

MIOTONIA CONGÊNITA

RELATO DE SETE PACIENTES

HELGA C.A. AZEVEDO*, LÚCIA I.Z. MENDONÇA***, PAULO N.B. SALUM***,
MARY S. CARVALHO***, SUELI K. NAGAHASHI-MARIE***, ALZIRA A. SIQUEIRA-CARVALHO**,
MARIA A. CERQUEIRA*****, UMBERTINA C. REED*****, JOSÉ A. LEVY*****

RESUMO: Miotonia é o fenômeno da diminuição da velocidade de relaxamento muscular após contração, estímulo mecânico ou elétrico. As miotonias congênicas são afecções hereditárias e não apresentam distrofia muscular. Atualmente, a tendência é agrupá-las como doenças de canais iônicos, juntamente com as paralisias periódicas. Foram acompanhados sete pacientes, seis do sexo masculino e um do sexo feminino, com idade entre 16 e 48 anos (média 27 anos) e início dos sintomas entre 1 e 10 anos (média 5 anos), que apresentavam fenômeno miotônico desencadeado por contração intensa e hipertrofia muscular global. Três pacientes foram diagnosticados como miotonia generalizada tipo Becker por apresentarem herança autossômica recessiva e/ou episódios transitórios de fraqueza muscular. Dois pacientes correspondiam à miotonia congênita de Thomsen, com padrão de herança autossômica dominante e/ou ausência de episódios de fraqueza ou fatores de piora. Dois pacientes apresentavam miotonia flutuante, piorando com o frio e/ou ingestão de potássio. O diagnóstico clínico foi confirmado através de exames complementares (eletroneuromiografia, biópsia muscular e estudo do DNA). Cada paciente fez uso de diferentes drogas, no sentido de procurar o máximo de melhora da miotonia. Houve cinco relatos de melhora com difenil-hidantofina, um com carbamazepina, três com acetazolamida, um com bloqueador de canal de cálcio, um com beta-adrenérgico, um com tiazídico e nenhum com quinidina/procaïnâmica.

PALAVRAS-CHAVE: miotonia; doenças de canais iônicos; paralisias periódicas; moléstia de Thomsen.

Congenital myotonia: report of seven patients

ABSTRACT: Myotonia is the phenomenon of decrease of muscular relaxation rate, after either a contraction or a mechanical or electrical stimulus. Congenital myotonias are hereditary affections and do not present muscular dystrophy. The current trend is to group them as ionic channels diseases, together with the periodic paralysis. The authors accompanied the cases of seven patients, six males and one female, with ages ranging from 16 to 48 years (average 27 years) and onset of symptoms between 1 and 10 years (average 5 years). These patients presented a myotonic phenomenon unleashed by intensive contraction and global muscular hypertrophy. Three patients were diagnosed as cases of Becker type generalized myotonia because they presented a recessive autosomic heredity and/or transient episodes of muscular weakness. Two patients fitted the description of Thomsen congenital myotonia, with a pattern of dominating autosomic heredity and/or absence of weakness episodes or worsening factors for their condition. Two patients presented fluctuating myotonia, which became worse in cold weather or at potassium intake. The clinical diagnosis was confirmed through complementary tests (electroneuromyography, muscle biopsy and DNA study). Each of the patients made use of different drugs, in the search of optimal lessening of their myotonia. There were five reports of amelioration with the use of diphenylhydantoin; one report with the use of carbamazepine; three reports with the use of acetazolamide; one report with the use of a calcium channel blocker; one report with the use of a beta-adrenergic; one report with the use of thiazide; and none with the use of quinidine/procaïnamide.

KEY WORDS: myotonia, ionic channel diseases, periodic paralysis, Thomsen's disease.

Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP):*Médico Estagiário;**Médico Pós-Graduando;***Médico Assistente; ****Professor Assistente;*****Professor Associado. Centro de Miopatias do Departamento de Biologia do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo:****Biólogo. Aceite: 16-maio-1996.

