; HARPER, 1990). Batten e Gibb enfatizaram a atrofia, declarando a miotonia como um sintoma secundário. Steinert, ao contrário, deu prioridade à miotonia, também dando atenção ao processo de distrofia generalizada.

O nome distrofia miotônica foi dado por Curschmann em 1912 (SLATT, 1961).

Em 1918, quando as características neuromusculares e algumas das complicações já eram bem conhecidas, Fleischer mostrou que a distrofia miotônica era uma doença hereditária, degenerativa, com sinais antecipatórios através de várias gerações até se desenvolver plenamente em uma geração (SLATT, 1961; HARPER, 1990). A partir desta data muitos estudos têm sido feitos para caracterizar melhor a doença (HARPER, 1990).

Em 1960, a distrofia miotônica foi demonstrada na primeira infância (HARPER, 1975a).

Os estudos moleculares iniciaram-se a partir de 1983 (HARPER & RÜDEL, 1994) e hoje são considerados indispensáveis para a estimativa de herança da distrofia miotônica (COBO *et al.*, 1995).

1.2 GENÉTICA

1.2.1 ASPECTOS GENÉTICOS & EPIDEMIOLOGIA

A distrofia miotônica é uma das doenças causadas por expansão de repetições (*repeats*) de trinucleotídeos. As outras reconhecidas são: síndrome do X frágil, atrofia espinhal e bulbar, doença de Huntington, ataxia espinocerebelar do tipo I, retardo mental FRAXE, atrofia dentato-rubral-palidolusiana (ZERYLNICK *et al.*, 1995).

A distrofia miotônica é a distrofia muscular com maior prevalência na Europa Ocidental, América do Norte e Japão (ASHIZAWA & EPSTEIN, 1991). A estimativa da frequência da distrofia miotônica na população mundial é variável. Varia de 1 em 475 habitantes em certas regiões do Canadá, como na região de Saguenay-Lac-Saint-Jean (MATHIEU *et al.*, 1990), para cerca de 1 em 8.000 habitantes para a população da Europa Ocidental e América do Norte. Um em cada 20.000 japoneses deve ser afetado, enquanto que na população da África ao sul do Sahara somente uma família afetada foi descrita (DAVIES *et al.*, 1992; KRAHE *et al.*, 1995; ZERYLNICK *et al.*, 1995). A incidência global estimada é de 1 por 7.500 por HARLEY *et al.* (1992) e de 1/20000 para as populações européias e americanas por HARPER & RÜDEL (1994). Agrupadas, as populações do sudoeste asiático, Europa, Índia e Japão apresentaram uma prevalência de distrofia miotônica maior do que 2/100.000, sendo menor em outras populações (ASHIZAWA & EPSTEIN, 1991). O estudo de outros grupos populacionais mostrou que a prevalência observada na Etiópia assemelha-se

ao grupo caucasóide, sugerindo uma origem ancestral comum da doença. O mesmo ocorreu entre os bárbaros e o grupo africano. Se a mutação responsável pela distrofia miotônica ocorreu nos grupos do Norte da Eurásia antes da migração da África para Europa, Sudoeste da Ásia, Korea e Japão, esse padrão de distribuição do gene da distrofia miotônica pode ser explicado (ASHIZAWA & EPSTEIN, 1991).

1.2.2 LOCALIZAÇÃO GÊNICA

Mohr, em 1954, sugeriu que o locus da distrofia miotônica pertencia ao grupo de ligação Secretor: Lutheran (*Se:Lu*). Analisando o trabalho de Mohr, RENWICK & BOLLING (1971) observaram uma probabilidade de ligação de 0,93. Os autores propuseram o uso de três loci - *Dm*, *Se* e *Lu* (para distrofia miotônica, secreção ABH e grupo sanguíneo Lutheran, respectivamente) para o diagnóstico pré-natal da distrofia miotônica. No mesmo ano, RENWICK *et al.* (1971) estabeleceram uma ligação próxima dos loci autossômicos *Dm*, *Se* e *Lu* com a doença. Classificaram os fenótipos para *Dm* e *Se*, além de fazer observações quanto à ligação *Dm:Se* para o aconselhamento genético. Essa ligação foi confirmada em um estudo feito posteriormente (HARPER *et al.*, 1972a). Em 1982, WHITEHEAD *et al.* (1982) sugeriram que a distrofia miotônica, grupo sanguíneo Lutheran, grupo sanguíneo Lewis, Secretor ABH e C3 formavam um único grupo de ligação no cromossomo 19.

Em 1983, O'BRIEN *et al.* (1983b) demonstraram a ligação gênica entre os loci da distrofia miotônica e da peptidase D no cromossomo 19.

A partir de 1983 iniciou-se o estudo da distrofia miotônica através de técnicas moleculares (HARPER & RÜDEL, 1994).

Em 1985, SHAW *et al.* (1985) correlacionaram o gene da Apolipoproteína C2 (APOC2), localizado no cromossomo 19, na região 19p13-19q13, com a distrofia miotônica e

sugeriram que sua sonda poderia ser usada no diagnóstico pré-sintomático da distrofia miotônica.

SHAW *et al.* (1986a), na tentativa de localizar o gene da distrofia miotônica, estudaram, em 1986, diversos marcadores de DNA (ácido desoxirribonucleico) da região do gene da distrofia miotônica, entre eles: LDLR, C3, APOC2, D19S7, D19S8, D19S9 e D19S11, resultando em um mapa do cromossomo 19. Sugeriram, na ocasião, que o gene da distrofia miotônica estivesse próximo ao centrômero. No mesmo ano, MEREDITH *et al.* (1986) declararam o marcador APOC2 como o mais próximo ao gene da distrofia miotônica, utilizando-o no aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal. Em 1986, ROSES *et al.* apresentaram uma seqüência de DNA denominado LDR152, fortemente ligado ao locus da distrofia miotônica. A análise de ligação entre as sondas LDR152 e D19S19 demonstrou uma fração de recombinação de 0,0. As sondas LDR152 e APOC2 foram muito úteis no diagnóstico de portadores do gene da distrofia miotônica sendo considerados os melhores marcadores para o diagnóstico (BARTLETT *et al.*, 1987).

NIGRO *et al.* (1987) foram os primeiros a descrever o isolamento de um clone cDNA (ácido desoxirribonucleico complementar) de uma creatina quinase humana M e o mapeamento de seu gene no cromossomo humano 19, denominado pJN2CK-M.

BRUNNER *et al.* (1989), em 1989, observaram uma forte ligação entre o gene da distrofia miotônica e o gene da creatina quinase tipo muscular (CKM) localizado no cromossomo 19q13.2-19q13.3.

SPEER *et al.* (1990) sugeriu o uso dos novos marcadores D19S50, proximal, e DS1922, distal, para o diagnóstico de distrofia miotônica.

Em 1991, BROOK *et al.* (1991) consideraram que os marcadores mais próximos ligados ao gene da distrofia miotônica eram os marcadores APOC1, APOC2, BCL3 e CKM,

proximais e o marcador pEWRB1, distal. O grupo adicionou novos marcadores mais próximos no lado proximal, denominados D19S62 e D19S63.

No início de 1992, foram publicados na revista *Nature* três relatos que marcaram o curso das investigações sobre o gene da distrofia miotônica. HARLEY *et al.* (1992) descreveram um clone genômico de um fragmento de DNA específico para os pacientes afetados pela doença. BUXTON *et al.* (1992), através de um cDNA, isolaram um fragmento de DNA que era maior em pacientes afetados em relação a indivíduos normais. ASLANIDIS *et al.* (1992) caracterizaram o segmento do cromossomo 19 onde se localiza o gene da distrofia miotônica através do isolamento de 5 clones YAC (cromossomos artificiais de leveduras - *yeast artificial chromosomes*) e a subsequente subclonagem em cosmídeos a partir dos quais um mapa de restrição *EcoRI*, *HindIII*, *MluI*, *NotI* detalhado foi feito. Duas sondas genômicas e 2 sondas de cDNA homólogo foram isoladas usando os cosmídeos, todas situadas dentro de 10 kb* de um DNA genômico.

Em 1992, FU, *et al.* (1992) identificaram, uma seqüência repetida **Citosina - Timina - Guanina** (CTG) em tandem altamente polimórfica e instável. Nos pacientes com distrofia miotônica, a repetição era maior que nos indivíduos normais. Observando o número dos *repetições* e o padrão de herança em pacientes com distrofia miotônica severa, os autores verificaram que os alelos paternos eram herdados de maneira inalterada, enquanto que os alelos maternos eram instáveis. Os autores sugeriram que a mutação que leva à distrofia miotônica fosse uma amplificação da trinca (*triplets*) CTG, dentro de um gene denominado de miotonina proteína quinase.

MAHADEVAN *et al.* (1992) clonaram, em 1992, a região do cromossomo 19q13.3 que contém o gene da distrofia miotônica (DMPK) e observaram, dentro de fragmento

* quilobase - unidade de 1.000 bases em uma seqüência de DNA (THOMPSON *et al.*, 1993).

genômico com 10 kb obtido por *EcoRI*, um aumento do número de repetições CTG na região não codificada 3' do gene, em pacientes com distrofia miotônica. A amplificação do número de repetições estava correlacionada com uma maior severidade da doença. A posição do gene pode ser observada na FIGURA 1.

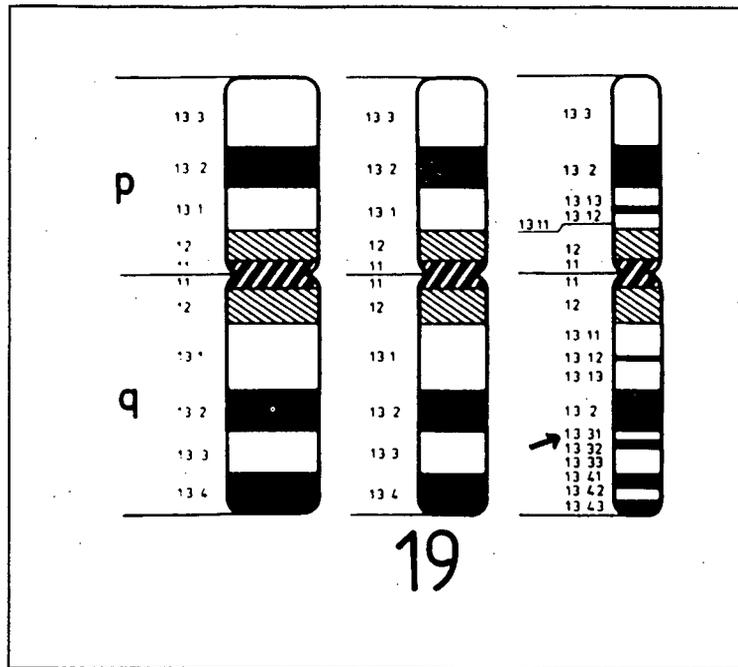


FIGURA 1 - Localização do gene DMPK no cromossomo 19

1.2.3 O GENE DA DISTROFIA MIOTÔNICA

O gene da distrofia miotônica (DMPK) contém 14 ou 15 éxons diferentes em cerca de 12 a 14 kb de DNA genômico. A transcrição deste gene resulta na produção de várias formas de mRNA com emendas (*splicing*) alternadas. As diferenças ocorrem nas terminações 3' e 5', mas a porção central do mRNA que contém o domínio catalítico da quinase é constante em todas as formas (PIZZUTI *et al.*, 1993; HARPER & RÜDEL, 1994).

A repetição CTG está presente na região transcrita, no último éxon do gene da proteína mionina quinase, a cerca de 250 pares de bases antes do códon terminal e há vários alelos altamente polimórficos (PIZZUTI *et al.*, 1993).

Foi verificada uma variação alélica na população normal. No estudo de DAVIES *et al.* (1992), os cromossomos de indivíduos europeus apresentaram mais frequentemente 5 a 12 repetições CTG no gene e os cromossomos de indivíduos japoneses apresentaram frequência maior dos alelos com 5, 12 e 13 repetição. Segundo PIZZUTI *et al.* (1993), cerca de 35 a 40% da população branca americana apresentam o alelo com 5 repetições, seguidos por 19% que apresentam o alelo com 13 repetições. Os alelos normais apresentaram de 5 a 35 repetições CTG mais frequentemente, não superando 50 repetições, o que foi encontrado somente nos indivíduos afetados (DAVIES *et al.*, 1992; PIZZUTI *et al.*, 1993).

Foi observado um polimorfismo no íntron 8 do gene DMPK, a 5 kb da região telomérica da repetição CTG, caracterizado por inserção ou perda de segmento de 1 kb de DNA (MAHEDEVAN *et al.*, 1992). Em várias populações caucasóides o alelo de inserção sempre foi encontrado em cromossomos com alelos expandidos. Em cromossomos caucasóides normais, o alelo de inserção foi associado com 2 dos 3 tipos principais de alelos encontrados: o mais comum, com alelos de 5 repetições e com os alelos de 19 a 30 repetições. O terceiro tipo, de alelos com 11 a 13 repetições, foi associado ao polimorfismo de deleção. Os alelos predisponentes normais para a distrofia miotônica foram aqueles associados com polimorfismos de inserção, enquanto que os alelos com 11 a 13 repetições, associados a polimorfismos de deleção, foram considerados relativamente estáveis e não contribuem substancialmente para as expansões de distrofia miotônica (ZERYLNICK *et al.*, 1995). KRAHE *et al.* (1995) descreveram uma família nigeriana onde o cromossomo da distrofia miotônica era associado com polimorfismo de deleção. ZERYLNICK ET AL. (1995)

consideraram que as diferenças étnicas e raciais devem ser responsáveis pela frequência altamente variável da doença nas várias populações. Sugeriram que em certas populações a relação entre os polimorfismos de inserção e deleção com alelos contendo as repetições normais não seria similar àquela observada em caucasóides. Os autores estudaram algumas populações asiáticas e não observaram a associação entre o polimorfismo de inserção de 1 kb nos alelos de extensão de 5 e 19 a 30 repetições. Concluíram que as frequências amplamente variáveis da distrofia miotônica nas populações podem refletir as diferentes frequências destes alelos predisponentes a partir de alelos ancestrais de frequências variáveis. A estimativa atual de uma mutação *de novo* é zero (HARLEY *et al.*, 1992; HARPER & RÜDEL *et al.*, 1994).

1.2.4 A PROTEÍNA

O gene DMPK codifica uma proteína de atividade quinase com um domínio serina/treonina (MAHADEVAN *et al.*, 1992; KOGA *et al.*, 1994). SALVATORI *et al.* (1994) demonstraram que esta proteína quinase de 50-54 kDa liga-se à membrana e está localizada na fração pesada do retículo sarcoplasmático, parecendo pertencer à classe de proteínas periféricas. Tem expressão tanto em fibras musculares rápidas quanto lentas e a forma ligada à membrana é mais abundante em músculos de fibras lentas, onde o nível de proteínas parece se igualar ao do músculo cardíaco.

Estudos com anticorpos policlonais sugeriram que a proteína miotonina quinase tem ao menos duas isoformas, uma do tipo muscular esquelético e a outra do tipo muscular cardíaco. Ambas as isoformas existem no cérebro. Níveis diminuídos de ambos os tipos de miotonina proteína quinase foram encontrados em pacientes com distrofia miotônica e foi sugerido que estes níveis são patognomônicos da distrofia miotônica (KOGA *et al.*, 1994).

Antes da clonagem do gene, estudos feitos em eritrócitos sugeriram um distúrbio difuso na membrana plasmática (GORLIN *et al.*, 1990; HARPER, 1990), associadas a um aumento da fluidez com diminuição da polaridade (BUTTERFIELD, 1981) e redução da concentração de ácido siálico (SYDOW *et al.*, 1985). Esses achados ainda não foram correlacionados com a ação da proteína.

1.2.5 ANTECIPAÇÃO

O fenômeno de antecipação é definido como o início de uma doença progressivamente precoce em gerações sucessivas, geralmente acompanhado de um aumento na severidade (ASHIZAWA *et al.*, 1992a).

PENROSE (1947-1949) publicou, no fim da década de 40, um estudo aprofundado sobre o fenômeno da antecipação nas famílias com distrofia miotônica e atribuiu este processo a um erro de avaliação. O autor criou uma polêmica sobre este assunto e os estudos, que demonstravam um início precoce da doença nas crianças em comparação com seus pais, foram tomados como tendenciosos.

Cerca de 40 anos mais tarde, HÖWELER *et al.* (1989) retomaram a questão e observaram um início precoce em 98% dos 61 pares mãe/pais-filhos observados, concluindo que o fenômeno de antecipação é herdado na transmissão da distrofia miotônica. ASHIZAWA *et al.* (1992a) e HARPER *et al.* (1992) corroboraram os achados de HÖWELER *et al.*. Em um estudo subsequente, ASHIZAWA *et al.* (1992b) verificaram que o fenômeno da antecipação era acompanhado por uma amplificação sucessiva das repetições CTG expandidas através das gerações de pacientes.

1.2.6 CORRELAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA

Uma das primeiras tentativas de correlação genético-clínicas foi feita em 1986, quando SHAW *et al.* (1986c) investigaram a ligação do gene do receptor da insulina, localizado no braço curto do cromossomo 19, com o gene da distrofia miotônica. Os autores observaram que tal relação não existia.

DAVIES *et al.* (1992) demonstraram que a extensão da expansão das repetições CTG foi correlacionada com idade de início e aumento da severidade dentro das famílias: quanto maior o número de CTGs, mais severos os efeitos da doença, sendo necessárias acima de 50 cópias para produzir sintomas clínicos detectáveis. O número de seqüências repetidas pode ser alterado em gerações sucessivas. Os autores acima citados sugeriram que, como nenhuma outra mutação que não a expansão das repetições CTG foi identificada entre os pacientes com distrofia miotônica, outros loci ao redor possam ter algum papel na expressão fenotípica.

A expressão fenotípica do gene da distrofia miotônica pode ser altamente variável dentro de uma mesma família, o que sugere uma influência tanto de fatores genéticos como epigenéticos. Em gêmeos monozigóticos, a expressão fenotípica foi concordante. Em gêmeos dizigóticos, a expressão fenotípica foi discordante (DUBEL *et al.*, 1992). Os autores sugeriram que os fatores genéticos devem possuir um papel principal na variabilidade fenotípica da doença, modulando a expressão pleiotrópica do gene, mas que diferentes fatores do desenvolvimento também podem alterá-la.

ASHIZAWA *et al.* (1993) declararam que a variabilidade do tamanho da repetição CTG entre os vários tecidos, resultante da instabilidade somática, pode fornecer uma base importante para o pleiotropismo existente. Os autores verificaram uma expansão CTG maior no DNA de músculos esqueléticos do que no de linfócitos periféricos. A idade de início e a severidade do envolvimento muscular esquelético mostrou uma relação indireta com o

tamanho da expansão da repetição, maior nos músculos esqueléticos do que nos linfócitos periféricos. A variabilidade tecidual da extensão da repetição não foi aparente em tecidos de neonatos com distrofia miotônica congênita.

LAVEDAN *et al.* (1993) observaram que o mosaicismo somático (repetições de diferentes tamanhos em diferentes tecidos) pode explicar o fato de nem sempre existir correlação entre o tamanho das repetições no DNA obtido de sangue periférico e a severidade da doença.

WONG *et al.* (1995) observaram que a heterogeneidade somática das repetições CTG é dependente da idade do paciente (há um aumento da expansão com a idade) e é independente do sexo tanto do parente transmissor quanto do paciente.

1.2.7 INFLUÊNCIAS RELACIONADAS AO SEXO

Em 1975, HARPER (1975b) observou que, dos casos de distrofia miotônica congênita ocorridos na Inglaterra, todos com exceção de um, foram transmitidos pela mãe. Esta observação deu apoio à hipótese de que a causa da distrofia miotônica congênita seria uma combinação de um fator intra-uterino materno com o gene autossômico dominante. HÖWELER *et al.* (1989) observaram uma maior redução da fertilidade masculina do que a feminina e sugeriram que este fato contribuía para a transmissão exclusivamente materna da distrofia miotônica congênita. Entretanto, LAVEDAN *et al.* (1993) observaram maior fertilidade pacientes do sexo masculino.

Uma análise feita em 1993, por HARLEY *et al.* (1993), demonstrou que as maiores repetições de trinucleotídeos ocorreram não somente nos pacientes afetados congenitamente mas também em suas mães, o que corroborou a hipótese de um fator materno envolvido na patogênese desta forma da doença.

BRUNNER *et al.* (1993) referiram que, quando ambos os pais são assintomáticos, o risco do pai ser o portador da mutação é de 2:1 em qualquer idade. Sugeriram que, pelo fato da expansão das repetições CTG ser mais rápida durante a transmissão masculina, pode existir uma seleção negativa durante a espermatogênese que explique a herança exclusivamente materna de distrofia miotônica congênita severa.

O DNA mitocondrial é herdado exclusivamente da mãe e foi sugerido que a expressão do gene autossômico para a distrofia miotônica congênita poderia ser influenciada por suas mutações. Entretanto, THYAGARAJAN *et al.* (1991) não encontraram variações estruturais específicas do genoma mitocondrial associadas com o fenótipo de distrofia miotônica congênita. Os autores sugeriram que o efeito do sexo parental no fenótipo dessa doença pode ser explicado pela ativação diferencial de partes específicas do genoma de acordo com o sexo de quem a transmitiu, talvez através de diferenças na metilação do DNA. Embora tenham sido relatadas pequenas deleções no DNA mitocondrial em alguns pacientes com distrofia miotônica, THYAGARAJAN *et al.* (1993) não conseguiram encontrá-las em quantidades apreciáveis e consideraram as mesmas de relevância dúbia para a doença.

OHYA *et al.* (1994) descreveram dois pacientes com distrofia miotônica congênita severa transmitida por um pai portador assintomático. Os autores observaram que, apesar de terem sido descritas diferenças na metilação do DNA de alelos maternos e paternos (impressão - *imprinting* - genômica) em neonatos que herdaram o gene da distrofia miotônica da mãe, outros estudos não detectaram diferenças na metilação do DNA entre alelos derivados paternos e maternos em famílias com distrofia miotônica congênita e adulta.

Outros casos de herança paterna da distrofia miotônica congênita foram descritos por BERGOFFEN *et al.* (1994) e NAKAGAWA *et al.* (1994), nos quais os pais eram moderadamente ou tardiamente afetados. NAKAGAWA *et al.* (1994) descartaram as

hipóteses de um fator materno intra-uterino ou da impressão (*imprinting*) genômica na transmissão da distrofia miotônica e sugeriram que o tamanho da expansão das repetições CTG seja a principal influência na expressão da distrofia miotônica congênita.

1.2.8 MUTAÇÃO REVERSA

O fenômeno reverso à antecipação, a “mutação reversa” é uma regressão meiótica no tamanho da expansão das trincas, que pode trazer o número das repetições CTG para dentro da variação normal e pode ser responsável pela penetrância incompleta (MELACINI *et al.*, 1995).

O’HOY *et al.* (1993) descreveram uma redução no tamanho da expansão de um alelo específico para a distrofia miotônica em alguns casos transmitidos de pai para filho. A transmissão materna da trinca CTG instável nos casos congênitos é associada com aumento variável da amplificação, enquanto que a transmissão paterna das repetições CTG é associada com redução da amplificação. Os autores correlacionaram a redução a um retardo no aparecimento da doença.

1.2.9 ACONSELHAMENTO GENÉTICO & DIAGNÓSTICO PRECOCE

O risco de um indivíduo afetado com a distrofia miotônica de ter um filho afetado é de 50%, por ser a doença autossômica dominante com uma penetrância de 100%. A maior dificuldade de orientação para risco de filhos afetados em indivíduos normais, descendentes de um progenitor afetado, é o reconhecimento da doença antes ou durante a fase reprodutiva. Na falta de um método que discrimine o portador normal do indivíduo normal, o risco dado pela genética tradicional é de 25%. A procura do gene responsável pela doença teve, como

principal objetivo, fornecer riscos de certeza para o aconselhamento genético (THOMPSON *et al.*, 1993).

Em 1970, BUNDEY *et al.* (1970) tentaram propor um método para a detecção precoce de heterozigotos para o gene da distrofia miotônica. Os autores observaram que podem ser detectadas anormalidades ao exame pela lâmpada de fenda, eletromiografia e concentração sérica de imunoglobulinas e sugeriram que esta pode ser a ordem dos testes para a detecção precoce da doença.

