

## DISTROFIA MIOTÔNICA: ANÁLISE CLÍNICO-GENÉTICA DE UMA FAMÍLIA

JEOVÁ BARROS DA SILVA \*

TARCISIO ALBERTO BARBIERI \*\*

A distrofia miotônica ou doença de Steinert caracteriza-se, do ponto de vista clínico, pelo fácies miopático, miotonias generalizadas, queda de cabelos, disfunção endócrina, catarata, hipotrofias ou atrofia musculares e déficit intelectual. Essas manifestações podem ocorrer simultânea ou isoladamente. A doença tem caráter heredo-familiar. Poucos casos foram estudados até o momento do ponto de vista clínico-genético; em nosso país, Julião e Melaragno<sup>3</sup> relataram as observações de três casos. Isso nos levou a considerar como importante a publicação do presente relato no qual, partindo da observação de um caso, são analisados aspectos clínicos e genéticos de uma família em que vários membros apresentavam a doença.

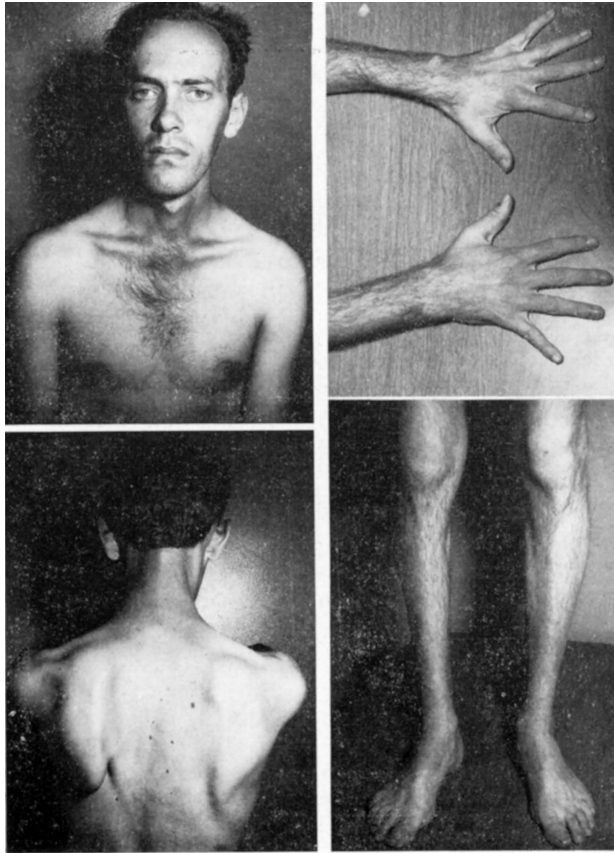
### OBSERVAÇÃO

A.Z., com 27 anos de idade, branco, solteiro, brasileiro, internado em 1-3-1968, informando que desde criança não tem força suficiente nos membros superiores, principalmente nas mãos; entretanto, depois de segurar um objeto pesado, ao largá-lo, a mão tende a voltar à posição inicial. Há mais ou menos 5 anos, sente a perna esquerda "endurecida", dificultando a deambulação. Há dois meses a panturrilha direita se apresentava com menor volume do que a esquerda. *Antecedentes pessoais* — O paciente nasceu a termo, de parto eutócico, em casa, assistido por parteira. Não chorou logo ao nascer. Com 5 meses pesava 3 quilos e 300 gramas. Teve as doenças da infância sem complicações. Aos 11 anos, a genitora notou que o paciente estava ficando com a "voz fanhosa". Desde essa época só conseguia deglutir se voltasse a cabeça para o lado esquerdo. Há referência a queda de cabelo desde os 18 anos de idade (fig. 1). *Antecedentes familiares* — O paciente tem 5 irmãos, dois deles com caracteres corporais semelhantes (fig. 2). *Exame físico* — Pulso com 68 bat/minuto; frequência respiratória de 20/minuto; pressão arterial 10×7. Bulhas cardíacas rítmicas, com des-

---

Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu (FCMBB): \* Instrutor do Departamento de Neurologia; \*\* Professor assistente do Departamento de Genética.

