

RELATO DE CASO: IRMÃOS COM MIOTONIA DE THOMSEN

BANDEIRA, Fernando Cozer¹
IACHINSKI, Renato Endler²
CORTE, Douglas Daniel Dalle³
BANDEIRA, João Luis Corso⁴
SOARES, Antônio Carlos de Andrade⁵

RESUMO

A Miotonia de Thomsen é a mais rara das miotonias congênicas, acometendo um em cada 50.000 indivíduos, e apresenta um padrão de herança autossômica dominante. Caracterizada pela contração muscular duradoura que ocorre após contrações voluntárias, o relaxamento muscular é tardio e pode não acontecer. Isso ocorre devido a diminuição da velocidade de relaxamento muscular após a contração, estímulo mecânico ou elétrico. As miotonias congênicas são afecções hereditárias e não apresentam distrofia muscular. Neste estudo foram acompanhados três irmãos que foram diagnosticados com Miotonia de Thomsen com sintomas clínicos de diferentes intensidades. Com a tentativa da terapia medicamentosa, com Fenitoína, houve a não aderência desta devido aos efeitos colaterais da medicação. Neste relato, discutir-se-ão as características e o tratamento desta incomum patologia, afim de auxiliar em diagnósticos futuros e no conhecimento a respeito da doença para acadêmicos e profissionais da área médica. Afim de encontrar tratamentos que se adequem a repercussão clínica da doença. Assim como fazer uma revisão da literatura da doença.

PALAVRAS-CHAVE: miotonia congênita. doenças de canais iônicos. Doença de Thomsen. herança autossômica dominante.

CASE REPORT: BROTHERS WITH THOMSEN'S MYOTONIA

ABSTRACT

Thomsen's Myotonia is the rarest of congenital myotonia, affecting one in 50,000 individuals, and has a dominating autosomic heredity. Characterized by periodic paralysis contraction that occurs after voluntary contractions, muscle relaxation is delayed and may not occur. This is the phenomenon of decrease of muscular relaxation rate, after either a contraction or a mechanical or electrical stimulus. Congenital myotonia is a hereditary condition and does not present muscular dystrophy. In this study, three siblings were diagnosed with Thomsen's Myotonia with clinical symptoms of different intensities. With the attempt of drug therapy, with Fenitoína, for two weeks, there was non-adherence due to the side effects of the medications. In this report, it will be discussed the characteristics and treatment for this unusual pathology, in order to assist future diagnoses and knowledge about the disease for academics and medical professionals. In order to find treatments that suit the clinical repercussion of the disease, as well as doing a literature review on the disease.

KEYWORDS: Myotonia Congenita. ion channel diseases. periodic paralysis. Thomsen's disease. dominating autosomic heredity.

¹ Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel- PR. ferband08@hotmail.com

² Médico Neurologista graduado em medicina na Faculdade Gama Filho e Neurologista Instituto Neurologia de Curitiba, Cascavel-PR. renato.endler@hotmail.com

³ Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel- PR. douglas.corte@hotmail.com

⁴ Médico Neurocirurgião graduado em Medicina pela Universidade de Passo Fundo e Neurocirurgia no Instituto de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital São Vicente de Paulo, Cascavel-PR. joaoband@hotmail.com

⁵ Médico Neurocirurgião graduado em medicina na Universidade de Mogi das Cruzes. Neurocirurgião Titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Preceptor de residência médica de Neurocirurgia. Mestrado Strictu Senso em Ensino de Ciências de Saúde pelas Faculdades Pequeno Príncipe, Cascavel – PR. acarlos.soares@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As distrofias musculares constituem um grupo de doenças genéticas que se caracterizam pela fraqueza muscular progressiva, decorrente da degeneração irreversível do tecido muscular esquelético. Estas patologias diferem entre si quanto ao tipo de musculatura atingida, a forma de herança, a idade de início e o quadro evolutivo. A miotonia é definida como uma contração muscular duradoura resultante da diminuição da velocidade de relaxamento do músculo, causando dificuldade no relaxamento muscular após contração voluntária, estímulo mecânico ou estimulação elétrica (POMPEU *et al*, 2001).