Dra. Helga C. A. Azevedo - Av. Onze de Junho 911 apto 701 - 04041-053 São Paulo SP - Brasil.

Miotonia é o fenômeno resultante da diminuição da velocidade de relaxamento do músculo após contração voluntária (miotonia de ação), estímulo mecânico (miotonia de percussão) ou estimulação elétrica, quando se observa atividade elétrica repetitiva das fibras musculares na eletromiografia¹⁴. As miotonias podem ser hereditárias ou adquiridas^{2,12}. A forma adquirida decorre do uso de drogas, como por exemplo, o diazocolesterol². As miotonias hereditárias, são formadas por dois grandes grupos¹². O primeiro está associado à distrofia muscular e tem como protótipo a distrofia miotônica de Steinert. O segundo grupo reúne as miotonias hereditárias não distróficas, ou seja, as miotonias congênicas, as paralisias periódicas, a paramiotonia congênita e a miotonia condrodistrófica ou doença de Schwartz-Jampel. As miotonias, apesar da grande heterogeneidade, possuem em comum alterações na excitabilidade da membrana da fibra muscular esquelética, por disfunção dos canais iônicos de cloro, sódio ou cálcio da fibra muscular, sendo atualmente designadas como doenças de canais iônicos¹⁰. O entendimento da fisiopatologia dessas doenças permitiu a melhor caracterização das miotonias congênicas clássicas de Thomsen e de Becker, além da descrição de três novas formas: miotonia flutuante, miotonia permanente e miotonia responsiva à acetazolamida^{1,8,14,16-18}.

Este estudo tem como objetivo a caracterização clínica e laboratorial de sete pacientes com miotonia congênita que foram acompanhados no Grupo de Doenças Neuromusculares da Divisão de Neurologia do HC/FMUSP, no período de 1993 a 1995.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Sete pacientes foram selecionados por preencherem os critérios clínicos e laboratoriais para miotonia congênita. Em todos foi realizada anamnese, enfatizando idade de início dos sintomas, tipo de apresentação, evolução, associação com perda de força muscular, fatores de melhora e de piora, padrão de herança e resposta às terapêuticas empregadas.

Os achados do exame neurológico foram confirmados pelo menos por dois dos autores, em consultas de retorno distintas. Quatro pacientes realizaram eletroneuromiografia (ENMG). Três foram submetidos a biópsia muscular do bíceps, sendo o material enviado para colorações de rotina (hematoxilina e eosina, Gomori modificado, ácido periódico de Schiff e oil-red-O) e histoquímica (ATPase pH 4,3 e 9,4, citocromo oxidase, fosfatase ácida e alcalina, NADH e SDH). Cinco pacientes realizaram investigação genética do cromossomo 19 para exclusão da doença de Steinert, através de PCR ("polymerase chain reaction"). O DNA foi analisado pelo método de Southern blot, segundo a metodologia descrita em Passos-Bueno et al.¹³ e Zatz et al.²².

RESULTADOS

Os dados relativos aos sete pacientes estão na Tabela 1. Seis pacientes eram do sexo masculino e um do sexo feminino, com média de idade de 27 anos (16 a 48 anos). Os sintomas de dificuldade para relaxamento da musculatura iniciaram-se entre 1 e 10 anos (média 05 anos), sendo que todos pacientes referiam melhora com contrações sucessivas. A realização do heredograma mostrou três famílias com padrão de herança autossômica dominante (uma miotonia congênita tipo Thomsen e duas miotonias flutuantes) e três famílias com padrão de herança recessiva (miotonia congênita tipo Becker). Em uma família não foi possível definir a herança pois o paciente era caso isolado, correspondendo à forma de Thomsen.

Apenas um paciente (Paciente 2) referiu progressão da doença de forma lenta no decorrer da evolução, sendo também o único que mostrava atrofia muscular, localizada na parte distal dos membros superiores, além de dor. A pesquisa genética para doença de Steinert foi negativa nesse paciente.