POLGAR *et al.* (1972), em 1972, declararam que, em famílias nas quais não existe uma ligação gênica informativa, o exame clínico e a eletromiografia podem colaborar no diagnóstico precoce da distrofia miotônica. Os autores ressaltaram que a normalidade dos mesmos não afasta a probabilidade de ser o indivíduo portador do gene.

HARPER (1973) demonstrou que anomalias neurológicas e alterações ao exame de lâmpada de fenda podem ser encontradas em pacientes assintomáticos com risco para distrofia miotônica. O autor observou que quase todos os heterozigotos podem ser detectados com a idade de 14 anos. Sugeriu que os casos novos em uma família são devidos a uma transmissão não detectada e não a uma nova mutação. BUNDEY (1974), em 1974, não encontrou a mesma facilidade em detectar os heterozigotos durante a adolescência. Em seu estudo, observou que a incidência de 50% esperada dos heterozigotos detectados clinicamente somente é alcançada após os 40 anos. Com esses resultados, sugeriu que o aconselhamento genético de indivíduos jovens com risco para distrofia miotônica, nos quais a doença não se manifestou clinicamente até a idade adulta, deve ser feito com cautela.

Um estudo feito em 1980, por SCHUBERT *et al.* (1980), demonstrou que a maioria dos portadores da doença podem ser identificados através de um exame clínico simples antes dos 20 anos, sendo possível o aconselhamento genético antes da idade adulta.

Em 1989, FERREIRA *et al.* (1989) sugeriram no diagnóstico pré-natal: a análise dos antecedentes maternos; o desenvolvimento da gestação; o estudo ultrassonográfico acurado do bebê e a amniocentese, associados ao diagnóstico por análise do DNA.

SPEER *et al.* (1990) propuseram um protocolo para os estudos de ligação gênica da distrofia miotônica, com os marcadores CKMM (fração de recombinação 0,01) e APOC2 (fração de recombinação 0,04), utilizado para o diagnóstico pré-natal e pré-sintomático da doença. BRUNNER *et al.* (1991) observaram que a penetrância do gene para a distrofia miotônica aumenta com a idade e, como muitos pacientes apresentaram um exame clínico normal, os autores também salientaram a necessidade de uma análise de DNA para os pacientes em risco.

DAVIES *et al.* (1992) observaram que a reação em cadeia da polimerase (PCR) no DNA de um paciente com distrofia miotônica, algumas vezes, apresenta no gel uma só banda. Isto porque, nos pacientes severamente afetados, o fragmento instável está aumentado acima de 5 kb e a reação de PCR amplifica de maneira mais eficiente fragmentos pequenos de DNA do que fragmentos longos. A maioria dos pacientes afetados demonstra somente o produto do PCR do cromossomo não afetado, representado por uma banda única. É difícil distinguir, através do PCR, pacientes afetados de normais homocigotos para um número específico de cópias de CTG. Desta forma, análise através de *Southern Blot* com as sondas *Bam*HI e *Bg*/I pode reconhecer o alelo anormal e ser usada para o *screening* inicial mais acurado.

Em relação à distrofia miotônica congênita, O'BRIEN *et al.* (1983a) observaram que a possibilidade de uma mãe afetada ter um recém-nascido afetado, normal ao nascimento, está entre 21 e 27%. GLANZ & FRAZER (1984) estimaram, em 1984, que esse o risco de recorrência era de 29% e que, sem a existência de uma criança previamente afetada no período neonatal, o risco da ocorrência da forma congênita é de 6%. Entretanto, HANSON

(1984) citou que, na prole de uma mãe afetada, 21% podem ter doença severa ou morrer na infância e 29% são afetados tardiamente.

No estudo realizado por COBO *et al.* (1995) foi demonstrado que quando o alelo materno possuía entre 50-300 repetições, 90% das crianças geradas foram portadoras de distrofia miotônica congênita. Ao ultrapassar 300 repetições, 59% das crianças geradas herdaram a forma congênita. Os autores sugeriram que o risco para a distrofia miotônica congênita também pode estar correlacionado com a amplificação intergeracional.

1.2.10 ESTUDOS BRASILEIROS

Um estudo feito em São Paulo foi publicado em 1994, relatando um caso de um par familiar (pai-filho) onde ocorreu uma transmissão paterna, com uma expansão muito grande no filho em comparação a seu pai (REED *et al.*, 1994).

PASSOS-BUENO *et al.* (1995) estudaram 41 famílias com distrofia miotônica do Centro de Miopatias em São Paulo e observaram uma proporção maior de afetados entre negros e indivíduos do sexo masculino. Os autores não observaram diferença significativa no tamanho da expansão de repetições na descendência de transmissores paternos ou maternos. Foi verificado que, com exceção dos casos congênitos de origem materna, as maiores expansões foram de herança paterna sem, contudo, levar à distrofia miotônica congênita.

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1.3.1 MIOTONIA

Define-se como miotonia a incapacidade de relaxamento muscular após uma contração vigorosa. O relaxamento leva mais de 30 segundos para aparecer após o cesar do

estímulo que provocou a contração. É causada por movimentos bruscos, intensos e voluntários. Há uma relação direta entre a força da contração e o grau de miotonia gerado. É intensificada por excitação emocional e pelo frio e minimizada pelo calor. Normalmente é indolor, mas pode ser associada a câimbras (SLATT, 1961; GORLIN *et al.*, 1990; ADAMS & VICTOR, 1993; HARPER & RÜDEL, 1994). Geralmente a miotonia não é causa de incapacidades nesses pacientes (BARNES, 1993).

1.3.2 FÁCIAS

A face, pela fraqueza muscular que acomete seus músculos precocemente, é característica nos doentes com distrofia miotônica. A face se torna estreita, sem muita expressão. Tipicamente ocorrem ptose palpebral, fraqueza da mandíbula e do músculo esternocleidomastoídeo. A boca tem forma particular, denominada boca de carpa, ocorrendo mais freqüentemente nos pacientes com distrofia miotônica congênita (SPILLANE, 1951; GORLIN *et al.*, 1990, HARPER, 1990).

Os prejuízos da função dos músculos craniofaciais que ocorrem muito cedo na vida tem um impacto grande no crescimento mandibular, já que a mandíbula é dependente de contrações musculares normais para o seu crescimento (GUILLEMINAULT *et al.*, 1992).

1.3.3 PELE E ANEXOS

Os homens tem calvície frontal precocemente. Sua extensão parece estar relacionada à severidade da doença muscular (GORLIN *et al.*, 1990). LOTZ & VAN DER MEYDEN (1985) detectaram calvície em 70% de seus pacientes adultos, ocorrendo com igual freqüência entre os sexos.

O pilomatrixoma, ou epitelioma calcificado de Mallherbe, é um tumor dérmico que ocorre com uma prevalência maior nas famílias com distrofia miotônica do que na população em geral. Esta associação pode representar um efeito pleotrópico do gene da distrofia miotônica. (GORLIN *et al.*, 1990; KOPELOFF *et al.*, 1992).

1.3.4 OLHOS

Greenfield, em 1911, observou a associação de catarata e distrofia miotônica. Atualmente sabe-se que o envolvimento ocular na distrofia miotônica vai muito além da catarata e uma avaliação completa deve ser feita nesses pacientes (HARPER, 1990).

As alterações do cristalino são quase universais na distrofia miotônica. Ocorrem de maneira precoce e, em casos leves, podem ser o único sinal da doença (BUNDEY *et al.*, 1970). A catarata senil pode ser o único sinal naqueles que possuem o gene da doença (LOTZ & VAN DER MEYDEN, 1985). KIDD *et al.* (1995) recomendaram que deve ser feita uma investigação para distrofia miotônica em pacientes com menos de cinquenta e cinco anos com catarata bilateral e sem outros fatores precipitantes ou causadores da mesma e naqueles com cristais policromáticos.

O exame pela lâmpada de fenda pode revelar um achado que é patognomônico da doença e pode ser pré-sintomático (SLATT, 1961; BURIAN & BURNS, 1967; BUNDEY *et al.*, 1970; LOTZ & VAN DER MEYDEN, 1985).

Foi ressaltado que um exame oftalmoscópico normal não é garantia de um cristalino normal. Em pacientes com distrofia miotônica, o eletroretinograma está freqüentemente alterado e pode ser usado como um teste pré-clínico (LOTZ & VAN DER MEYDEN, 1985).

Outras alterações descritas são: blefaroconjuntivite crônica e ceratoconjuntivite. A ptose bilareral ocorre pela atrofia do músculo orbicular do olho e elevador da pálpebra superior (SLATT, 1961; GORLIN *et al.*,1990).

1.3.5 CAVIDADE ORAL

A miotonia lingual pode ser o primeiro ou o único achado da distrofia miotônica (PRUZANSKI, 1965). Também são comuns a retenção de saliva, o aumento do número de cáries e o deslocamento recorrente de mandíbula. Foram descritos aumento da distância interoclusal, aumento da altura da face e da abóboda palatina, arco maxilar estreito, aumento da mordida cruzada, respiração bucal, entre outros (GORLIN *et al.*,1990).

1.3.6 APARELHO GASTRO INTESTINAL

1.3.6.1 Faringe e Esôfago

O local mais comum de envolvimento gastrointestinal é o esôfago (GOLDBERG & SHEFT, 1972). As manifestações musculares esqueléticas podem ser precedidas por disfagia (NOWAK *et al.*, 1982).

A miopatia dos músculos estriados da faringe e do esôfago superior torna a deglutição deficiente, com retenção de alimentos e líquidos nos seios piriformes, que pode levar à aspiração pulmonar. Pode haver também a acalasia cricofaríngea (GARRETT *et al.*, 1969; GOLDBERG & SHEFT, 1972). A peristálse desordenada pelo envolvimento dos músculos lisos tem como conseqüência a dilatação esofageana (HUGHES *et al.*,1965; SCHUMAN *et al.*,1965; GARRETT *et al.*,1969). GARRETT *et al.* (1969) encontraram pressões diminuídas na faringe e no esfíncter esofageano inferior.

Os estudos radiológicos contrastados em tais pacientes mostraram contrações fracas e assimétricas da faringe e do cricofarígeo (SCHUMAN *et al.*, 1965), deformidade e abaulamento dos seios piriformes por estase (PRUZANSKI, 1965; SCHUMAN *et al.*, 1965) e aspiração traqueal e regurgitação (SCHUMAN *et al.*, 1965). As anormalidades encontradas no esôfago incluem espasmo, dilatação, atonia, contrações anti e aperistálticas, regurgitação, retenção de material no esôfago distal e miotonia da faringe e esôfago proximal (NOWAK *et al.*, 1982).

1.3.6.2 Estômago

Existem poucos sintomas associados a distúrbios gástricos nesta doença exceto pelos vômitos. Os aspectos radiográficos incluem retenção gástrica, dilatação persistente e diminuição da peristalse (GOLDBERG & SHEFT, 1972; NOWAK *et al.*, 1982).

1.3.6.3 Intestino Delgado

Foram descritos íleo paralítico, síndrome de mal-absorção, esteatorréia e doença celiaca. Pode haver supercrescimento bacteriano no intestino delgado. As alterações radiológicas incluíram dilatação do intestino delgado, diminuição da motilidade gastrointestinal e retardo na passagem do contraste. (NOWAK *et al.*, 1982). A manometria jejunal demonstrou alterações quantitativas e qualitativas, estando alterada em pacientes sem anormalidades clínicas do intestino delgado e sendo descrita como mais sensível que os estudos baritados (NOWAK, 1984).

Foi descrita a associação de carcinomas múltiplos de intestino delgado e distrofia miotônica, sugerindo não ser esta fortuita mas sim ligada à desordem de tecidos que se

originam da crista neural, como a associação da distrofia miotônica com adenomatose endócrina múltipla tipo 2-A, hiperparatireoidismo e neurofibromatose (REIMUND *et al.*, 1992).

1.3.6.4 Intestino Grosso

As anormalidades colônicas geralmente são vistas através de clister opaco e incluem: ptose e estase do cólon, megacólon, perda das haustrações, ausência de contrações segmentares, perda da atividade peristáltica, volvo de sigmóide e estreitamento segmentar. Foram vistas contrações tônicas interpretadas como miotonia dos músculos lisos (NOWAK *et al.*, 1982).

1.3.6.5 Esfincter Anal

O esfíncter anal pode demonstrar todas as manifestações clássicas da distrofia miotônica: fraqueza muscular, atrofia e miotonia. Estudos manométricos demonstraram uma pressão basal e à contratatura significativamente menores. Estudos ultrassonográficos sugeriram que a diminuição da força muscular é devida à atrofia. Existe um reflexo anorretal inibitório anormal que deve ser explicado pela existência de um mecanismo neurogênico que interfira com a fisiologia anal (ECKARDT & NIX, 1991).

1.3.6.6 Vesícula Biliar

A vesícula biliar pode estar afetada em até metade dos pacientes com distrofia miotônica. Sugeriu-se que a causa da formação de litíases seja o pobre funcionamento dos

músculos biliares. Estudos demonstraram uma diminuição da velocidade e percentagem de esvaziamento da vesícula biliar, levando à estase (NOWAK *et al.*, 1982).

1.3.7 APARELHO RESPIRATÓRIO

Algumas das alterações respiratórias na distrofia miotônica descritas foram: fraqueza dos músculos respiratórios, com conseqüente redução da capacidade vital, aumento no volume residual e diminuição nas pressões respiratórias estáticas máximas (GUILLEMINAULT *et al.*, 1992; VEALE *et al.*, 1995); paralisia diafragmática podendo causar tosse inefetiva, hipoventilação e incoordenação da deglutição, levando à aspiração pulmonar, todas contribuindo para infecções e doenças respiratórias de repetição (LEE & HUGHES, 1964; PRUZANSKI, 1965). Sugeriu-se também uma diminuição da responsividade de causa neurogênica (COCCAGNA *et al.*, 1975).

Foram notadas apnéias transitórias intermitentes durante o sono REM. O tempo de latência médio de sono foi freqüentemente anormal em crianças pré-puberais com distrofia miotônica. O mau crescimento mandibular pode ser responsável pelo desenvolvimento da resistência de vias aéreas superiores durante o sono e de roncos em idade pós-puberal (GUILLEMINAULT *et al.*, 1992).

1.3.8 APARELHO CARDIOVASCULAR

O envolvimento do aparelho cardiovascular em pacientes com distrofia miotônica é conhecido desde de 1911, quando foi relatado um paciente com bradicardia associada (SLATT, 1961). Uma das características eletrocardiográficas mais marcantes - o

prolongamento do espaço PR - foi descrito em 1920, junto com a hipotensão arterial que pode se associar a esta doença (PRUZANSKI,1965).

O eletrocardiograma é anormal em 40 a 85% dos pacientes, mesmo quando os pacientes são assintomáticos do ponto de vista cardiológico, e geralmente mostra defeitos de condução (GRIGGS *et al.*,1975; GRIGG *et al.*, 1985; NGUYEN *et al.*, 1988).

As arritmias encontradas em pacientes com distrofia miotônica podem ser atriais e ventriculares. O *flutter* atrial é a taquiarritmia mantida mais prevalente nesses pacientes e, quando ocorre, geralmente tem uma resposta ventricular baixa pelo prejuízo da condução atrioventricular. McLAY & KERR (1992) sugeriram que o *flutter* atrial possa estar presente antes que o diagnóstico clínico da doença se torne óbvio. PERLOFF *et al.* (1984) consideraram que o prolapso de válvula mitral é freqüente e tem alguma relação com as arritmias. A causa do prolapso desta válvula pode estar relacionada à disfunção distrófica dos músculos papilares.

A distrofia miocárdica por si raramente é a causa dos sinais e sintomas clínicos da doença (CHURCH, 1967). Algumas vezes, ondas Q patológicas aparecem em algumas derivações, mas o eletrocardiograma não é um exame muito sensível para patologias miocárdicas. Estudos angiográficos, ecocardiográficos e a biópsia miocárdica sustentam a hipótese de CHURCH (PERLOFF *et al.*, 1984). É difícil provar a existência de miotonia miocárdica e estudos como angio e ecocardiografia não o conseguiram. PERLOFF *et al.* (1984) admitiram que, mesmo que haja um distúrbio de membrana nas fibras miocárdicas como há nos outros músculos, a diferença nas correntes iônicas cardíacas o impeça de se manifestar (PERLOFF *et al.*, 1984). As alterações miocárdicas mais freqüentemente encontradas foram: a hipertrofia do miócito e a fibrose intersticial ou a infiltração lipídica. A cardiomiopatia dilatada foi observada por vários autores, assim como a aterosclerose

coronariana severa (NGUYEN *et al.*, 1988). RAUSING (1972) foi o primeiro a descrever miocardite focal relacionada a distrofia miotônica. O autor sugeriu que esta possa ser um componente da história natural da doença de difícil diagnóstico por ser focal e periódica.

1.3.9 APARELHO URINÁRIO

Poucos são os estudos sobre o aparelho urinário observados na literatura revisada. Um estudo recente, datado de 1995, revela que 2 em cada 6 pacientes têm sintomas urinários, o que perfaz 33% dos pacientes. Os estudos urodinâmicos e a eletromiografia do esfíncter uretral podem ser anormais. Os autores sugerem que as alterações distróficas dos músculos urinários inferiores e uma disfunção do nervo pélvico podem ser a causa desses distúrbios (SAKAKIBARA *et al.*, 1995).

1.3.10 ESQUELETO

As anomalias de esqueleto em pacientes com distrofia miotônica são relatadas desde 1950. Incluem: desenvolvimento acentuado dos seios da face frontais e paranasais; sela túrcica hipodesenvolvida; hiperostose dos ossos calvarianos; prognatia ou micrognatia; alongamento da mandíbula e marcas venosas proeminentes. As anomalias esqueléticas do crânio são relacionadas com a atrofia cerebral e microcefalia, o que sugere uma patogênese biomecânica (SLATT, 1961; PRUZANSKI, 1965; GORLIN *et al.*, 1990; RODRÍGUEZ *et al.*, 1991).

Outras anormalidades ósseas foram descritas em pacientes com distrofia miotônica, tais como: pálato alto, talipos e cifoescoliose. Foi sugerido que sejam secundárias à fraqueza muscular (GORLIN *et al.*, 1990).

1.3.11 SISTEMA ENDÓCRINO

O metabolismo de carboidratos nos pacientes com distrofia miotônica está alterado. As anormalidades da secreção de insulina são muito mais comuns que o diabetes clínico, ocorrendo em quase todos os pacientes com distrofia miotônica (HARPER, 1990). O achado mais comum é uma secreção inapropriadamente alta de insulina em resposta a uma dose de glicose, o que sugere um aumento da sensibilidade das células β do pâncreas. O defeito exato é desconhecido (HARPER, 1990). Outras hipóteses sugeridas por MOXLEY *et al.* (1984) incluíram um aumento da resistência à insulina e aumento da secreção pancreática de insulina. HUFF *et al.* (1967) propuseram que a resposta excessiva da insulina plasmática pode representar um mecanismo compensatório para facilitar a regeneração muscular no local do processo patológico primário da distrofia miotônica. A hiperinsulinemia ocorre tanto em resposta a uma dose de glicose oral quanto intravenosa. A maioria dos pacientes mostrou uma sensibilidade normal à insulina exógena, com uma curva de desaparecimento da insulina exógena normal (HUFF *et al.*, 1967). MOXLEY *et al.* (1984) reportaram concentrações de insulina em jejum normais, enquanto que HUFF *et al.* (1967) demonstraram níveis de insulina em jejum elevados. A anormalidade da insulina parece ser independente da severidade da doença básica. Tentativas de usá-la como um teste predictivo da presença do gene não foram bem sucedidas (HARPER, 1990).

Outras anormalidades endócrinas descritas foram: alterações tireoidianas, alterações do metabolismo do Cálcio e hipogonadismo hipergonadotrópico (HARPER *et al.*, 1972b; McEDULF & CARTER, 1989; GORLIN *et al.*, 1990; HARPER, 1990; RODRÍGUEZ *et al.*; 1991).

As mulheres podem apresentar dismenorréia, sintomas de disfunção ovariana e graus variáveis de infertilidade (GORLIN *et al.*,1990).

1.3.12 SISTEMA REPRODUTOR

Na gestação da mulher afetada são freqüentes as complicações obstétricas e o agravamento dos sintomas clínicos que a paciente apresenta (SHORE, 1975; SARNAT *et al.*,1976; HANSON, 1984; FERREIRA *et al.*,1989; DELEST *et al.*,1995).

A natureza multissistêmica da doença pode agravar o quadro clínico. Podem ocorrer a insuficiência cardíaca congestiva, a hipoventilação por redução ainda maior da capacidade residual pulmonar funcional, o aumento do risco de aspiração, o aumento dos riscos anestésicos, entre outros. PATERSON *et al.* (1985) advertiram que se deve antecipar e manejar cuidadosamente os problemas para um resultado positivo.

Os homens afetados têm atrofia testicular, infertilidade e hipogonadismo (GORLIN *et al.*,1990).

1.3.13 IMUNOGLOBULINAS

Os pacientes com distrofia miotônica apresentaram hipogamaglobulinemia, com diminuição específica das subclasses IgG1 e IgG3, cujos níveis podem ser correlacionados com a gravidade da doença. BRUYLAND *et al.* (1994) observaram reduções de cerca de 53% nos níveis de IgG1. TILBERY *et al.* (1972) consideraram que o alto catabolismo das IgG seria responsável por seus baixos níveis séricos. SOFUE *et al.* (1994) discordaram desta hipótese.

1.3.14 SISTEMA NERVOSO

1.3.14.1 Sistema Nervoso Periférico

Existem evidências indiretas de um envolvimento dos nervos periféricos na distrofia miotônica embora não haja resultados muito esclarecedores e os poucos estudos ultraestruturais foram divergentes. Acredita-se que a associação de neuropatia periférica com distrofia miotônica não seja rara, envolvendo aproximadamente 46% dos pacientes. A associação ocasional entre a distrofia miotônica e as neuropatias hereditárias sensitivo-motoras é conhecida, assim como associações com a ataxia de Friedreich e a atrofia espinhal (MONDELLI *et al.*, 1993).

O envolvimento do sistema nervoso periférico ocorre sob a forma de uma neuropatia axonal discreta, não progressiva, generalizada, completamente independente do dano muscular primário, de patogênese desconhecida (MONDELLI *et al.*, 1993). Provavelmente é uma manifestação multissistêmica devido ao pleiotropismo do gene para a doença (MONDELLI *et al.*, 1993). Envolve as vias de fibras motoras periféricas e das fibras sensitivas grandes e pequenas, com disfunção significativa (JAMAL *et al.*, 1986; MONDELLI *et al.*, 1993). Embora a neuropatia existente na distrofia miotônica tenha sido correlacionada com a intolerância à glicose ou a hiperinsulinemia, este é um dado controverso. Também não foi observada relação entre a severidade da neuropatia e a severidade do envolvimento muscular (SPAANS *et al.*, 1986; MONDELLI *et al.*, 1993). Não houve correlação com idade de início ou duração da doença (MONDELLI *et al.*, 1993).

No estudo da condução nervosa foram descritas velocidades de condução motora de fibras rápidas e lentas reduzidas e/ou aumento nas latências motoras distais. A diminuição da velocidade de condução em vias de fibras aferentes grossas pode ocorrer a nível tanto

periférico quanto central. Também foram demonstradas anomalias de fibras sensitivas (JAMAL *et al.*, 1986; MONDELLI *et al.*, 1993).

Foi demonstrada uma redução significativa do número de unidades motoras funcionantes (JAMAL *et al.*, 1986; SPAANS *et al.*, 1986). Podem ocorrer anormalidades anatômicas das fibras nervosas intramusculares e das placas motoras terminais. Os estudos histológicos em biópsias do nervo sural mostraram números de axônios sensitivos tanto normais quanto reduzidos. (JAMAL *et al.*, 1986). Foi descrita uma pequena perda de fibras mielinizadas, especialmente naquelas de maior diâmetro, e imagens ocasionais de fibras degeneradas ou com camadas de mielina reduzidas, sugerindo remielinização. Foram observadas também desmielinização e degeneração axonal (MONDELLI *et al.*, 1993). A degeneração axonal, a desmielinização e inclusão lipídica em células de Schwann e o aumento da ramificação terminal observadas indicam reinervação. Em alguns pacientes foi observada hipertrofia de nervos periféricos (JAMAL *et al.*, 1986).

1.3.14.2 Sistema Nervoso Central

Em 50 a 60% dos pacientes encontrou-se anormalidades eletroencefalográficas difusas na forma de atividade theta ou delta (JAMAL *et al.*, 1986).