O fenótipo clínico depende se o padrão de herança tem característica autossômica dominante ou recessiva, designadas como miotonia generalizada de Thomsen e Becker, respectivamente. As duas doenças diferem clinicamente na idade da manifestação, porém os dois casos se associam com mutações no gene do canal de cloro do músculo esquelético (CLCNI) localizado na região do cromossomo sete q352, 5, 6 (POMPEU *et al*, 2001).

A Miotonia de Thomsen é a mais rara das miotonias congênitas (POMPEU *et al*, 2001). A contração muscular duradoura associada a qualquer ação motora voluntária, com retardo no relaxamento muscular, geralmente acompanhado por hipertrofia muscular generalizada. É também uma doença hereditária de caráter autossômico dominante, com a mutação do gene que codifica o canal de cloro do músculo esquelético, levando a diminuição da condutância ao íon cloro da membrana das fibras musculares e despolarização repetida. Eletrofisiologicamente é caracterizada por ter constante excitabilidade da fibra muscular, que se reflete em miotonia clínica, além da rigidez e hipertrofia muscular.

Devido ao quadro motor precoce, associado à fraqueza muscular e fenômeno miotônico, os indivíduos acometidos necessitam de reabilitação motora constante. O problema atual do tratamento da miotonia está em encontrar a dose mínima do medicamento que seja suficiente para eliminar o fenômeno miotônico e tolerável pelo paciente em administração prolongada (PUPO *et al*, 1946).

Este artigo tem como objetivo descrever um caso raro de Miotonia de Thomsen, ocorrendo de forma familiar em três irmãos e mãe portadora da doença, salientando a importância no diagnóstico precoce, afim de reduzir a sintomatologia e reduzir os problemas causados a vida social dos pacientes. Embora tenha tido uma boa clínica com a medicação, não houve aderência ao tratamento devido aos efeitos colaterais da medicação, o que demonstra a dificuldade na manutenção do tratamento farmacológico a longo prazo. O diagnóstico de Miotonia de Thomsen pode ser realizado via características clínicas, pelo exame de CPK, pela eletroneuromiografia e pelo histórico familiar

revelador de transmissão autossômica dominante, além disso é apresentada juntamente de hipertrofia muscular e uma história familiar reveladora da transmissão autossômica dominante.

2. METODOLOGIA

O trabalho se constitui em uma pesquisa descritiva, do tipo relato de caso, com abordagem qualitativa e longitudinal retrógrada. O estudo foi realizado mediante a análise da evolução do quadro clínico dos pacientes, pelo uso de prontuários. Foi realizada coleta de dados de prontuários médicos dos pacientes da Clivati Clínica Médica. Em conjunto, a base científica se fundamentou em artigos científicos.

Por utilizar prontuários médicos e exames, os riscos apresentados foram muito baixos, restringindo-se a possível exposição dos dados dos pacientes. Para a minimização desses riscos, os pesquisadores se comprometem a não divulgar qualquer dado que possibilite a identificação do paciente. Com relação aos benefícios, espera-se que com essa pesquisa, seja possível compreender a evolução e gravidade do caso relatado, promovendo aos acadêmicos e profissionais da área um maior conhecimento científico sobre o tema.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro Universitário Assis Gurgacz, o qual estabeleceu parecer favorável sob o número 34338220.3.0000.5219.

3. DESCRIÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Quadro 01 – Descrição dos casos clínicos

	Sexo	idade	Dificuldade de relaxamento muscular	Piora com frio	Piora com estresse
Caso 1	feminino	21 anos	presente	+	+
Caso 2	masculino	18 anos	presente	+	+
Caso 3	masculino	15 anos	presente	+	+

Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 21 anos, procurou atendimento com queixa de dificuldade de relaxamento muscular que piorava com esforço físico ou estresse, apresentava dificuldades para se levantar, sentar-se, subir ou descer escadas, podendo até mesmo ter uma contração intensa que a impedia de se locomover por alguns instantes.