*Nota dos autores* — Agradecemos ao Dr. Celso Rubens Vieira e Silva (Departamento de Anatomia Patológica da FCMBB) pelo estudo histológico, ao Dr. Aron J. Diamet (Laboratório Lavoisier de Análises Clínicas, São Paulo) pelo estudo dos enzimas no soro sanguíneo, ao Dr. Eduardo Carlos de Figueiredo Ferraz pelos exames eletromiográficos, ao Dr. Walter Maurício Correia (Departamento de Morfologia da FCMBB) pelas fotografias dos preparados histológicos.



*Fig. 1 — Aspectos físicos do probando (caso A.Z.): calvície frontal, fácies miopático, amiotrofias na região supraclavicular, atrofias escapulares com a escápula alada à esquerda, amiotrofias nos membros inferiores mais nítidas à direita, amiotrofias nas mãos.*

dobramento da primeira na ponta e foco tricúspide, hiperfonése de P2 com desdobramento. Aparelho respiratório e aparelho digestivo sem anormalidades perceptíveis. O paciente não refere impotência sexual e, do ponto de vista anatômico, não apresenta anormalidades no aparelho genito-urinário. Tireóide palpável. *Exame neurológico* — Psiquismo aparentemente normal. Disfonia. Fácies miopático. Equilíbrio estático e dinâmico sem alterações. Fôrça muscular diminuída nos movimentos de flexão e extensão dos dedos das mãos, mais evidente à direita; comprometidos também os movimentos de flexão, extensão, adução e abdução do antebraço e elevação do braço; fôrça diminuída em todos os movimentos dos membros inferiores, mais acentuadamente à esquerda. Miotonias generalizadas. Dificuldade à deglutição. Reflexos musculares profundos abolidos. Reflexos cutâneo-abdominais presentes; reflexos cutâneo-plantares em flexão. Sensibilidades superficial e profunda sem alterações. Hipotrofia muscular generalizada. Na perna direita, intensa atrofia da panturrilha; pé direito com equinismo; pé esquerdo

com curvatura plantar acentuada, tendendo ao equinismo. Atrofia da musculatura da região escapular com escápula alada à esquerda. Músculos masseteres e temporais hipotróficos bilateralmente. O paciente não consegue ocluir os olhos com firmeza nem enrugar a testa satisfatoriamente. Reflexo nauseoso presente, reflexo do véu do palato presente. Músculos esternocleidomastoídeos hipotróficos. Língua com sulcos aumentados.

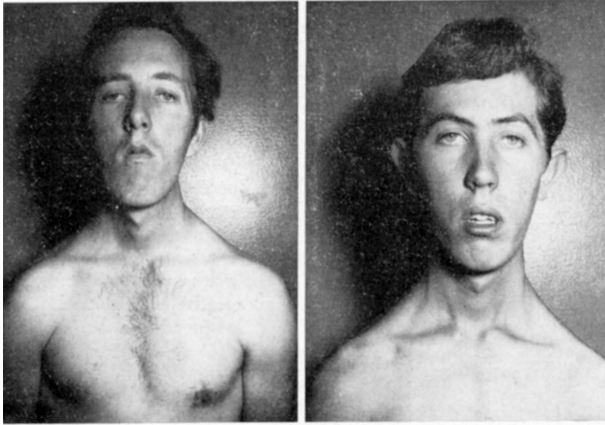


Fig. 2 — Fotografias de dois dos irmãos do probando: à direita, A.G.Z., com 19 anos de idade, apresentando fácies miopático, atrofias dos esternocleidomastoídeos, ombros caídos; à esquerda, R.Z., com 23 anos de idade, apresentando fácies miopático.