Dois pacientes apresentavam grande flutuação da intensidade da miotonia. O Paciente 5 apresentava piora importante e objetiva da miotonia associada a baixas temperaturas ou à ingestão de potássio, porém nunca apresentou paralisia e o nível sérico de potássio foi normal. O paciente 3 apresentava intensificação da miotonia em dias frios, além de níveis elevados de potássio no sangue; entretanto, não havia relato de paralisia.

Tabela 1. Identificação, dados clínicos e laboratoriais.

Paciente	Diagnóstico	Sexo Idade	Idade Início	Herança	Evolução	Exames
1 JSM	Becker	M 16	4	Autossômica recessiva	-	-
2 JEOF	Becker	M 33	5	Autossômica recessiva	Piora . Dor. Hipotrofia distal MS	DNA -
3 FWL	M F	M 22	3	Autossômica dominante	Piora com frio	ENMG + DNA-, ↑ K+
4 CFG	Thomsen	M 24	6	Autossômica dominante	-	ENMG+, DNA-, BX NL
5 AB	MF	M 48	5	Autossômica dominante	Piora com frio e potássio	ENMG+, DNA-, BX NC
6 DSL	Becker	M 29	1	Autossômica recessiva	Paresia transitória proximal	ENMG+, DNA-
7 LMB	Thomsen	F 20	10	?	-	BX NL

Miotonia tronco: 3,5,6. Idades em ano.

MF, miotonia flutuante; M, masculino; F, feminino; MS, membros superiores; DNA, pesquisa genética para Steinert; ENMG, eletroneuromiografia; K+, potássio; BX, biópsia muscular; NL, normal; -: negativo para Steinert; +: presença de descargas miotônicas; NC, núcleos em cadeia.

Tabela 2. Resposta terapêutica

Terapêutica	Paciente tratados	Relatos de melhora
DFH	7	5
CBZ	3	1
Quinidina/procainamida	2	-
Bloqueador canal CA	3	1
Acetazolamida	4	3
Beta-Adrenérgico	1	1
Tiazídico	2	1

DFH, difenil-hidantoina; CBZ, carbamazepina; CA, cálcio.

Todos os pacientes apresentavam fenômeno miotônico de ação e à percussão dos grupos musculares (língua, eminência tenar e quadriceps de forma mais intensa), com hipertrofia muscular global (exceto o Paciente 2, com hipotrofia muscular distal de membros superiores). Quatro pacientes apresentavam miotonia de tronco. Episódios de fraqueza transitória proximal ocorriam em um (Paciente 6).

Os Pacientes 3,4,5 e 6 realizaram ENMG que mostrou velocidades de condução nervosa motoras e sensitivas normais, com descargas repetitivas de alta frequência na eletromiografia, compatíveis com fenômeno miotônico.

Tabela 3. Classificação das Doenças de canal iônico

Canal de Cloro (cromossomo 7):	Miotonia congênita autossômica dominante (Thomsen) Miotonia generalizada recessiva (Becker)
Canal de Sódio (cromossomo 17):	Paralisia periódica hipercalêmica Paralisia periódica normocalêmica Miotonia flutuante Miotonia permanente Miotonia responsiva à acetazolamida Paramiotonia congênita
Canal de Cálcio (cromossomo 1):	Paralisia periódica hipocalêmica

Adaptado de Nadkarni et al.¹¹ e de Lehmann-Horn e Reinhardt¹⁰

Os Pacientes 4,5 e 7 realizaram biópsia muscular que foi normal nos Pacientes 4 e 7 e mostrou núcleos em cadeia em poucas fibras musculares no Paciente 5.

Quanto à terapêutica (Tabela 2), sete pacientes receberam inicialmente difenil-hidantofna, com melhora objetiva em cinco pacientes. Três pacientes receberam, de forma associada, carbamazepina, com melhora em um deles. Três pacientes usaram nifedipina, havendo resposta em um paciente. Um paciente usou prednisona 40 mg/dia com melhora apenas subjetiva. Um paciente recebeu quinidina e outro procaïnâmica, sem resposta. Como a resposta à terapêutica inicial deixava os pacientes ainda com limitação na vida diária às custas da miotonia, quatro pacientes receberam outros medicamentos: quatro utilizaram acetazolamida, com resposta em três; dois utilizaram também tiazídicos, com melhora em um; um paciente usou, com melhora, adrenérgico (salbutamol) de forma esporádica em dias de maior necessidade de agilidade física.