Caso 2: Paciente sexo masculino, 18 anos, masculino, dificuldades de relaxamento muscular. Cursa com dificuldades no relaxamento da musculatura e aumento do tônus muscular. Sente-se pior no frio e ao iniciar atividades físicas. Apresenta lentificação para abrir os olhos. Nasceu de cesárea, 34 semanas, 3840g, andou com um ano de idade.

Caso 3: Paciente sexo masculino, 15 anos, estudante, com dificuldades para relaxamento muscular e com piora durante o frio, fatores que levam ao estresse. Pratica atividades físicas regularmente com dificuldades ao iniciar as atividades. Mãe relatou que possui queixa semelhante à dos irmãos, porém os sintomas são de menor intensidade.

Após a avaliação clínica, foram solicitados exames séricos (hemograma, CPK, LDH, sódio, potássio, cálcio, T4, TSH) e eletroneuromiografia. A eletroneuromiografia apresentou presença de descarga miotônicas nos músculos estudados. Sendo a conclusão do exame de membros superiores e inferiores sugestivo de distrofia miotônica. Junto disso, no exame de sangue dos três pacientes foi encontrado CPK elevada, o que confirmou a patologia dos pacientes.

Este caso relata uma família que apresenta Miotonia de Thomsen. A mãe contou que, quando jovem, possuía uma sintomatologia clínica de maior intensidade até os seus 20 anos, quando seus sintomas foram abrandados. Explicou que tentou o uso de alguns medicamentos, não soube citar quais, e depois disso buscou ajuda de um homeopata, quando houve redução de grande parte dos sintomas. Hoje apresenta crises apenas quando está ansiosa ou estressada.

Os três filhos possuem sintomatologia da doença. Eles foram diagnosticados devido a apresentação clínica e confirmação por eletroneuromiografia. Mediante disso, foi iniciado o tratamento medicamentoso com Fenitoína. Houve redução dos sintomas, porém, optaram por não seguir ao tratamento devido ao efeito colateral de sangramento gengival, e por ser difícil a manutenção do medicamento pelo resto da vida. Da mesma forma que a mãe, tentaram o tratamento com homeopatas que não surtiram efeito permanente.

4. DISCUSSÃO

A Miotonia congênita, que foi descrita pelo Dr. Julius Thomsen, em 1876, caracteriza-se por miotonia generalizada (BRAGA *et al*, 1996).. Tal condição foi relatada pelo Dr. Thomsem a partir de manifestações desta nele mesmo e em vinte outros membros da família, durante quatro gerações (BRAGA *et al*, 1996). Paulo Pompeu afirma que a descrição de Thomsen sobre ataxia muscular não estava correta, porém a descrição dele não deixou dúvida sobre o caráter involuntário muscular da doença e seguinte indisposição física (POMPEU *et al*, 2001). Após a descrição de Thomsen Erb (1886) fez a primeira descrição da patologia da doença, acrescentando características únicas:

hiperexcitabilidade e hipertrofia, e essas alterações fez com que o quadro de distúrbios elétricos permanecesse até hoje intactos (DUNØ *et al*, 2015; POMPEU *et al*, 2001; PUPO *et al*, 1946).

As paresias também podem ocorrer, porém, são menos frequentes. As manifestações miotônicas desta doença são frequentemente mais graves que na distrofia miotônica. O avanço da genética molecular na última década revolucionou o conceito de miotonia congênita: demonstrou-se que pacientes com quadros clínicos bastante semelhantes possuíam mutações em genes de diferentes canais iônicos, enquanto diferentes formas clínicas poderiam resultar de mutações no gene de um único canal iônico (AZEVEDO *et al*, 1996). Assim, a avaliação de um paciente com miotonia envolve a identificação, idealmente, de mais características da miotonia e suas relações com o frio, exercício e administração de potássio, inclusive pelo uso de testes provocativos e estudo eletroneuromiográfico (AZEVEDO *et al*, 1996). Além disso, deve-se realizar um estudo minucioso da árvore genealógica e, quando possível, estudo do DNA para identificação das mutações associada (AZEVEDO *et al*, 1996).

