

A DISTROFIA MIOTÔNICA OU MIOTONIA ATRÓFICA. ESTUDO SINTÉTICO-CRÍTICO

ENZO AZZI *

A distrofia miotônica, miotonia atrófica ou doença de Steinert, dentro do vasto grupo das doenças degenerativas genotípicas musculares, é uma das menos freqüentes e constitui como um *anel intermediário entre as amiotrofias primitivas, de um lado, e a miotonia congênita de Thomsen, do outro lado*. Ela oferece especial interêsse, não somente pelos problemas neurológicos que suscita, como também pelos endócrino-vegetativos, etiológicos, fisiopatogênicos e nosológicos. E, embora a bibliografia se tenha enriquecido, nestes últimos anos, de notáveis contribuições, por obra, sobretudo, de autores francêses e anglo-saxônicos, ainda amplas são as lacunas, incertos os conhecimentos, contraditórias as opiniões sôbre esta curiosa síndrome que, pelos seus caracteres, transcende os limites da Neurologia pura. Torna-se atual, portanto, todo estudo clínico objetivo e imparcial, na espera de comprovações anatômicas e fisiopatológicas precisas, que somente o futuro fornecerá.

No Instituto das Doenças Nervosas e Mentais da Universidade de Parma, tive ocasião de observar alguns casos desta doença (pertencentes a três diversas famílias), que foram apresentados à Sociedade Italiana de Neurologia (Pádua, 20 março 1949) e dos quais já me ocupei, em colaboração com Mário Bergonzi¹. Dêles darei aqui apenas breve descrição.

Na *família Bel.* são atingidos pela síndrome os dois últimos filhos, um masculino (46 anos) e um feminino (42 anos). Nos ascendentes e colaterais encontraram-se duas formas frustadas de Steinert, representadas por hipotrofia distal dos músculos dos membros inferiores e catarata; é preciso notar, entretanto, que em muitos membros da família, aparentando boa saúde, não foi possível examinar bem a periferia do cristalino, por terem êles recusado a atropinização. Os dois pacientes com síndrome completa, apresentam as características clássicas: catarata bilateral marginal com depósitos de colesterina, calvície acentuada, comprometimento da musculatura óculo-extrínseca, mímica e mastigatória, ptose palpebral bilateral, hipotrofia distal aos membros superiores e inferiores, com pés caídos, fenômenos miotônicos evidentes na mão (no ato de prensão enérgica), forte atrofia testicular no homem e degeneração microcística dos ovários na mulher, averiguada cirurgicamente. Diferenças individuais consistem no estágio avançado no homem, enquanto a mulher, embora se achando numa fase relativamente recente da doença, apresenta graves perturbações miocárdicas com acessos freqüentes de insuficiência.

* Diretor do Instituto de Psicologia Experimental da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Na família Or. são atingidos dois irmãos, dos quais o mais velho (35 anos) apresenta tôdas as características da forma mórbida completa e num estágio avançado; o mais moço (32 anos) apresenta hipotrofias iniciais distais e marcados fenômenos miotônicos, enquanto faltam, por ora, as perturbações endócrino-vegetativas. Nos colaterais e nos ascendentes, numerosos casos de catarata.

Da família Do. faz parte um paciente (30 anos) de grande interesse, pois, já tendo sido internado em 1936 na Clínica Neurológica por uma clássica síndrome de Thomsen, apresenta, agora, à distância de 13 anos, uma clara evolução para o Steinert: catarata marginal incipiente, ptose palpebral bilateral, comprometimento da musculatura óculo-extrínseca e mímica em sentido deficitário, hipotrofia muscular marcada distal nos membros superiores e inferiores, com pés caídos, atrofia testicular e impotência sexual. Persistem, neste caso, muito marcados, os fenômenos miotônicos nos músculos mastigadores e nas mãos; há ainda certa hipertrofia dos músculos gêmeos. Dois irmãos e uma prima do paciente apresentam manifesta hipertonia por esforço nas mãos e nos masseteres. Nenhum caso, pelo contrário, quer nos colaterais, quer nos ascendentes, de catarata.

Trata-se, parece-me, de uma exemplificação muito demonstrativa, quer porque permite observar a forma mórbida em suas características clássicas (*três principais grupos de fenômenos: amiotróficos, miotônicos e disendócrino-vegetativos*), quer por algumas particularidades clínicas interessantes (constante hipoplasia da sela turca em todos os pacientes examinados, alterações cardiocirculatórias, quase constante negatividade da R.D.E., perturbações do sono, obesidade de tipo diencefálico, policitemia, etc.), quer porque um dos casos (Or.) põe em discussão a possibilidade de evolução do Thomsen ao Steinert, isto é, a identidade das duas formas mórbidas. De tudo isso ocupar-me-ei nos pontos seguintes.

A primeira descrição da doença de Steinert parece devida a Nogués e Sirol (1899), que a consideraram como variedade da miotonia congênita. Em 1890 Hoffmann agrupou quinze casos de miotonia acompanhada por atrofia muscular. Rossolimo, em 1902, propôs a denominação de "miotonia atrófica", julgando-a uma entidade clínica independente. Em 1909 apareceu o trabalho fundamental de Steinert, que descreveu bem a distribuição toda especial dos fenômenos amiotróficos e a freqüência dos sintomas distróficos, sobretudo a atrofia testicular e a calvície precoce, aos quais Greenfield acrescentou, em 1911, a catarata. Seguiram-se, como etapas importantes no estudo e na delimitação da distrofia miotônica, os trabalhos de Curschmann (1925), de Bourguignon (1913-1931) — cujas pesquisas eletro-cronaximétricas permitiram uma síntese fecunda de tôdas as afecções miopáticas — de Rouquès (1931), de Lanari (1942), de Pasouant (1943), de Franceschetti, de Maas e Paterson, etc.

A distrofia miotônica apresenta-se com certa raridade. Há provável relação com *fatôres geográficos*: a maior parte dos casos foi observada na Europa e também aqui com notáveis divergências de país a país; assim, na Hungria até 1943 haviam sido descritos só três casos; na Espanha, o primeiro caso foi publicado em 1948; nenhum caso foi assinalado

por Nonne em seu vasto material de Hamburgo, enquanto que na França, Suíça e nos países anglo-saxônicos já em 1932 Rouquès podia recolher cerca de 200 casos e desde então pode-se dizer que nestas regiões o florescimento de observações foi contínuo. Na América Setentrional foram notados diversos casos: freqüentemente, entretanto, trata-se de imigrantes europeus. Ainda mais rara deve ser a doença na América Central e Meridional, pois Genival Londres, em 1935, assinalando o segundo caso no Brasil (o primeiro foi descrito pelo mesmo autor em 1932; tratava-se de um português), afirma que tinha conhecimento somente das observações de Fracassi, Ruiz e Garcia; muito recentemente interessaram-se pelo assunto Julião e Melaragno, Brum, Austregésilo e Gusmão, Lanari, Rodrigues, Aranovich, Menzani. Também os casos italianos não são numerosos: conheço as observações de D'Antona, Bencini, Scarpini, Aliquó-Mazzei, Sotgiu, Pirisi, Bocci, Ferraris, Andreani, Colombati, Reda e Frighi, e poucas outras. Sem dúvida, nestes últimos anos houve um aumento notável de freqüência, talvez em parte aparente, pois pode ser que no passado algum caso tenha escapado sob a etiqueta genérica de distrofia muscular atípica; mas, se considerarmos que a doença prefere francamente, quase exclusivamente, a classe mais baixa, que vive em condições econômicas precárias (Curschmann conheceu uma única família nobre atingida pela distrofia miotônica, na qual, porém, na época do aparecimento da doença, já estavam presentes os sinais da decadência social), é natural pensar que as carências alimentares e os traumas físicos e psíquicos acarretados pelas recentes conflagrações, tenham dado o golpe de graça às famílias taradas, permitindo à doença manifestar-se em toda sua gravidade.

A distrofia miotônica é uma *doença tipicamente familiar e hereditária* que, segundo a maioria dos autores, se transmite com os caracteres da *dominância*. Infelizmente, a aplicação ao homem das leis mendelianas não pode ter senão um valor muito esquemático e relativo, pela dificuldade de achar indivíduos puros no ponto de vista do caráter a ser examinado, pela longevidade das gerações, pela impossibilidade de fazer cruzamentos à vontade, pelas pesquisas freqüentemente limitadas a notícias anamnéticas pessoais e familiares, baseadas sobre dados não adquiridos diretamente pelo estudo clínico de cada um dos indivíduos e, no caso da distrofia miotônica, pela freqüência de perturbações sexuais que restringem muito a procriação nos doentes. Por tudo isso, maiores e mais profundas deduções são difíceis, senão impossíveis, mesmo nas mãos dos pesquisadores mais expertos.