DISCUSSÃO

Desde a descrição inicial de miotonia congênita com herança autossômica dominante, por Thomsen, em 1876, o primeiro avanço foi a caracterização da forma recessiva por Becker, em 1957². Entretanto, o avanço da genética molecular na última década revolucionou o conceito de miotonia congênita: demonstrou-se que pacientes com quadros clínicos bastante semelhantes possuem mutações em genes de diferentes canais iônicos, enquanto diferentes formas clínicas poderiam resultar de mutações no gene de um único canal iônico (Tabela 3)¹¹. Assim, a avaliação de um paciente com miotonia idealmente envolve a caracterização minuciosa da miotonia e suas relações com o frio, exercício e administração de potássio, inclusive através de testes provocativos e estudo eletroneuromiográfico. Além disso, deve-se realizar minuciosa árvore genealógica e, quando possível, estudo do DNA para identificação das mutações associadas.

Na presente casuística, os Pacientes 4 e 7 correspondem à forma de Thomsen de miotonia congênita. Ambos tiveram início dos sintomas de miotonia na primeira década; não apresentavam progressão dos sintomas, parestesia ou dor; não relatavam fatores de piora e apresentavam hipertrofia muscular global, conforme descrito na literatura^{2,4,12,14}. Apesar de ser pouco descrita, a latência para estender o tronco ao ficar de pé, indicando miotonia axial, era nítida nesses dois pacientes⁴. O Paciente 4 apresentava nítida herança autossômica dominante, enquanto a Paciente 7 referia ser a única acometida na família. O ideal para estabelecer a herança nessas situações é examinar os familiares, já que muitas vezes o paciente não tem consciência de sua doença como algo que necessita de orientação médica, além do que a queixa é muitas vezes expressa apenas como rigidez no início do movimento².

Na Alemanha, a frequência estimada da miotonia congênita é 1:23.000 para a forma de Thomsen e 1:50.000 para a forma de Becker, sendo que a frequência de heterozigotos estimada para a forma de Becker é de 1:100^{4,7}. Na nossa amostra há três pacientes com a forma de Becker (Pacientes 1,2 e

6), os quais, além disso, apresentaram início mais precoce das queixas (entre 1 e 5 anos). Esse predomínio pode ser explicado pelo fato de ser a miotonia mais intensa e poder intensificar-se progressivamente na forma de Becker, levando o paciente a procurar assistência médica com maior frequência^{2,4,7,12,14}. Na forma de Becker, descargas miotônicas podem ser encontradas na ENMG, em músculos de heterozigotos assintomáticos³. Todos os pacientes apresentavam nítida herança autossômica recessiva. Na miotonia generalizada recessiva ou forma de Becker, frequentemente há leve e transitória fraqueza muscular proximal, não associada à miotonia, em 75% dos casos, além de atrofia distal dos membros superiores com hiporreflexia, dados que ajudam na separação clínica da forma de Thomsen^{2,7}. Esses sintomas tornam a exclusão da distrofia miotônica, que já é importante nas miotonias não distróficas, imprescindível na forma de Becker.

As formas de Thomsen e Becker são causadas por mutação no gen que codifica o canal de cloro do músculo esquelético (CLCN1), situado no cromossomo 7 q 32, levando a diminuição da condutância ao cloro e despolarização repetida^{1,7,8,15}. Acredita-se que o canal de cloro seja formado por dois ou quatro monômeros. Se o monômero mutante não interage com os monômeros normais, isso permite o funcionamento parcial do canal. Entretanto, se o monômero mutante é capaz de interagir, inativa os monômeros normais, impedindo o funcionamento do canal^{5,6}.