A forma de Thomsen é causada por mutação do gene que codifica o canal de cloro do músculo esquelético (CLCN1), situado no cromossomo 7q32, fazendo então com que lentificação da condução do cloro causando a despolarização repetida, gerando a clínica da doença (ROWLAND, 2018). 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. De tal modo, há variação da intensidade dos sinais clínicos.

O quadro clínico da Miotonia de Thomsen é caracterizado por uma contração muscular duradoura associada a qualquer ação motora voluntária, com retardo no relaxamento muscular, geralmente acompanhado por uma hipertrofia muscular generalizada (BRAGA *et al*, 1996; ROPPER; SAMUELS; KLEIN, 2014). Segundo Paulo Pupo, a miotonia é definida como uma contração muscular duradoura resultante da diminuição da velocidade de relaxamento do músculo, causando dificuldade no relaxamento muscular após contração voluntária, estímulo mecânico ou estimulação elétrica (PUPO *et al*, 1946). Isso configura um reflexo da hiperexcitabilidade causada pelo problema nos canais de cloro que, após a contração, apresenta diminuição da difusão de íons cloreto, com carga negativa, fazendo com que a membrana fique com caráter excitatório. Até que dissipe essa carga negativa, ocorrerá a contração muscular de forma persistente (BRAGA *et al*, 1996; HALL *et al*, 2017; Merrit *et al*, 2007).

Conforme Braga e Ropper, nos pacientes com Miotonia congênita, principalmente na de tipo dominante, é comum que pacientes tenham hipertrofia muscular, devido a contração excessiva (BRAGA *et al*, 1996; ROPPER *et al*, 2014). É possível que estes pacientes apresentem ‘muscularidade de fisiculturista’, entretanto parecerem fortes e musculosos enquanto força é normal – podendo até mesmo apresentar fraqueza. A miotonia de Thomsen se manifesta principalmente do

primeiro ao décimo ano de vida. Além disso, na doença de Thomsen, como na maioria das formas de miotonia, os sintomas de rigidez são intensificados em baixas temperaturas (ROPPER *et al*, 2014).

Quanto ao diagnóstico da miotonia de Thomsen, este pode ser realizado via clínica, eletromiografia, exame de sangue por aumento da CPK. O exame histopatológico demonstra alterações características da doença, e o histórico familiar revela a transmissão autossômica dominante. A eletromiografia mostra a ocorrência de potenciais de ação que se repetem após a parada do estímulo ou da contração voluntária, frequentemente em sequências de amplitude e frequência decrescentes (BRAGA *et al*, 1996). Estes potenciais estão ausentes quando o músculo está em repouso. Além destes aspectos clínicos e eletromiográficos, existe uma marcada hipertrofia muscular e uma história familiar reveladora da transmissão autossômica dominante. Isso faz com que se confirme a miotonia e o seu tipo dominante ou recessivo (AZEVEDO *et al*, 1996; GURGEL-GIANNETTI *et al*, 2012; ROPPER *et al*, 2014)

Um diagnóstico diferencial é a distrofia miotônica. Os sintomas das miotonias congênitas aparecem na infância e podem agravar-se na puberdade. As distrofias musculares constituem um grupo de doenças genéticas que se caracterizam por fraqueza muscular progressiva, decorrente da degeneração irreversível do tecido muscular esquelético. Tais patologias diferem entre si quanto ao tipo de musculatura atingida, a forma de herança, a idade de início e o quadro evolutivo (AZEVEDO *et al*, 1996).

Ropper destaca que a biópsia revela não ter anormalidades além do alargamento das fibras musculares que ocorre somente em músculos hipertrofiados (ROPPER *et al*, 2014). Com isso, é avaliado o número de miofibrilas normais, que normalmente estão em número aumentado, por meio do microscópio eletrônico.