Nos poucos casos nos quais o fator hereditário não foi evidenciado, culparam-se, ou as infecções mais variadas, ou as intoxicações, ou as avitaminoses (sobretudo A, D, E) ou os traumas cranianos, etc., mas provavelmente também nestes casos um exame genealógico cuidadoso teria permitido descobrir a natureza hereditária e, portanto, dar aos fatores acima, unicamente, o valor de elementos condicionantes reveladores, concausais ou determinantes. Pois é típico da distrofia miotônica apresentar-se nos co-

laterais e nos ascendentes, durante diversas gerações, com *formas frustradas, mono ou oligossintomáticas*, caracterizadas sobretudo só pela catarata, ou por atrofia suspeitas em algum território muscular ou por reações miotônicas mais ou menos marcadas ou por algum sinal de disrafia, sintomas que podem passar facilmente inobservados, quer ao paciente, quer ao médico. Tal fenômeno é bem manifesto nas árvores genealógicas de meus doentes. Esta variabilidade da distrofia miotônica, que esconde um dos jogos mais obscuros e complexos da manifestação hereditária, poderia ser o resultado do caráter polimorfo do gen responsável pela transmissão. Talvez o fenômeno possa explicar-se aplicando ao homem o fenômeno de "soudure" descoberto por Morgan no curso das suas pesquisas sobre a *Drosophila melanogaster*: a doença, geneticamente, não revelaria um fator único, mas sim, um grupo de fatores que, segundo sua interrelação mais ou menos estreita, passariam em parte ou in totum aos descendentes, determinando, respectivamente, a doença parcial ou completa.

Na distrofia miotônica, apresenta-se com freqüência maior do que em qualquer outra afecção, o fenômeno da *antecipação* e da *agravação*, ou seja, o comparecimento, de geração em geração, do quadro mórbido cada vez mais precocemente e numa forma mais grave; tal fato favorece a extinção da doença e, conseqüentemente, a seleção natural. Segundo os recentes estudos de Penrose, o coeficiente de correlação entre idade de pais e filhos é de $+0,32 \pm 0,13$, enquanto o mesmo coeficiente entre irmãos é de $+0,66$. Assim, é freqüente notar a presença de cataratas senis na primeira geração, precoces na seguinte e, nas gerações sucessivas, da doença ao completo, embora ficando, nos colaterais, numerosos casos de catarata exclusivamente.

A *síndrome muscular* se compõe, na distrofia miotônica, de dois principais elementos: a atrofia e os fenômenos miotônicos.

As *atrofias musculares*, nas formas típicas, prevalecem nos músculos da face (inclusive a musculatura óculo-extrínseca) e nos mastigadores e esternocleidomastóideos, nos músculos do antebraço (especial e precocemente atingido é o longo supinador), nos pequenos músculos da mão, nos peroneiros. Em fase avançada, entretanto, todos os músculos podem ser interessados: num dos meus pacientes, por exemplo, pela tosse evidenciava-se também insuficiência da musculatura torácica. Constante, nos meus casos, o ectrópio dos lábios, por maior amplidão da superfície mucosa, o que, conjuntamente com a magreza do rosto, com a limitada capacidade de expressões mímicas emotivas, com a fixidez do olhar por insuficiência dos músculos oculares, com a ptose palpebral e, eventualmente, com a calvície e a catarata, contribui para dar aos doentes uma fácies característica, inconfundível, quase um ar de família. Também constante, nos meus casos, as alterações da fonação, que se ressentem, quer da mobilidade escassa dos lábios, quer de hipocinesia no âmbito laringopalatino, pelo qual a voz resulta nasal, rouca, e a palavra lenta, rosnante, monótona, com deficiência das variações normais de tonicidade e em parte com menor clareza de de-

terminações consoantes. Também a marcha dêstes doentes é típica e se dá com "steppage" por queda bilateral do pé (presente em todos os meus pacientes e com projeção posterior do tronco, o qual não realiza nenhuma oscilação lateral). *Hipertrofias* ou pseudo-hipertrofias musculares são raras.

Os *fenômenos miotônicos*, que consistem numa especial dificuldade e lentidão na descontração muscular (dificuldade que deriva do próprio músculo que entrou em contração e não dos seus antagonistas), não são, comumente, nem tão marcados nem tão extensos como na doença de Thomsem. Eles prevalecem, e em alguns casos exclusivamente, nos pequenos músculos da mão, nos mastigadores e na língua; mas, sobretudo com a estimulação mecânica e elétrica, podem ser evidenciados também em quase todos os outros territórios. São aumentados pela excitação psíquica, pelo frio (frequentemente, aliás, sobretudo no começo da doença, o distúrbio vem acusado somente na estação hiberna), enquanto diminuem até desaparecerem com o calor, com a repetição dos movimentos e com a prova de André Thomas. Um fato que atraiu minha atenção (e que me parece ter sido assinalado somente por Ravin Abe) foi que, na prova da repetição do movimento, em quase todos os meus doentes, enquanto a descontração se fazia cada vez mais fácil, a contração, pelo contrário, se tornava mais difícil e lenta; mas provavelmente o fenômeno explica-se simplesmente por uma fácil esgotabilidade muscular. Não notei, em meus casos, nem reações miotônicas pupilares, nem, tampouco, vesicais. Única na literatura me parece a observação de Verbiest, do início dos fenômenos miotônicos nos movimentos de convergência (e somente de convergência), dos globos oculares. Naturalmente, uma importante atrofia muscular pode fazer desaparecer a miotonia.

O *exame elétrico* pode evidenciar uma reação miotônica, que consiste essencialmente numa contração galvanotônica prolongada, que persiste bastante tempo depois da interrupção da corrente estimulante; mas ela é frequentemente modificada pela existência e pelo grau de atrofia nos músculos examinados.

O *eletromiograma*, na distrofia miotônica e na miotonia, foi estudado, entre outros, por Gregor e Schilder, Eichler e Hattingberg, Lindsley e Cumen, Denny-Brown e Nevin, Buchtal e Clemmensen e, recentemente, por Lefèvre, Lérique e Chambellaud e por Richardson, sem que, entretanto, se tenha resolvido se a miotonia é um fenômeno exclusivamente muscular, nervoso periférico ou nervoso central. Lindsley e Cumen acharam que a contração, depois da cessação da atividade voluntária ou de um breve estímulo mecânico, era acompanhada por correntes de ação, concluindo que a contração era de origem reflexa e devida, justamente, à descarga prolongada dos receptores sensitivos hiperexcitáveis situados na espessura do músculo; mas isto não explica por que a miotonia ainda pode ser demons-

trada depois do bloqueio dos nervos periféricos. Denny-Brown e Nevin, sempre estudando eletromiograficamente os fenômenos da miotonia, revelaram a existência de dois fatores, um periférico e um central: o distúrbio primário consistiria numa alteração da excitabilidade da fibra muscular, pelo qual um estímulo acarreta descargas repetidas de correntes de ação; mas o comêço puramente muscular da miotonia, que acompanha e segue a atividade nervosa voluntária, determina, por via reflexa, nos músculos correspondentes, um espasmo muito semelhante, senão idêntico, à câimbra comum. Lefèvre, Lérique e Chambellaud, verificando que a contração miotônica se acompanha de breves potenciais de ação, sendo, portanto, constituída pela interferência de contrações tetânicas elementares, pensam que o potencial elementar deve ser relacionado com a ação da fibra e não da fibrila muscular ou da unidade motora; assim, a miotonia, segundo êstes autores, teria um mecanismo puramente periférico, sem nenhuma ação dos centros ou de qualquer perturbação funcional da junção mioneural.

Embora não tendo podido executar a eletromiografia, não foi possível, em nenhum dos meus casos, durante a eletrocardiografia, obter um relaxamento muscular completo, pelo que os traçados resultados continua e irregularmente acidentados: fenômeno certamente não imputável à alternância de corrente.

O exame *cronaximétrico*, cuja importância foi sublinhada por Bourguignon, evidencia, na fibra miotônica, cifras elevadíssimas (desde 40 até 80 σ), as quais não foram encontradas em nenhuma outra fibra patológica.