Existe um novo grupo de miotonias congênicas não associado à alteração do canal de cloro, mas sim ao canal de sódio, sendo conhecido como miotonias ligadas ao canal de sódio^{2,14,16,18,19}. As miotonias ligadas ao canal de sódio eram confundidas anteriormente com as miotonias congênicas dominantes, das quais diferem quanto à duração e intensidade da miotonia (permanente ou flutuante), sensibilidade ao potássio, frio, exercício e resposta terapêutica¹¹.

Os dois pacientes com diagnóstico de miotonia flutuante (Paciente 3 e 5), clinicamente são semelhantes à miotonia congênita dominante de Thomsen, porém, chama atenção a variação do grau de miotonia no decorrer do tempo, na ausência de paralisia ou grande sensibilidade ao frio^{2,11}. Caracteristicamente, o Paciente 5 apresentava piora marcante da miotonia após ingestão de potássio^{18,20}. Outra característica que pode estar presente nesse grupo é miotonia tardia no período de repouso após exercício^{2,11,18,20}.

As mutações associadas estão no gen que codifica a subunidade alfa do canal de sódio do músculo esquelético (SCN4A), situado no cromossomo 17, porém com grande polimorfismo, tendo sido descritas seis mutações diferentes associadas à miotonia flutuante^{18,19}. Uma das mutações é na região que codifica a zona de inativação do canal. A depender das características das cadeias mutantes, o fenótipo varia desde a miotonia flutuante até a miotonia permanente. Nessas doenças há aumento do número de aberturas e/ou aumento na constante de tempo de inativação rápida do canal de sódio, o que leva a despolarização mantida da membrana e hiperexcitabilidade¹⁹.

Outras duas formas de miotonia ligada ao canal de sódio não estão presentes na amostra: a) miotonia congênita responsiva à acetazolamida, que tem herança autossômica dominante e seus aspectos marcantes são a intensa dor que acompanha a miotonia e a resposta acentuada à acetazolamida^{10,16} e que ocorre piora com a administração de potássio e com o jejum, além de haver variação temporal importante da miotonia^{19,20}; b) miotonia permanente, que se caracteriza por atividade miotônica contínua, severa, sendo que o diagnóstico diferencial é feito com a síndrome de Schwatz-Jampel^{10,19}.

Dos quatro pacientes com biópsia, apenas aquele com miotonia flutuante mostrou alterações, no caso, núcleos em cadeia. Tanto na forma de Thomsen como na de Becker há diminuição ou ausência de fibras tipo 2 beta, como resultado da atividade elétrica miotônica anormal, podendo-se encontrar, ainda, degeneração e hipertrofia de fibras musculares, além de aumento dos núcleos internos e agregados tubulares¹².

O tratamento baseava-se no uso de antiarrítmicos cardíacos da classe I, os quais agem no canal de sódio voltagem dependente para reduzir sua taxa de ativação, sendo que a droga de primeira

escolha era a fenitoína, seguida da quinina^{2,9}. A tendência atual é começar o tratamento baseando-se no defeito iônico subjacente: canal de cloro - anti-arrítmico, canal de sódio - acetazolamida. Casos resistentes podem ser manipulados com mexiletine ou tocainide. Há relatos de melhora com bloqueadores do canal de cálcio, antidepressivos tricíclicos, estimulantes beta adrenérgicos e taurina^{2,9,14}. Entretanto, deve-se ter em mente o risco de usar algumas dessas medicações numa patologia normalmente benigna. Ressalta-se a melhora com carbamazepina em um dos pacientes deste relato. Apesar da carbamazepina ser usada com sucesso no controle da miotonia na síndrome de Schwartz-Jampel, só encontrou-se um relato do seu uso nas miotonias congênicas^{10,21}.

Finalmente, ressalta-se a grande heterogeneidade clínica e genética que as miotonias congênicas podem apresentar e a necessidade de estabelecer melhor os subgrupos para avaliar de forma mais precisa a resposta à terapia.