*Exames complementares — Eletrocardiograma:* Ritmo sinusal; frequência de 75 batimentos/min.; P = 0,08; PR = 0,13; QRS = 0,11; SAP = +65/paralelo ao plano frontal; SAQRS = 90° para trás; SAT = +75° para trás; alterações morfológicas (presença de Q em D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>; aVR — R de amplitude aumentada em V<sub>1</sub>; onda U em V<sub>2</sub>). *Determinações de enzimas no soro sanguíneo:* Transaminase glutâmico-oxalacética 50 unidades Frankel/ml (normal 8 a 40 unidades/ml); Transaminase pirúvica 32 unidades Frankel/ml (normal 5 a 35 unidades/ml); Creatina fosfo-cinase 11,7 unidades Sigma/ml (normal 0 a 12 unidades/ml); Desidrogenase láctica 550 unidades Berger-Broida (normal 100 a 350 unidades). *Estudo eletromiográfico:* No músculo flexor dos dedos da mão direita, potenciais de inserção aumentados, descargas de alta frequência do tipo miotônico durante o repouso, potenciais de ação de duração e amplitude diminuídas na contração leve e potencial de interferência paradoxal, isto é, obtido com esforço muscular pequeno; no músculo deltóide direito, eletrograma semelhante ao do flexor superficial dos dedos da mão direita, embora com potenciais de amplitude e duração apenas discretamente diminuídos; no músculo bíceps braquial esquerdo, eletrograma semelhante ao do músculo flexor superficial dos dedos da mão direita; no músculo flexor superficial dos dedos da mão esquerda, descarga de tipo miotônico de alta frequência no repouso, potenciais de ação de amplitude e duração diminuídos na contração leve, potencial de interferência paradoxal na contração máxima. *Conclusão:* O quadro eletromiográfico é de processo distrófico, caracterizando-se por diminuição da amplitude e da duração dos potenciais de ação com potencial de interferência não rarefeito a paradoxal; as descargas de alta frequência do tipo miotônico prolongadas indicam tratar-se de miotonia (fig. 3). *Biópsia muscular*

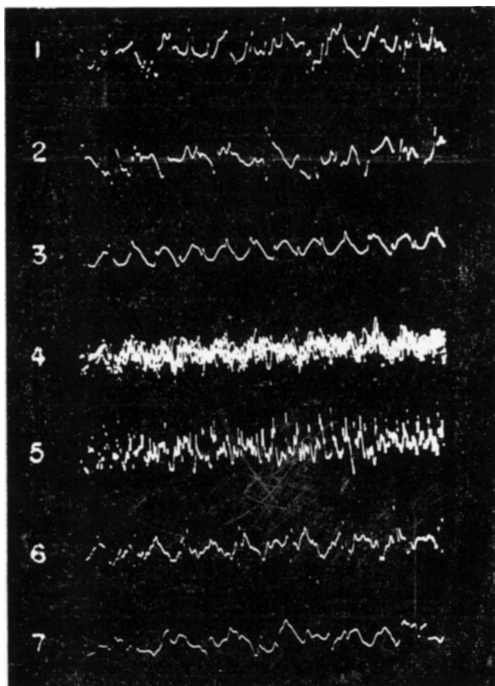
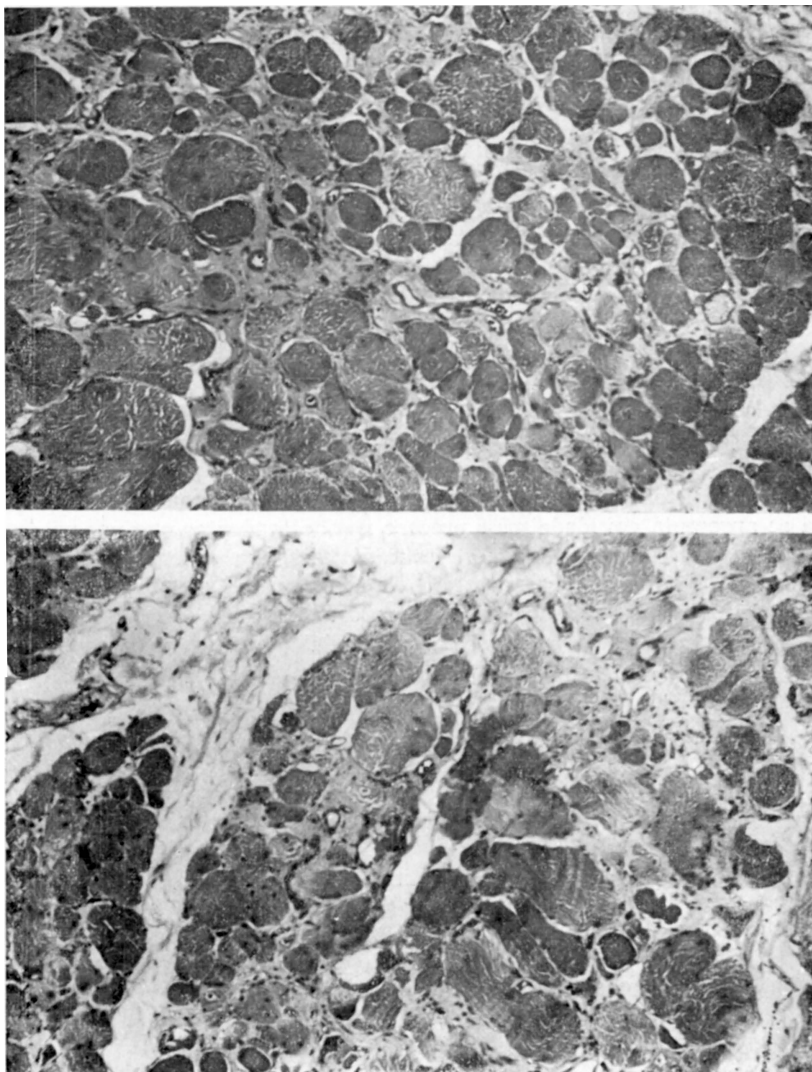