Grande desenvolvimento teve, nestes últimos tempos, o estudo, na distrofia miotônica, das *modificações bioquímicas da placa terminal*, segundo as noções da teoria humoral da transmissão neuromuscular. Como é sabido, segundo a teoria de Dale e col., ao nível das placas mioneurais libertar-se-ia acetilcolina que, atuando (com mecanismo ainda discutido: elétrico, químico, eletroquímico) sôbre as fibras musculares, determinaria sua contração; esta liberação, entretanto, realizar-se-ia com extrema rapidez e desapareceria por hidrólise no brevíssimo espaço de tempo do período refratário, pela intervenção de uma enzima, a colinesterase. Ora, nos músculos miotônicos pensou-se em uma rotura do equilíbrio acetilcolina-colinesterase normal, com aumento absoluto ou relativo (à diminuição de colinesterase) da acetilcolina. Em favor desta hipótese, além do exame farmacodinâmico muscular (do qual falarei logo mais), falam diversos fatos: a analogia entre a miotonia humana e a contração neuromuscular de Bremer (nos vertebrados inferiores), da qual é responsável a acetilcolina (ambas são aumentadas pelo frio e desaparecem pelo calor e pela fadiga, apresentam os mesmos valores cronaximétricos, são igualmente sensíveis à ação do quinino); a analogia entre os fenômenos miotônicos humanos e a contração de Tiegel (realizada no homem por Mosso

e Schaeffer) por um lado, e a contração de excitação ou de Vulpian-Sherington, por outro lado; o comparecimento de fenômenos miotônicos em seguida à injeção intra-arterial de doses elevadas de acetilcolina; o exa-gêro da contração veratrínica por obra da acetilcolina, etc. Dale, Feldberg e Vogt registraram elêtricamente a contração por injeção intra-arterial de acetilcolina e notaram que não se trata de uma única contração, mas sim de um breve tétano devido à estimulação de diversas unidades motoras em fases assincrônicas pelo que os traçados elêtricos não dife-rem daqueles registrados quando uma apropriada série de impulsos ner-vosos atinge o músculo; portanto, segundo Wrigh, a colinesterase dos mús-culos faria com que a acetilcolina, que se liberta em todo impulso, desse uma única resposta e não produzisse a resposta subtetânica obtida expe-rientalmente. Que, em alguns dêstes fenômenos o papel da acetilcolina seja sômente indireto e se efetui por intermédio dos íons K, é indubitá-vel; isto, entretanto, não tira nada ao valor demonstrativo dos fatos, pois é sabido que o K e também o Ca desempenham um papel importante tam-bém nos processos puramente químicos de contração muscular, como a gli-cogenólise, glicogenossíntese, fosforilação, fosforólise, etc.

Partindo dessas premissas, a atenção de numerosos pesquisadores di-rigiu-se ao estudo do conteúdo de acetilcolina e de colinesterase, quer no sangue, quer sobretudo ao nível das junções mioneurais e dos músculos in totum (por meio de biópsias in vivo) em doentes miotônicos. Já em 1938 Hicks e McKay tinham achado na miotonia um abaixamento do po-der colinesterásico do sangue e o fato de que outros autores não tenham confirmado êstes resultados, já não causa surpresa, pois parece que no sangue existem dois poderes enzimáticos diversos para com a acetilcolina (uma verdadeira e uma pseudo-colinesterase), das quais sômente a pri-meira (que se acha nas hemácias e não no sôro) corresponderia à dos músculos e do tecido nervoso em geral. Mais recentemente, aliás, nume-rosos autores (entre êles, Passquant e Minz) confirmaram os primeiros dados de Hicks e McKay. Maior importância tem o estudo direto dos músculos e os resultados neste sentido são confortadoramente urívocos e podem ser assim resumidos: excesso anormal de acetilcolina nos músculos miotônicos (enquanto no músculo normal existem apenas quantidades mí-nimas) e vice-versa, extrema pobreza em poder colinesterásico; existiria, aliás, um *paralelismo manifesto entre o grau de miotonia e o conteúdo em acetilcolina do músculo considerado*. E', baseados nestas duas pro-priedades fundamentais do músculo miotônico (riqueza em acetilcolina e pobreza em colinesterase), que Passquant e Minz explicam os fenômenos miotônicos, quer em seu aspecto estático (apoiando-se, para isso, nas ob-servações de Wacholder, segundo as quais alguns músculos "tônicos" res-pondem à acetilcolina com uma contração potente e durável, e nas de Plattner e Krannisch, segundo as quais um músculo é tanto mais rico em acetilcolina quanto maior sua utilização em atividades de longa duração), quer em seu aspecto dinâmico; "a acetilcolina, produzida na placa mio-

neural, é insuficientemente destruída pela escassez do conteúdo muscular em colinesterase e disto decorre (ou por lesões da própria placa motora ou por perturbações da relação normal Ca/K) uma difusão, da placa terminal ao músculo". Os dois autores, aliás, estenderam sua interpretação também à explicação dos fenômenos de atrofia muscular, que seria sempre secundária à miotonia: a difusão acetilcolínica determinaria perturbações tróficas e metabólicas no músculo, com conseqüente "revolução" do músculo estriado, que, pelos seus caracteres histológicos, elétricos e biológicos, vem a lembrar o músculo liso. Entretanto, esta afirmação dos autores franceses parece prematura, pois não explica, por exemplo, os casos de miotonia também grave, nos quais nunca apareceram atrofias, como não explica os casos de distrofia miotônica em que a atrofia precedeu os fenômenos miotônicos. São estudos, em todo caso, que merecem toda a atenção e que têm que ser desenvolvidos e aperfeiçoados, pois são de alto interesse teórico e prático.

O *exame farmacodinâmico muscular* confirmou em parte, e em parte ampliou essas observações. O medicamento que, depois dos primeiros trabalhos de Wolf, se demonstrou mais eficaz contra os fenômenos miotônicos, é o quinino: sob sua ação, os distúrbios desapareceriam em 10 a 15 minutos e durante 15 a 20 horas. Eu não posso confirmar êstes benéficos resultados, pois em nenhum dos meus casos o quinino (ministrado segundo os esquemas comuns) revelou qualquer ação, e isto para minha surpresa e sem que tenha podido encontrar a razão do fenômeno; mas talvez se trate de contingências que escaparam à minha atenção e que penso não tirem valor àquilo que numerosos outros autores verificaram. Em todo caso, as modalidades segundo as quais a droga agiria, são discutidas: segundo alguns, o quinino inibiria a ação da acetilcolina; para outros, determinaria equilíbrio entre a acetilcolina e os íons K; para outros, o quinino, veneno muscular, agiria intoxicando a fibra muscular; para outros, enfim, sua ação reduzir-se-ia à vasodilatação e ao alongamento do período refratário.

Os fenômenos miotônicos são também beneficiados pelo Ca (ativador da colinesterase), atropina (que, em baixa concentração, ativa potentemente o poder colinesterásico, enquanto que, em alta concentração, o inibe), ácido ascórbico, etc. A miotonia, naturalmente, é agravada pela acetilcolina e por uma série de drogas que têm em comum uma potente ação inibidora sobre a colinesterase: eserina, prostigmina, vitamina K, aneurina, etc.

A *musculatura lisa* só excepcionalmente é interessada na distrofia miotônica, embora Maas sustente o contrário. Conheço apenas as observações de Clarke, Manning e Carter, a de Lups (alterações crônicas intestinais sob forma de diarreia e de esteatorréia idiopática) e as de Bertrand (cinco casos de Steinert com megadolicocôlon, que o autor interpreta como devido, não tanto à anomalia primitiva dos músculos intestinais ou à

distonia do sistema autônomo, quanto à disfunção endócrina). De raríssima ocorrência, as reações miotônicas pupilar (Verbiest, Trotot) e vesical.

Particular atenção merecem as *alterações cardiocirculatórias*, pois, por sua grande frequência, têm o direito de fazer parte dos sintomas fundamentais da doença. Em todos os meus pacientes havia modificações mais ou menos importantes do traçado eletrocardiográfico (onda P de baixa voltagem, alongamento de P-Q, alterações da onda rápida, extrassístoles ventriculares, atraso de condução interventricular, etc.), hipotensão e, num caso, evidenciavam-se também clinicamente sob forma de crises agudas de insuficiência. Devo notar, a respeito, o *evidente contraste entre a frequência das alterações eletrocardiográficas (70% dos casos, segundo Fisch) e a ausência habitual de sinais clínicos*, o que levou Harvier e Décourt a supor a existência de lesões miocárdicas tôdas especiais; vice-versa, em minhas observações, nunca notei bradicardia, que também é considerada como sintoma freqüente da distrofia miotônica. Correndo a literatura, tive a impressão de que tôda a patologia eletrocardiográfica pode ser representada no Steinert, sem particulares predileções: alongamento de P-R, arritmia auricular, arritmia completa com fibrilação auricular, bloqueios, períodos de Luciani, deformações várias dos conjuntos ventriculares, presença de ondas intermédias ou "zwischen-Zachen", alterações do S-T e da onda T, etc.