Agradecimentos: Agradecemos à Dra. Mayana Zatz (Centro de Miopatias do Departamento de Biologia, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo) a gentileza de ter realizado em seu serviço a análise molecular do gen da distrofia de Steinert.

REFERÊNCIAS

1. Abdalla JA, Casley WL, Cousin HK, Hudson AJ, Murphy EG, Cornélias FC, Hashimoto L, Ebers GC. Linkage of Thomsen disease to the T cell receptor beta (TCRB) locus on chromosome 7 q 35. *Am J Hum Genet* 1992;51:579-584.
2. Barchi RL. The nondystrophic myotonic syndromes. In Rowland LP, DiMauro S (eds). *Handbook of clinical neurology*, Vol 18(62). New York: Elsevier, 1992:261-286.
3. Deymeer F, Çakirkaya S, Gültekin SH, Bayındır Ç, Öge AE, Serdaroglu P, Özdemir C. Recessive generalized myotonia. *Acta Cardiomiol* 1993;5:91-97.
4. Gutmann L, Phillips LH. Myotonia congenita. *Sem Neurol* 1991;11:244-248.
5. Hoffman EP, Wang J. Duchene-Becker muscular dystrophy and the nondystrophic myotonias. *Arch Neurol* 1993;50:1227-1237.
6. Hoffman EP. Voltage-gated ion channelopathies. *Annu Rev Med* 1995;46:431-41.
7. Kock MC, Ricker SK, Otto M, Wolff F, Zoli B, Lorenz C, Steinmeyer K, Jentsch TJ. Evidence of genetic homogeneity in autosomal recessive generalized myotonia (Becker). *J Med Genet* 1993;30:914-917.
8. Kock MC, Steinmeyer K., Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, Zoll B, Lehmann-Horn F, Grzeschik KH, Jentsch TJ. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 1992;257:797-800.
9. Kwiecinski H, Ryniewicz B, Ostzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand* 1992;86:371-375.
10. Lehmann-Horn F, Reinhardt R. Hereditary nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Cur Opin Neurol* 1995;8:402-410.
11. Nadkarni N, Prior TW, Mendell JR. The impact of molecular genetics on the care of patients with muscle disease. *Cur Opin Neurol* 1994;7:435-447.
12. Nonaka I, Satoyoshi E. Myotonic disorders. In Mastaglia FL, Detchant JW (eds). *Skeletal muscle pathology*. New York Churchill Livingstone, 1992:319-342.
13. Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Vainzof M, Marie SK and Zatz M. Myotonic dystrophy: genetic, clinical and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families. *J Med Genet* 1995;32:14-19.
14. Ptacek LJ, Johnson KJ, Griggs RC. Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. *N Engl J Med* 1993;328:482-489.
15. Ptacek LJ, Zifer FA, Roberts JW, Leppert MF. Evidence of genetic heterogeneity among the nondystrophic myotonias. *Neurology* 1992;42:1046-1048.
16. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Meola G, Mc Manes P, Barohn RJ, Mondell JR, Harris C, Spitzer R., Santiago F, Leppert MF. Sodium channel mutations in acetazolamide - responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita and hyperkalemic period paralysis. *Neurology* 1994;44:1500-1503.
17. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT. Proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
18. Ricker K, Moxley RT, Heine R, Lehmann-Horn F. Myotonia fluctuans. *Arch Neurol* 1994;51:1095-1102.
19. Rüdel R, Ricker K, Lehmann-Horn F. Genotype-phenotype correlations in human skeletal muscle sodium channel diseases. *Arch Neurol* 1993;50:1241-1248.
20. Russel SH, Hirsch NP. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1994;72:210-216
21. Topaloglu H, Serdaroglu A, Okan M, Gücüyener K, Topçu M. Improvement of myotonia in three cases with the Schwartz-Jampel syndrome. *Neuropediatrics* 1993;24:232-234.
22. Zatz M, Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Marie S, Vainzof M, Pavanello RCM. Analysis of CTG repeat in skeletal muscle of myotonic dystrophy young and adult patients: when does the expansion occur? *Hum Molec Genet* 1995;4:401-406.