Fig. 3 — Exame eletromiográfico do probando: nas três primeiras linhas, potenciais registrados no músculo flexor superficial dos dedos da mão direita durante repouso, mostrando descargas de alta frequência de tipo miotônico; na linha 4, registro no músculo deltóide direito, com grande interferência; na linha 5, registro do músculo biceps braquial esquerdo; nas linhas 6 e 7, registros do músculo flexor superficial dos dedos da mão esquerda. Calibração: linha 1, 100 micv/cm 10 ms/cm; linha 2, 100 micv/cm 20 ms/cm; linha 3, 100 micv/cm 30 ms/cm; nas linhas 5, 6 e 7, 100 micv/cm 50, 20 e 10 ms/cm.

(músculo de panturrilha direita): Notável variação das dimensões das fibras musculares: muitas são hipertróficas, chegando a perder a forma poligonal, tornando-se globosas; outras mostram diversos graus de atrofia, com retração do estojo endomisial. Em ambos os casos, há hialinização mais ou menos intensa. Frequentes septações das células de modo a formar dupla fibra em um mesmo tubo endomisial. Algumas armações conjuntivas endomisiais permanecem vazias enquanto outras mostram restos musculares invadidos por macrófagos. Proliferação dos núcleos das células musculares: em geral, são periféricos mas podem ser encontrados no interior das fibras; em cortes longitudinais foram encontradas fileiras de núcleos sarcolemiais escuros justapostos e envolvidos por sarcoplasma delgado; em cortes transversais, foram encontrados alguns acúmulos de núcleos por ser escasso o sarcoplasma. Algumas fibras celulares são fragmentadas, vacuolizadas ou granulosas. No interstício, há discreta proliferação fibroblástica difusa do endomísio acompanhada por colagenização focal pouco pronunciada. Não foi verificada lipomatose no interstício. Nervos com aspecto normal. O quadro histológico é sugestivo de distrofia muscular, ou seja, de patologia degenerativa primariamente muscular (fig. 4).