Curschmann, Makan, Naegeli, etc., insistiram sôbre a frequência da *hipotensão* na distrofia miotônica e eu subscrevo esta opinião. Sôbre sua significação os pareceres são discordes: há os que a julgam expressão clínica de hipertonía vagal, e outros, de hipofunção suprarrenalica: eu penso que ambos os mecanismos possam estar em causa. Também a *bradicardia*, que, quando existe, apresenta quase sempre caracteres sinusais, pode ter gênese diversa: ou intracárdica ou simplesmente nervosa funcional. Quanto àquelas crises de insuficiência cardíaca apresentadas por uma doente minha, na literatura são raros os episódios semelhantes, sob forma de acessos vertiginosos, lipotímias, crises sincopais com morte repentina; também aqui apresenta-se a questão de saber se elas são a expressão de lesões miocárdicas específicas ou apenas de alterada inervação cardíaca. Uma resposta exata não é possível, tanto mais que as observações anátomo-patológicas da distrofia miotônica não são numerosas e mais escassos ainda são os exames histopatológicos do músculo cardíaco. Acrescente-se que sôbre tão poucas observações as opiniões são discordantes: assim, enquanto uns concluem pela identidade entre lesões miocárdicas e lesões musculares esqueléticas, outros as interpretam como secundárias às lesões circulatórias coronárias.

A *síndrome disendócrino-vegetativa* faz parte, conjuntamente com a atrofia muscular e os distúrbios miotônicos, da tríade sintomatológica fundamental da doença de Steinert, e é extremamente polimorfa. O sistema

endócrino, no Steinert, reage de maneira difusa, o que torna difícil poder incriminar esta ou aquela glândula em relação a cada um dos sintomas, tanto mais se pensarmos que as perturbações, neste campo, variam segundo o temperamento constitucional-endócrino de cada indivíduo e que um mesmo sintoma pode ser determinado por insuficiências glandulares múltiplas; isto não impede que, em casos determinados, se possa identificar, de maneira precisa, uma lesão específica, o que levou alguns autores a invocar uma origem endócrina particular (paratireóidea, tireóidea, hipofisária) como causa da doença. Também as perturbações simpáticas, por sua vez, apresentam-se sob numerosos aspectos, infelizmente, diversamente interpretados (existe ainda confusão entre excitabilidade e tonicidade neuro-vegetativa!), embora me pareça ser mais freqüente, na distrofia miotônica, uma prevalência vagal.

Em todo caso, os principais e mais constantes sintomas pelos quais se objetiva a perturbação disendócrino-vegetativa são: *catarata, calvície* (sinal habitual e precoce, que contribui para dar aos doentes a fâcies característica), *atrofia genital, diminuição ou desaparecimento da libido, distrofias dentárias e ungueais, diminuição do metabolismo basal, hipersalivação, hiperidrose, acrocianose, crises angiospásticas tipo Raynaud, pigmentações anormais*, etc. Mas, uma infinidade de outras manifestações foram descritas por autores isolados, algumas das quais assumem grande importância doutrinária: fragilidade óssea anormal e facilidade de fraturas, hiperostose craniana com eventual calcificação da epífise, diabetes insípido, poliglobulia, acromegalia, gigantismo, caquexia de Symonds, obesidades de vária natureza, síndrome de Babinski-Fröhlich, perturbações do sono, perturbações térmicas, esclerodermia, diabetes pancreático, degeneração pigmentar da retina, etc.

Pelo que diz respeito às minhas observações, os sintomas da série disendócrino-neurovegetativa desenvolveram-se com riqueza especial. Em *Be. Angiolina* notei catarata; calvície; frigidez sexual; degeneração microcística dos ovários (assinada também por Hirschfeld; segundo os conhecimentos modernos, ela não é mais interpretada como de natureza neoplástica ou inflamatória, mas sim como efeito de uma disfunção hormonal de tipo pré-hipofisário que alterou o ciclo funcional regular de alguns folículos num dos seus estádios de desenvolvimento); obesidade com abundantes pêlos nas faces, no queixo, no lábio inferior; escassez de pêlos, pelo contrário, no púbis (tudo isso secundário, provavelmente, a um hipopofuitarismo primitivo, que causou diretamente, quer a obesidade, quer o hipogenitalismo); pigmentações irregulares na cabeça; metabolismo basal abaixado; R.D.E. negativa; leve aumento do tono parassimpático; sela pequena e de forma redonda; espessamento da cortical dos ossos longos e formações osteofíticas na extremidade distal dos membros inferiores. Em *Be. Giovanni*: catarata, calvície, notabilíssima atrofia testicular, frigidez sexual, aspecto acromegalóideo, metabolismo basal abaixado, R.D.E. negativa, acentuado aumento do tono parassimpático, hipoplasia da sela turca; notável desenvolvimento dos seios; formações hiperostósicas nos cotovelos e nos pés com leve descalcificação difundida às mãos; sonolência contínua e invencível. Em *Or. Mário*: catarata, calvície, atrofia testicular, frigidez sexual, anomalias dentárias, obesidade (que, pelos seus caracteres e disposição, lembra o Fröhlich), negatividade do metabolismo basal, hiperparas-

simpaticotonia, positividade da termorreação de Cushing; notas de endocrinose com hiperostose marginal das suturas; calcificações da epífise e ponte interclínóidea; sela pequena; evidente tendência à policitemia. Em *Or. Nullo* (no qual a síndrome se acha ainda num estágio inicial): diminuição da libido, atrofia testicular, metabolismo basal negativo, hipoplasia da sela turca. Na *mãe dos Or.*: catarata, sela turca pequena com apófises clinóideas engrossadas e avizinhas quase à ponte, calcificação da epífise. Em *Do. Diamante* e *Oreste*: hipoplasia selar. Em *Do. Hugo*: diminuição da libido, R.D.E. negativa, hipoplasia selar, catarata, vagotonia.

Assinalo, nestes meus casos, a *constância do abaixamento do metabolismo basal* (Amiot fala de uma frequência de 50%, mas talvez ela seja muito superior), a *relativa frequência da negatividade da R.D.E.* (sinal indiscutível de hipopituitarismo anterior), a falta de qualquer indício dos sinais de Trousseau, Chwostek, etc. Mas, acho interessante chamar a atenção sobre dois elementos sintomatológicos dos meus casos: a *policitemia* e as *alterações morfológicas da sela turca*.

Pelo que diz respeito à *policitemia*, encontrada num meu paciente, e descrita, em decurso de Steinert, somente por Harvier e Décourt, apenas direi que para ela foi recentemente invocada uma *gênese diencefálica*. O freqüente comparecimento da poliglobulia (com ou sem eritrose dos tegumentos) em síndromes infundíbulo-hipofisárias várias (Fröhlich, diabete insípido, acromegalia, infantilismo, etc.) e de diversa origem (traumática, neoplástica, luética, etc.); a observação de Guillain e col. (que tem o valor de uma experimentação fisiológica) da normalização do número de glóbulos vermelhos de uma acromegalia com poliglobulia, depois da extirpação cirúrgica da neoplasia hipofisária; as experiências de Schulhoff-Matthies e outros que, com lesões da zona hipotalâmica de coelhos, observaram o comparecimento de uma poliglobulia de longa duração; o possível comparecimento da poliglobulia na encefalite epidêmica (especialmente na fase crônica) e na coréia; o aumento dos glóbulos vermelhos que se observa em seguida a emoções (Cannon), etc., são argumentos que falam em favor desta hipótese, embora ainda faltem fatos precisos sobre a localização destes centros diencefálicos reguladores da hemopoiese e embora nada saibamos ainda acerca do mecanismo pelo qual atuam, se através de uma ação direta sobre o baço ou sobre a medula óssea, se indiretamente por meio da ação nervosa reguladora da atividade da hipófise ou de outras glândulas de secreção interna, se através de uma eventual influência sobre a produção do princípio antianêmico, ou se, como é mais provável, através destes vários mecanismos.

Mas, é sobretudo sobre as *alterações volumétricas da sela turca*, que quero insistir. Em todos os meus casos, indistintamente, encontrei, ao exame radiográfico do crânio, uma sela pequena, hipoplástica. Chamei a atenção para este sinal desde 1949, por tê-lo freqüentíssimamente notado também na bibliografia, sem que nenhum autor lhe desse relêvo, se se exceptuar, recentemente (1951), Jungmayer. Ora, esta surpreendente freqüên-

cia da alteração selar, não pode deixar de ter uma significação. Bem sei que, também em condições fisiológicas, a sela turca apresenta sensível variedade em suas dimensões e morfologia; admito também que não se possa sempre deduzir, da capacidade da sela, o peso e o volume de seu conteúdo; mas, no caso especial da doença de Steinert, em que abundam múltiplas alterações endócrinas (em primeiro lugar hipofisárias) e diencefálicas, não poderia êste hipoevolutismo selar ser a tradução grosseira de uma *hipoplasia anátomo-funcional de todo o sistema diencefalo-hipofisário*? Seria interessante que os futuros pesquisadores não descuidassem dêste elemento que — não pareça arriscada a hipótese — poderia assumir, pela freqüência, precocidade ou unicidade, o mesmo valor da catarata.