Foi relatado um aumento no número de células gliais na medula espinhal, com um número normal de células do corno anterior (JAMAL *et al.*, 1986). REFSUM (1967) descreveu um aumento do conteúdo protéico do líquido cerebrospinal e aumento progressivo dos ventrículos cerebrais e sugeriu um processo de atrofia progressivo.

Muitos corpos de inclusão foram encontrados dentro do citoplasma de neurônios talâmicos de pacientes com distrofia miotônica, com morfologia controversa entre os pesquisadores (CULEBRAS *et al.*, 1973; WISNIEWSKI *et al.*, 1975). No estudo realizado

por CULEBRAS *et al.* (1973), os corpos citoplasmáticos foram relacionados com a demência progressiva, alterações de comportamento, hipersomnia e ritmo eletroencefalográfico dominante lento posterior.

1.3.14.3 Sistema Nervoso Autônomo

As alterações clínicas desta doença, que poderiam estar associadas ao sistema nervoso autônomo incluem: hipotensão ortostática; distúrbios da motilidade gastrointestinal; distúrbios cardíacos de condução e incontinência urinária e fecal. OLOFSSON *et al.* (1990), apesar de terem observado níveis plasmáticos elevados de noradrenalina, não sugeriram que tais alterações sejam devidas à disfunção autonômica. Esses autores referiram ter encontrado poucas evidências de disfunção parassimpática, sendo o parassimpático mais vulnerável com a idade. Também não encontraram evidências de neuropatia simpática.

1.3.15 AVALIAÇÃO INTELECTUAL

Há um consenso sobre a existência de uma incidência alta de retardo mental e uma deteriorização intelectual com a idade. PORTWOOD *et al.* (1984) propuseram uma avaliação sistemática e não encontraram, entre seus 13 pacientes, algum que cumprisse todos os critérios para retardo mental. Os autores sugeriram que a incidência de retardo mental poderia não ser tão alta quanto a estimada.

1.3.16 ANESTESIA

KAUFMAN (1960) foi o primeiro a relatar os riscos da anestesia em pacientes com o diagnóstico de distrofia miotônica. Segundo o autor, é imperativo no pré-operatório a

avaliação crítica da severidade da doença; da extensão da distrofia; da incapacidade resultante e uma avaliação da função pulmonar, cardíaca e endócrina cuidadosas.

ALDRIDGE (1985) recomendou uma monitorização eletrocardiográfica contínua e de sinais vitais durante a operação, bem como estimulação de nervos periféricos para monitorar o bloqueio neuromuscular.

Entre os cuidados pós-anestésicos incluem-se a fisioterapia precoce, o tratamento vigoroso das infecções e a manutenção do paciente calmo e aquecido. A assistência ventilatória deve ser mantida durante este período (KAUFMAN, 1960; ALDRIDGE, 1985).

Em casos de cirurgia de urgência, a fraqueza dos músculos laringeos e o retardo de esvaziamento gástrico, que podem levar à aspiração pulmonar de conteúdo gástrico, devem ser considerados os fatores de risco mais importantes e tratados de acordo (MARSH *et al*, 1994).

1.4 DISTROFIA MIOTÔNICA CONGÊNITA

Desde 1960, a forma neonatal da distrofia miotônica é reconhecida como uma entidade clínica mais grave que a forma que afeta aos adultos (HARPER, 1975a; PEARSE & HÖWELER, 1979) e ocorre na descendência de indivíduos afetados. É essencial que haja um progenitor afetado (DYKEN & HARPER, 1973).

Existiu alguma controvérsia na nomenclatura da distrofia miotônica na infância. Foi sugerido que o nome distrofia miotônica de início precoce fosse utilizado para todos os pacientes com sintomas durante os primeiros cinco anos de vida. O termo distrofia miotônica congênita deve ser usado para a variante congênita mais grave. Esta entidade foi descrita como derivada exclusivamente de herança materna, apresentando um curso bifásico, com características clínicas próprias no início. Com os anos, adquire as mesmas características da

forma adulta. A forma moderada da distrofia miotônica de início precoce não apresentou o curso bifásico e provavelmente não é derivada exclusivamente de herança materna (DYKEN & HARPER, 1973; HAGEMAN *et al.*, 1993).

SARNAT & SILBERT (1976) sugeriram que as características da distrofia miotônica congênita são devidas a uma parada na maturação da musculatura fetal devido a uma irresponsividade de um sarcolema anormal às influências tróficas da inervação normal. SARNAT (1992) estudou a concentração de vimentina e desmina, que são filamentos intermediários de proteínas de células musculares, com expressão marcada nos miotúbulos fetais, detectadas imunohistoquimicamente até cerca da trigésima sexta semana de gestação, nos músculos esqueléticos de crianças com distrofia miotônica. O autor relatou que a desmina está aumentada difusamente, o que corrobora a hipótese de uma parada na maturação muscular e não conseguiu explicar a ausência de vimentina encontrada. Esse padrão aumentou a precisão diagnóstica para as biópsias musculares de crianças e o achado não foi encontrado em pacientes adultos com distrofia miotônica.

1.5 EXAMES COMPLEMENTARES

1.5.1 PATOLOGIA MUSCULAR

As alterações características da patologia muscular descritas são: (1) núcleos centrais; (2) cadeias nucleares; (3) fibras em anéis; (4) massas sarcoplasmáticas; (5) predomínio e atrofia de fibras do tipo 1; (6) aumento da separação das fibras dos fusos musculares e (7) aumento da arborização da inervação terminal. Outras características incluem pequenas fibras anguladas ou mordidas; hipertrofia de fibras tipo 2 e aumento do tecido conjuntivo fibrótico (HARPER, 1990; HARPER & RÜDEL, 1994). As mudanças existentes nos nervos

periféricos foram mínimas e podem ser secundárias a mudanças musculares (HARPER, 1990; TOGHI *et al.*, 1994). As alterações anatomopatológicas foram correlacionadas com a severidade da fraqueza muscular, mais do que com a severidade da doença (TOGHI *et al.*, 1994). Segundo TOGHI *et al.* (1994), a severidade da fraqueza muscular foi relacionada com a predominância de fibras do tipo 1, a redução do número de fibras do tipo 2 e ao acúmulo de células adiposas no músculo.

1.5.2 ELETRONEUROMIOGRAFIA

A eletroneuromiografia, como a anatomopatologia, centrou a anormalidade básica da distrofia miotônica no músculo (HARPER, 1990). Há um padrão eletromiográfico característico para a distrofia miotônica (MAMOLI & MAYR, 1995). Apesar de alguns autores terem encontrado denervação, fibrilação e redução no número de unidades motoras, DRACHMAN & FAMBROUGH (1976) consideraram que não há uma causa neurogênica na distrofia miotônica.

1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da distrofia miotônica, segundo GORLIN *et al.* (1990) e BARNER (1993) é feito com:

1.6.1 desordens do canal de Cloro

- miotonia congênita autossômica recessiva (doença de Becker)
 - MIM 255700;
- miotonia congênita autossômica dominante (doença de Thomsem)
 - MIM160800;

- 1.6.2 paramiotonia congênita (doença de Von Eulenberg) - MIM168300;
- 1.6.3 desordens do canal de Sódio
- paralisia hipercalêmica - MIM 170500;
 - paralisia normocalêmica - MIM 170600;
 - paralisia hipocalêmica - MIM 170400;
- 1.6.4 miotonia condrodistrófica (síndrome de Schwartz-Jampel) - MIM 25580;
- 1.6.5 miotonia adquirida (induzida por drogas ou associada à malignidade).
- A distrofia miotônica congênita faz diagnóstico diferencial também com:
- 1.6.6 miastenia gravis congênita - MIM 254200;
- 1.6.7 síndrome de Moebius - MIM 157900;
- 1.6.8 síndrome de Prader-Willi - MIM 176270.

1.7 TRATAMENTO

A variabilidade de expressão clínica da distrofia miotônica entre os pacientes, bem como o limitado conhecimento de sua fisiopatologia, criou uma imensa dificuldade para o manejo destes pacientes. Alguns protocolos de tratamento foram propostos, nem sempre com sucesso.

Apesar de nenhuma droga medicamentosa ter influído no curso da doença ou prevenido suas complicações (HARPER, 1990), numerosas terapias suportivas estão à disposição para os pacientes com distrofia miotônica (KINGSTON & MOXLEY, 1989).

Dentre as drogas já utilizadas destacam-se a quinina, os corticosteróides, a L-DOPA, a resina fixadora de Potássio, a procainamida, a fenitoína, a difenil-hidantoína, a N-propilajmalina, o dantroleno sódico, a carbamazepina, a imipramina, o baclofen, a mexiletina, entre outras (FAZIO, 1988).

Os avanços moleculares tendem a descobrir o produto do gene alterado, o que permitirá não só melhores alternativas terapêuticas, como também o tratamento preventivo (KINGSTON & MOXLEY,1989).

1.8 OBJETIVOS

Os objetivos do trabalho são:

- 1.8.1 Realizar uma revisão bibliográfica dos últimos 30 anos para elaborar protocolos de investigação sistemática na distrofia miotônica a serem utilizados para trabalhos científicos prospectivos em uma população a fim de fornecer dados como frequência de achados clínicos e correlações clínicas com o estudo molecular do gene;
- 1.8.2 Apresentação, como exemplo, do protocolo aplicado, em famílias nucleares.

2. PACIENTES, MATERIAIS & MÉTODOS

2.1 ELABORAÇÃO DE PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO

A partir de uma revisão bibliográfica selecionando os artigos mais relevantes dos últimos trinta anos (1966-1995), foram esquematizados quatro protocolos:

- 2.1.1 protocolo de investigação clínica: anamnese e exame físico;
- 2.1.2 protocolo de investigação psicométrica;
- 2.1.3 protocolo de investigação neurológica, com o exame físico neurológico, eletrofisiologia da condução nervosa e eletromiografia;
- 2.1.4 protocolo de investigação oftalmológica e
- 2.1.5 protocolo de investigação complementar: os principais exames laboratoriais e de imagens importantes para o reconhecimento do estado geral do paciente e as complicações advindas da doença.

Os protocolos encontram-se em anexo.

2.2 PACIENTES

O registro geral dos diagnósticos dos pacientes do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, foi consultado, levantando-se os números dos prontuários dos pacientes com o diagnóstico distrofia miotônica (CID 359.2) e distrofias musculares e outras miopatias não especificadas (CID 359.9). Os prontuários foram revistos, levantando-se nome, endereço e história clínica. Foram obtidos os nomes e endereços dos pacientes com distrofia miotônica do arquivo de pacientes registrados no Ambulatório de Genética do Núcleo de Genética Clínica do

HU/UFSC. De posse dos endereços, foi enviada uma solicitação para contactar o Ambulatório de Genética. Somente uma família respondeu. Identificada a família, foram feitas visitas domiciliares e consultas no Ambulatório de Genética do HU/UFSC. Os pacientes foram informados sobre o estudo a ser realizado e assinaram uma autorização com consentimento informado permitindo sua participação no mesmo. Os pacientes permitiram o uso de todos os dados clínicos, de exames complementares, neurológicos e genéticos. Esses pacientes foram examinados pela autora, por uma geneticista, por um neurologista e por uma oftalmologista. Outras pessoas da mesma família só permitiram o uso parcial de seus dados e o isolamento e uso de seu DNA, recusando-se a realizar exames complementares, eletromiografia e eletrofisiologia da condução nervosa. Essas pessoas foram examinadas somente pela autora. Alguns membros da família recusaram-se a participar do estudo. Em todos os casos, foi respeitada a vontade do paciente. A autora possui em seu poder o consentimento informado de todos os pacientes incluídos no trabalho, não colocados em anexo para respeitar o anonimato dos mesmos.

2.3 EXAME CLÍNICO

A anamnese e o exame físico foram realizados em todos os pacientes pela autora. A anamnese foi realizada da maneira mais completa possível. A história da doença atual procurou detalhar toda a evolução da doença. O interrogatório sobre diversos aparelhos e sistemas conteve perguntas buscando complicações ou sintomas/sinais associados à doença. A história mórbida progressiva e a história social deram ênfase a aspectos relevantes da doença. O exame físico foi realizado detalhadamente, conforme protocolo no ANEXO 1.

2.4 EXAME NEUROLÓGICO

O exame clínico neurológico específico para a distrofia miotônica, foi realizado por um neurologista, acompanhado pela autora conforme protocolo no ANEXO 2.

2.5 ELETRONEUROMIOGRAFIA

O estudo da condução nervosa foi realizado de acordo com CÔRREA NETO (1995).

A eletromiografia foi realizada até que a miotonia fosse confirmada seguindo a seguinte ordem muscular: tibial anterior, quadríceps, bíceps e ulnar no 5º quirodáctilo.

Os exames foram realizados todos no mesmo dia, na Clínica São Lucas, Ltda., situada em Florianópolis, por um neurologista e acompanhados pela autora. O eletromiógrafo utilizado foi: Neuropack 2, Evoked Potencial Measuring System, MEB - 7202K, Nihon Kohden, Tokyo, Japão.

2.6 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

A avaliação oftalmológica foi realizada por uma oftalmologista e acompanhada pela autora, com base no protocolo desenvolvido, no ANEXO 3, nas dependências do HU/UFSC.

2.7 EXAMES COMPLEMENTARES

A escolha dos exames complementares discriminados no protocolo no ANEXO 4 foi baseada nos achados da literatura e nas necessidades dos pacientes. Os exames laboratoriais de todos os pacientes foram colhidos no mesmo dia. Os exames laboratoriais, radiológicos, ultrassonográficos e eletrocardiográficos foram realizados no HU/UFSC. A tomografia computadorizada foi realizada na Clínica Radiológica Carlos Côrrea, em Florianópolis.

Todos os laudos foram discutidos com especialistas. Outros exames incluídos no protocolo não foram realizados pois não havia operacionalidade ou disponibilidade da infra-estrutura do HU/UFSC para sua realização.

2.8 ISOLAMENTO DE DNA

O isolamento de DNA do sangue periférico dos indivíduos III-5; III-7; III-8; III-9; IV-5; IV-11; IV-12; IV-14; IV-15; IV-16; IV-17 do heredograma da FIGURA 2 foi feito no laboratório de Citogenética do HU/UFSC pela autora, segundo a técnica modificada descrita por SAMBROOK, J. *et al.* (1989).

Foram colhidos 20 ml de sangue periférico de cada paciente em tubo de ensaio com EDTA. A técnica abaixo descrita foi utilizada para cada 10 ml de sangue:

- a) Homogeneizado o sangue colhido;
- b) Diluído em 35 ml de tampão de lise do sangue (15 mM NH_4Cl , 10 mM NHCO_3 , 1 mM EDTA pH 7,4) em um tubo de 50 ml;
- c) Esperados 5 minutos em temperatura ambiente para que ocorra a lise de células vermelhas;
- d) Centrifugado a 1500 rpm por 10 minutos;
- e) Desprezado o sobrenadante em solução de hipoclorito de sódio;
- f) Lavado o tubo com 10 ml tampão de lise do sangue;
- g) Repetida a centrifugação a 1500 rpm por 10 minutos;
- h) Desprezado o sobrenadante em solução de hipoclorito de sódio;
- i) Ressuspenso o sedimento com 3 ml de tampão de lise nuclear (10 mM Tris.Cl, 400 mM NaCl, 2 mM EDTA pH 8,2);
- j) Adicionado 100 ul de pronase;

- k) Agitado o tubo levemente;
- l) Adicionado 150 μ l de SDS 20%;
- m) Agitado o tubo levemente;
- n) Incubado a 37°C por 48 h;
- o) Adicionado 1 ml de NaCl saturado (6 M);
- p) Agitado vigorosamente por 15 segundos;
- q) Centrifugado a 2500 rpm por 15 minutos;
- r) Transferido o sobrenadante para outro tubo;
- s) Repetida a centrifugação enquanto o sobrenadante esteve turvo;
- t) Precipitado o DNA adicionando 2 volumes de etanol absoluto a temperatura ambiente;
- u) Precipitado o DNA por 3 vezes para retirar o excesso de sal;
- v) Dissolvido o DNA em 400 μ l a 1000 μ l de TE-4 e
- w) Incubado a 65°C por 30 minutos para evitar contaminação com DNase.

2.9 METODOLOGIA DE ANÁLISE DO DNA

A análise do DNA foi realizada no GENETIKA - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, situado à Alameda Augusto Stelfeld, 1516, em Curitiba (Paraná), sob a supervisão do dr. Salmo Raskin. A autora esteve no laboratório e aprendeu a técnica utilizada para a realização do exame. As amostras de DNA de 4 pacientes (III-8; IV-11; IV-12 e IV-14) e 2 indivíduos (III-7 e IV-15) deste estudo foram enviadas para análise posteriormente.

O DNA foi analisado com a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Os iniciadores (*primers*) utilizados foram obtidos da National Biosciences, Inc. As condições de ciclagem foram:

- a) Primeiro ciclo: 94° C por 1 minuto;
- b) Trinta ciclos: 94° C por 1 minuto; 62° C por 1 minuto; 72° C por 1 minuto e
- c) Último ciclo: 72° C por 7 minutos.

2.10 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Os pacientes receberam um relatório das informações colhidas, com os resultados de todos os exames, relatório este que tem por objetivo auxiliar no seguimento destes pacientes pelos médicos. Os pacientes continuam a ser avaliados periodicamente pelo Ambulatório de Genética Clínica e foram referidos ao Ambulatório de Neuropatias e Doenças Musculares, ambos no HU/UFSC.

3. RESULTADOS

No registro de pacientes do HU/UFSC foram encontrados 6 pacientes com o diagnóstico de distrofias musculares e outras miopatias não especificadas (CID 359.9) e 4 pacientes com o diagnóstico de distrofia miotônica (CID 359.2). No Ambulatório de Genética do Núcleo de Genética Clínica do HU/UFSC foram encontrados registros de 2 outros pacientes com o diagnóstico de distrofia miotônica (CID 359.2).

A família estudada foi atendida no Ambulatório de Genética do Núcleo de Genética Clínica do HU/UFSC. Os outros pacientes encontrados no registro de prontuários do HU/UFSC não foram localizados. O núcleo familiar avaliado constituiu-se de 6 pessoas, 4 das quais apresentaram sintomatologia clínica da doença. Foram estudados 5 pacientes, 4 afetados e 1 paciente sem sintomatologia clínica da doença, mas com história familiar positiva. Sua procedência imediata foi São José, município da Grande Florianópolis, Estado de Santa Catarina. Apresentaram um baixo nível sócio-econômico. Residiam em casa de madeira, com 3 cômodos onde cohabitavam 6 pessoas, de um só pavimento, sem banheiro interno, com água da rede municipal e luz elétrica, sem sistema de esgoto, com muitos animais domésticos (cães, gatos, galinhas, pássaros de gaiola). Havia 4 pacientes com distrofia miotônica na casa, sendo 3 delas maiores de idade e 1 criança. Nenhum dos afetados era produtivo financeiramente e somente uma pessoa, não afetada, sustentava a família. O heredograma completo é mostrado na FIGURA 2.

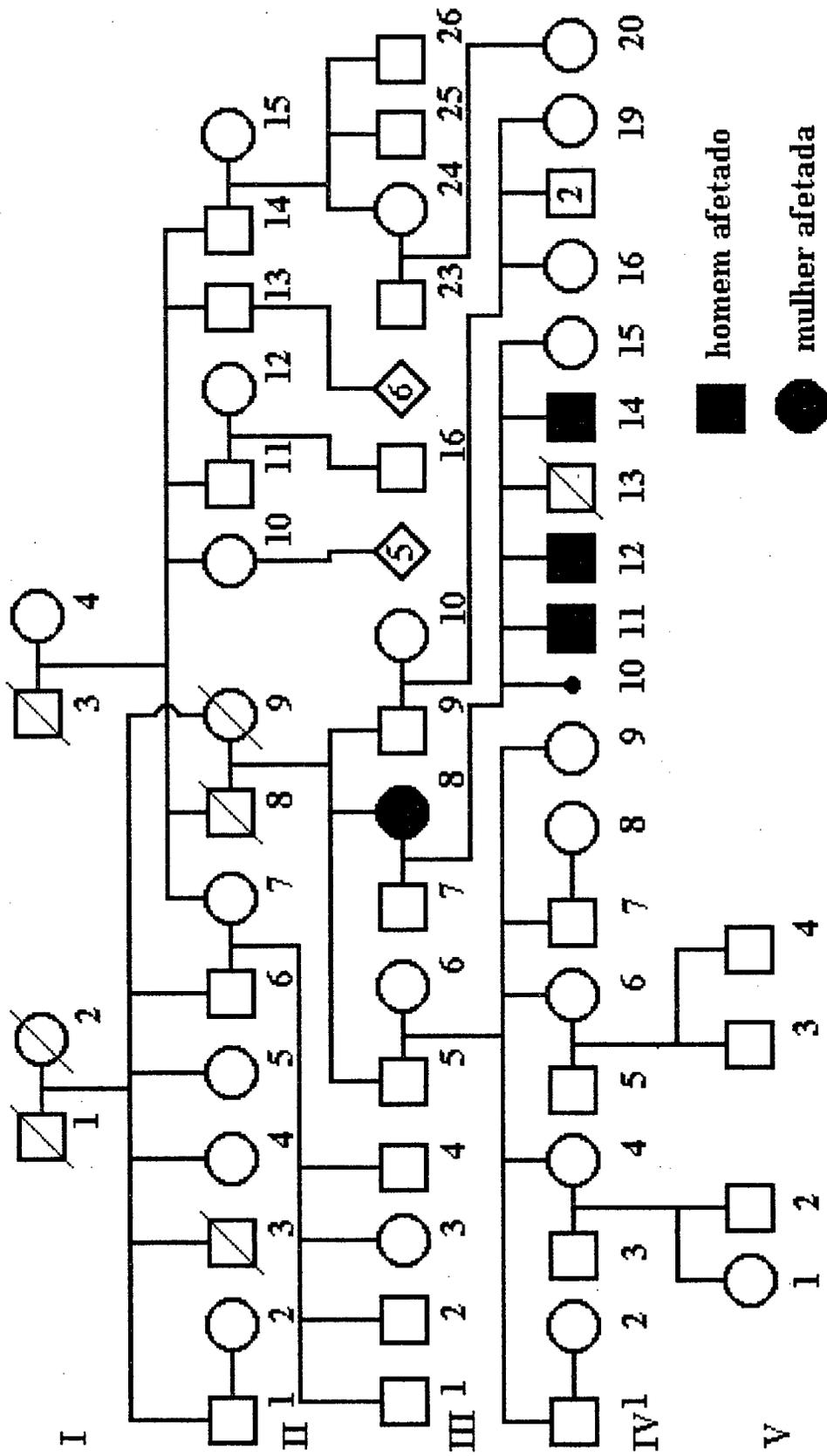


FIGURA 2 - HEREDOGRAMA

3.1 DESCRIÇÃO CLÍNICA

3.1.1 PACIENTE III-8

A paciente MDS, branca, casada, do lar, natural de Bom Retiro (SC), procedente de São José (SC), foi examinada aos 46 anos. Sua queixa principal era fraqueza muscular e sonolência há mais de 10 anos. Inicialmente percebeu parestesia nas mãos, mialgias difusas, fraqueza muscular que piorou durante a penúltima gestação. Evoluiu com disfagia, vômitos de repetição, plenitude pós-prandial, dor abdominal em baixo ventre, com aumento de volume abdominal. No momento da avaliação referia obesidade, calafrios, diminuição da acuidade visual para perto, salivação excessiva, dificuldade de fechamento da boca, dormindo com a mesma aberta, dispnéia, sonolência mesmo durante o dia, taquicardia eventual, incontinência urinária eventual e irregularidade menstrual associada a dismenorréia. Referia fadiga constante e insônia a longa data. Desconhecia a própria história gestacional, perinatal e desenvolvimento neuropsicomotor. Os antecedentes patológicos incluíam pneumonias de repetição, uma internação aos 29 anos por colelitíase, sendo realizada colecistectomia, sob anestesia geral tendo passado 2 dias na sala de recuperação pós-anestésica. Os antecedentes ginecológicos e obstétricos incluíam menarca com 11 anos, 6 gestações, 1 aborto espontâneo. Desconhecia a duração dos 5 trabalhos de parto normais. Refere piora da fraqueza muscular e necessidade de ficar acamada por doença durante as duas últimas gestações. Não sabia especificar exatamente o que havia acontecido durante as mesmas. Estudou até terceira série do primário, nunca trabalhou fora. Fumou desde os 13 anos de idade uma carteira de cigarro por dia. Negou uso de álcool ou drogas. Negou alergias.