#### COMENTÁRIOS

O paciente apresentava quase tôdas as características clínicas da doença de Steinert, exceto a catarata tão freqüente nos casos já relatados. Sob o ponto de vista neurológico nada há a registrar além do que já foi mencionado na literatura. A tireóide era palpável mas não existiam outras



*Fig. 4 — Caso A.Z. Biópsia muscular (explicação no texto).*

manifestações endócrinas. O eletrocardiograma mostrou presença de Q em D<sub>2</sub> D<sub>3</sub> e aVR com R de amplitude aumentada em V<sub>1</sub> e onda U em V<sub>2</sub>. O achado difere do de Fearrington, Gibson e Churchill<sup>1</sup>. Segundo Fisch e Evans<sup>2</sup> há flutter atrial, com variado grau de bloqueio. A taxa normal de creatina fosfo-cinase confirmou os resultados de Watters e Williams<sup>5</sup>. A transaminase glutâmico-oxalacética estava um pouco aumentada em relação ao normal. A atividade da transaminase pirúvica mostrou-se dentro da

normalidade. A atividade de desidrogenase lática estava bastante aumentada, sendo quase o dobro do limite máximo normal. Mediante eletromiografia foram verificadas descargas de alta frequência e prolongadas, caracterizando o fenômeno miotônico. O exame histológico mostrou quadro bastante sugestivo de distrofia muscular uma vez que apresentava patologia degenerativa, embora não tenha sido encontrada proliferação adiposa intersticial.

*Considerações genéticas* — Analisando a genealogia (fig. 5) verificamos que, apesar de se tratar de doença provocada por gene dominante, não houve manifestação no progenitor do probando, segundo informações dos familiares.. O referido progenitor faleceu com 40 anos de idade e, para explicar tal situação, podem ser aventadas três hipóteses: a) o gene da distrofia miotônica tem manifestação muito variável no fenótipo (expressividade variável) de modo a provocar amplo quadro clínico em alguns casos ao passo que, em outros, aparecem apenas algumas características que podem passar despercebidas pelos leigos; b) não penetrância do referido gene; c) fenômeno da antecipação, ou seja, esta enfermidade hereditária se apresenta em idade mais precoce nos descendentes que nos pais. Isto se observa com frequência nas árvores genealógicas e tem levado os pesquisadores a postularem um processo de agravamento progressivo da enfermidade hereditária nas sucessivas gerações. Segundo Penrose<sup>4</sup>, o aparecimento da enfermidade se antecipa à medida que as gerações se sucedem.

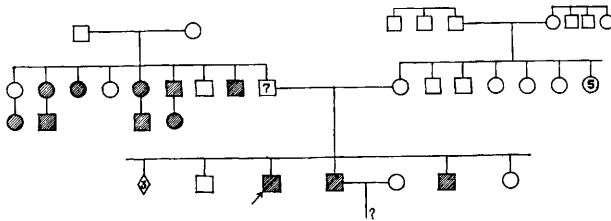


Fig. 5 — Heredograma mostrando a transmissão do alelo responsável pela distrofia miotônica na família do probando (assinalado com uma flecha).

*Aconselhamento genético* — Na prole dos casais em que apenas um dos cônjuges tem a afecção, encontra-se aproximadamente o mesmo número de filhos com e sem a doença. Isto é compreensível quando se admite que o gene é raro, pois é bastante improvável encontrar indivíduos homocigotos para o gene em questão. Se o gene dominante for chamado "A" e o recessivo "a", os casos anômalo  $\times$  normal deverão ser do tipo  $Aa \times aa$ . O afetado produz dois tipos de gametas em iguais proporções. Duas possibilidades devem ser consideradas durante a fecundação: a) o afetado contribui com o gameta contendo cromossomo portador do gene anormal, o

normal necessariamente contribui com gameta contendo cromossomo portador do gene normal e o resultado é indivíduo com um gene anormal num cromossomo do par, isto é, um heterozigoto; b) o afetado contribui com gameta contendo cromossomo portador do gene normal e o resultado é um indivíduo com gene normal em ambos os membros do par cromossômico, isto é, homozigoto normal (fig. 6).