Um dos sintomas, que, na distrofia miotônica, ocupa um lugar de primeiro plano pela freqüência, pelo caráter familiar e hereditário, pelos quesitos patogenéticos que põe, é a *catarata*. É ela que oferece ao oftalmologista uma parte importante no reconhecimento e na diagnose da doença, sobretudo em suas formas iniciais, frustradas ou monossintomáticas. *Outros sintomas oculares*, como reações miotônicas pupilares, ausência da reação à luz e à acomodação, sinal de Argyll-Robertson, nistagmo, degeneração pigmentar da retina, ptose palpebral, insuficiência ou fenômenos miotônicos nos músculos oculares, etc., interessam menos, ou pela menor freqüência e importância, ou porque se estabelecem quando a doença já é reconhecível por outros sinais mais característicos.

Hoffmann foi quem, primeiro, em 1904, revelou a presença de catarata na distrofia miotônica; desde então, as observações se foram multiplicando, embora os estudos pormenorizados sejam raros: em todo caso, as percentagens do mesmo Hoffmann (10%) e de Curschmann (30%) alcançam, segundo a minha experiência, quase 100% dos casos, se se tem o cuidado de procurar as modificações cristalínicas com a lâmpada de fenda. Da mesma opinião, Adie e Franceschetti afirmam categoricamente: "Jusqu'à présent (1946) on ne connaît pas de cas de dystrophie myotonique sans cataracte". Nos casos, não numerosos, que parecem falar em contrário, é difícil, evidentemente, negar que a catarata não se possa ter manifestado nos últimos estádios da doença. Em todo caso, o que é importante notar é que a catarata, além de ser *um dos sintomas mais constantes da doença* (também em suas formas incompletas), é *um dos mais precoces*, permitindo fazer o diagnóstico, freqüentemente, antes do aparecimento das atrofia musculares e das perturbações miotônicas graves; é comum observar (como em meus casos), em membros de famílias atingidas pelo Steinert, a *presença das características opacidades cristalínicas sem nenhum outro sinal da doença*.

Clinicamente, a catarata, na distrofia miotônica, apresenta-se sob dois tipos principais: o tipo Vogt e o tipo Fleischer. No primeiro (o dos meus casos), o cristalino aparece como turvado nas corticais anterior e posterior, enquanto o núcleo mantém sua transparência e luminosidade;

tal turvação (que, em alguns pontos, pode adensar-se em manchas mais extensas) é constituído por finos e numerosíssimos pontos brancos, misturados com outros de vária côr (vermelha, verde, marrom, etc.), de vária grandeza e de aspecto iridescente (cristais de colesterina). O tipo Fleischer começaria constantemente na cortical posterior, com opacificação de forma estrelada e teria rápida evolução.

Êsses tipos de catarata são absolutamente específicos da distrofia miotônica ou podem-se revelar também, em outras afecções gerais? Segundo Vogt, as duas variedades poder-se-iam achar, porém, separadamente, em outras formas de catarata; sua presença contemporânea, pelo contrário, seria patognomônica da distrofia miotônica. Mas, a êste respeito, os pareceres dos autores são muito discordes, especialmente sôbre as *relações com a catarata tetânica* e refletem as idéias contraditórias sôbre a etiopatogênese da distrofia miotônica. E' sabido como na tetania, quer espontânea, quer pós-operatória e até na latente, podem-se ter aspectos de catarata que, biomicroscôpicamente, apresentam certa afinidade com a de Steinert, especialmente do tipo Vogt; isto levou alguns autores a afirmar sua completa identidade. Por outro lado, a presença bastante freqüente, na distrofia miotônica, além da catarata, de outros sinais de disfunção paratireóidea (alterações do trofismo ósseo, dentário e ungueal, alopecia, calvície, sinais de Chwostek e Trousseau, reação miotônica de Remak, hipocalcemia, alterações nos valores do pH sangüíneo e da reserva alcalina, etc.), fêz com que alguns autores, especialmente francêses, atribuíssem a máxima importância, na gênese da doença, à hipofunção das paratireóides. Mas, semelhante conclusão, hoje cada vez perde mais terreno, pôsto que insuficiências glandulares múltiplas são suscetíveis de determinar cataratas. Embora não negando que na patogênese da catarata steinertiana entre em jôgo um "quid" patogenético representado por uma disfunção paratireóidea, penso que é mais conveniente falar-se de catarata de tipo endócrino, sem procurar precisar sua origem nesta ou naquela insuficiência glandular. Isto, entretanto, não exime os oculistas do dever de endereçar ao neurologista todo doente que apresente aquêles tipos de alterações cristalínicas, precoces, juvenis, com opacidades puntiformes iridescentes. Um fato assinalado por Vos e de difícil explicação é o desaparecimento dos sintomas da miotonia depois da intervenção sôbre a catarata.

Nos doentes de distrofia miotônica foram estudados todos os *vários metabolismos* (calcemia, fosforemia, colesterolemia, pH, reserva alcalina, etc.), mas com resultados discordantes de caso para caso e de autor para autor. Assim, pode-se afirmar (com base também em minha experiência), que no conjunto não existem, na doença de Steinert, modificações constantes dos diversos metabolismos, de modo a que se lhes possa atribuir um papel fisiopatológico. Sômente no tocante à *creatina* e à *creatinina* todos concordam em admitir sua perturbação metabólica (diminuição

da eliminação da creatinina, aumento da creatina, leve diminuição da capacidade de reter a creatina ingerida, aumento da eliminação da creatina depois da ingestão de ácido aminoacético). Está ainda sob estudo, que se apresenta muito interessante, a influência que pode exercer, sobre êste metabolismo, a produção dos hormônios sexuais.

Os reflexos profundos estão, comumente, enfraquecidos ou abolidos. E' difícil, porém, considerar êste elemento, como quiseram alguns autores, expressão de lesões neuronais centrais, pois não é senão natural consequência, pelo menos na grande maioria dos casos, da atrofia muscular. Excepcional a descrição de contrações fascículo-fibrilares.

Maas insistiu sobre a presença, no Steinert, de *perturbações da sensibilidade, especialmente vibratória*, em tal frequência que o levou a considerá-las como parte importante do quadro clínico; ora, em nenhum de meus casos veriquei alterações neste sentido e, na literatura, apenas Carrot, Charlin e Paraire e poucos outros confirmaram a opinião de Maas; elas são provavelmente devidas à coincidência (mais ou menos casual) de lesões degenerativas dos cordões posteriores.

No que diz respeito às *perturbações da coordenação aos distúrbios extrapiramidais* (êstes últimos postos em relêvo por Rouquier), parecem corresponder a lesões associadas ou a difusão das lesões primitivas.

Freqüentíssimas, pelo contrário, e quase constantes, assim representando importante e típico sintoma, são as *alterações psíquicas* (sobre cuja presença e significação, nos distróficos musculares protopáticos, tem insistido Berlucchi), que não devem ser confundidas com as verdadeiras psicopatias, às vêzes associadas ou sobrepostas à doença de Steinert. Os doentes (e os meus são um exemplo muito demonstrativo) são geralmente fátuos, apáticos, muito dóceis, indiferentes, quer a respeito da própria afecção, quer do ambiente e dos acontecimentos, pouco comunicativos, instáveis, com prevalência do mau humor. Trata-se, portanto, de perturbações da afetividade, enquanto o nível intelectual fica íntegro ou levemente enfraquecido sob a forma de infantilismo. E' preciso, entretanto, atenção para não se concluir sobre a existência de uma insuficiência psíquica pelo comportamento somático dos pacientes: atonia da fâcies, modificações da voz e da fala, lentidão e embaraço nos movimentos, etc. Em conjunto, são perturbações psíquicas que lembram muito de perto as das *síndromes diencefálicas* ou também as por disfunção endócrina (hipófise, glândulas genitais e tireóide). Stolba, recentemente, descreveu numa família de distrofia miotônica, uma "*síndrome psíquica do tronco cerebral*", com diminuição geral da iniciativa, apatia, sonolência, bradifrenia, tendência aos atos impulsivos. Colombati, Reda e Frighi falam de "*síndrome psíquica pré-frontal*" (lembrem-se as correlações anátomo-funcionais diencefalo-frontais) representada por escassa elasticidade do pensamento, egocentrismo, incapaci-

cidade de adaptação afetiva, déficit crítico. Raramente assinalada, nos doentes, a alegria persistente e quase mórbida referida por Maas e Pater-son. Nas famílias de distrofia miotônica nota-se, com certa freqüência, a existência de psicoses de vária natureza, o que é devido genêricamente ao terreno heredodegenerativo familiar.

Os *documentos anatômicos e histopatológicos* dizem respeito, sobretudo, às alterações nervosas, endócrinas e musculares; mas, enquanto que para estas últimas o número de trabalhos é imponente (facilidade de biópsias in vivo), para as primeiras, pelo contrário, escasíssimas são as pesquisas.