Ao exame geral apresentava-se em bom estado, hidratada, descorada +/4, eupneica, fácies típica, pele seca, cabelos secos e quebradiços, com um grau mínimo de calvície frontal. A ausculta cardíaca revelou uma hipofonese importante de bulhas. A ausculta respiratória

mostrou um murmúrio vesicular presente bilateralmente e sibilos difusos. O abdômen era globoso, sem abaulamentos ou retrações, com uma cicatriz cirúrgica, ruídos hidroaéreos presentes e normais e sem visceromegalias ou massas à palpação. Os pulsos periféricos estavam presentes e simétricos e não havia edema em membros inferiores.

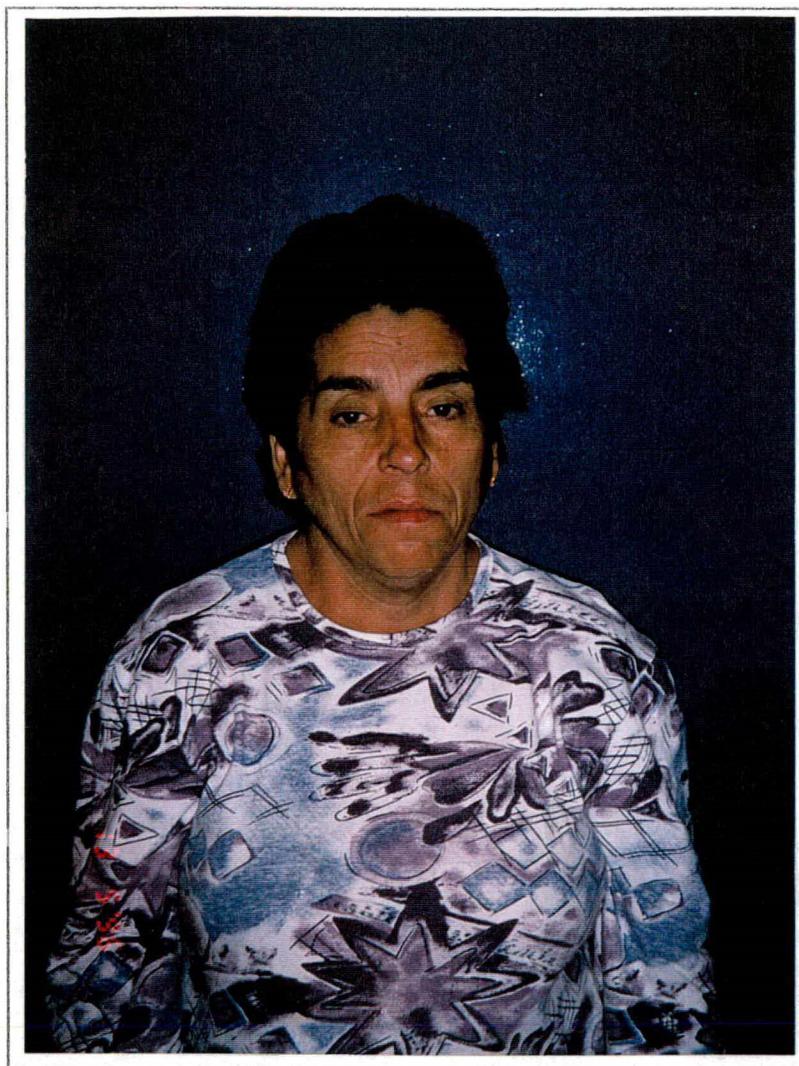


FIGURA 3 - A paciente III-8

3.1.2 PACIENTE IV-11

O paciente CAS, branco, solteiro, sem ocupação, natural de Florianópolis (SC), procedente de São José (SC), foi examinado aos 22 anos. Sua queixa principal foi dificuldade de movimentação, deambulação e coordenação há 2 anos. Inicialmente foi percebido retardo psicomotor e dificuldade de aprendizado. No momento da avaliação referia obesidade, pele seca, hemangiomas no joelho esquerdo que apareceram há cerca de um ano, diminuição da acuidade visual e lacrimejamento excessivo sob o sol, obstrução nasal, salivação excessiva, dificuldade de fechamento da boca, dormindo com a mesma aberta, insônia, disfagia, polidipsia, vômitos de repetição, plenitude pós-prandial, dor abdominal em mesogastro e em hipocôndrio direito após ingesta gordurosa, poliúria, ritmo intestinal diário com fezes pastosas e incontinência fecal eventual. Referia também dor em membros superiores, fraqueza muscular proximal e distal e fadiga mesmo sem esforços prévios. Estava confinado à cama, necessitando de auxílio para todas as atividades habituais. Os dados conhecidos de história gestacional incluíam movimentação fetal após os 6 meses, sem intercorrências gestacionais, parto normal aos 8 meses e 10 dias de gestação pela data da última menstruação materna. O peso de nascimento foi de 2100 gramas, não chorou ao nascer, estava cianótico, necessitando ficar na incubadora por 20 dias. Não foi amamentado. Sentou-se com 1 ano de idade, engatinhou com 1 ano e 6 meses, falou e andou com 2 anos e 6 meses, entrou na escola com 7 anos e após 1 mês foi transferido para uma classe especial onde estudou por 5 anos. Não foi alfabetizado. Os antecedentes patológicos incluem três fraturas de braço; uma internação aos 3 meses de idade, por apresentar convulsão febril e pneumonia, ficando 14 dias internado; uma internação aos 11 meses para operar fimose, sob anestesia geral, sem complicações anestésicas; uma internação aos 11 anos por testículo

ectópcio, sendo realizada fixação, sob anestesia geral, sem complicações. Fumava um cigarro eventualmente. Raramente era exposto ao sol.

Ao exame geral apresentou-se em bom estado, hidratado, corado, eupneico, fácies típica, pele seca e descamativa, cabelos grossos. Apresentou secreção ocular em pequena quantidade. Observou-se gengivas hipertrofiadas, palato alto, língua protusa e grande com sulco mediano, dentes em regular estado de conservação, hipertrofia de amígdalas. A ausculta cardíaca revelou uma hipofonese importante de bulhas, rítmicas. A ausculta respiratória mostrou um murmúrio vesicular presente bilateralmente e roncos e sibilos difusos. Apresentou o abdômen globoso, sem abaulamentos ou retrações, com os ruídos hidroaéreos presentes e normais e sem visceromegalias ou massas à palpação. Os pulsos periféricos estiveram presentes e simétricos e não havia edema em membros inferiores. As mãos são pequenas, com dedos curtos e grossos e os pés apresentam unhas distróficas. Havia hiperemia em ambos os joelhos e hemangiomas em joelho esquerdo. Um testículo estava normal, o outro estava diminuído de tamanho e endurecido e a pilificação estava normal.

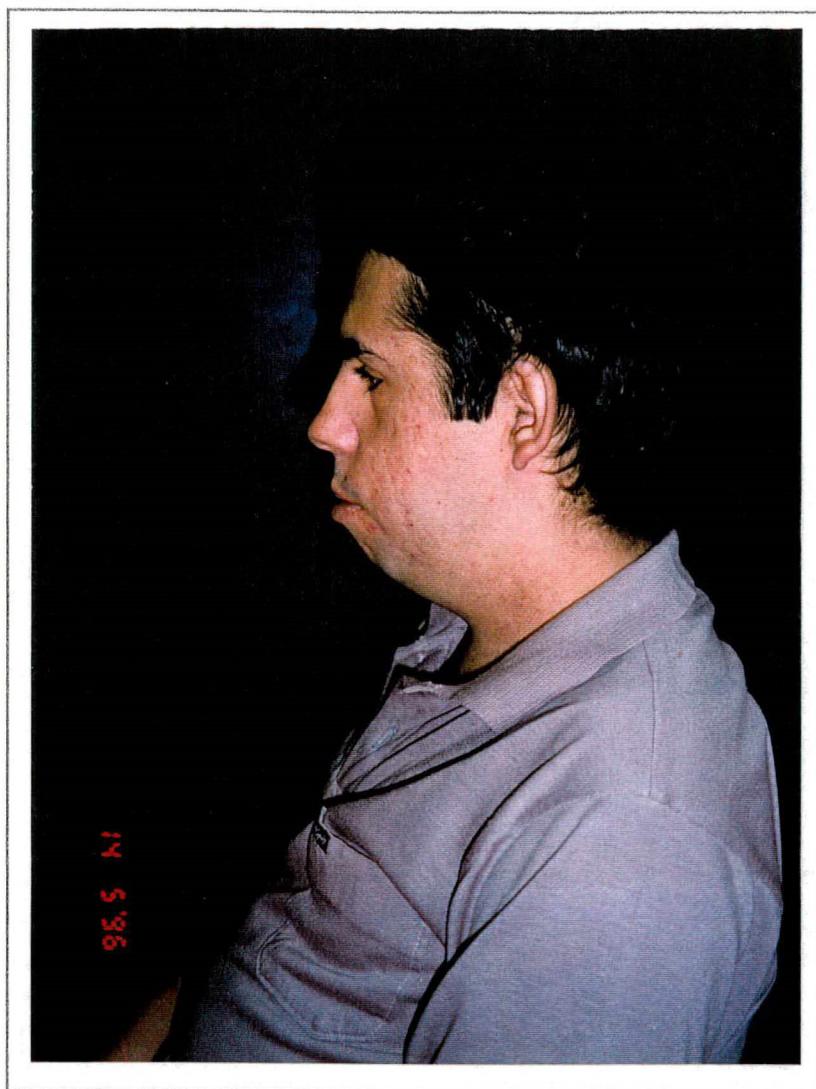


FIGURA 4 - O paciente IV-11

3.1.3 PACIENTE IV-12

O paciente LS, branco, solteiro, estudante, natural de Florianópolis (SC), procedente de São José (SC), foi examinado aos 21 anos. Sua queixa principal era retardo do desenvolvimento neuro psicomotor desde a infância. No momento do exame referia obesidade, pele seca, diminuição da acuidade visual, obstrução nasal, salivacão excessiva, cáries, dificuldade de fechamento da boca, dormindo com a mesma aberta, insônia, dispnéia, polidipsia, disfagia, vômitos de repetição, plenitude pós-prandial, ritmo intestinal diário com

incontinência fecal e urinária eventual, enurese noturna até 1 ano atrás, poliúria, fraqueza muscular distal. Os dados conhecidos de história gestacional incluíam movimentação fetal tardia, sem intercorrências gestacionais, parto normal a termo. O peso de nascimento foi de 2700 gramas, não chorou ao nascer, estava cianótico, com desconforto respiratório. Foi amamentado até os 6 meses. Apresentou sustentação cefálica com 4 meses, sentou-se com 2 anos de idade, engatinhou com 1 ano, falou e andou após 4 anos de idade, entrou na escola com 7 anos em uma classe especial onde estudava e fazia fisioterapia até o momento do exame. Os antecedentes patológicos incluíam uma internação aos 10 meses de idade, por pneumonia, ficando 14 dias internado. Referia também uma internação aos 9 anos para herniorrafia inguinal bilateral, sob anestesia geral, sem complicações anestésicas. Necessitou de outra internação aos 11 anos por acidente automobilístico com traumatismo crânio-encefálico e afundamento frontal, ficando em coma por 20 dias e internado por 48 dias. Fumava um cigarro eventualmente.

Ao exame geral apresentou-se em bom estado, hidratado, corado, eupneico, fácies típica, pele seca e descamativa, cabelos grossos. Observou-se palato alto, língua protusa e grande com sulco mediano, afilada, dentes em regular estado de conservação, cáries, hipertrofia de amígdalas. A ausculta cardíaca revelou uma hipofonese importante de bulhas, rítmicas. A ausculta respiratória mostrou um murmúrio vesicular presente bilateralmente e roncos difusos. O abdômen era globoso à inspeção, sem abaulamentos ou retrações, com RHA presentes e normais e sem visceromegalias ou massas à palpação. Os pulsos periféricos estavam presentes e simétricos e não havia edema em membros inferiores. As mãos eram pequenas, com dedos curtos e grossos e os pés apresentavam unhas distróficas. Os testículos e a pilificação estavam normais.



FIGURA 5 - O paciente IV-12

3.1.4 PACIENTE IV-14

O paciente AS, branco, solteiro, estudante, natural de Florianópolis (SC), procedente de São José (SC), foi examinado aos 10 anos. Queixava-se principalmente de dificuldade de fechamento da boca, dormindo com a mesma aberta. No momento do exame referia

obstrução nasal, salivação excessiva, cáries, dispnéia, disfagia para sólidos, vômitos de repetição, dor abdominal eventual peri-umbilical, ritmo intestinal diário com incontinência fecal eventual, fraqueza muscular distal. Os dados conhecidos de história gestacional incluíam movimentação fetal tardia, sem intercorrências gestacionais, parto normal a termo. O peso de nascimento foi de 2800 gramas. Não foi amamentado. Falou e andou após 1 ano de idade, controlou os esfíncteres após 2 anos de idade, entrou na escola com 9 anos. Referia dificuldade de aprendizado e não era alfabetizado. Os antecedentes patológicos incluíam hepatite com 4 anos e gastroenterite aos 9 anos.

Ao exame geral apresentou-se em bom estado, hidratado, corado, eupneíco, fácies típica, sem alterações de pele. Observou-se palato alto, dentes em regular estado de conservação, cáries, hipertrofia de amígdalas. A ausculta cardíaca revelou bulhas arrítmicas normofonéticas em 2 tempos, sem sopros. A ausculta respiratória mostrou um murmúrio vesicular presente bilateralmente e roncos difusos. O abdômen era plano, sem abaulamentos ou retrações, os ruídos hidroaéreos estavam presentes e normais e não havia visceromegalias ou massas à palpação. Os pulsos periféricos estavam presentes e simétricos e não havia edema em membros inferiores. Os testículos e a pilificação estavam de acordo com a idade.

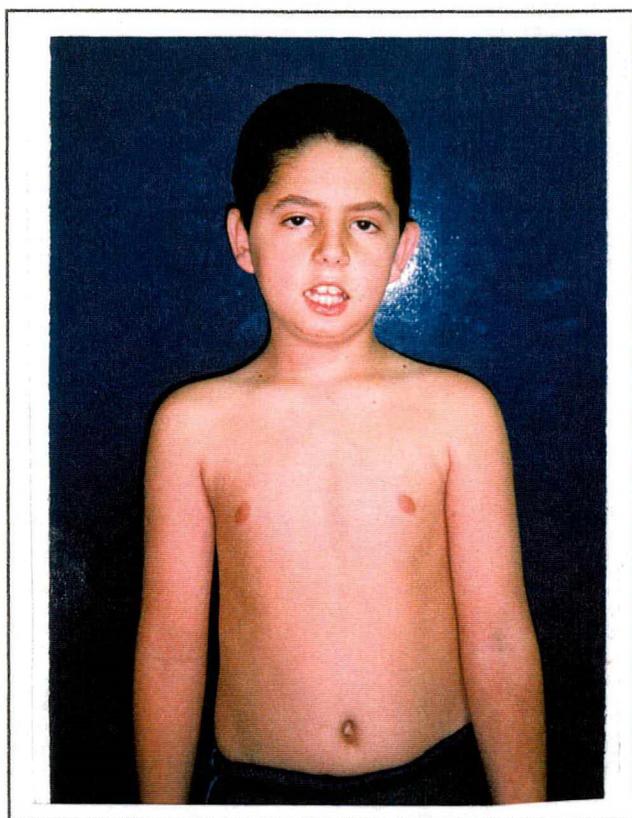


FIGURA 6 - O paciente IV-14

3.1.5 INDIVÍDUO IV-15

DS, branca, solteira, estudante, natural de Florianópolis (SC), procedente de São José (SC), foi examinada aos 8 anos. Era aparentemente saudável, sem queixas. No momento do exame referia obstrução nasal, ritmo intestinal diário. Os dados conhecidos de história gestacional incluíam ausência de intercorrências gestacionais, parto normal a termo. Não foi amamentada. Falou e andou com 11 meses de, entrou na escola com 7 anos. Os antecedentes patológicos incluíam 1 internação com 1 mês de idade por pneumonia, que complicou com parada cardiorrespiratória, necessitando cuidados de terapia intensiva. Ficou internada por 2 meses.

Ao exame geral apresentou-se em bom estado, hidratada, corada, eupneica, fácies atípica, sem alterações de pele. Sem alterações na oroscopia. A ausculta cardíaca revelou bulhas rítmicas normofonéticas em 2 tempos, sem sopros. A ausculta respiratória mostrou um murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. O abdômen era plano, sem abaulamentos ou retrações, com ruídos hidroaéreos presentes e normais e sem visceromegalias ou massas à palpação. Os pulsos periféricos estavam presentes e simétricos e não havia edema em membros inferiores.

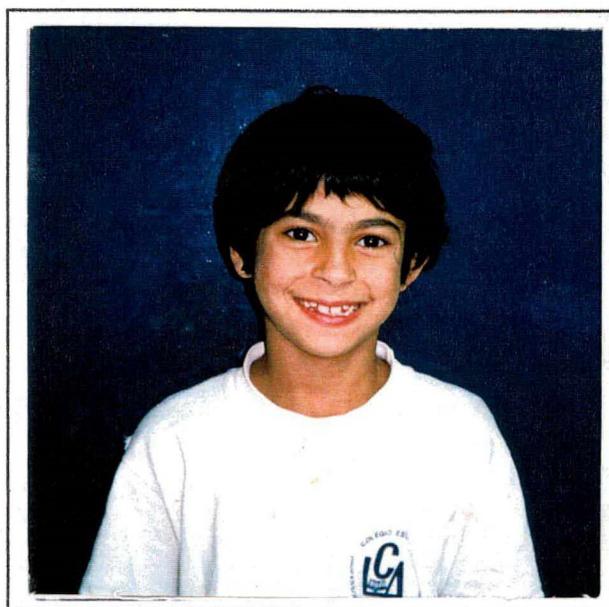


FIGURA 7 - Indivíduo IV-15

3.2 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

3.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os pacientes apresentaram-se lúcidos, orientados, contactantes. O indivíduo IV-15 não apresentou nenhuma alteração no exame neurológico. A apatia e a falta de iniciativa dos pacientes afetados eram expressivas, especialmente na paciente III-8. Exceto pelo indivíduo IV-15, todos falavam de maneira arrastada, anasalada, o que dificultava a

compreensão. O exame dos pares cranianos não apresentou alterações, exceto 2 pacientes, que apresentaram uma restrição de abdução ocular bilateral (IV-11 e IV-12). Todos os pacientes apresentaram os reflexos profundos normais, com exceção da paciente III-8 que não apresentava os reflexos aquileu e estilorrádial e o reflexo patelar estava diminuído. O paciente IV-11 não deambulava e apresentava muita dificuldade na movimentação dos membros. A avaliação da coordenação motora foi normal em todos os pacientes. Na TABELA 1 são apresentados outros dados de avaliação clínica neurológica.

TABELA 1 - Avaliação neurológica

	III-8	IV-11	IV-12	IV-14	IV-15
Trofismo					
Face	N	D	N	N	N
Esternocleidomastoídeo	N	D	N	N	N
mmss - proximal	N	D	N	N	N
mmss - distal	N	D	N	N	N
mmii - proximal	N	D	N	N	N
MMII - distal	N	D	D	D	N
Força					
Face	D	D	D	D	V
Ptose	+	+	-	+	-
Esternocleidomastoídeo	IV	II	IV	IV	V
Cervical Posterior	V	V	V	V	V
mmss - proximal	V	III	IV	V	V
mmss - distal	IV	III	IV	IV	V
mmii - proximal	V	II	V	V	V
mmii - distal	V	III	IV	IV	V
Miotonia					
Mão	+	+	-	+	-
Coxa	-	+	-	-	-
Língua - percussão	+	+	+	+	-
Bíceps - percussão	+	-	-	+	-
Em. tenar - percussão	+	+	+	+	-
Quadríceps - percussão	-	-	-	-	-

Trofismo S - sim N - não

Força

I - tremulação ou indício de movimento

III - movimento ativo contra a gravidade

V - força normal

Miotonia (+) - presente (-) - ausente

II - movimento ativo, com eliminação da gravidade

IV - movimento ativo contra a gravidade e resistência

O reflexo miotônico espontâneo nas mãos é ilustrado na FIGURA 8.



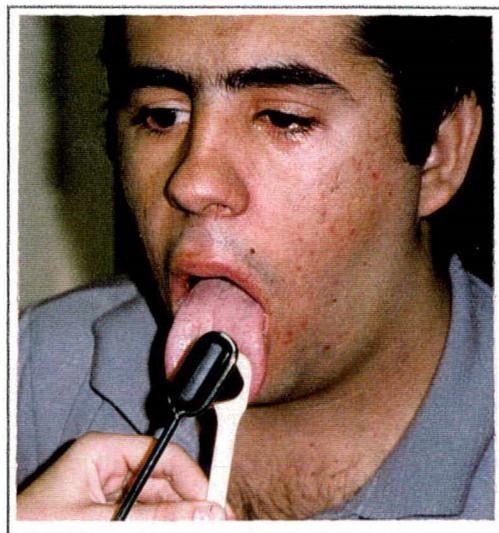
8a - Miotonia em mão



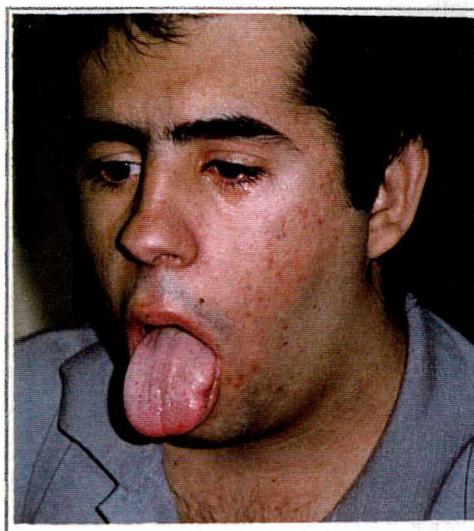
8b - 45 s após

FIGURA 8 - Miotonia em mão

O reflexo miotônico também pode ser visto à percussão da língua. Na FIGURA 9 observa-se seu aspecto.



9a - Reflexo miotônico na língua



9b - Miotonia lingual

FIGURA 9 - Reflexo miotônico lingual

3.2.2 ELETRONEUROMIOGRAFIA

O exame de condução motora do nervo ulnar direito dos pacientes IV-11, IV-12 e IV-14, e do indivíduo IV-15 apresentou latência, amplitude, duração e velocidades normais. Os dados referentes a estes exames estão nas tabelas abaixo.

Na TABELA 2, observou-se uma discreta redução na velocidade de condução motora no segmento transcotovelo do nervo ulnar direito do paciente III-8.

TABELA 2 - Condução nervosa motora no nervo ulnar direito

Ulnar motor direito	III-8	IV-11	IV-12	IV-14	IV-15
Idade do paciente (anos)	46	22	21	10	08
Latência distal (ms)	2,48	3,24	2,72	2,48	2,64
Amplitude distal (μ V)	4.470	9.200	9.800	6.330	13.100
Duração distal (ms)	16	14	16	16	15
Velocidade cotovelo-punho (m/s)	57,3	49,0	57,7	57,0	55,4
Velocidade transcotovelo (m/s)	46,3	75,0	67,8	77,2	77,9
Velocidade axila-cotovelo (m/s)	84,3	66,8	65,5	56,0	57,0

Também não houve alterações no exame de condução motora do nervo fibular direito dos pacientes, exceto pela ausência de condução no paciente IV-11, observada na TABELA 3.

TABELA 3 - Condução nervosa motora no nervo fibular direito

Fibular motor direito	III-8	IV-11	IV-12	IV-14	IV-15
Idade do paciente (anos)	46	22	21	10	08
Latência distal (ms)	3,92	ausente	4,36	3,72	3,72
Amplitude distal (μ V)	3.400	ausente	5.000	2.330	4.270
Duração distal (s)	14	ausente	15	14	15
Velocidade cabeça da fibula-tornozelo (m/s)	50,9	ausente	49,5	54,9	53,0
Velocidade cavopopliteo-cabeça da fibula (m/s)	47,1	ausente	53,2	68,2	51,6

Observa-se a condução nervosa motora na FIGURA 10.