Braga afirma que o prognóstico é bom, com uma expectativa de vida normal e sem as complicações cardíacas e extramusculares, nomeadamente anestésicas (sensibilidade aumentada aos anestésicos e relaxantes musculares, de tal forma que doses convencionais resultam em apneia e obnubilação prolongadas), observadas na distrofia miotônica 0. (BRAGA *et al*, 1996). Nos casos relatados, os pacientes seguiram o tratamento medicamentoso e houve a redução ou até mesmo a eliminação da sintomatologia da doença, mediante o uso do medicamento de forma diária por duas semanas. Porém, devido aos efeitos colaterais, principalmente o sangramento gengival, houve a opção pela cessação do uso daquele. Isso demonstra a dificuldade na manutenção da terapia medicamentosa e deixa claro como o principal desafio está em encontrar a dosagem do medicamento ideal para que haja aderência ao tratamento.

De tal maneira, a abordagem terapêutica deve acontecer de forma precoce com o objetivo de proporcionar o melhor prognóstico para o paciente. O objetivo principal é a recuperação do

relaxamento muscular e a manutenção das fibras musculares, afim de otimizar a amplitude de movimentos e reduzir dores crônicas. A manutenção do tratamento é importante para a redução da hipertrofia e da sintomatologia a longo prazo. Para isso, é necessário que se encontre uma dosagem conveniente a fim de manter a terapia medicamentosa.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Miotonia de Thomsen é uma miotonia congênita de rara incidência, com um padrão de herança genética autossômica dominante. Seu principal sintoma clínico é contração muscular duradoura, de variável intensidade, fazendo com que os pacientes se queixem de dificuldade para o relaxamento muscular. O diagnóstico é feito de forma clínica e eletroneuromiografia, enquanto a terapia é medicamentosa.

Além da queixa sobre o relaxamento muscular – que demora para acontecer ou até mesmo não ocorre – a Miotonia de Thomsen é associada com hipertrofia, e, de forma mais rara, pode cursar com parestesia também. A doença traz repercussões sociais na vida dos pacientes e a terapia indicada tem como finalidade reduzir, ou até mesmo cessar, a sintomatologia. O prognóstico da doença depende da intensidade da sintomatologia no paciente e também do diagnóstico feito de maneira breve, a fim de abrandar a sintomatologia.

Por fim, esse relato mostra que: diante de três irmãos com Miotonia de Thomsen, obteve-se melhora com o uso dos medicamentos, porém, a não manutenção do tratamento por conta dos efeitos colaterais podem fazer com que os pacientes tenham maior repercussão clínica no longo prazo. De tal modo, demonstra-se que o principal desafio está em encontrar a dosagem ideal do medicamento para que haja aderência ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, H. C. A. *et al* Miotonia congênita: relato de sete pacientes. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 54, n. 4, p. 595–600, Dez. 1996.
- BRAGA, A. C. *et al* Miotonia Congênita Dominante (Doença de Thomsen) Caso Clínico. 1996.
- DUNØ, M.; COLDING-JØRGENSEN, E. Myotonia Congenita. [s.d.].
- GURGEL-GIANNETTI, J. *et al* Thomsen or Becker myotonia? A novel autosomal recessive nonsense mutation in the *CLCN1* gene associated with a mild phenotype: Recessive Mutation in Myotonia. **Muscle & Nerve**, vol. 45, n. 2, p. 279–283, Fev. 2012.
- HALL. **Guyton & Hall**: Tratado de Fisiologia Médica. 13ª ed. [s.l.] ELSEVIER, 2017.

POMPEU, S. M. A. A.; POMPEU, J. E.; QUARTIER, L. Evolução Funcional e do Equilíbrio em um Paciente com Miotonia de Thomsen: Relato de Caso. **Revista Neurociências**, vol. 20, n. 1, p. 84–87, 31 Mar. 2001.

PUPO, P. P.; MEIRA, J. O.; NASSER, J. Miotonia de Thomsen: Considerações sobre sua terapêutica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 4, n. 1, p. 1–20, Mar. 1946.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. P. **Adams and Victor's Principles of Neurology**. [s.l.] McGraw-Hill Education, 2014. v. 10th

ROWLAND, L. **Merritt - Tratado de Neurologia**. 13. ed. [s.l: s.n.].