No que concerne às *alterações nervosas*, ao lado de casos em que o estudo revelou caracteres perfeitamente normais, há outras em que foram achadas lesões da medula, das formações extrapiramidais, das formações vegetativas diencefálicas, do córtex. Assim, Steinert descreveu um caso com degeneração pseudo-tabetiforme dos funículos e raízes dorsais; Weill e Keschner, degenerações celulares com proliferação glial, do núcleo caudado e do putâmen, dos núcleos vegetativos do 3º ventrículo, ponte, bulbo e cornos laterais da medula dorsal; Hitzemberg, desaparecimento de muitas células do grupo anterolateral do corno anterior da medula; Bramwell, anomalias pigmentares das células dos cornos anteriores; Bielschowsky e Osterlag, alterações da região infundíbulo-tuberiana sob forma de neuronofagia e sombras celulares substituídas por tecido glial, presença de formações em bastonete no núcleo basal e na porção dorsal do núcleo supra-óptico; Keschner e Davison, alterações celulares na metade anterior do núcleo periventricular e no núcleo supra-óptico, com tigróide escassa e repartida perifêricamente e com núcleos pálidos e excêntricos; Guillain, Bertrand e Rouquès, estado lacunar dos centros nervosos, lesões finas das células motoras medulares; Aranovich, aspectos atróficos das células dos 3º e 5º estratos do cortex frontal, lesões claramente abiotróficas com gliose de substituição na região infundíbulo-tuberiana, especialmente localizadas nos núcleos periventriculares, acentuada atrofia das células das colunas motoras medulares. Sobre a patogênese desta última, podem ser admitidas três possibilidades, isto é, que as lesões do neurônio motor sejam primitivas e as alterações musculares secundárias, ou que as lesões nervosas sejam secundárias às lesões musculares ou, enfim, que ambas representem a consequência do mesmo processo distrófico; a segunda hipótese parece mais provável, isto é, uma atrofia "retrógrada" das grandes células ganglionares dos cornos anteriores, quer pela inconstância destas lesões, quer pela intensidade do processo muscular comparado com a fineza relativa das alterações neuronais.

Mas, é especialmente sobre os pouco numerosos registros de *alterações das formações vegetativas diencefálicas*, que se polarizam a atenção e a crítica dos estudiosos. A êste respeito parece-me que os quadros lem-

brados (sobretudo nos núcleos supra-óptico e paraventricular) podem ser, em grande parte, encontrados também em condições fisiológicas. Além disso, as células dos núcleos hipotalâmicos são muito sensíveis à ação tóxica de doenças gerais, como tuberculose, pneumonia, etc.; assim, só são dignos de valor estudos do hipotálamo em casos de morte repentina, ao passo que no caso de Weill e Keschner coexistia um tumor lobar esquerdo e um processo meningítico tuberculoso da base, no de Keschner e Davison o doente falecera por tuberculose grave e no caso de Bielschowsky e Osterlag o exame anatómico foi executado 36 horas depois da morte. Serão, em todo caso, as observações ulteriores que fornecerão os elementos para um juízo mais seguro.

Entre as *glândulas endócrinas* estudadas por Fischer, as mais freqüentemente alteradas são as genitais, com redução do epitélio germinativo, esclerose dos túbulos seminíferos e neoformação de células de Leydig. Mas foram descritas alterações da hipófise, das suprarrenais, da tireóide; as paratireóides parecem ser as menos atingidas. Entretanto, como é comum acontecer na endocrinopatologia, são os sintomas clínicos mais do que as lesões histológicas que permitem apreciar a parte de perturbações endócrinas da distrofia miotônica.

As *alterações histológicas musculares* são bem estabelecidas: notável variação de calibre entre fibra e fibra, aumento dos núcleos do sarcolema, que se dispõem em cadeia, quer axial, quer perifêricamente, atrofia e aspecto sinuoso das fibras, desaparecimento da estriação transversal e longitudinal, proliferação do tecido conectivo e, às vezes, das túnicas vasculares; num último estágio, substituição do tecido conectivo pelo adiposo; podem também coexistir degeneração hialina e vacuolar.

E' importante notar que, além de existir com certa freqüência uma desproporção notável entre os elementos histopatológicos e clínicos, os trabalhos referidos (que correspondem plenamente às minhas observações) não apresentam sinais diferenciais seguros em comparação às distrofias musculares progressivas. Adie e Greenfield consideraram a disposição dos núcleos em longa cadeia como característica do Steinert: num primeiro estágio os núcleos se alongariam e não seriam separados, nas cadeias, senão por um intervalo inferior ao seu comprimento; num segundo estágio os núcleos se avizinhariam até tocarem-se, mas sem se confundirem; num terceiro estágio só existiria uma longa cadeia de músculos. D'Antona, entretanto, como também Slauk, Rouquès e outros, julgam que êste aspecto não tem nada de característico e que, sôbre êste ponto, entre a distrofia miotônica e as miopatias banais há sômente uma simples diferença de grau, sendo maior, na moléstia de Steinert, o número e comprimento das cadeias nucleares no interior das fibras. Não achei, em meus casos, aquelas fibrilas circulares hipolemias descritas por Heidenhain e que êste autor tinha relacionado com os fenômenos da reação miotônica.

Não obstante a imensa mole de trabalhos acumulados sôbre a íntima natureza e a gênese da distrofia miotônica, estamos ainda no domínio das hipóteses as mais variadas. Caída, em todo caso, a *teoria puramente miógena*, segundo a qual a causa da doença residiria unicamente no sarcolema muscular (perda da capacidade de utilizar a creatina subministrada por via exógena, capacidade que o organismo readquire com o uso da glicocola, associada, na distrofia miotônica, aos hormônios testiculares) e com a qual não se explicam as perturbações neurendócrino-vegetativas. Abandonada também a *hipótese neuronal, quer central, quer periférica*, que se baseava unicamente na existência de distúrbios psíquicos e, às vêzes, de sinais piramidais ou extrapiramidais, na abolição dos reflexos profundos (explicável pela simples atrofia muscular), na possível existência de contrações fascículo-fibrilares (excepcionais) e de perturbações bulbares, as idéias atualmente predominantes convergem sôbre a origem endócrina (única ou múltipla) ou neuro-vegetativa diencefálica.

Os liames patogênicos que unem as *alterações endócrinas* com os diversos tipos de miopatia, foram supostos já há muito tempo, e o melhor conhecimento da doença de Steinert não fêz senão pô-los em primeiro plano; mas, nestes últimos anos, o estudo destas relações suscitou tamanha quantidade de trabalhos, que fêz assumir proporções gigantescas e criou enorme confusão dentro dêste interessantíssimo capítulo da endocrinoneurologia, que, por constituir o objeto de próxima nota sintético-crítica, será por agora sômente lembrado brevemente.

E' sobretudo em curso de alterações tireóideas que foram descritas síndromes musculares: assim, no hipotireoidismo, hipertrofias mais ou menos generalizadas com ou sem miotonia, miotonia sem hipertrofia, miotonia com atrofia, muito mais raramente atrofia só; no hipertireoidismo, sobretudo atrofia muscular. Mas casos de atrofia ou de hipertrofia muscular foram observados também em síndromes hipofisárias de vária natureza, córtico-suprarrenálicas, etc. Não duvido, ou melhor, não discuto agora que em algumas destas observações (especialmente nas síndromes por hipotireoidismo) o papel de determinada glândula endócrina também seja exclusivo; provam-no, além de tudo, o início, o decurso e o desaparecimento da afecção muscular com a terapia específica contra a disendocrinia; numerosos fatos experimentais com os hormônios, tireóideos e hipofisários, por outro lado, indicam um contrôle sôbre o trofismo e sôbre as qualidades contráteis do músculo, mas o mecanismo íntimo de ação é complexo, delicadíssimo e ainda obscuro. Na doença de Steinert, porém, as coisas são bem diversas: aqui o sistema endócrino geralmente reage extensamente; aqui, por êste motivo, é difícil atribuir a uma ou a outra glândula cada um dos sintomas, tanto mais se pensarmos que um mesmo sintoma pode ser determinado por insuficiências glandulares múltiplas; aqui, enfim e sobretudo, bem raramente houve melhora e nunca a cura,

com extratos mono ou pluriglandulares. Eis porque as teorias paratireóideas, tireóideas, etc., serviram para explicar casos particulares, estacionaram e depois foram abandonadas ou perderam muito terreno quando se tratava de dar uma interpretação sintética ao polimorfismo da síndrome. No Steinert, diz Amiot, há insuficiência paratireóidea, como há insuficiência tireóidea, gonadal, talvez também suprarrenal: elas são a parte de um todo.