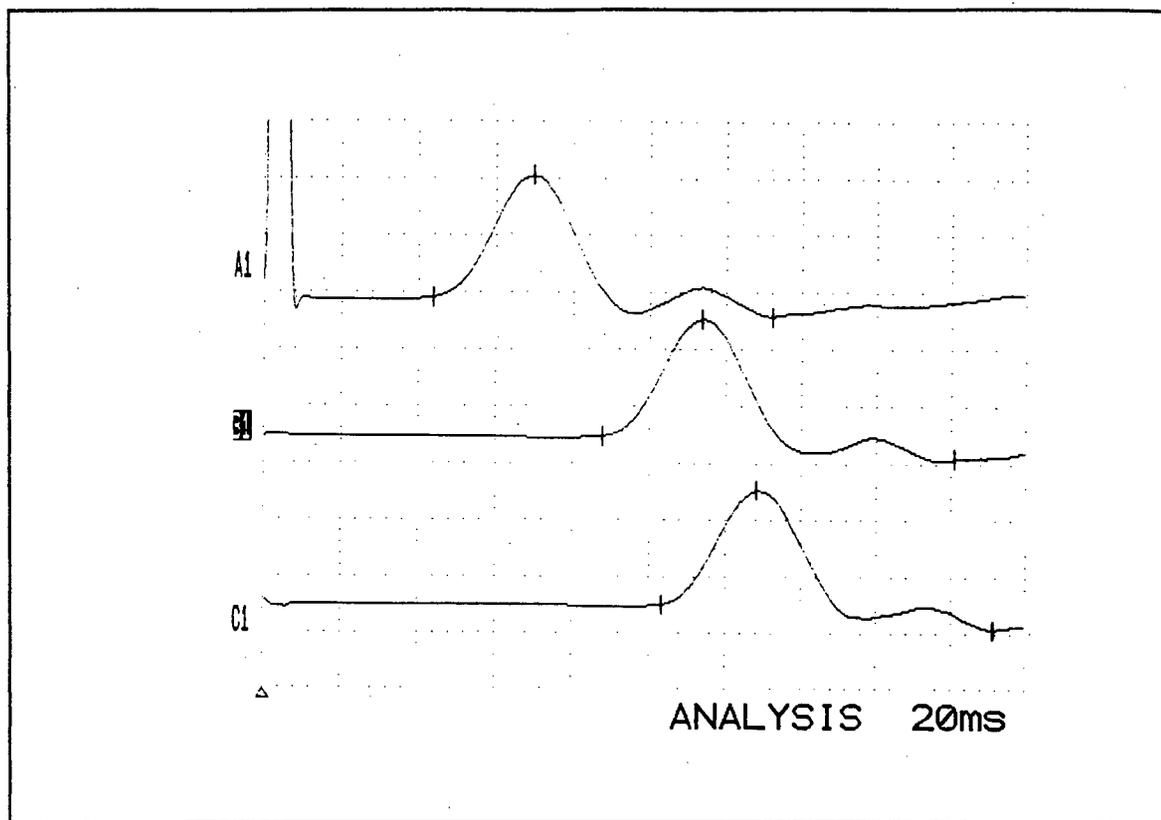


FIGURA 10 - Condução nervosa motora

O exame de condução sensitiva do nervo ulnar direito apresentou amplitude e duração e normais em todos os pacientes. Observou-se aumento da latência distal da condução sensitiva do nervo ulnar nos pacientes III-8 e IV-11 e no indivíduo IV-15. Os dados podem ser observados na TABELA 4.

TABELA 4 - Condução nervosa sensitiva no nervo ulnar direito

Ulnar sensitivo direito	III-8	IV-11	IV-12	IV-14	IV-15
Idade do paciente (anos)	46	22	21	10	8
Latência distal (ms)	2,96	2,80	2,32	2,32	2,52
Amplitude distal (μ V)	32,0	59,3	51,0	32,0	28,7
Amplitude proximal (μ V)	12,4	26,7	12,0	4,67	6,67
Duração distal (ms)	1,3	1,6	13	1,2	1,2
Duração proximal (ms)	1,7	1,8	10	1,5	1,2

Ao realizar a eletromiografia, o indivíduo IV-15 não apresentou descargas miotônicas e outras alterações eletromiográficas nos músculos tibial anterior, quadríceps, ulnar no 5º dedo e bíceps. Os achados eletromiográficos dos outros pacientes são descritos na TABELA 5. Observou-se amplitudes de potenciais reduzidas no paciente IV-12 e durações de potenciais diminuídas nos pacientes III-8 e IV-12.

TABELA 5 - Eletromiografia no músculo tibial anterior dos pacientes afetados

	III-8	IV-11	IV-12	IV-14
Idade do paciente (anos)	46	22	21	10
Atividade de Inserção		A ++	A	A
Fibrilações		++	+	+
Ondas Positivas	+	++	+	+
Fasciculações		-	-	-
Miotonias (F)		++	++	++
Miotonias (OP)	+	++	+++	+
Duração (ms)	7,5	12	6,5	11
Amplitude (μ V)	720	1020	380	1230
Polifasia	+	+	++	-
Recrutamento	N	N	A	N

N - normal; A - aumentado (+) - presente (-) - ausente

O aspecto eletromiográfico da miotonia pode ser visto na FIGURA 11.

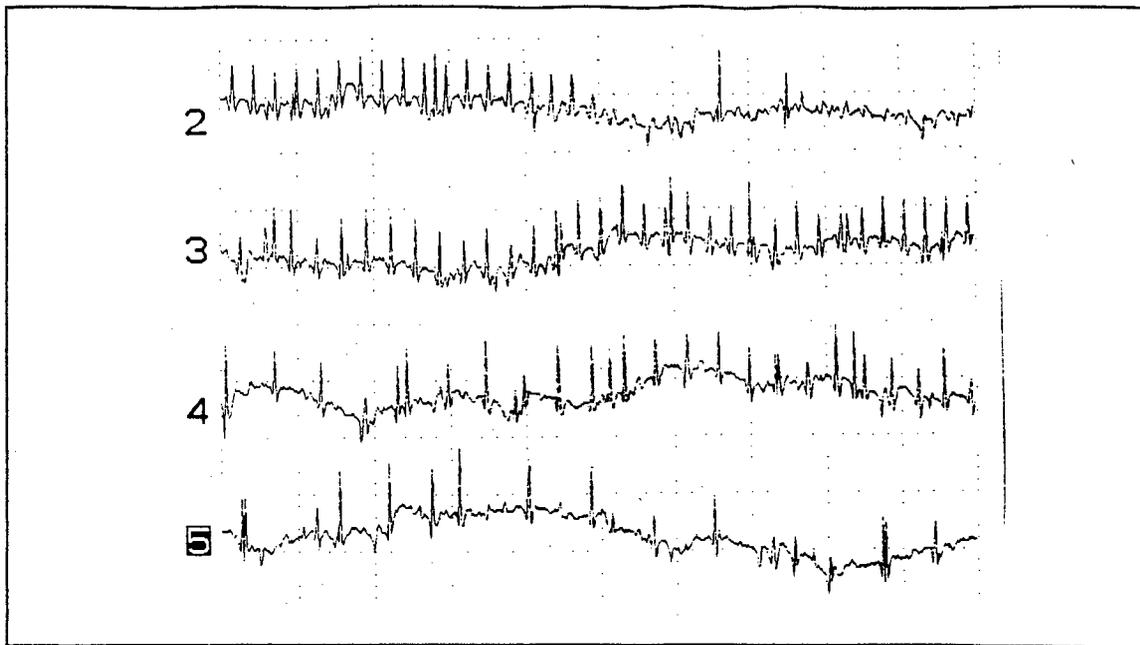


FIGURA 11 - Padrão eletromiográfico de miotonia

3.3 AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

3.3.1 PACIENTE III-8

A avaliação oftalmológica da paciente revelou córneas íntegras, sem distúrbios tróficos ou diminuição da sensibilidade, cristalinos com catarata e opacificações puntiformes policromáticas brilhantes difusas e cápsula posterior opacificada. O aparelho lacrimal não possuía alterações. A mobilidade extra-ocular e a fundoscopia estavam normais. A acuidade visual bilateral era de 20/50. A avaliação da refração observou desvio de +0,75 bilateralmente. Não foram encontrados blefarconjuntivite crônica, ceratoconjuntivite, enoftalmos, anormalidades no reflexo fotomotor pupilar.

3.3.2 PACIENTE IV-11

A avaliação oftalmológica do paciente revelou córneas íntegras, sem distúrbios tróficos ou diminuição da sensibilidade, cristalinos com pequenas opacificações cintilantes em cápsulas anterior e posterior. O aparelho lacrimal apresentava epífora. Havia uma limitação da abdução ocular ao exame da mobilidade extra-ocular. A fundoscopia estava normal. Não foi possível avaliar a acuidade visual, pois o paciente fornecia informações imprecisas. A avaliação da refração observou hipermetropia. Foi encontrada blefarite crônica.

3.3.3 PACIENTE IV-12

A avaliação oftalmológica do paciente revelou córneas íntegras, sem distúrbios tróficos ou diminuição da sensibilidade, cristalinos com pequenas opacificações puntiformes em cápsulas anterior e posterior. O aparelho lacrimal não possuía alterações. Havia limitação da abdução ao exame de mobilidade extra-ocular. A fundoscopia mostrou degeneração retineana peripapilar e inferior e periférica inferior. A acuidade visual não pode ser avaliada, pois o paciente fornecia informações imprecisas. A avaliação da refração observou hipermetropia bilateralmente. Não foram encontrados blefarite crônica, ceratoconjuntivite, enftalmos, anormalidades no reflexo fotomotor pupilar.

3.3.4 PACIENTE IV-14

A avaliação oftalmológica do paciente revelou córneas, aparelho lacrimal e fundoscopia sem alterações. Ao exame pela lâmpada de fenda observou-se cristalinos com opacificações puntiformes periféricas (mais em olho direito) em região posterior e câmara anterior sem alterações. A mobilidade extra-ocular estava mantida. A acuidade visual

bilateral era de 20/40. A avaliação da refração observou hipermetropia em Ao de aproximadamente 1 dioptria bilateralmente. Não foram encontrados blefarconjuntivite crônica, ceratoconjuntivite, enoftalmos, anormalidades no reflexo fotomotor pupilar.

3.3.5 INDIVÍDUO IV-15

O exame pela lâmpada de fenda não revelou alterações. O aparelho lacrimal, a mobilidade extra-ocular e a fundoscopia estavam normais. A acuidade visual bilateral era de 20/25. A avaliação da refração observou hipermetropia em Ao de aproximadamente +0,50 bilateralmente. Não foram encontrados blefarconjuntivite crônica, ceratoconjuntivite, enoftalmos, anormalidades no reflexo fotomotor pupilar.

3.4 EXAMES COMPLEMENTARES

3.4.1 ANÁLISE DE DNA

Os resultados da análise de DNAs podem ser vistos na TABELA 6.

TABELA 6 - Análise molecular

	Número de repetições CTG
III-7	< 50
III-8	> 2000
IV-11	1250
IV-12	1250
IV-14	1200
IV-15	< 50

3.4.2 EXAMES LABORATORIAIS

Os achados dos exames parciais de urina nos pacientes estão descritos na TABELA 7. O paciente IV-11 não conseguiu colher urina no ambiente hospitalar e por isso não realizou o exame de urina e a urocultura. Todos apresentaram uroculturas negativas. A paciente III-8 apresentou cistos de *E. coli* e o paciente IV-12 apresentou ovos de *A. lumbricoides* no exame parasitológico de fezes.

TABELA 7 - Urianálise dos pacientes avaliados

	III - 8	IV - 12	IV - 14	IV - 15
cor	amarelo claro	amarelo citrino	amarelo citrino	amarelo citrino
odor	<i>sui generis</i>	<i>sui generis</i>	<i>sui generis</i>	<i>sui generis</i>
depósito	nulo	pequeno	pequeno	pequeno
aspecto	límpido	algo turvo	algo turvo	algo turvo
densidade	1005	1020	1020	1023
pH	5,5	5,0	6,0	5,0
proteínas	-	-	-	+
substâncias redutoras	-	+++	-	-
corpos cetônico	-	-	-	-
Hemoglobina	-	vestígios	-	vestígios
células epiteliais	raras	muitas	raras	raras
muco	-	-	-	presença
hemácias	-	12.000	-	11.000
leucócito - piócitos	2.000	160.000	2.000	7.000
flora bacteriana	escassa	moderada	escassa	escassa
cristais		Oxalato Ca ⁺⁺		-
outros		Levedura		

Não foram encontradas alterações da crase sangüínea, conforme pode ser observado na TABELA 8.

TABELA 8 - Análise da crase sangüínea

	III-8	IV - 11	IV - 12	IV - 14	IV - 15
HEMOGRAMA					
hemácias (milhões/mm ³)	5,18	4,82	5,89	4,84	4,31
hemoglobina	14,1	14,0	15,5	12,0	11,5
hematócrito (%)	43,6	44,3	47,4	38,1	35,3
VGM	84,1	91,9	80,4	78,7	81,9
HGM	27,2	29,0	26,3	24,7	26,6
CHGM	32,3	31,6	32,7	31,4	32,5
Leucócitos (/mm ³)	6300	8500	9300	10900	6600
bastões (em 100/mm ³)	1/63	4/340	1/93	-	-
segmentados (em 100/mm ³)	51/3213	60/5100	56/5208	55/5995	64/4224
eosinófilos (em 100/mm ³)	3/189	1/85	5/465	8/872	5/330
linfócitos (em 100/mm ³)	39/2457	31/2635	33/3069	34/3706	28/1848
monócitos (em 100/mm ³)	6/378	4/340	5/465	3/327	3/198
PLAQUETAS (mm ³)	253000	247000	192000	356000	289000

A avaliação do sistema endócrino foi realizada através de um teste oral de tolerância à glicose e dosagens hormonais (TABELA 9). O paciente IV-14 não suportou a ingesta de glicose hipertônica oral, vomitando, o que impossibilitou a continuação do exame.

TABELA 9 - Avaliações endocrinológicas complementares

	III-8	IV - 11	IV - 12	IV - 14	IV - 15	Referência
TOTG (mg/dl)¹						
glicemia 0'	105	106	285	102	93	
glicemia 30'	140	196	426	-	170	
glicemia 60'	158	225	482	-	121	
glicemia 90'	152	223	425	-	125	
glicemia 120'	147	202	450	-	100	
FSH (mU/ml)²						
LH (mU/ml) ²	2,2	25,1	32,2	2,8	0,6	*
Testosterona (ng/dl) ²	2,0	6,7	10,5	0,5	0,1	**
T3 (ng/ml) ²	32,0	424,0	206,0	26,0	22,0	***
T4 (µg/100ml) ²	1,5	1,5	1,4	1,4	1,8	0,5 - 2,1
TSH (µU/ml) ²	10,8	11,2	13,3	8,9	12,7	4,5 - 13
	1,80	3,22	1,53	2,91	1,11	0,10 - 9,0

Métodos utilizados: ¹ Glicemia-oxidase; ² Radioimunoensaio

Valores de referência:

- * mulheres - pré-puberal: < 2,5; fase folicular: 2,4 - 9,3; meio do ciclo: 3,9 - 13,3; fase lútea: 0,6 - 8,0; menopausa: 31,0 - 134 homens - adultos 1 - 10,5; pré-puberal > 2 anos: abaixo de 2,0
- ** mulheres - pré-puberal: < 0,2; fase folicular: 1,9 - 8,0; meio do ciclo: 11,3 - 59,0; fase lútea: 0,8 - 12,6; pós-menopausa: 9,0 - 75,0 homens - adultos 1 - 5,8; pré-puberal: < 0,4
- *** mulheres - 10 - 80 homens - 280 - 880 (adultos 300 - 1000)

Na TABELA 10 são apresentados os resultados dos outros exames laboratoriais colhidos, com seus valores de referência.

TABELA 10 - Outros exames complementares

	III-8	IV - 11	IV - 12	IV - 14	IV - 15	Referência
VHS (mm) ¹	150	4	10	45	30	
uréia (mg/dl) ²	22	14	20	19	21	10 - 50
creatinina (mg/dl) ³	0,83	0,54	0,77	0,40	0,35	0,6 - 1,2
CK (U/l) ⁴	137	48	31	38	37	10 - 58
CK-MB (U/l) ⁴	5	6	4	11	10	até 10
TGO (U/l) ⁵	26	32	108	25	16	12 - 46
TGP (U/l) ⁵	18	57	251	10	1	3 - 50
FA (U/l) ⁶	399	602	699	669	509	*
Ca (mg/dl) ⁷	9,5	9,0	9,1	9,5	9,4	8 - 10,5
P (mg/dl) ⁸	4,2	2,5	3,5	4,8	4,7	**
Mg (mg/dl) ⁹	2,6	2,7	3,4	1,9	2,2	1,6 - 2,4
Colesterol total (mg/dl) ¹⁰	244	162	196	131	136	< 200
HDL (mg/dl) ¹¹	43	42	44	52	48	> 45
LDL (mg/dl)	160	94	110	67	76	até 150
LDL/HDL	3,72	2,23	2,5	1,28	1,58	
Colesterol total/HDL	5,67	3,85	4,45	2,51	2,83	***
TG (mg/dl) ¹²	205	129	210	62	59	até 200
Prot totais (g/dl) ¹³	8,9	7,8	8,0	6,8	8,3	6,0 - 8,0
Albumina (g/dl) ¹⁴	4,19	4,23	4,20	3,99	4,31	3,80 - 5,0
Globulina (g/dl)	4,71	3,57	3,8	2,81	3,99	1,5 - 3,5
A/G (g/dl)	0,88	1,18	1,10	1,41	1,08	1,0 - 3,0

Métodos utilizados ¹ Westergreen; ² UV; ³ Picrato alcalino sem desproteinizar; ⁴ UV otimizado;

⁵ Cinética UV; ⁶ Cinético colorimétrico; ⁷ Colorimétrico o-cresolftaleína;

⁸ Colorimétrico; ⁹ Mann e Yoe; ¹⁰ Cinético; ¹¹ Precipitação;

¹² Enzimático; ¹³ Biureto; ¹⁴ Verde de Bomocresol;

Valores de referência * homens: 80 - 306; mulheres: 64 - 306; crianças até 17 anos: até 483

** adultos: 2,5 - 4,8; até 1 ano: 4,0 - 7,0; 1 a 17 anos: 3,0 - 7,0

*** desejável: > 200; limitrofe: 200 - 240

3.4.3 ELETROCARDIOGRAMA

Os dados de eletrocardiograma são apresentados na TABELA 11. Verificou-se, no paciente IV-11, taquicardia sinusal, hemibloqueio anterior esquerdo e distúrbio de condução no ramo direito do feixe de Hiss. Foi interrogado uma provável sobrecarga ventricular

direita. No paciente IV-12 foi observado um prolongamento do intervalo PR (corrigido em relação à frequência cardíaca). No indivíduo IV-15 foi interrogado uma provável sobrecarga ventricular esquerda.

TABELA 11 - Dados dos eletrocardiogramas

	III-8	IV-11	IV-12	IV-14	IV-15
Ritmo	sinusal	sinusal	sinusal	sinusal	sinusal
Frequência (bpm)	62	110	125	60-100	60-120
Duração PR i (s)	0,18	0,16	0,19	0,12	0,14
Duração QRS (s)	0,08	0,08	0,08	0,08	0,06
QT (s)	0,36	0,32	0,29	0,36	0,36
QT c (s)	0,36	0,40	0,40	0,44	0,38
SÂQRS	+ 60°	- 30°	+ 30°	- 15°	+ 60°
Alterações	normal	HBAE SVD?	> PR	desvio eixo	SVE?

HBAE - hemibloqueio anterior esquerdo
SVE - sobrecarga ventricular esquerda

SVD - sobrecarga ventricular direita

3.4.4 AVALIAÇÃO POR IMAGEM

3.4.4.1 Radiografias

As avaliações radiológicas realizadas foram normais, exceto pela presença de espessamento dos seios maxilares verificada em radiografias da paciente III-8 e no indivíduo IV-15 e pela presença de Hérnia de Schomrl em T9e T10 em radiografias da paciente III-8.

3.4.4.2 Ultrassonografias

O ultrassom de abdômen dos pacientes III - 8 e IV-12 e no indivíduo IV- 15 mostrou fígado, vesícula biliar, pâncreas, baço e rins sem alterações, exceto no exame da paciente III-8, onde a vesícula biliar não foi visualizada. No paciente IV-11, o ultrassom de abdômen mostrou vesícula biliar de topografia habitual contendo imagens ecogênicas que produziram

sombra acústica e que representaram cálculos. O pâncreas não foi visualizado devido a presença de gás na região. O fígado, o baço e os rins não apresentaram alterações. A conclusão do exame foi de colelitíase.

O estudo ultrassonográfico de abdômem do paciente IV-14 mostrou fígado, vesícula biliar, pâncreas e baço sem alterações. O rim direito apresentou topografia, mobilidade e textura ecográfica normal. Observou-se massa de textura ecográfica sólida localizada no polo inferior do rim esquerdo, medindo aproximadamente 6,6 cm x 4,8 cm. A conclusão do exame foi de presença de massa sólida em rim esquerdo. O segundo ultrassom de abdômen deste paciente confirmou lesão expansiva sólida de ecotextura hipocóica medindo aproximadamente 60 x 45mm no polo inferior do rim esquerdo. Foi sugerido prosseguir a investigação com tomografia axial computadorizada

3.4.4.3 Tomografia axial computadorizada

A tomografia computadorizada do abdômen realizada no paciente IV-14, mostrou fígado e baço de dimensões, contornos e coeficientes de atenuação normais aos raios-x. Não houve sinais de dilatação dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos, assim como da vesícula biliar. O pâncreas foi bem visualizado, sem sinais de alterações estruturais. A gordura peripancreática apresentava-se preservada. O rim direito apresentou aspecto anatômico. O rim esquerdo apresentou-se alongado e lobulado em sua porção caudal, porém mantendo os contornos regulares e densidade homogênea difusamente. Esta lesão configurou-se como pseudo-tumor de pólo inferior de rim esquerdo. O estudo concluiu que a formação supra-citada poderia corresponder a uma má formação renal esquerda - rim supra-numerário hipoplásico e não rodado, possuindo pelve e ureter próprios e comunicante. Foi sugerido avaliar a implantação ureteral distal e realizar urografia excretora.

3.4.4.4 Urografia excretora

A urografia excretora foi realizada no paciente IV-14 tendo em vista as alterações descritas nos exames de imagens anteriores e foi precedida de uma radiografia simples de abdômen que não demonstrou alterações significativas. Houve eliminação bilateral e simultânea do meio de contraste sob boa densidade. O rim direito apresentou topografia, morfologia e dimensões normais. O sistema pielo-calicial e os ureteres eram anatômicos. O rim esquerdo apresentou-se alongado, mal rodado, com cálices normais. Não houve evidências de lesões expansivas. O aspecto pode ser observado na FIGURA 12.



FIGURA 12 - Urografia excretora (explicação no texto)

4. DISCUSSÃO

4.1 GENÉTICA

Esta família foi considerada importante por incluir casos do tipo adulto e congênito.

O estudo foi realizado em 5 indivíduos, sendo 4 afetados (III-8; IV-11; IV-12 e IV-14) e 1 sem sintomatologia clínica (IV-15). A avaliação clínica foi realizada também em 6 outros membros da família (III-5; III-7; III-9; IV-1; IV-16; IV-18) do heredograma mostrado na FIGURA 2. Nestes, não se encontrou sinais da doença mas a família era de um nível sócio-econômico muito baixo e não foi possível, também pelo tempo disponível, ampliar a investigação de outros membros sem sintomatologia clínica evidente. Não se soube qual dos progenitores da paciente III-8 era afetado.

KOCH *et al.* (1991) ressaltaram que somente uma mulher com distrofia miotônica multissistêmica durante a gestação e o parto tem risco de ter uma criança com distrofia miotônica congênita. Também observaram que o risco de ter uma criança mais severamente afetada aumenta com a maior severidade da doença materna. Sustentaram a hipótese de metabólitos maternos agindo em uma descendência heterozigota. A paciente III-8 não apóia essa constatação pois, na época da gestação dos dois primeiros filhos com distrofia miotônica congênita (IV-11 e IV-12), somente apresentava graus mínimos da doença.

O isolamento de DNA foi realizado em membros afetados e não afetados, essenciais para demonstração do defeito gênico básico. Foram enviados para análise os DNAs dos pacientes III-8; IV-11; IV-12 e IV-14 e dos indivíduos normais III-7 e IV-15. O indivíduo IV-15 apresentou um número de repetições CTG menor do que 50 (TABELA 6), que é considerado o limite normal das repetições no gene (DAVIES *et al.*, 1992; PIZZUTI *et al.*, 1993). Seu pai também não apresentava um aumento do número de repetições. Os dois

1993). Seu pai também não apresentava um aumento do número de repetições. Os dois foram diagnosticados como indivíduos normais, não portadores do gene e, portanto, incapazes de desenvolver a doença em qualquer fase de sua vida e de transmitirem para sua descendência.