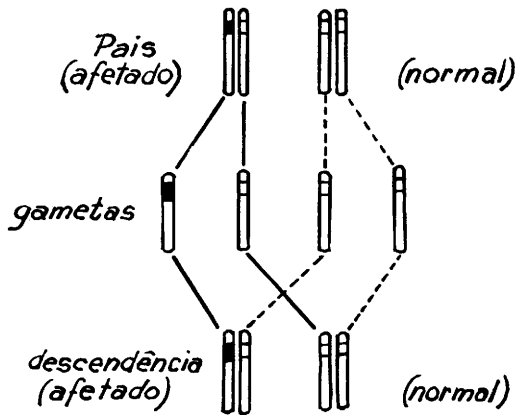


Fig. 6 — Cromossomos esquematizados mostrando a transmissão do gene que condiciona a doença de Steinert.

A razão do sexo entre os afetados pela anomalia nas irmandades será aproximadamente 1:1, isto é lógico, pois, sendo o gene autossômico, a probabilidade de um indivíduo do sexo masculino receber o gene será a mesma de que isso aconteça com indivíduo do sexo feminino. A proporção dos filhos anômalos e normais, bem como a razão do sexo entre os filhos anômalos, independe de ser o pai ou a mãe o transmissor da anomalia. Os descendentes normais de casais em que um dos cônjuges tem a anomalia casando com pessoas normais terão prole sem a anomalia em questão, ao passo que os descendentes com anomalia terão 50% de probabilidade de transmitir o fenótipo à sua prole. É o que acontecerá com R.Z., 23 anos, irmão do probando, casado, portador do gene e, manifestando no fenótipo o quadro clínico; brevemente será pai, com possibilidade de transmitir o alelo anômalo à criança. Por isso, nas genealogias em que é envolvido um gene completamente autossômico, observa-se que o fenótipo anômalo não salta gerações.

A variabilidade clínica da distrofia miotônica e sua ocorrência nas mais variadas idades levam alguns geneticistas a acreditar que a referida anomalia é determinada não só por um gene, responsável pela enfermidade, senão também por um isoalelo que se localizaria no mesmo locus do cro-

mosso homólogo. Quando a enfermidade é menos grave e se apresenta tardiamente o gene patológico estaria acompanhado por um gene alelo determinado (proveniente de outro progenitor) e, nos casos precoces e graves, o mesmo seria acompanhado por outro gene alelo distinto. Portanto, a variabilidade da distrofia miotônica seria devida a fatores modificadores.

## RESUMO

Mediante o estudo de um caso probando foi possível fazer levantamento genealógico de uma família com 12 membros de ambos os sexos, afetados por distrofia miotônica. São analisados aspectos clínicos e laboratoriais, muitos dos quais confirmam trabalhos publicados anteriormente. Algumas novas contribuições são feitas uma vez que alguns dados são discrepantes dos já anteriormente registrados. A hereditariedade desta anomalia caracteriza-se por transmissão de um fator dominante e autossômico.

## SUMMARY

*Dystrophia myotonica: clinical and genetical findings in a family.*

Through the propositus it was possible to draw the pedigree of a family with 12 individuals affected by myotonic dystrophy. Clinical and laboratory aspects were analysed and many of them ratify the findings published before. Some new contributions are made since some data differ from the previous quoted. The heredity of the anomaly is characterized by transmission of an autosomal dominant factor

## REFERÊNCIAS

1. FEARRINGTON, F. L.; GIBSON, T. C. & CHURCHILL, R. E. — Vectocardiographic and electrocardiographic findings in myotonia atrophica.. Amer. Heart J. 67:599, 1964.
2. FISCH, C. & EVANS, P. V. — The heart in dystrophia myotonica: report of an autopsied case. New Engl. J. Med. 251:527, 1954.
3. JULIAO, O. F. & MELARAGNO FILHO, R. — Distrofia muscular familiar: a propósito de três casos da moléstia de Steinert. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 1:101, 1943.
4. PENROSE, J. S. — The problem of antecipation in pedigrees of dystrophia myotonica. Ann. Eugenics 214:132, 1948.
5. WATTERS, G. V. & WILLIAMS, T. W. — Early onset myotonic dystrophy: clinical and laboratory findings in five families and a review of the literature. Arch. Neurol. 17:137, 1967.