E naturalmente a atenção dos estudiosos dirigiu-se para aquêles centros reguladores supremos da vida endócrino-vegetativa, que são os centros diencéfalo-hipofisários: sua lesão anatômica ou sua alteração funcional provocará uma revolução em tôda a constelação hormônica, que reagirá diversamente segundo o temperamento endócrino-constitucional de cada indivíduo; cada uma das glândulas afetadas poderia, depois, tornar-se responsável por um grupo de sintomas que lhe pertenceriam propriamente, desempenhando a tireóide, se quisermos, um papel importantíssimo na aparição das perturbações musculares. Para dizer a verdade, também aqui há os que pensam seja primitiva a alteração hipofisária, e os que põem o *primum movens* de tudo no diencéfalo; mas a questão é de muito secundária importância quando pensarmos nas estreitas relações nervosas, hemocrínicas, neurocrínicas e hidrencefalocrínicas existentes entre diencéfalo e hipófise, quando pensarmos também na possível ação endócrina de alguns entre os mesmos núcleos hipotalâmicos.

Quais são os argumentos em favor da teoria diencefálica? Não muitos; e não todos, infelizmente, isentos de críticas. Fatos de ordem clínica, antes de tudo: a freqüente presença, no Steinert, de sintomatologia vegetativa, dos sintomas, especialmente, da síndrome experimental de Karplus e Kreidl (sialorréia, hiperidrose, exoftalmo simples, acrocianose, etc.); a associação, não raríssima, com síndromes francamente diencefálicas (diabete insípido, perturbações do sono, distrofia genital ou adiposogenital, poliglobulia); a multiplicidade de distúrbios endócrinos associados, que fala em favor da existência de uma disfunção dos supremos centros reguladores; a possibilidade do comparecimento de uma síndrome miotônica secundariamente à encefalite epidêmica ou contemporaneamente a uma síndrome parkinsoniana. Horanyi e Pohl opõem a êstes dados o fato de que, nas afecções hipotalâmicas (tumores, inflamações), nunca se observa o quadro da distrofia miotônica e que, embora nas fases agudas e crônicas das encefalites se observem fenômenos miotônicos, as atrofias musculares não são encontradas nestes casos, e muito menos com a distribuição típica do Steinert. Porém, a primeira parte desta objeção perde um pouco do seu valor, se se considerar que na patologia diencefálica são as lesões parciais, extremamente limitadas ou mínimas, mas com especiais localizações, aquelas que determinam as síndromes diencefálicas mais importantes. Cushing observou ser possível, no homem, extirpar tôdas as formações nervosas da região hipotálamo-tuberiana sem que se verifiquem im-

portantes repercussões funcionais; aliás, com êste resultado da intervenção cirúrgica coincide a observação anátomo-clínica da ausência de importantes manifestações vegetativas em pacientes com completa destruição do hipotálamo, especialmente por tumores. Ora, por causa disso ninguém sonharia em negar que o diencéfalo seja o supremo regulador das funções da vida orgânica; tal fato se deve às amplas autonomias regionais e locais.

Os dados anatômicos já referidos não convencem de todo. Enfim, no lado físeo-experimental, há as clássicas e conhecidas experimentações de Ken-Kuré e alunos, que demonstraram a importância da inervação vegetativa na manutenção do tono e trofismo do músculo estriado; embora neste campo ainda não tenha sido alcançado acôrdo entre os autores, não devem ser esquecidas as pesquisas de Ottonello, que conseguiu demonstrar histologicamente, nas placas motoras do homem, a existência de terminações simpáticas, o que viria apoiar as concepções de Ken-Kuré.

Concluindo, poder-se-ia dizer que à teoria diencefálica ainda falta a existência de dados decisivos e incontestáveis a seu favor; por isso ela é, por enquanto, considerada somente como uma hipótese de trabalho; não há dúvida, entretanto, de que ela tem mais fundamento e mais lógica que tôdas as outras; com meus casos trago a contribuição de uma distrofia adiposogenital, de uma policitemia, de um caso com marcados distúrbios do sono do tipo hipersonia, e da constância, em todos os pacientes, de marcada hipoplasia da sela turca.

A *idade* mais comum de início da doença está entre os 20 e os 40 anos; por fenômenos de anteposição, o comparecimento pode ser, todavia, muito mais precoce (até 6 a 7 anos). O *sexo masculino* é atingido com maior freqüência (70% dos casos) e, parece, também com maior gravidade. O *comêço* e o *decurso* são geralmente lentos e progressivos; é difícil precisar quais os sintomas mais precoces e se precedem os fenômenos miotônicos ou os atroáficos, isto porque quase sempre os pacientes vêm à observação médica num estado já avançado e os primeiros sinais, pela sua tenuidade, podem facilmente passar inobservados. Rouquês e col. descreveram alguns casos em que a doença começou súbitamente por uma síndrome dolorosa; creio, porém, tratar-se de elemento excepcional. A *morte* se dá por doenças intercorrentes ou caquexia, ou, com uma freqüência particular já por mim assinalada, por síncope ou insuficiências cardíacas agudas ou crônicas.

O diagnóstico da distrofia miotônica é fácil, desde que se conheçam os elementos principais. Não se confundirá a atrofia muscular do Steiner com as *amiotrofias mielopáticas*, de topografia e evolução bem diversas, acompanhadas por fibrilações musculares e por outros sintomas neurológicos altamente evocadores; nem com as *atrofias radículo-neuríticas*, mais difusas, que não atingem a face, e de evolução muito diversa; nem

com outras doenças hereditárias e familiares, como a *atrofia de Charcot-Marie*, que começa nos segmentos distais dos membros, respeita a face e acompanha-se freqüentemente de sinais neurológicos que faltam na doença de Steinert; nem com as *atrofias das outras miopatias primitivas*, cuja distribuição é diferente e nas quais não se apresentam nem os fenômenos miotônicos nem as perturbações neurendócrino-vegetativas tão peculiares à distrofia miotônica. O diagnóstico diferencial com a *miotonia de Thomsen* já foi considerado. Fácil é a distinção da distrofia miotônica com a *paramiotonia congênita de Eulenburg*, afecção hereditária e familiar, muito rara, observada quase exclusivamente na Europa Oriental, caracterizada por uma hipertonia espasmódica de certos grupos musculares, que aparece especialmente sob a influência do frio, com duração de alguns minutos até algumas horas, à qual se sucede paresia flácida dos músculos atingidos. Enfim, os diversos elementos da síndrome da distrofia miotônica podem suscitar, nos casos em que atraem primeiro a atenção, problemas especiais: diagnóstico de uma catarata juvenil, de uma calvície precoce, de uma involução genital, etc. (Godlewski).

O tratamento ainda se acha em fase experimental incerta. A cura de eleição, para os fenômenos miotônicos, é o quinino na dose de 20 a 30 cg (três vezes ao dia); o distúrbio miotônico desaparece ou se atenua durante o período do tratamento para reaparecer logo depois da suspensão; nos meus casos não obtive nenhum efeito, sequer temporário, mas talvez se tratasse de contingências que não tiram o valor desta cura, elogiada por quase todos os autores. Útil a associação com vitaminas C, E, B₆ (piridoxina) e com extratos testiculares. As outras prescrições gerais e sintomáticas são as mesmas de tôdas as miodistrofias.

Existem, no Steinert, muitas *formas mais ou menos atípicas*, segundo a presença dominante ou exclusiva de alguns sintomas; assim, para citar somente as mais importantes, foram descritas variedades de distrofia miotônica sem miotonia ou sem atrofia ou com atrofia predominando na raiz dos membros, etc. A importância destas formas foi diversamente interpretada pelos autores; por uns, como simples variações fenotípicas ou fases especiais e transitórias do Steinert; por outros, como estádios evolutivos, seja para a distrofia muscular progressiva e para a miotonia de Thomsen e, portanto, como expressão da unidade fisiopatogênica destas três afecções musculares. Na realidade, uma *tendência unificadora em tema de amiotrofias* constitui atitude hoje difundida e baseada, não só nas modalidades evolutivas acima descritas, que demonstrariam a existência de estádios intermediários entre as diversas afecções, como em outros achados clínicos (a freqüente descrição de distúrbios endócrinos na distrofia muscular progressiva e, embora mais raramente, no Thomsen), histológicos (convencedora, a respeito, a concordância dos achados na moléstia de Steinert e nas miopatias primitivas), metabólicos, genéticos, eletrofisiológicos.

Aliás, já Bourguignon, baseando-se unicamente sôbre os dados cronaximétricos, tinha admitido a identidade das três afecções, que apenas representariam o aspecto agudo (miodistrofia), subagudo (miotonia atrófica) ou crônico (doença de Thomsen) do mesmo processo nervoso.

Mas desejo falar especialmente das *relações entre distrofia miotônica e miotonia congênita*, relações que, depois dos primeiros trabalhos de Steinert e Battenbibb, nunca cessaram de preocupar numerosíssimos autores. Levou-me a tal discussão o fato de ter observado um caso muito interessante, que considero único na literatura pela sua clareza, de um paciente (Do. Hugo) pertencente a uma família de miotônicos e êle próprio já afetado pela miotonia congênita de Thomsen, e que, depois de muitos anos, evoluiu para uma típica síndrome de Steinert.