Os pacientes com a forma congênita da doença (IV-11, IV-12, IV-14) apresentaram um número de repetições menor do que o de sua mãe, portadora da forma adulta (TABELA 6). De maneira geral, acredita-se que o fenômeno da antecipação seja acompanhado por um aumento do número de repetições CTG (ASHIZAWA *et al.*, 1992b). A mutação reversa foi descrita em associação com casos transmitidos de pai para filho, correlacionada com um retardo no aparecimento da doença (O'HOY *et al.*, 1993). Estas duas afirmações não foram verificadas por este estudo.

REARDON *et al.* (1992c) declararam que a análise molecular é de fundamental importância para a identificação de pacientes com sinais mínimos de distrofia miotônica. Os autores, estudando a expressão clínica, oftalmológica e eletromiográfica da distrofia miotônica em pacientes considerados minimamente afetados, verificaram que a sensibilidade para o diagnóstico por eletromiografia é de 39% e através de exames oftalmológicos, de 97,5%, com limitações pela variabilidade da idade em que ocorrem as manifestações.

JASPERT *et al.* (1995) relataram uma correlação significativa do tamanho da repetição e a incapacidade muscular. Foi observada uma maior frequência da disfunção mental e gonadal em pacientes com repetições maiores. Não houve correlação de outros sintomas, como catarata, miotonia, disfunção gastrointestinal e anormalidades cardíacas com o tamanho da repetição. Os autores sugeriram que o mosaïcismo somático, com taxas de ampliação diferentes em vários tecidos, poderia ser uma das explicações possíveis para os fenótipos variáveis.

MELACINI *et al.* (1995) verificaram que o envolvimento do músculo cardíaco é relacionado à extensão da repetição CTG. Os autores encontraram uma correlação indireta entre ECG normais e expansão de trinucleotídeos e uma correlação direta entre bloqueio completo de ramo esquerdo e expansão CTG. A presença de potenciais anormalmente tardios, que constituem substratos para arritmias ventriculares reentrantes malignas, correlacionou-se diretamente à expansão CTG. TOKGOZOGLU *et al.* (1995) também verificaram que o envolvimento cardíaco tem relação com o tamanho da expansão da repetição dos trinucleotídeos CTG, sendo um elemento de prognóstico significativo, especialmente para as anormalidades de condução e movimentação das paredes.

O grau de redução dos níveis de IgG1 séricas relatado na literatura não teve correlação com o tamanho do aumento das repetições (BRUYLAND *et al.*, 1994).

TURNPENNY *et al.* (1994) encontraram um declínio constante do QI diretamente relacionado com a diminuição da idade de início da doença e com o aumento do tamanho da expansão CTG, esta última não sendo tão linear, o que indicaria que o tamanho da expansão das repetições não prediga o QI.

4.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

4.2.1 FÁCIES

Observou-se que os pacientes IV-11, IV-12, IV-14 apresentavam fácies típica de distrofia miotônica congênita - com destaque para a boca permanentemente aberta e triangular (SPILLANE, 1951; GORLIN *et al.*, 1990, HARPER, 1990). A paciente III-8, embora não apresentando fácies típica completa, apresentou alguns sinais tais como diminuição da expressão facial, perda da habilidade de assobiar, de encher as bochechas de ar

e de franzir a testa, ptose palpebral e fraqueza mandibular. Essa diferença fenotípica demonstra a variação da gravidade da doença nos membros dessa família. Tais alterações intra e interfamiliares são descritas na literatura. (SPILLANE, 1951; HARPER, 1990).

4.2.2 PELE E ANEXOS

Os pacientes mais novos não apresentaram calvície embora apresentassem um quadro severo da doença, possivelmente pelo fato de serem jovens. A paciente III-8 apresentou um grau mínimo de calvície frontal. Foi descrito que graus mínimos de calvície frontal são melhor observados nas mulheres do que nos homens (LOTZ & VAN DER MEYDEN, 1985a). Nenhum deles apresentou pilomatrixomas.

4.2.3 CAVIDADE ORAL

Os pacientes apresentaram miotonia lingual. Foi descrito que a miotonia lingual, juntamente com a incompetência velofaríngeana, podem resultar em uma voz anasalada, lenta e de difícil entendimento (GORLIN *et al.*, 1990), verificada nos pacientes afetados. Nos pacientes deste estudo também foi observado sialorréia, grande número de cáries e pálate ogival, conforme o relatado na literatura (GORLIN *et al.*, 1990).

4.2.4 APARELHO GASTROINTESTINAL

Sintomas como disfagia, plenitude pós-prandial, dor abdominal e vômitos recorrentes foram comuns a todos os pacientes afetados. A disfunção esofageana pode ocorrer em mais de 50% dos pacientes. São descritos distúrbios de deglutição, disfagia (38%), regurgitação (18%) e pirose (15%) (NOWAK *et al.*, 1982). São raros os sintomas gástricos, exceto pelos

vômitos (NOWAK *et al.*, 1982). O envolvimento intestinal foi verificado até 35% dos pacientes com distrofia miotônica, em quem se pode observar diarreia e cólicas frequentes (NOWAK *et al.*, 1984). Os pacientes também podem apresentar cólicas abdominais baixas, intermitentes e difusas e constipação intestinal (NOWAK *et al.*, 1982). A incontinência fecal relatada por 3 dos 4 pacientes afetados pode ser devida ao comprometimento do esfíncter anal. A paciente III-8 referiu ser colecistectomizada aos 29 anos. O paciente IV-11 apresentou colelitíase ao exame ultrassonográfico, aos 20 anos, e dor tipo cólica em hipocôndrio direito após ingestão gordurosa. O comprometimento vesicular precoce foi relatado na literatura (NOWAK *et al.*, 1982).

4.2.5 APARELHO RESPIRATÓRIO

A fadiga diária e insônia referidas por alguns dos pacientes avaliados podem ser devidas à síndrome da apnéia obstrutiva do sono conforme descrita por GUILLEMINAULT *et al.* (1992). Esses autores relataram que os pacientes com distrofia miotônica apresentam uma síndrome obstrutiva com aumento da resistência de vias áreas superiores. A primeira manifestação é a desordem da respiração durante o sono que, em sua fase inicial, pode ser difícil de avaliar. Na primeira década de vida, os pacientes se queixam de fadiga diária e de insônia. Existe um aumento na resistência das vias aéreas superiores durante o sono não REM (*rapid eye movements*) e uma diminuição do esforço muscular inspiratório durante o sono REM. A fase inicial é associada com registros sonográficos noturnos poligráficos com diminuições intermitentes na pressão esofageana inspiratória, seguido por um aumento transitório alfa no eletroencefalograma, que dura 2 segundos ou mais. VEALE *et al.* (1995) confirmaram uma anormalidade no ritmo respiratório nos pacientes durante o estado acordado e sono leve, não as encontrando na fase de sono de ondas lentas, o que torna

improvável ser devido a alterações medulares. Os últimos autores sugeriram como fontes alternativas possíveis influências aberrantes do prosencéfalo, que se tornam menos importantes com o aprofundar do sono não-REM (GUILLEMINAULT *et al.*, 1992). Nos pacientes deste estudo não foi possível realizar essa avaliação.

A paciente III-8 referiu pneumonias de repetição. As infecções respiratórias de repetição são descritas na literatura (LEE & HUGHES, 1964).

4.2.6 APARELHO CARDIOVASCULAR

Os pacientes apresentaram predominantemente distúrbios de condução, como verificado na TABELA 11. O paciente IV-11 apresentou hemibloqueio anterior esquerdo, o paciente IV-12 apresentou bloqueio atrioventricular de primeiro grau. O paciente IV-14 apresentou desvio do eixo para a esquerda e arritmia sinusal. Essa arritmia é própria da idade.

Os distúrbios da condução são mais comuns do que as arritmias, estando presentes em cerca de 50% dos pacientes (TOKGOZOGLU *et al.*, 1995). Estes distúrbios são incomuns em outras doenças distróficas ou miotônicas, sendo de grande valor no estabelecimento do diagnóstico da distrofia miotônica (GRIGGS *et al.*, 1975). Foram descritas anormalidades no sistema de condução intra-atrial, no nó atrioventricular, intra e infra Hissiano. Essas anormalidades são traduzidas por alterações eletrocardiográficas, mais comumente aumento do intervalo PR, bloqueio fascicular anterior direito e aumento da duração do QRS (PERLOFF *et al.*, 1984; HAWLEY *et al.*, 1991; TOKGOZOGLU *et al.*, 1995). O bloqueio atrioventricular de primeiro grau (intervalo PR > 0,20s) está frequentemente presente antes do estabelecimento do diagnóstico clínico e a distrofia miotônica deve ser considerada ao se fazer o diagnóstico diferencial destes pacientes (GRIGGS *et al.*, 1975). Também foram

descritos bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau e bloqueio de ramo (PERLOFF *et al.*, 1984; GRIGG *et al.*, 1985; NGUYEN *et al.*, 1988). Estudos eletrofisiológicos feitos em pacientes bradicárdicos com distrofia miotônica mostraram que a mesma está associada com anomalia inerente ao nó sino atrial (PERLOFF *et al.*, 1984). As anomalias do sistema de Hiss-Purkinje são rapidamente progressivas, não podendo ser previstas pela análise do ECG, e culminam em crises de Stoke-Adams fatais a não ser que seja colocado um marca-passo. O maior risco do envolvimento do sistema de condução é a morte súbita causada por bloqueio atrioventricular completo (PERLOFF *et al.*, 1984; HAWLEY *et al.*, 1991; TOKGOZOGLU *et al.*, 1995). A morte súbita em pacientes com distrofia miotônica também pode ser atribuída a arritmias ventriculares (NGUYEN *et al.*, 1988; HAWLEY *et al.*, 1991). A distrofia miotônica deve ser considerada como causa de síncope inexplicada ou arritmias ventriculares e também em todos os pacientes que tem estudos eletrofisiológicos mostrando instabilidade ventricular (GRIGG *et al.*, 1985). O acompanhamento dos pacientes desse estudo é fundamental para o controle dessas complicações.

4.2.7 SISTEMA URINÁRIO

Os pacientes afetados III-8 e IV-12 referiram incontinência urinária eventual. O exame parcial de urina no paciente IV-12 revelou leucocitúria, presença de substâncias redutoras, cristais de oxalato de Cálcio e leveduras, como visto na TABELA 7. A urocultura deste paciente e dos outros foi negativa. Foram descritos retenção urinária aguda e enurese severa em pacientes com distrofia miotônica (SCHUMANN *et al.*, 1965). São relatados disúria, urgência e incontinência urinárias (SAKAKIBARA *et al.*, 1995).

No paciente IV-14 foi observada uma massa sólida em rim esquerdo à ultrassonografia. O exame através tomografia axial computadorizada foi sugestivo de rim supra-numerário ou rim não rodado. A urografia excretora confirmou a presença de rim esquerdo não rodado, sem duplicidade. Não existem descrições de anomalias morfológicas renais associadas à distrofia miotônica. Ao se realizar a revisão bibliográfica verificou-se que são muito poucos os estudos específicos sobre o aparelho urinário na distrofia miotônica. A presença de uma anormalia morfológica urológica assintomática só seria notada em avaliações sistemáticas do aparelho urinário, que não foram encontradas na literatura. Com a escassez destes estudos, não há como inferir a ocorrência de tais anomalias associadas à distrofia miotônica, ou definir seu real significado.

4.2.8 ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS

Dos pacientes avaliados, nenhum apresentava cifoescoliose ao exame radiológico da coluna vertebral ou alterações de crânio e face. A paciente III-8 apresentou hérnia de Schmorl em T9 e T10. BUNDEY *et al.* (1970) observaram alterações ao Rx em 72% dos pacientes examinados.

RODRÍGUEZ *et al.* (1991) relataram um aumento da densidade óssea na coluna lombar. Os autores sugeriram uma hiperostose generalizada potencial, já que depósitos de Cálcio em gânglios basais e hiperostose foram relatados em associação com distrofia miotônica. Embora não tenha sido possível a realização de uma Densitometria Mineral Óssea, não foram visualizados aumentos da densidade óssea na coluna lombar ao Raio X simples dos pacientes estudados.

4.2.9 SISTEMA ENDÓCRINO

Conforme observado na TABELA 9, o diabetes mellitus foi diagnosticado laboratorialmente em 2 dos pacientes afetados (IV-11 e IV-14). O risco para o diabetes mellitus é cerca de 4 vezes (GORLIN *et al.*, 1990). HARPER *et al.* (1990) consideram que o diabetes mellitus ocorre em cerca de 6% dos pacientes com distrofia miotônica. Os pacientes foram orientados para tratamento. A avaliação da insulinemia não foi possível nos pacientes deste estudo.

Como a aterosclerose coronariana severa foi descrita em associação com a doença (NUYEN *et al.*, 1988) foi feita uma investigação do metabolismo lipídico dos pacientes e verificou-se (TABELA 10) que a paciente III-8 apresentava hipercolesterolemia e trigliceridemia. O paciente IV-12 também apresentava trigliceridemia. O controle deve ser instituído para evitar complicações multissistêmicas.

Como foram descritos bócio colóide e hipotireoidismo (McEDULFF & CARTER, 1989; GORLIN *et al.*, 1990), foi realizada a avaliação da função tireoidiana nos pacientes deste estudo. Em todos, os níveis séricos de T3, T4 e TSH foram normais (TABELA 9). FUKAZAWA *et al.* (1990) demonstraram que os pacientes com distrofia miotônica parecem ter níveis séricos normais de T4, T3, T4 livre, TSH, TBG, T4/T3 e T4/T3 livres, diminuição pequena e significativa do T3 livre sérico, resposta diminuída do TSH ao TRH e uma redução da captação tireoidiana, talvez devida a uma pequena falência funcional da secreção do TSH, que não foram encontrados nos pacientes deste estudo.

O hiperparatireoidismo foi descrito em associação com distrofia miotônica, McEDULFF & CARTER (1989) encontraram níveis normais de albumina, Fósforo e Cálcio, assim como respostas normais ao PTH. RODRÍGUEZ *et al.* (1991), estudando 16 pacientes com distrofia miotônica, verificaram que um deles apresentava calcificação de gânglios da

base associado com hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D. O metabolismo do Cálcio foi normal em 15 pacientes estudados por estes autores. Nos pacientes deste estudo, não foram verificadas alterações no metabolismo do Cálcio, sendo observados níveis normais de albumina, Fósforo e Cálcio, como observado na TABELA 10.

A função testicular dos pacientes avaliados nesse estudo foi investigada pois o hipogonadismo hipergonadotrópico foi descrito em aproximadamente 80% dos homens com distrofia miotônica. Os testículos são clinicamente pequenos e mais macios que o normal. Os caracteres sexuais secundários são normais. A atrofia testicular consiste em uma degeneração tubular primária com fibrose e hialinização. Existe uma espermatogênese diminuída, mas os pacientes podem ser férteis. Há uma elevação do FSH sanguíneo, verificada em todos os pacientes com distrofia miotônica estudados por HARPER *et al.*(1972b). Os níveis de testosterona são normais ou diminuídos. Os níveis de LH podem estar alterados e isto está relacionado com o prejuízo da função das células de Leydig, que ocorre na terceira década de vida ou mais tarde. HARPER *et al.* (1972b) relataram que as concentrações médias de LH foram significativamente maiores que as médias de controles normais, sem correlação com a severidade da doença muscular (HARPER *et al.*, 1972b; McEDULFF & CARTER, 1989; HARPER, 1990). O resultado verificado nos pacientes desse estudo, mostrado na TABELA 9, não demonstrou nenhuma alteração e clinicamente a distribuição de pêlos foi normal, assim como o volume testicular.

4.2.10 SISTEMA REPRODUTOR

A paciente III-8 referiu complicações na evolução de suas duas últimas gestações, embora não as soube especificar exatamente. As complicações obstétricas que ocorrem durante a gestação de uma mulher afetada são: abortos espontâneos; hiperhidrâmnio,

secundário a um acometimento fetal severo e ameaça de parto prematuro. O parto geralmente é associado a apresentações anômalas ou a apresentações podálicas. A fase de dilatação é normal. O período expulsivo é difícil, por contrações ineficientes que não respondem bem à ocitocina (a resposta a quinina é melhor). Existe risco de hemorragia no pós-parto imediato por inércia uterina. Há a indicação de cesária nesses casos. A paciente deste estudo referiu um aborto espontâneo na sua primeira gestação e não recebeu indicação de cesária em nenhuma das gestações.

A gestação é um fator agravante da doença na mulher afetada. A paciente III-8 referiu piora dos sintomas clínicos durante a evolução de suas duas últimas gestações. Frequentemente há agravo da miopatia, com aumento da fraqueza muscular e da miotonia a partir do sexto mês de gestação. Pode haver melhora no pós-parto. Existe uma relação entre o agravo da miotonia e a elevação da taxa de progesterona circulante, notadamente após a vigésima semana de gestação (SHORE, 1975; SARNAT *et al.*, 1976; HANSON, 1984; FERREIRA *et al.*, 1989; DELEST *et al.*, 1995). Dos sintomas descritos, a paciente avaliada referiu que o mais marcante durante suas duas últimas gestações foi a fraqueza muscular e a miotonia.

4.2.11 ANESTESIA

A paciente III-8 referiu história de retardo na recuperação pós-anestésica aos 29 anos. Os pacientes IV-11 e IV-12, apesar de terem referido história de cirurgia sob anestesia geral, desconheciam complicações anestésicas. ALDRIDGE (1985) listou as complicações que encontrou em seu estudo de acordo com o tempo em que ocorreram. As complicações intra e pós operatórias imediatas foram todas drogas-relacionadas: depressão respiratória; dificuldade de intubação e rigidez; apnéia prolongada. As complicações pós operatórias

tardias foram: infecções torácicas; fraqueza muscular transitória generalizada; infarto do miocárdio e bloqueio atrioventricular de primeiro grau.

Os prontuários destes pacientes nos hospitais onde referiram ter estado internados para a realização de tais procedimentos não estavam à disposição, o que impediu uma análise mais fidedigna de tais informações.

BARNES (1993) ressaltou sete pontos que devem ser enfatizados pelo médico no manejo anestésico:

- a) avisar o paciente de sempre informar aos médicos sobre a distrofia miotônica;
- b) avaliação respiratória e eletrocardiograma pré-operatórios;
- c) evitar tiopentano;
- d) evitar bloqueadores musculares de ação prolongada e suxametônio;
- e) monitorização de arritmias intra e pós-operatórias;
- f) atenção para depressão respiratória e obstrução de vias aéreas no pós-operatório e
- g) usar analgésicos depressores do centro respiratório com cautela e em doses baixas.

4.3 DISTROFIA MIOTÔNICA CONGÊNITA

Três dos pacientes avaliados foram considerados como portadores de distrofia miotônica congênita. Embora seja a mesma entidade que a distrofia miotônica clássica, causada pelo mesmo mecanismo molecular, sua gravidade é muito maior. Ocorre hipotonia profunda generalizada, imobilidade e hiporreflexia após o nascimento. A miotonia é quase ausente (HARPER, 1975a; PEARSE & HÖWELER, 1979; HAGEMAN *et al.*, 1993). Os pacientes apresentam uma diplegia facial com atrofia muscular dos músculos da mímica facial e da mastigação, a boca permanentemente aberta, uma paralisia facial responsável por

uma oligomímia, o lábio superior em tenda com apagamento dos sulcos nasogenianos, ptose uni ou bilateral, pálato ogival e pescoço longo e delicado. Também foi descrito criptorquidia e retardo neuropsicomotor (FERREIRA *et al.*, 1989). O hemidiafragma direito pode apresentar-se elevado pela imaturidade das fibras musculares desse músculo que cedem ao aumento da resistência do fígado (AICARDI *et al.*, 1974). As dificuldades respiratórias existentes podem ser devidas ao envolvimento do diafragma e músculos intercostais, imaturidade pulmonar, pneumonias de aspiração, e falha do controle respiratório cerebral. Algumas vezes pode ser necessário o uso de ventilação mecânica. Foi descrito que a morte antes dos 15 meses é mais freqüente quando a ventilação mecânica se fez indispensável por mais de 4 semanas (HAGEMAN *et al.*, 1993). Perante um neonato com hipotonia grave e falência respiratória, vários são os diagnósticos diferenciais a serem levantados. SIMPSON (1975) os listou e fez um breve comentário em seu trabalho. A dificuldade em sugar e deglutir pode ser devida à fraqueza dos músculos faciais, palatais e gástricos (HAGEMAN *et al.*, 1993). O aumento dos ventrículos cerebrais pode ser explicado por hemorragias intraventriculares ou digenesia cerebral (HAGEMAN *et al.*, 1993). Podem ocorrer hematomas geralmente na pele, lábios menores e cérebro, que podem ser resultado da incapacidade de proteção contra traumas do parto devido a fraqueza muscular, hipotonia e permeabilidade capilar alterada. Também pode-se notar edema, principalmente em membros e cabeça, secundário à redução dos movimentos fetais, com conseqüente redução do retorno linfático periférico (PEARSE & HÖWELER, 1979). Foram descritas algumas deformidades esqueléticas como talipos equinovarus, metatarso varus, pés varocavus, artrogripose, cifoscoliose, lordose, micrognatia, pálato alto e assimetria facial (SHORE, 1975; HAGEMAN *et al.*, 1993). SARNAT *et al.* (1976) encontraram uma cardiomiopatia caracterizada por fibras musculares cardíacas vacuolizadas em todos os casos autopsiados de

seu estudo. REARDON *et al.* (1993) observaram que 25% dos recém-nascidos com distrofia miotônica congênita morreram dentro de 18 meses, geralmente dentro do período neonatal, por complicações respiratórias. SWIFT *et al.* (1975) demonstraram que a eletromiografia pode estar alterada muito precocemente, auxiliando no diagnóstico diferencial. O exame histopatológico muscular pode apresentar fibras pequenas e imaturas (AICARDI *et al.*, 1974).

Das características descritas, os pacientes portadores de distrofia miotônica congênita deste estudo possuíam história de movimentação fetal tardia, baixo peso e desconforto respiratório ao nascer, fâcies típica, criptorquidia, hérnia inguinal e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor.

4.4 AVALIAÇÃO PSICOMÉTRICA

Até recentemente havia uma discrepância muito grande sobre a avaliação psicométrica de pacientes com distrofia miotônica em parte devido ao número muito pequeno de pacientes em cada estudo, aos problemas técnicos de estudos limitados a crianças e à falta de uma avaliação psicométrica sistemática (PORTWOOD *et al.*, 1984). Não foi possível a realização de testes psicométricos específicos e sistemáticos nos pacientes estudados, como os propostos por PORTWOOD *et al.* (1984), que utilizaram o teste de WAIS-R (*Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*), o teste WMS-I (*Wechsler Memory Scale, Form I*) e o teste Neuropsicológico de Reitan-Halstead, que inclui o *Scrennig Aphasia Test* (AST) e incluídos no protocolo de avaliação psicométrica elaborado neste trabalho. Foi verificado que os pacientes avaliados apresentaram dificuldades intelectuais e atrasos da alfabetização. A autora julga apropriado considerar que todos os pacientes deste estudo apresentam atrasos do desenvolvimento mental.

4.5 APRESENTAÇÃO NEUROLÓGICA

4.5.1 MIOTONIA

A miotonia foi um sinal marcante em todos os pacientes afetados (TABELA 1) e não foi encontrada no indivíduo IV-15, que não tem nenhum sintoma ou sinal da doença. Ocorreu espontaneamente em 3 pacientes. Em todos os pacientes afetados, a percussão na língua e na eminência tenar provocou miotonia. É descrito que a miotonia na distrofia miotônica geralmente está presente na língua, nas mãos, nos músculos faciais e nos músculos distais das pernas e braços. Geralmente a miotonia é melhor demonstrada à percussão em músculos não atróficos. (SLATT, 1961; GORLIN et al.,1990; ADAMS & VICTOR, 1993; HARPER & RÜDEL, 1994).

A miotonia pode manifestar-se de três modos - voluntária, mecânica e por estímulo elétrico, nem sempre presentes de maneira simultânea (PRUZANSKI, 1965). SCHUBERT e colaboradores (1980) referiram que 96% dos pacientes clinicamente afetados apresentavam miotonia à percussão. Verificou-se que todos os pacientes afetados apresentavam miotonia à percussão e por estímulo elétrico. A miotonia espontânea não foi verificada no paciente IV-12.