Os autores estão divididos em duas categorias, talvez igualmente numerosas: os que afirmam a independência absoluta das duas formas e os que, pelo contrário, pensam que elas não passam de variedade do mesmo processo. Os primeiros baseiam-se principalmente nas profundas diferenças sintomatológicas dos dois conjuntos clínicos: início precoce do Thomsen, tardio do Steinert; falta das atrofia no Thomsen e, vice-versa, desenvolvimento atlético da musculatura; generalização, no Thomsen, dos fenômenos miotônicos, sejam ativos, mecânicos ou elétricos, enquanto que no Steinert são muito mais limitados e menos graves; falta, no Thomsen, de tôda a rica sintomatologia neurendócrino-vegetativa do Steinert; o fato de que nas famílias se apresenta sempre um tipo ou outro e nunca se tem observado, em linhagens thomsenianas, a presença de algum caso de distrofia miotônica; a constância quase absoluta, na história das famílias de distrofia miotônica, da catarata, a qual, ao contrário, faltaria completamente nos doentes de Thomsen; finalmente e sobretudo, o fato de nunca ter sido demonstrado que de um Thomsen se desenvolva uma distrofia miotônica. As várias formas clínicas do Steinert e, especialmente, a forma sem atrofia (que deveria representar um grau de transição para a miotonia congênita) não seriam, segundo êsses autores, mais do que uma extremidade na escala das variações fenotípicas do complexo sintomático da distrofia miotônica, enquanto que o extremo oposto constituiria aquêles casos indicados por Thomsen como “distrofia miotônica sem miotonia”. Para os que advogam a independência dos dois quadros mórbidos, vale então a frase de Naegeli: “Die myotonische Dystrophie hat ein Symptom, die Myotonie, mit der Thomsenschen Krankheit gemeinsam, sonst aber gar nichts, und ist von ihr prinzipiell zu trennen und weitab zu stellen”.

Pelo contrário, para os que afirmam a identidade das duas doenças, *a miotonia congênita não é mais do que um estágio inicial da distrofia miotônica*: nenhum dos argumentos propostos é realmente válido para separá-las. Se é verdade, antes de tudo, que nos casos típicos os dois quadros são bem diferenciáveis no ponto de vista sintomatológico, não é me-

nos verdade que — à parte as já mencionadas formas atípicas de Steinert, cuja interpretação pode ser discutida quanto se quiser, num sentido ou no outro; à parte o fato de que o Thomsen foi visto coexistir com fatos de atrofia muscular e com perturbações endócrinas as mais variadas (o que indica não serem últimas especiais e exclusivas da distrofia miotônica) — foram publicadas não poucas observações dificilmente classificáveis numa ou noutra síndrome e que bem documentam as dificuldades de discriminação entre êstes dois quadros, a artificiosidade da sua delimitação, a frequência das suas formas de transição. Contudo, não são tanto as diferenças sintomatológicas que importam e que ninguém sonha negar, quanto o mecanismo patogênico, o qual, segundo minha opinião, é muito provavelmente idêntico no Steinert e na miotonia congênita. É oportuno recordar ainda as chamadas síndromes miotônicas sintomáticas, descritas sobretudo no decurso de hipotireoidismo, que demonstram peremptoriamente que o sistema endócrino em geral e a glândula tireóidea em particular, desempenham um papel de primeiro plano na nutrição e função do músculo. Ora, êste distúrbio endócrino, no Thomsen, seria tão leve de modo a manifestar-se clinicamente apenas por uma disfunção nos mecanismos bioquímicos que se passam na junção mioneural, enquanto que, agravando-se e complicando-se, daria lugar àque!a riqueza de sintomas (catarata, atrofia testicular, calvície, etc.) própria do Steinert: o *primum movens* em ambos os casos poderia ser uma *meiopragia* diencefálica. Dêsse modo, também perde muito do seu valor o elemento sôbre o qual insistiu particularmente Franceschetti: a constante presença da catarata no Steinert e a sua constante ausência no Thomsen (e por isso concordo com êsse autor sôbre a criticabilidade dos casos de catarata, aliás escassíssimos, descritos em síndromes thomsenianas); perde seu valor não como elemento diagnóstico diferencial, mas sim como argumento de separação nosológica e fisiopatológica das duas síndromes. Quanto à presença exclusiva nas famílias, de um tipo ou de outro, direi apenas que as pesquisas de Nissen e Sanders foram incompletas e deficientes; as indagações familiares de Boeters, estendidas em quase tôda a Silésia, demonstraram como, nos parentes de distróficos miotônicos, podem-se encontrar numerosos casos de Thomsen, e Noquès e Sirol, Boe, etc., descreveram casos de distrofia miotônica e de miotonia congênita numa mesma linhagem. Esta verificação genética tem sua importância doutrinária, pois demonstra a fragilidade dos quadros clínicos considerados independentes e a necessidade de revê-los à luz de outras concepções. Resta, enfim, o último argumento dos separatistas, isto é, nunca ter sido demonstrado que de um Thomsen se desenvolva uma distrofia miotônica; mas já o meu caso bastaria para contradizer essa afirmação e Maas e Paterson observam que nem todos os casos de miotonia congênita descritos na literatura têm sido seguidos por vários anos, o que talvez teria permitido a outros autores captar em seguida os sinais de distrofia miotônica. Interessante, a êsse respeito, a co-

municação que Klinger fez em 1948, provando que o doente Jansen, afetado de distrofia miotônica e já examinado diversas vezes por uma dezena de autores, pertencia à família do Dr. Thomsen, de quem era neto.

Em todo caso, o problema das relações entre Steinert e Thomsen ainda é premente e não tenho a pretensão de querer resolvê-lo tomando por base um só caso clínico, ainda que muito demonstrativo; entretanto, as características clínicas especiais da minha observação podem trazer uma contribuição para o ulterior esclarecimento desta complexa questão.

RESUMO

O autor, baseado em algumas observações clínicas pessoais, individualiza os elementos principais (atróficos, miotônicos, neurendócrino-vegetativos) que se referem à distrofia miotônica, insistindo sobre a riqueza dos sintomas infundibulo-hipofisários observados (distrofia adiposogenital, policitemia, perturbações do sono, constante hipoplasia da sela turca) que falam em favor de uma meiopragia diencéfalo-hipofisária como mecanismo fisiopatogênico da doença. O autor discute também o problema das relações entre distrofia miotônica e miotonia de Thomsen, concluindo, com base em um de seus casos, pela identidade fundamental das duas formas e, portanto, pela sua unificação.

RESUMÉ

L'auteur, sur la base de quelques observations cliniques personnelles, met au point les principaux éléments (atrophiques, myotoniques, neuroendocrinovegetatifs) qui concernent la dystrophie myotonique, en insistant sur la richesse des symptômes infundibulo-hypophysaires relevés (dystrophie adipeuse-génitale, polycythémie, dérangements marqués du sommeil et, surtout, présence constante de hypoplasie dans la selle turcique), symptômes qui parlent en faveur d'une méiopragie diencéphalo-hypophysaire comme mécanisme fisiopathogénétique de la maladie. L'auteur discute aussi le problème des relations de la dystrophie myotonique et de la myotonie de Thomsen, en concluant, sur la base d'une observation personnelle, en faveur d'une identité fondamentale et d'une unification des deux syndromes.

BIBLIOGRAFIA

Uma bibliografia extensa sobre a distrofia miotônica pode ser procurada nas monografias de Rouquès¹¹, Lanari⁸, Azzi e Bergonzi¹. Citarei aqui apenas os trabalhos aparecidos nestes últimos anos e que vieram ao meu conhecimento direto:

1. Azzi, E. e Bergonzi, M. — *Rass. Studi Psichiat.*, **38**:633-698, 1949.
2. Azzi, E. — *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo), **9**:1-8, 1951.
3. Colombati, S. e col. — *Arch. di Psicol., Neurol. e Psichiat.*, **12**:492-511, 1951.
4. Geets, W. — *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica*, **51**:186-193, 1951.
5. Godlewski, S. — *Bull. Méd.*, **65**:27-31, 1951.
6. Hartog Jager, W. A. — *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **66**:178-190, 1951.
7. Jungmayer, L. — *Klin. Wchnschr.*, **29**:205-208, 1951.
8. Lanari, A. — *Miotonias*. Edit. El Ateneo, Buenos Aires, 1942.
9. Maas, O. e Paterson, A. S. — *Brain*, **73**:318-336, 1950.
10. Rodríguez, B. — *An. Fac. Med. Montevideu*, **36**:121-146, 1951.
11. Rouquès L. — *La Myotonie Atrophique*. Tese de Paris, 931.
12. Wohlfaet, G. — *J. Neuropath. a. Exper. Neurol.*, **10**:109-124, 1951.

Instituto de Psicologia Experimental — Universidade Católica — São Paulo.