4.5.2 FORÇA MUSCULAR

O comportamento da força muscular nos pacientes avaliados foi observado na TABELA 1. A fraqueza facial foi observada em todos os pacientes afetados. Esta é uma das características mais marcantes da doença (HARPER & RÜDEL, 1994). O paciente IV-11 apresentou uma significativa redução da força em todos os grupos musculares estudados. Este paciente apresentava-se confinado à cama. O comprometimento da força muscular

proximal e o confinamento do paciente são fatos relatados como raros na literatura revisada (HARPER & RÜDEL, 1994). O comprometimento da força muscular dos membros dos outros pacientes afetados não foi muito significativo e apresentou um leve predomínio distal. Segundo a literatura, o envolvimento dos músculos dos membros é leve e geralmente distal, ao contrário das outras distrofias musculares (HARPER & RÜDEL, 1994).

JASPERT *et al.* (1995) utilizaram uma escala para a incapacidade muscular dos pacientes com distrofia miotônica composta por 5 graduações: 1) ausência de dano muscular (diagnóstico feito por EMG, exame pela lâmpada de fenda ou análise molecular); 2) sintomas mínimos (miotonia, fraqueza facial, ptose, fala anasalada, ausência de fraqueza distal exceto fraqueza isolada de flexores digitais); 3) fraqueza distal (ausência de fraqueza proximal exceto fraqueza do tríceps braquial); 4) fraqueza proximal leve ou moderada e 5) fraqueza proximal severa (confinado à cama ou cadeira de rodas). Os pacientes deste estudo encaixam-se nesta classificação do seguinte modo: os pacientes III-8 e IV-14 encontravam-se no grupo 3; o paciente IV-12 foi classificado no grupo 4 e o paciente IV-11 apresentava o grau mais severo de fraqueza muscular (5).

4.5.3 REFLEXOS PROFUNDOS

A hipo ou arreflexia tem sido descrita em associação com a doença. Somente uma paciente apresentou ausência dos reflexos aquileu e estilorrádial e diminuição do reflexo o reflexo patelar. Foi relatado uma ocorrência de arreflexia do aquileu em 48% e patelar de 24% nos pacientes afetados clinicamente (SCHUBERT *et al.*, 1980). JAMAL *et al.* (1986) observaram que em cerca de 85% dos pacientes os reflexos tendinosos, particularmente os distais, estavam diminuídos ou ausentes. Ao contrário do relato feito por JAMAL *et al.* (1986), MONDELLI *et al.* (1993) não observaram correlação entre a excitabilidade dos

reflexos profundos e a severidade da distrofia miotônica. Neste estudo, esta correlação também não foi verificada, pois os pacientes com doença mais severa não apresentavam alterações dos reflexos profundos.

4.5.4 CONDUÇÃO NERVOSA

Foram observadas uma discreta redução na velocidade de condução motora do nervo ulnar direito no segmento transcotovêlo em um paciente e uma ausência da condução nervosa motora no nervo fibular direito no paciente mais severamente afetado pela doença (TABELAS 2, 3 e 4). Na literatura foi relatada uma redução das velocidades de condução motora e sensitiva em cerca de 50% dos casos. A redução das velocidades não foi relacionada ao grau de atrofia muscular, o que sugere que os nervos e os músculos são afetados de maneira independente pela doença (MAMOLI & MAYR, 1995).

O aumento da latência distal da condução sensitiva do nervo ulnar observado em 2 pacientes está de acordo com os dados da literatura (MAMOLI & MAYR, 1995). A paciente não afetada clinicamente também apresentou este aumento.

MONDELLI *et al.* (1993) demonstraram redução das amplitudes dos potenciais de ação sensitivos e das amplitudes de potenciais de ação musculares compostos. A redução da amplitude de potenciais de ação musculares compostos pode ser devida à atrofia muscular, embora nem sempre sejam proporcionais entre si.

4.5.5 ELETROMIOGRAFIA

A presença de miotonias foi observada em todos os pacientes afetados, como visto na TABELA 5, e estava ausente em todos os grupos musculares estudados no indivíduo IV-15,

que não apresentou nenhuma característica clínica da doença. A eletromiografia não é essencial para o diagnóstico quando o paciente apresenta uma clínica exuberante e tem uma história familiar clara, porém sempre deve ser feita quando a miotonia ao exame clínico é dúbia ou ausente, não existe história familiar ou existe alguma dúvida diagnóstica (HARPER & RÜDEL, 1994). O equivalente eletrofisiológico da miotonia é uma rápida rajada de potenciais de ação com aumentos e diminuições de frequência e amplitude (RIMMER *et al.*, 1993) que ocorrem em resposta ao movimento dos eletrodos ou à contração muscular (HARPER, 1990). As descargas podem ocorrer espontaneamente ou ao se introduzir o eletrodo. Geram um som que é chamado de *dive-bomber*, por se parecer com uma bomba caindo, ou segundo outros autores, com um carro arrancando (BARNES, 1993).

A redução das durações e amplitudes de potenciais associada ao aumento do número de potenciais polifásicos que foi observada nos pacientes avaliados é característica da doença (MAMOLI & MAYR, 1995).

Foram descritos padrões de recrutamento reduzido (JAMAL *et al.*, 1986) e um aumento da atividade de inserção (HARPER, 1990). O aumento da atividade de inserção foi verificado em 3 dos 4 pacientes afetados.

As ondas positivas e os potenciais de fibrilação podem ser observados na eletromiografia e não devem ser considerados como sinais indicativos de desnervação mas como uma evidência da anormalidade das membranas de fibras musculares inerente à distrofia miotônica (SPAANS *et al.*, 1986).

4.6 APRESENTAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Todos os pacientes afetados apresentaram opacidades subcapsulares posteriores características em graus variáveis. A paciente III-8 apresentou catarata importante. Um

achado patognomônico da doença é encontrado no exame pela lâmpada de fenda: presença de opacidades puntiformes misturadas com flocos largos angulares, produzindo uma exibição de cores cintilantes. As alterações mais precoces ocorrem na região cortical posterior subcapsular. Progressivamente pode haver uma opacificação no pólo posterior que representa uma opacificação das fibras do cristalino e, nesse estágio, pode não haver perda de visão por muitos anos. Em seguida, ocorre depósito subcapsular anterior, seguido décadas mais tarde por opacificações corticais profundas e separações lamelares com o desenvolvimento de catarata com núcleo pequeno (SLATT, 1961; BURIAN & BURNS, 1967; BUNDEY *et al.*, 1970; LOTZ & VAN DER MEYDEN, 1985b)

Um dos pacientes estudados apresentou epífora. O aparelho lacrimal é frequentemente afetado nos pacientes com distrofia miotônica. Encontrou-se epífora e positividade do teste de Schirmer (BURIAN & BURNS, 1967).

Nenhum dos pacientes apresentou anormalidades corneanas. As anormalidades tróficas da córnea podem ser devidas à falta de secreção ocular ou a uma etiologia neurogênica inespecífica. Também foi descrita diminuição da sensibilidade da córnea (BURIAN & BURNS, 1967).

Algumas vezes são detectadas anormalidades no reflexo fotomotor pupilar ou enoftalmos (PRUZANSKI, 1965), não verificadas nos pacientes deste estudo.

Dois pacientes apresentaram restrição da adução. Os músculos extra-oculares geralmente não são afetados de maneira sintomática pela distrofia miotônica, embora uma análise cuidadosa dos movimentos oculares revele déficits em muitos pacientes (BARNES, 1993).

Os pacientes não colaboraram para a realização da medida da pressão intra-ocular. Segundo BURIAN & BURNS (1967), a pressão intra ocular, além de ser sabidamente menor do que o normal, diminui com a idade nos pacientes afetados.

A fundoscopia foi normal em 4 dos 5 pacientes examinados. Um dos pacientes afetados apresentou degenerações peripapilares e inferiores. Este paciente também apresentava diabetes mellitus que não havia sido tratado. Não houve como inferir se as degenerações verificadas foram devidas ao diabetes mellitus ou à própria distrofia miotônica. No exame de fundo de olho foram descritas atrofia do nervo óptico, palidez temporal do disco, alterações maculares, degeneração macular e paramacular, pigmentação retineana periférica e estreitamento das arteríolas (BURIAN & BURNS, 1967).

A paciente III-8 apresentou diminuição da acuidade visual e dois dos pacientes não informaram precisamente sobre ela. A acuidade visual desses pacientes é relativamente boa, exceto na presença de um grande comprometimento ocular pela opacificação (BURIAN & BURNS, 1967).

4.7 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

O hemograma dos pacientes avaliados apresentou-se normal, bem como o leucograma e a avaliação plaquetária (TABELA 8).

Na TABELA 10 observa-se que a paciente III-8 apresentou uma dosagem de CK (creatina quinase) elevada. A concentração de creatina quinase sérica pode estar elevada em pacientes com distrofia miotônica (HARPER & RÜDEL, 1994; SHUBERT *et al.*, 1980). O paciente IV-12 apresentou uma elevação das enzimas TGO (transaminase glutâmico oxaloacética sérica) e TGP (transaminase glutâmico purúvica sérica). A elevação das enzimas musculares séricas foi descrita descrita em 77% dos casos para a LDH (lactato

desidrogenase); 65% para a CK; e em 55% dos casos para a TOG (SHUBERT *et al.*,1980). Todos apresentaram aumento da fosfatase alcalina, cujo o motivo não foi identificado, o que justifica a continuidade da investigação.

4.8 TRATAMENTO

4.8.1 DROGAS ANTIMIOTÔNICAS

A necessidade de tratamento farmacológico para controle da miotonia nos pacientes com distrofia miotônica é rara, mesmo quando a miotonia é severa, pois não há adesão do paciente ao tratamento (HARPER & RÜDEL, 1994). Os pacientes avaliados não usavam de nenhuma medicação para a miotonia no momento do exame. Todos foram encaminhados ao Ambulatório de Neuromiopatias para controle e avaliação.

4.8.2 TRATAMENTO DE APOIO

Os tratamentos de apoio propostos na literatura incluem o manejo de todas as complicações, no sentido de controlá-las (HARPER & RÜDEL, 1994). A obesidade foi um fator de limitação física, assim a dieta deve ser controlada nestes pacientes (KINGSTON & MOXLEY,1989). Algumas vezes foram necessários agentes anti-arrítmicos ou marca-passos em pacientes com defeitos cardíacos de condução (KINGSTON & MOXLEY,1989). As operações de catarata foram freqüentemente necessárias nesses pacientes (KINGSTON & MOXLEY,1989). As operações e anestésias devem ser evitadas e, quando absolutamente necessárias, deve ser feita uma avaliação cardiopulmonar rigorosa (HARPER, 1990). O tratamento de escolha para os pilomatrixomas, que em geral são múltiplos, foi a excisão cirúrgica (GORLIN *et al.*,1990; KOPELOFF *et al.*, 1992). A educação do paciente e

daqueles que o assistem alertou todos para o risco de aspiração pulmonar. Foram adotadas medidas como evitar refeições lautas à noite e a elevação do tórax ao deitar (HARPER, 1990).

Nos pacientes avaliados foi proposto dieta, para controle da obesidade, da hipercolesterolemia. O controle do diabetes melitus, nos pacientes que o apresentaram, foi instituído. Os pacientes foram orientados quanto o grau de severidade da doença que portavam e adotar medidas que evitem o risco de aspiração pulmonar. Foram sugeridos controles periódicos de saúde. Os pacientes IV-11 e IV-14 foram encaminhados a uma instituição de ensino especial.

4.9 APLICAÇÃO DOS PROTOCOLOS DE INVESTIGAÇÃO

4.9.1 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

O protocolo de investigação clínica (ANEXO 1) consta de anamnese e exame físico geral. Foi elaborado com base nas manifestações clínicas relatadas na literatura. Após sua aplicação, concluiu-se que o protocolo proposto é útil na investigação de pacientes com distrofia miotônica.

4.9.2 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO PSICOMÉTRICA

A investigação psicométrica dos pacientes não foi realizada (ANEXO 1). O HU/UFSC não tem um grupo para a realização de tais avaliações que esteja à disposição dos profissionais médicos.

4.9.3 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO NEUROLÓGICA

O protocolo de investigação neurológica (ANEXO 2) foi elaborado para pacientes com distrofia miotônica suspeita. Foi útil na avaliação da manifestação eletromiográfica e de neuropatias periféricas nos pacientes com distrofia miotônica.

4.9.4 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO OFTALMOLÓGICA

O protocolo de investigação oftalmológica (ANEXO 3) dos pacientes foi avaliado no Serviço de Oftalmologia do HU/UFSC, acompanhado pela autora. Dois dos exames propostos não puderam ser realizados por falta dos equipamentos necessários. Foram mantidos no protocolo porque são discutidos na literatura e são importantes para o estudo científico.

4.9.5 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

O protocolo de investigação complementar (ANEXO 4) foi elaborado para uma avaliação sistemática completa, em ambiente universitário, dos pacientes com distrofia miotônica. É um protocolo extenso, que propõe a realização de exames não só rotineiros, como também exames que são utilizados quase que exclusivamente para pesquisa. Neste trabalho não foram todos realizados por uma série de dificuldades, como o transporte dos pacientes ao hospital, a falta de disponibilidade de equipamentos, materiais e pessoal especializado. A autora acredita, porém, que é válido incluí-los todos em um protocolo que favoreça o desenvolvimento da investigação em um Hospital Universitário, para facilitar o ensino médico.

5. CONCLUSÕES

O trabalho realizado permitiu à autora o aprendizado da metodologia científica e o conhecimento mais aprofundado da doença. A partir do trabalho, chegou-se às seguintes conclusões:

5.1 A extensa revisão bibliográfica permitiu a elaboração de protocolos de avaliação clínica, psicométrica, neurológica, oftalmológica e de exames complementares para a distrofia miotônica que, quando utilizados na investigação de uma família nuclear portadora da doença, tiveram sua aplicabilidade e eficiência verificadas. Os protocolos são adequados à investigação clínica e à execução de projetos de pesquisa mais amplos e podem servir de base para estudos prospectivos.

5.2 A metodologia de localização dos pacientes com distrofia miotônica no SAME do HU/UFSC não permitiu o estudo de várias famílias, conforme era um dos objetivos deste trabalho, pois há falta de informações nos prontuários e os endereços lá contidos são insuficientes para o contato com os pacientes.

5.3 Verificou-se que existe uma grande dificuldade para uma avaliação multidisciplinar dos pacientes afetados e a extensão do atendimento aos familiares. Essas dificuldades possivelmente decorrem da pouca oferta de vagas para consulta médica nos ambulatórios de especialidades do HU/UFSC.

5.4 A família estudada permitiu com grande acurácia a apresentação das formas tardia e congênita da doença. Também revelou o impacto social causado pela doença.

5.5 A variabilidade de expressão clínica e a possibilidade de ocorrerem indivíduos minimamente afetados que necessitariam de um aconselhamento genético, reveladas na família estudada como exemplo, revela a importância do entendimento da doença e de suas complicações multissistêmicas para um diagnóstico de certeza.

5.6 A observação de uma má-rotação renal, não descrita na literatura estudada, em um dos pacientes estudados, demonstra que malformações não descritas podem ser identificadas em pacientes em um estudo abrangente, permitindo saber se elas são partes da doença ou ocorrências independentes. Tais malformações, por serem assintomáticas, só são evidenciadas ao se realizar estudos sistemáticos dos pacientes afetados e justificam a aplicação prática dos protocolos propostos.

5.7 Observou-se que os pacientes com a forma congênita apresentaram um número de repetições CTG menor do que o de sua mãe, portadora da forma adulta, ao contrário do esperado. Somente estudos em um grande número de famílias portadoras, com a análise molecular de seus indivíduos, permitirá o real entendimento deste fato.

5.8 A importância do estudo molecular do gene foi ressaltada durante todo o trabalho, bem como seu papel no aconselhamento genético e no diagnóstico precoce desta doença. A autora acredita que essa investigação é essencial ao diagnóstico da doença, a partir da revisão

bibliográfica realizada e também no acompanhamento clínico, permitindo previsões da evolução através da identificação da extensão da repetição CTG.

5.9 Na literatura revisada, observou-se que muitos trabalhos nem sempre trazem as frequências de ocorrência das complicações, o que dificulta o real entendimento de sua importância para a doença. Estudos sistemáticos de muitas famílias por um longo período de tempo, possibilitariam o cálculo das frequências.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ADAMS, R.D. & VICTOR, M. Principles of neurology. 5thed. USA: McGraw-Hill, Inc., 1993.
- 2 AICARDI, J. *et al.* Les formes néo-natales de la dystrophie myotonique de Steinert. J Neurol Sci 22:149-64, 1974.
- 3 ALDRIDGE, L.M. Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. Br J Anaesth 57(11):1119-30, 1985.
- 4 ASHIZAWA, T. & EPSTEIN, H.F. Ethnic distribution of myotonic dystrophy gene. Lancet 338(8767):642-3, Sep.7 1991.
- 5 ASHIZAWA, T. *et al.* Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. Neurology 42(10):1871-77, 1992a.
- 6 ASHIZAWA, T. *et al.* Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. Neurology 42(10):1877-83, 1992b.
- 7 ASHIZAWA, T. *et al.* Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. Neurology 43(12):2674-8, 1993.
- 8 ASLANIDIS, C. *et al.* Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. Nature 355(6360):548-51, 1992.
- 9 BARNES, P.R.J. Clinical and genetic aspects of myotonic dystrophy. Br J Hosp Med 50(1):22-30, 1993.
- 10 BARTLETT, R.J. *et al.* A new probe for the diagnosis of myotonic muscular dystrophy. Science 235:1648-50, 1987.

- 11 BERGOFFEN, J. *et al.* Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy. J Med Genet 31(7):518-20, 1994.
- 12 BROOK, J.D. *et al.* Identification of new DNA markers close to the myotonic dystrophy locus. J Med Genet 28(2):84-8, 1991.
- 13 BRUNNER, H.G. *et al.* Myotonic dystrophy is closely linked to the gene for muscle-type creatine kinase (CKMM). Hum Genet 81(4):308-10, 1989.
- 14 BRUNNER, H.G. *et al.* Myotonic dystrophy - Predictive value of normal results on clinical examination. Brain 114(Pt 5):2303-11, 1991.
- 15 BRUNNER, H.G. *et al.* Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). Am J Hum Genet 53(5):1016-23, 1993.
- 16 BRUYLAND, M. *et al.* Hypo-IgG in myotonic dystrophy is due to a selective reduction of the IgG-subclass serum level. Muscle & Nerve 17(10):1233-4, 1994.
- 17 BUNDEY, S. *et al.* Early recognition of heterozygotes for the gene for dystrophia myotonica. J Neurol Neurosurg Psychiat 33:279-93, 1970.
- 18 BUNDEY, S. Detection of heterozygotes for myotonic dystrophy. Clin Genet 5(2):107-9, 1974.
- 19 BURIAN, H.M. & BURNS, C.A. Ocular changes in myotonic dystrophy. Am J Ophthalmol 63(1):22-34, 1967.
- 20 BUTTERFIELD, D.A. Myotonic muscular dystrophy - Time-dependent alterations in erythrocyte membrane fluidity. J. Neurol Sci 52(1):61-7, 1981.
- 21 BUXTON, J. *et al.* Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. Nature 355(6360):547-8, 1992.
- 22 CHURCH, S.C. The heart in myotonia atrophica. Arch Intern Med 119:176-81, 1967.

- 23 COBO, A.M. *et al.* Contribution of molecular analyses to the estimation of the risk of congenital myotonic dystrophy. J Med Genet 32(2):105-8,1995.
- 24 COCCAGNA, G *et al.* Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 38(10):977-84, 1975.
- 25 CORRÊA NETO, Y. Valores de referência no estudo da condução nervosa em adultos. Florianópolis, 1996. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna). Universidade Federal de Santa Catarina.
- 26 CULEBRAS, A. *et al.* Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy - A light and electron microscope study. J Neurol Sci 19(3):319-29, 1973.
- 27 DAVIES, J. *et al.* Comparison of the myotonic dystrophy associated CTG repeat in European and Japanese populations. J Med Genet 29(11):766-9, 1992.
- 28 DELEST, A. *et al.* Maladie de Steinert et grossesse - A propos d'un cas et des données récentes de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod 24(2):177-80, 1995.
- 29 DRACHMAN, D.B. & FAMBROUGH, D.M. Are muscle fibers denervated in myotonic dystrophy? Arch Neurol 33(7):485-8, 1976.
- 30 DUBEL, J.R. *et al.* Phenotypic expression of the myotonic dystrophy gene in monozygotic twins. Neurology 42(9):1815-7, 1992.
- 31 DYKEN, P.R. & HARPER, P.S. Congenital dystrophia myotonica. Neurology 23(5):465-73, 1973.
- 32 ECKARDT, V.F. & NIX, W. The anal sphincter in patients with myotonic muscular dystrophy. Gastroenterology 100(2):424-30, 1991.
- 33 FAZIO, B. La distrofia miotonica di Steinert - Tentativa di terapia. Minerva Medica 79(2):137-40, 1988.

- 34 FERREIRA, O. *et al.* Maladie de Steinert néonatale - Réflexions à propos d'un cas et détermination des éléments gravidiques prédictifs de décès néonatal. J Gynecol Obstet Biol Reprod 18(3):349-54, 1989.
- 35 FU, Y.-H. *et al.* An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. Science 255(5049):1256-8, 1992.
- 36 FUKAZAWA, H. *et al.* Thyroid function in patients with myotonic dystrophy. Clin Endocrinol-Oxf 32(4):485-90, 1990.
- 37 GARRET, J.M. *et al.* Esophageal and pulmonary disturbances in myotonia dystrophica. Arch Intern Med 123:26-32, 1969.
- 38 GLANZ, A. & FRASER, F.C. Risk estimates for neonatal myotonic dystrophy. J Med Genet 21(3):186-8, 1984.
- 39 GOLDBERG, H.I. & SHEFT, D.J. Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. Gastroenterology 63(1):134-9, 1972.
- 40 GORLIN, R.J. *et al.* Syndromes of the head and neck. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- 41 GRIGG, L.E. *et al.* Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy: Clinical, electrophysiologic and pathologic features. J Am Coll Cardiol 6(1):254-6, 1985.
- 42 GRIGGS, R.C. *et al.* Cardiac conduction in myotonic dystrophy. Am J Med 59(1):37-42, 1975.
- 43 GUILLEMINAULT, C. *et al.* Sleep-related obstructive and nonobstructive apneas and neurologic disorders. Neurology 42(7 suppl 6):53-60, 1992.
- 44 HAGEMAN, A.T.M. *et al.* Congenital myotonic dystrophy; A report on thirteen cases and a review of the literature. J Neurol Sci 115(1):95-101, 1993.

- 45 HANSON, P. Myotonic dystrophy in infancy and childhood. Pediatr Ann 13(2):123-9, 1984.
- 46 HARLEY, H.G. *et al.* Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. Nature 355(6360):545-6, 1992.
- 47 HARLEY, H.G. *et al.* Size of unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. Am J Hum Genet 52(6):1164-74, 1993.
- 48 HARPER, P.S. *et al.* Genetic linkage confirmed between the locus for myotonic dystrophy and the ABH-secretion and lutheran blood group loci. Am J Hum Gen 24(3):310-6, 1972a.
- 49 HARPER, P.S. *et al.* Gonadal function in males with myotonic dystrophy. J Clin Endocrinol Metabol 35(6):852-6, 1972b.
- 50 HARPER, P.S. Pre-symptomatic detection and genetic counselling in myotonic dystrophy. Clin Genet 4(2):134-40, 1973.
- 51 HARPER, P.S. Congenital myotonic dystrophy in Britain I. Clinical aspects. Arch Dis Child 50(7):505-13, 1975a.
- 52 HARPER, P.S. Congenital myotonic dystrophy in Britain II. Genetic basis. Arch Dis Child 50(7):514-21, 1975b.
- 53 HARPER, P.S. Myotonic dystrophy and related disorders. In: EMERY, A.E.H. & RIMOIN, D.L. Principles and practice of medical genetics. 2nd ed. Great Britain: Churcuill Livingstone, 1990. Vol II, 579-97.
- 54 HARPER, P.S. *et al.* Anticipation in myotonic dystrophy: New light on an old problem. Am J Hum Genet 51(1):10-6, 1992.

- 55 HARPER, P.S. & RÜDEL, R. Myotonic dystrophy. In: ENGEL, A.G. & FRANZINI-ARMSTRONG, C. Myology - basic & clinical. 2nd ed. USA: McGraw-Hill, Inc., 1994. Vol II, 1192-219.
- 56 HAWLEY, R.J. *et al.* Myotonic heart disease: A clinical follow-up. Neurology 41 (2 Pt 1):259-62, 1991.
- 57 HÖWELER, C.J. *et al.* Anticipation in myotonic dystrophy: Fact or fiction? Brain 112 (pt 3):779-97, 1989.
- 58 HUFF, T.A. *et al.* Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. The N Engl J Med 277(16):837-41, 1967.
- 59 HUGHES, D.T.D. *et al.* Abnormalities in swallowing associated with dystrophia myotonica. Brain 88:1037-45, 1965.
- 60 JAMAL, G.A. *et al.* Myotonic dystrophy - A reassessment by conventional and more recently introduced neurophysiological techniques. Brain 109(Pt 6):1279-96, 1986.
- 61 JASPERT, A. *et al.* Myotonic dystrophy: Correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat. J Neurol 242(2):99-104, 1995.
- 62 KAUFMAN, L. Anaesthesia in dystrophia myotonica - A review of the hazards of anaesthesia. Proc Royal Soc Med 53:183-8, 1959.
- 63 KIDD, A. *et al.* Ascertainment of myotonic dystrophy through cataract by selective screening. J Med Genet 32:519-23, 1995.
- 64 KINGSTON, W.J. & MOXLEY, R.T. Treatment of muscular dystrophies. Gen Pharmac 20(3):263-8, 1989.
- 65 KOCH, M.C. *et al.* Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. Am J Hum Genet 48:1084-91, 1991.

- 66 KOGA, R. *et al.* Decreased myotonin-protein kinase in the skeletal and cardiac muscles in myotonic dystrophy. Bioch & Biophys Res Comm 202(1):577-85, 1994.
- 67 KOPELOFF, I. *et al.* Multiple pilomatricomas: Report of two cases and review of the association with myotonic dystrophy. Cutis 50(4):290-2, 1992.
- 68 KRAHE, R. *et al.* De novo myotonic dystrophy mutation in a Nigerian kindred. Am J Hum Genet 56(5):1067-74, 1995.
- 69 LAVEDAN, C. *et al.* Myotonic dystrophy: Size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. Am J Hum Genet 52(5):875-83, 1993.
- 70 LEE, F.I. & HUGHES, D.T.D. Systemic effects in dystrophia myotonica. Brain 87:521-36, 1964.
- 71 LOTZ, B.P. & VAN DER MEYDEN, C.H. Myotonic dystrophy Part II. A clinical study of 96 patients. SAMJ 67(20):815-7, 1985.
- 72 MAHADEVAN, M. *et al.* Myotonic dystrophy mutation: An unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. Science 255(5049):1253-5, 1992.
- 73 MAMOLI, B. & MAYR, N. Myopathies. In: LUDIN, H.P.(ed.). Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Revised series. Amsterdam: Elsevier, 1995. Vol V - Eletomyography, 435-605.
- 74 MARSH, D.F. & SCOTT, R.C. Anaesthesia in myotonic dystrophy. Br J Anaesth 73(1):124, 1994.
- 75 MATHIEU, J. *et al.* Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). Neurology 40(5):839-42, 1990.
- 76 McEDULFF, A. & CARTER, J. Myotonic dystrophy is not associated with abnormalities of calcium homeostasis. Neurology 39(4):605-6, 1989.

- 77 McKUSICK, V.A. Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 10th ed. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1992.
- 78 McLAY, J.S. & KERR, N.F. Could it be myotonic dystrophy? Myotonic dystrophy presenting with atrial flutter. Scot Med J 37(5):149-50, 1992.
- 79 MELACINI, P. *et al.* Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. J Am Coll Cardiol 25(1):239-45, 1995.
- 80 MEREDITH, A.L. *et al.* Application of a closely linked polymorphism of restriction fragment length to counselling and prenatal testing in families with myotonic dystrophy. Br Med J 293(6558):1353-6, 1986.
- 81 MONDELLI, M. *et al.* Axonal motor and sensory neuropathy in myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand 88(2):141-8, 1993.
- 82 MOXLEY, R.T. *et al.* Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy. Ann Neurol 15(2):157-162, 1984.
- 83 NAKAGAWA, M. *et al.* A case of paternally inherited congenital myotonic dystrophy. J Med Genet 31(5):397-400. 1994.
- 84 NGUYEN, H.H. *et al.* Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: A study of 12 cases. J Am Coll Cardiol 11(3):662-71, 1988.
- 85 NIGRO, J.N. *et al.* cDNA cloning and mapping of the human creatine kinase M gene to 19q13. Am J Hum Genet 40:115-25, 1987.
- 86 NOWAK, T.V. *et al.* Gastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies. Gastroenterology 82(4):800-10, 1982.
- 87 NOWAK, T.V. *et al.* Small intestinal motility in myotonic dystrophy patients. Gastroenterology 86(5 Pt 1):808-13, 1984.

- 88 O'BRIEN, T. *et al.* Outlook for a clinically normal child in a sibship with congenital myotonic dystrophy. J Pediatr 103(5):762-3, 1983a.
- 89 O'BRIEN, T. *et al.* Genetic linkage between the loci for myotonic dystrophy and peptidase D. Ann Hum Genet 47(Pt 2):117-21, 1983b.
- 90 O'HOY, K.L. *et al.* Reduction in size of the myotonic dystrophy trinucleotide repeat mutation during transmission. Science 259(5086):809-12, 1993.
- 91 OHYA, K. *et al.* Congenital myotonic dystrophy transmitted from an asymptomatic father with a DM-specific gene. Neurology 44(10):1958-60, 1994.
- 92 OLOFSSON, B.-O. *et al.* Assessment of autonomic nerve function in myotonic dystrophy. J Auton Nerv Syst 29(3):187-92, 1990.
- 93 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID-10 - Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10^a rev. São Paulo: EdUSP, 1995. Vol I.
- 94 PASSOS-BUENO, M.R. *et al.* Myotonic dystrophy: Genetic, clinical, and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families. J Med Genet 32(1):14-8, 1995.
- 95 PATERSON, R.A. *et al.* Caesarean section for twins in a patient with myotonic dystrophy. Can Anaesth Soc J 32(4):418-21, 1985.
- 96 PEARSE, R.G. & HÖWELER, C.J. Neonatal form of dystrophia myotonica - Five cases in preterm babies and a review of earlier reports. Arch Dis Child 54:331-8, 1979.
- 97 PENROSE, L.S. The problem of anticipation in pedigrees of dystrophia myotonica. Ann Eugen 14:125-32, 1947-1949.
- 98 PERLOFF, J.K. *et al.* Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): A prospective study of 25 patients. Am J Cardiol 54(8):1074-81, 1984.
- 99 PIZZUTI, A. *et al.* The myotonic dystrophy gene. Arch Neurol 50(11):1173-9, 1993.

- 100 PLISHKER, G.A. *et al.* Myotonic muscular dystrophy: Altered calcium transport in erythrocytes. Science 200:323-5, 1978.
- 101 POLGAR, J.G. *et al.* The early detection of dystrophia myotonica. Brain 95:761-76, 1972.
- 102 PORTWOOD, M.M. *et al.* Psychometric evaluation in myotonic muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 65:533-6, 1984.
- 103 PRUZANSKI, W. Myotonic dystrophy - A multisystem disease. Report of 67 cases and a review of the literature. Psychiatr Neurol Basel 149(5):302-22, 1965.
- 104 RAUSING, A. Focal myocarditis in familial dystrophia myotonica. Br Heart J 34:1292-4, 1972.
- 105 REARDON, W. *et al.* Minimal expressin of myotonic dystrophy: a clinical and molecular analysis. J Med Genet 29(11):770-3, 1992c.
- 106 REARDON, W. *et al.* The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. Arch Dis Child 68(2):177-81, 1993.
- 107 REED, U.C. *et al.* Distrofia miotônica - Estudo da correlação clínico-genética em um par familiar (pai-filho). Arq Neuropsiquiatr 52(4):545-8, 1994.
- 108 REFSUM, S. *et al.* Dystrophia myotonica - Repeted pneumoencephalographic studies in ten patients. Neurology 17(4):345-8, 1967.
- 109 REIMUND, J.M. *et al.* Intestinal carcinoid tumor and myotonic dystrophy - A new association? Dig Dis Sci 37(12):1922-5, 1992.
- 110 RENWICK, J.H. & BOLLING, D.R. An analysis procedure illustrated on a triple linkage of use for prenatal dianosis of myotonic dystrophy. J Med Genet 8(4):399-406, 1971.
- 111 RENWICK, J.H. *et al.* Confirmation of linkage of the loci for myotonic dystrophy and ABH secretion. J Med Genet 8(4):407-16, 1971.

- 112 RIMMER, K.P. *et al.* Myotonia of the respiratory muscles in myotonic dystrophy. Am Rev Respir Dis 148(4 Pt 1):1018-22, 1993.
- 113 RODRÍGUEZ, J.R. *et al.* Bone anomalies in myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand 83(6):360-3, 1991.
- 114 ROSES, A.D. *et al.* A new tightly linked DNA probe for myotonic dystrophy. Neurology 36(8):1146, 1986.
- 115 SAKAKIBARA, R. *et al.* Micturitional disturbance in myotonic dystrophy. J Auton Nerv Syst 52(1):17-21, 1995.
- 116 SALVATORI, S. *et al.* Identification and localization of the myotonic dystrophy gene product in skeletal and cardiac muscles. Bioch & Biophys Res Comm 203(3):1365-70, 1994.
- 117 SAMBROOK, J. *et al.* Molecular cloning: A laboratory manual. 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- 118 SARNAT, H.B. *et al.* Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate. Arch Neurol 33(7):459-65, 1976.
- 119 SARNAT, H.B. & SILBERT, S.W. Maturation arrest of fetal muscle in neonatal myotonic dystrophy - A pathological study of four cases. Arch Neurol 33(7):466-74, 1976.
- 120 SARNAT, H.B. Vimetin and desmin in maturing skeletal muscle and developmental myopathies. Neurology 42(8):1616-24, 1992.
- 121 SCHUBERT, T. *et al.* Myotonic dystrophy - Early detection and genetic counselling. J Neurol 223(1):13-22, 1980.
- 122 SCHUMAN, B.M. *et al.* Visceral changes in myotonic dystrophy. Ann Intern Med 63(5):793-9, 1965.

- 123 SHAW, D.J. *et al.* The apolipoprotein CII gene: Subchromosomal localisation and linkage to the myotonic dystrophy locus. Hum Genet 70(3):271-3, 1985.
- 124 SHAW, D.J. *et al.* Regional localisations and linkage relationships of seven RFLPs and myotonic dystrophy on chromosome 19. Hum Genet 74(3):262-6, 1986a.
- 125 SHAW, D.J. *et al.* Gene mapping and chromosome 19. J Med Genet 23(1):2-10, 1986b.
- 126 SHAW, D.J. *et al.* Linkage relationships of the insulin receptor gene with the complement component 3, LDL receptor, apolipoprotein C2 and myotonic dystrophy loci on chromosome 19. Hum Genet 74(3):267-9, 1986c.
- 127 SHORE, R.N. Myotonic dystrophy: Hazards of pregnancy and infancy. Develop Med Child Neurol 17(3):356-61, 1975.
- 128 SIMPSON, K. Neonatal respiratory failure due to myotonic dystrophy. Arch Dis Child 50(7):569-71, 1975.
- 129 SLATT, B. Myotonia dystrophica: A review of 17 cases. Canad Med Assoc J 85:250-61, 1961.
- 130 SOFUE, F. *et al.* IgG subclasses in the patients with myotonic dystrophy. Rinsho-Shinkeigaku 34(8):788-92, 1994.
- 131 SPAANS, F. *et al.* Myotonic dystrophy associated with hereditary motor and sensory neuropathy. Brain 109(Pt 6):1149-68, 1986.
- 132 SPEER, M.C. *et al.* Presymptomatic and prenatal diagnosis in myotonic dystrophy by genetic linkage studies. Neurology 40(4):671-6, 1990.
- 133 SPILLANE, J.D. The heart in myotonia atrophica. Br. Heart J 13:343-7, 1951.
- 134 SWIFT, T.R. *et al.* Neonatal dystrophica myotonica - Electrophysiologic studies. Am J Dis Child 129:734-7, 1975.

- 135 SYDOW, O. *et al.* Abnormal erythrocyte survival in patients with myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand 72(5):522-4, 1985.
- 136 THOMPSON, M.W. *et al.* Thompson & Thompson - Genética Médica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A., 1993.
- 137 THYAGARAJAN, D. *et al.* Mitochondrial DNA sequence analysis in congenital myotonic dystrophy. Ann Neurol 30(5):724-7, 1991.
- 138 THYAGARAJAN, D. *et al.* Significance of mitochondrial DNA deletions in myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand 87(1):32-6, 1993.
- 139 TILBERY, C.P. *et al.* Estudo das imunoglobulinas em 5 casos de distrofia miotônica. Arq Neuropsiquiatr 30(3):232-6, 1972.
- 140 TOGHI, H. *et al.* Muscle histopathology in myotonic dystrophy in relation to age and muscular weakness. Muscle & Nerve 17(9):1037-43, 1994.
- 141 TOKGOZOGLU, L.S. *et al.* Cardiac involvement in a large kindred with myotonic dystrophy - Quantitative assessment and relation to size of CTG repeat expansion. JAMA 274(10):813-9, 1995.
- 142 TURNPENNY, P. *et al.* Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. J Med Genet 31(4):300-5, 1994.
- 143 VEALE, D. *et al.* Breathing pattern awake and asleep in patients with myotonic dystrophy. Eur Respir J 8(5):815-8, 1995.
- 144 WHITEHEAD, A.S. *et al.* Assignment of the structural gene for the third component of human complement to chromosome 19. Proc Natl Acad Sci 79:5021-5, 1982.
- 145 WISNIEWSKI, H.M. *et al.* Ultrastructure of thalamic neuronal inclusions in myotonic dystrophy. J Neurol Scie 24(3):321-9, 1975.

146 WONG, L.-J. *et al.* Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. Am J Hum Genet 56(1):114-22, 1995.

147 ZERYLNICK, C. *et al.* Normal variation at the myotonic dystrophy locus in global human populations. Am J Hum Genet 56(1):123-30, 1995.

ANEXOS

ANEXO 1

**PROTOCOLO INVESTIGAÇÃO CLÍNICA
DISTROFIA MIOTÔNICA**

Nome _____ Registro HU _____
 Data Nascimento ___ / ___ / ___ Local _____ Idade _____ Sexo F M
 Endereço _____
 Telefone _____ Data ___ / ___ / ___

Abreviaturas Utilizadas

F - feminino; M - masculino; N - não; S - sim; GI - gastrointestinal; SNC - sistema nervos central;
 IG - idade gestacional; PC - perímetro cefálico; E - estatura; P - peso; AC - ausculta cardíaca; AR- ausculta respiratória;

História da Doença Atual

Idade de início dos sintomas _____
 Sintomas de início _____

Evolução _____

Sintomas atuais _____

Médico que acompanha _____ Periodicidade das consultas _____

Avaliações

• bucomaxilo	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• cardiologista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• dermatologista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• endocrinologista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• geneticista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• neurologista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• pneumologista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• oftalmologista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• ortopedista	N	S	___ / ___ / ___	Dr. _____
• outros				
_____		S	___ / ___ / ___	Dr. _____
_____		S	___ / ___ / ___	Dr. _____

Reabilitações N S quais: _____
 Período: _____ local _____

Medicações N S

_____	dose	_____	tempo de uso	_____
_____	dose	_____	tempo de uso	_____
_____	dose	_____	tempo de uso	_____

Investigação sobre os Diversos Aparelhos e Sistemas

Geral	obesidade (N , S)	_____
	calafrios (N , S)	_____
Pele/fâneros	perda cabelos (N , S)	_____
	alterações (N , S)	_____
Olhos	dificuldade visual (N , S)	_____
Audição	alteração (N , S)	_____
Nariz	alteração (N , S)	_____
Boca	salivação	_____
	Fechamento	_____
	cáries (N , S)	_____
	deslocamento de mandíbula (N , S)	_____
GI	disfagia/dificuldade sucção (N , S)	_____
	refluxo esofágico (N , S)	_____
	retenção gástrica (N , S)	_____
	dor abdominal (N , S)	_____
	coletíase (N , S)	_____
	ritmo intestinal	_____
	incontinência (N , S)	_____
Coração	alteração (N , S)	_____
Respiração	dificuldade (N , S)	_____
	pneumonias (N , S)	_____
Endócrino	Diabetes (N , S)	_____
	Hipotireoidismo (N , S)	_____
Urinário	Alterações (N , S)	_____
	Incontinência (N , S)	_____
Reprodutor	menarca (N , S)	_____
	ciclos	_____
	dismenorréia (N , S)	_____
	paridade: gesta _____ para _____ abortos _____	
	partos prolongados (N , S)	Quantos? _____
	aborto espontâneo (N , S)	_____
	complicações partos (N , S)	_____
	complicações puerpério (N , S)	_____
	disfunção sexual (N , S)	_____
Masc	número de filhos	_____
	disfunção sexual (N , S)	_____
Muscular	Fraqueza (N , S)	_____
	Coordenação	_____
SNC	retardo mental (N , S)	_____
	atitude	_____
	fala	_____
	aprendizado	_____
Alergias	(N , S)	_____

História Mórvida Progressiva**História gestacional**

Movimentação fetal _____ Hidrâmnio _____
 Intercorrências _____

História perinatal

IG _____ Parto _____
 Apgar _____ PC _____ E _____ P _____ Queda coto umbilical (dias) _____
 Amamentação (N , S) Tempo _____ Dificuldade amamentação _____
 Dificuldade respiratória _____
 Intercorrências _____
 Talipes () Artrogripose () Hipotonia severa () Fraqueza muscular facial ()

Evolução do Desenvolvimento Neuro-psico-motor

Sustentou cabeça _____ Sentou _____ Engatinhou _____ Andou _____
 Falou _____ Iniciou dentição _____ Entrou na escola _____

Internações (idade/motivo/tempo)

_____/_____/_____
 _____/_____/_____

Cirurgias (data/motivo)

_____/_____
 _____/_____

Anestésias (data/tipo/complicações)

_____/_____/_____
 _____/_____/_____

Outras doenças (idade/doença)

_____/_____
 _____/_____

História Social

Escolaridade _____
 Profissão _____
 Mudança de profissão pela doença (N , S) Profissão anterior _____
 Pessoas com distrofia miotônica na casa: n° _____ maiores _____ menores _____ produtivas _____
 Pessoas que sustentam a família na casa: n° _____
 Necessidade de auxílio para atividades diárias (N , S) _____
 Limitações físicas (N , S) _____

Hábitos

Fumo (N , S) Quanto _____ Há quanto tempo _____ tipo _____
 Álcool (N , S) Quanto _____ Há quanto tempo _____ tipo _____
 Drogas (N , S) Quanto _____ Há quanto tempo _____ tipo _____
 Sono _____

Heredograma e Doenças de caráter familiar

EXAME FÍSICO

Estado geral _____
Hidratação _____
Coloração pele/mucosas _____
Fácies _____
Pele _____
Cabelo _____
Otoscopia _____

Oroscopia _____

Gânglios _____

Inspeção tórax _____
AC _____

AR _____

Inspeção dorso _____
Inspeção abdominal _____
Ausculta abdominal _____
Palpação abdominal _____
Inspeção genitália _____
Palpação testículos _____
Palpação pulsos periféricos _____

PROTOCOLO AVALIAÇÃO PSICOMÉTRICA DISTROFIA MIOTÔNICA

- Teste de WAIS-R _ / _ / _
- Teste de WMS-I _ / _ / _
- Teste Neuropsicológico de Reitan-Hasteald _ / _ / _

ANEXO 2

**PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO NEUROLÓGICA
DISTROFIA MIOTÔNICA**

Investigação clínica

Nível de consciência _____
 Orientação _____
 Atenção _____
 Memória _____
 Linguagem _____
 Pares cranianos _____
 Coordenação _____
 Equilíbrio _____
 Postura _____
 Marcha _____
 Sensibilidade _____

Trofismo	D	N	A	Trofismo	D	N	A
Face				mmss - distal			
Esternocleidomastoídeo				mmii - proximal			
mmss - proximal				mmii - distal			

D - diminuído; N - normal; A - aumentado

Força	I - II - III - IV - V		
Face			mmss - proximal
Ptose			mmss - distal
Esternocleidomastoídeo			mmii - proximal
Cervical Posterior			mmii - distal

I - tremulação ou indicio de movimento
 III - movimento ativo contra a gravidade
 V - força normal

II - movimento ativo, com eliminação da gravidade
 IV - movimento ativo contra a gravidade e resistência.

Miotonia	S (sim) - N (não) direito/esquerdo	
Mão		Bíceps - percussão
Coxa		Em. tenar - percussão
Língua - percussão		Quadríceps - percussão

Outros	S (sim) - N (não) direito/esquerdo	
Reflexo patelar		Reflexo estilorrádial
Reflexo aquileu		Reflexo bicipital
		Reflexo tricipital

Eletroneuromiografia

Condução Nervosa (Direita)	Latência	Ampl.	Duração	Dist.	Vel.
Ulnar motor					
Ulnar sensitivo					
Fibular motor					
Sural sensitivo					

Ampl. - amplitude

Dist. - distância

Vel. - velocidade

Eletroneuromiografia	Biceps	Ulnar 5º dedo	Quadríceps	Tibial Ant.
Atividade de Inserção				
Fibrilações				
Ondas Positivas				
Fasciculações				
Miotonias (F)				
Miotonias (OP)				
Duração				
Amplitude				
Polifasia				
Recrutamento				

ANEXO 3

**PROTOCOLO AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA
DISTROFIA MIOTÔNICA**

Abreviaturas: S - sim Não - não

Exame pela lâmpada de fenda

Aparelho lacrimal

epifora (/) S (/) N teste de Schirmer (/) + (/) -

Córnea

anormalidades tróficas _____

diminuição da sensibilidade _____

Pressão intra-ocular

(/) Aumentada (/) Normal (/) Diminuída _____

Exame de fundo de olho

atrofia nervo óptico (/) S (/) N _____

palidez temporal disco (/) S (/) N _____

degeneração macular (/) S (/) N _____

degeneração paramacular (/) S (/) N _____

pigmentação retineana periférica (/) S (/) N _____

estreitamento das arteriolas (/) S (/) N _____

outras alterações _____

Acuidade visual

Anormalidades de Refração

Outras alterações

blefaroconjuntivite crônica (/) S (/) N ptose (/) S (/) N

ceratoconjuntivite (/) S (/) N enoftalmos (/) S (/) N

anormalidades no reflexo fotomotor pupilar (/) S (/) N

outras _____

Eletroretinograma

ANEXO 4

**PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA COMPLEMENTAR
DISTROFIA MIOTÔNICA**

- | | | |
|--------------------------|---|-------------|
| <input type="checkbox"/> | Ca, P, Mg | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | CK, CK-MB | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | TGO, TGP, LDH, FA | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Colesterol total e frações | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Proteínas totais e frações | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Glicemia jejum e Teste de tolerância oral à glicose | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | FSH, LH, Testosterona | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | T3, T4, T3 livre, T4 livre, TSH, TRH | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Espermograma | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Eletroneuromiografia | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Eletroencefalografia | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Eletrocardiograma | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Ecocardiograma | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | RX Tórax | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Rx de crânio | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Rx coluna | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | TAC de crânio | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Densitometria mineral óssea | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | US Abdominal | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Espirometria + gasometria arterial | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Estudo molecular do gene | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Eletroforese de proteínas IgG-IgM | ___/___/___ |

Na suspeita semiológica de comprometimento específico de sistemas:

- | | | |
|--------------------------|--|-------------|
| <input type="checkbox"/> | Estudo urodinâmico | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Hemograma com contagem de plaquetas | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | VHS | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Uréia, Creatinina, Na, K | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Parcial de Urina | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | PTH, 1,25 dihidroxi vitaminaD, Calcitonina, Osteocalcina | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Insulinemia pós-prandial | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | SEGD | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Enema | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Manometria jejunal | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | | ___/___/___ |

Com interesse científico

- | | | |
|--------------------------|--|-------------|
| <input type="checkbox"/> | Biópsia muscular | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Biópsia nervo sural | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | EMG esfíncter uretra | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> | Avaliação esfíncter anal (US, EMG, manometria) | ___/___/___ |

TCC
UFSC
CM
0330

N:Cham. TCC UFSC CM 0330

Autor: Lima, Fernanda Ter

Título: Distrofia miotônica : revisão.b



972802833

Ac. 253486

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM