

HELENA REZENDE SILVA MENDONÇA

DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO1
Estudo de Imagem Cerebral, Aspectos Psicológicos,
Psicométricos e Qualidade de Vida

CAMPINAS

2010

HELENA REZENDE SILVA MENDONÇA

DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO1
Estudo de Imagem Cerebral, Aspectos Psicológicos,
Psicométricos e Qualidade de Vida

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração Neurologia.

Orientadora: Profa. Dra. Anamarli Nucci

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

CAMPINAS

UNICAMP

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M523d Mendonça, Helena Rezende Silva
Distrofia miotônica tipo 1 Estudo de imagem cerebral, Aspectos psicológicos, psicométricos e qualidade vida / Helena Rezende Silva Mendonça. Campinas, SP: [s.n.], 2010.

Orientadores: Anamarli Nucci, Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Qualidade de vida. 2. Ressonância magnética. 3. Sono. 4. WAIS III. I. Nucci, Anamarli. II. Guerreiro, Carlos Alberto Mantovani. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

TÍTULO EM INGLÊS: MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1 . BRAIN IMAGING STUDY, PSYCHOLOGICAL, PSYCHOMETRIC ASPECTS AND QUALITY OF LIFE.

KEYWORDS: • **QUALITY OF LIFE**
• **MAGNETIC RESSONANCE**
• **SLEEP**
• **WAIS III**

Titulação: Mestre em Ciências Médicas
Área de concentração: Neurologia

Banca examinadora:

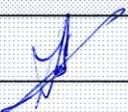
Profa. Dra. Anamarli Nucci
Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira
Profa. Dra. Beatriz Helena Miranda Pfeilsticker

Data da defesa: 30-08-2010.

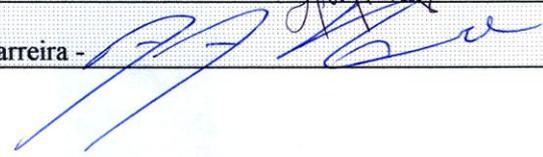
Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Helena Rezende Silva Mendonça

Orientador(a): Profa. Dra. Anamarli Nucci

Membros:

1. Profa. Dra. Anamarli Nucci - 

2. Profa. Dra. Beatriz Helena Miranda Pfeilsticker - 

3. Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira - 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/08/2010

Esta dissertação é fruto de um esforço conjunto de vários colaboradores, desde os colegas de trabalho da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás, que tornaram possível a minha permanência aqui, aos colegas de pesquisa da UNICAMP e à minha família, sempre tão compreensiva e amiga.

A todos dedico esta obra.

Agradecimentos

Agradeço primeiro ao Dr. Paulo Sérgio de Faria, responsável pela semente que resultou em minha vinda à UNICAMP.

Ao Dr. Fernando Cendes, o primeiro a me acolher nesta instituição.

A Dra. Anamarli Nucci, pelas orientações fundamentais à minha formação e pela amizade e compreensão.

Ao Dr. Carlos A. M. Guerreiro, que tornou possível minha entrada no mestrado.

Às Dras. Verônica Vanardi e Clarissa Yasuda, bem como aos demais colaboradores que me ajudaram na realização desta pesquisa, aos pacientes e voluntários, sem os quais nada seria possível.

Aos amigos que me facilitaram a permanência em Campinas em especial a Ica, Andrea Jacusiel, Lidiane, Marcondes e Andréia.

Pelo estímulo, compreensão e apoio que nunca me deixaram desanimar, apesar das pedras do caminho, agradeço ao meu marido e sempre companheiro, João Antônio.

A minha pequena Luana agradeço o amor e peço desculpas pelos anos ausentes.

Aos meus pais que me deram a vida e moldaram meu caráter, agradeço pelo apoio contínuo, pois creio que a memória de meu pai estará sempre presente em minha vida, apesar de sua recente partida.

Por fim agradeço a Deus, ciclo de vida do qual somos parte integrante.

*“O que vale na vida não é o ponto de partida e
sim a caminhada.*

*Caminhando e semeando, no fim terás o que
colher.”*

Cora Coralina, 1889-1985

RESUMO

Introdução: A Distrofia Miotônica tipo 1 (DM1) é doença conseqüente a repetição de tripletos CTG, *locus* 19 q13.2-13.3, com manifestações sistêmicas entre as quais as neuromusculares são as mais limitantes e estudadas. O comprometimento cerebral e suas repercussões neuropsicológicas e na qualidade de vida é bem menos conhecido e dimensionado. Objetivo: Propôs-se conhecer as características de uma coorte de pacientes DM1, identificar possíveis alterações psicológicas, psicométricas e de qualidade de vida, avaliar possível atrofia cerebral e alteração da substância branca. Métodos: Estudo descritivo e comparativo incluindo 15 pacientes DM1, geneticamente confirmados, pareados por sexo, idade e escolaridade a controles (n=15) sem doenças neuropsicológicas conhecidas. Todos foram submetidos à avaliação clínico-neurológica, responderam ao Mini Exame do Estado Mental (MEEM), questionários SF-36 e de depressão de Beck (QDB), escala de sonolência de Epworth, e à Ressonância Magnética cerebral (RMc). Aplicou-se o Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III) nos pacientes. As neuroimagens foram avaliadas por inspeção visual e medidas de atrofia cerebral. Usou-se análise estatística descritiva e o teste de Mann-Whitney, com nível de significância $p < 0,05$. Resultados: A miotonia clínica foi identificável em 80% dos pacientes, os quais tiveram escores 3 a 5 pela *Muscular impairment rating scale* (MIRS). Houve maior frequência de comorbidades na DM1. A qualidade de vida foi comprometida no domínio físico, mas não no mental. Escores de sonolência e de depressão entre DM1 vs controles, não foram diferentes, exceto nos itens “sentimento de culpa” e “falta de energia”, pelo QDB. O MEEM mostrou baixo desempenho em orientação espacial e cálculo nos DM1. O WAIS III revelou um paciente com QI na média superior, 8 na média e 6 na média inferior, com baixos escores em compreensão. A RMc mostrou significativo alargamento generalizado dos ventrículos nos pacientes; maior frequência de atrofia cerebral leve, sem diferença estatística; alta frequência de lesões difusas na substância branca, com significância estatística nas lesões parietais esquerdas na DM1-infantil. Os diâmetros septo-caudado direito e esquerdo, e suas razões com o diâmetro biparietal apresentaram diferenças significativas. Conclusão: O comprometimento muscular foi proporcional à duração da DM1 e somado às demais limitações físicas, possivelmente contribuiu para a percepção da perda da qualidade de vida e falta de energia. Alterações cognitivas quanto à orientação espacial, cálculo, senso comum e juízo social foram observadas através de instrumentos não dependentes de auto-avaliação, em contraste à percepção de saúde mental pelos pacientes. Alterações da estrutura cerebral na DM1 incluíram atrofia e comprometimento da substância branca, as quais possivelmente estão associadas aos distúrbios neuropsíquicos. Estudos futuros refinando a neuroimagem e os testes neuropsicológicos poderão definir correlações entre a disfunção e estrutura cerebral na DM1.

ABSTRACT

Introduction: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a disease associated to CTG repeats *in locus* 19 q13.2-13.3 with systemic manifestations. The neuromuscular deficits are the most prominent and studied. Brain abnormalities and its neuropsychological repercussions on quality of life is less well known and measured. Objective: To investigate the characteristics of a cohort of DM1 patients, to identify possible psychological, psychometric and quality of life changes, and to assess possible brain atrophy and white matter lesions. Methods: Descriptive and comparative study including 15 DM1 patients, genetically confirmed, matched by sex, age and education with controls (n = 15) without neuropsychological diseases known. All study participants underwent clinical neurological evaluation, responded to the Mini-Mental State Examination (MMSE), the SF-36 and the Beck Depression Inventory (BDI), Epworth Sleepiness Scale, and were subjected to brain magnetic resonance (bMRI). We applied the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III) to patients. Neuroimages were assessed by means of visual inspection and measurements of brain atrophy. We used descriptive statistics and the Mann-Whitney test, with significance level $p < 0.05$. Results: Clinical myotonia was identifiable in 80% of patients who scored 3 to 5 according to the muscular impairment rating scale (MIRS). There was a higher frequency of comorbidities in DM1. Quality of life was compromised in the physical, but not in mental domain. Sleepiness and depression scores among DM1 *versus* controls were not different, except for items "guilt" and "loss of energy" according to the BDI. MMSE showed poor performance in spatial orientation and calculation in DM1. WAIS III revealed one patient with high average IQ, 8 with average IQ and 6 with low average, and low scores in comprehension. bMRI showed significant generalized enlargement of ventricles in patients, increased frequency of mild cerebral atrophy, with no statistical difference, high frequency of diffuse lesions in the white matter, with statistical significance in the left parietal lobe lesions in childhood-onset DM1. Septum-caudate right and left diameters and their ratios with the biparietal diameter showed significant differences. Conclusion: Muscular impairment was proportional to the duration of DM1 and, which added to other physical limitations, possibly contributed to the perceived loss of quality of life and loss of energy. Cognitive changes as to the spatial orientation, calculation, common sense and social judgments were observed by means of non-dependent self-assessment, in contrast to the patients' perception of mental health. Changes in brain structure in DM1 included atrophy and white matter impairment, which are possibly associated with neuropsychological abnormalities. Further studies refining the correlations between brain structure and neuropsychological tests are necessary.

LISTA DE ABREVIATURAS

CDM1-infantil	Controles da Distrofia Miotônica tipo 1 forma infantil
CDM1-juvenil	Controles da Distrofia Miotônica tipo 1 forma juvenil e adulta
D3V	Diâmetro do terceiro ventrículo
DBP	Diâmetro Biparietal
DBV	Diâmetro Biventricular
DM	Distrofia Miotônica
DM1	Distrofia Miotônica tipo 1 (de Steinert)
DM1-infantil	Distrofia Miotônica tipo 1 forma infantil
DM1-juvenil	Distrofia Miotônica tipo 1 forma juvenil e adulta
DMm	Transmissão materna da Distrofia Miotônica
DMp	Transmissão paterna da Distrofia Miotônica
DSC	Diâmetro Septo-caudado
EMG	Eletromiografia
ENMG	Eletroneuromiografia
LFS	Largura da fissura de Sylvius
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
PROMM	Miopatia Miotônica Proximal
QDB	Questionário de depressão de Beck
RM	Ressonância Magnética
RMc	Ressonância Magnética Cerebral
ROI	Região de interesse (<i>Region of interest</i>)
SB	Substância branca
SC	Substância cinzenta
TCc	Tomografia Computadorizada de Crânio
VBM	Volumetria Baseada em Voxel
WAIS III	Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos, 3ª edição

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Medidas manuais de atrofia cerebral.....	pag. 32
Figura 2: Classificação da DM1, segundo Brunner et al. (1997).....	pag. 34
Figura 3: Origem da Transmissão do gene anômalo.....	pag. 35
Figura 4: Sintomas iniciais na coorte DM1.....	pag. 36
Figura 5: Sintomas iniciais nos subgrupos DM1.....	pag. 36
Figura 6: Fenômeno Miotônico Clínico nos Subgrupos DM1.....	pag. 37
Figura 7: Classificação do comprometimento muscular (MIRS).....	pag. 38
Figura 8: Doenças Associadas.....	pag. 39
Figura 9: Hábitos de vida.....	pag. 41
Figura 10: Avaliação do estado geral de saúde em relação ao ano anterior.....	pag. 42
Figura 11: Distribuição do QI total dos pacientes DM1-infantil e DM1-juveni.....	pag. 50
Figura 22: Distribuição dos escores dos índices nos pacientes DM.....	pag. 50
Figura 13: Desempenho nos itens da Escala Vebal: Pacientes DM1-infantil (1 a 7) e pacientes DM1-juvenil (8 a 15).....	pag. 51
Figura 14: Desempenho nos itens da Escala de Execução: Pacientes DM1-infantil (1 a 7) e pacientes DM1-juvenil (8 a 15).....	pag. 52
Figura 15: Imagens de RMc de paciente DM1-juvenil exemplificando as alterações observadas a inspeção visual.....	pag. 54
Figura 16: Imagens de RMc de paciente DM1-juvenil exemplificando os alargamentos dos espaços de Virchow-Robin observadas a inspeção visual.....	pag. 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação da ocorrência de fenômeno miotônico clínico.....	pag. 37
Tabela 2: Escala de Classificação do Comprometimento Muscular - MIRS.....	pag. 38
Tabela 3: Avaliação das doenças associadas e hábitos de vida.....	pag. 40
Tabela 4: Mini Exame do Estado Mental - MEEM.....	pág. 41
Tabela 5: Resultados do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36).....	pag. 43
Tabela 6: SF 36 Qualidade de Vida – Parte 1 Saúde Física.....	pag. 44
Tabela 7: SF 36 Qualidade de Vida – Parte 2 Saúde Mental.....	pag. 45
Tabela 8: Escala de sonolência Epworth e medidas antropométricas.....	pag. 46
Tabela 9: Escala de depressão de Beck.....	pag. 47
Tabela 10: Avaliação Psicométrica pelo WAIS III de pacientes DM1.....	pag. 49
Tabela 11: Espaço de Virchow-Robin.....	pag. 55
Tabela 12: Alteração na Substância Branca.....	pag. 56
Tabela 13: Hipótese diagnóstica de atrofia cerebral pela inspeção visual.....	pag. 57
Tabela 14: Medidas manuais de atrofia cerebral.....	pag. 58

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3. OBJETIVOS.....	26
4. MÉTODOS.....	28
4.1 Tipo de estudo.....	29
4.2 Seleção dos sujeitos.....	29
4.2.1 Casuística.....	29
4.2.2 Controles.....	29
4.3 Seleção dos métodos.....	30
4.3.1 Avaliação clínica e neurológica.....	30
4.3.2 Avaliação do estado mental.....	30
4.3.3 Avaliação da qualidade de vida.....	30
4.3.4 Avaliação da sonolência.....	30
4.3.5 Avaliação do humor quanto à depressão.....	31
4.3.6 Avaliação psicométrica.....	31
4.3.7 Avaliação da imagem cerebral por RM.....	31
4.4 Avaliação estatística.....	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1 Dados demográficos da casuística.....	34
5.1.1 Os pacientes.....	34
5.1.2 Os controles.....	39
5.2 Comparação entre os grupos (DM1 x controles) e subgrupos (DM1-infantil e DM1-juvenil).....	39

5.2.1 Avaliação das doenças associadas e hábitos de vida.....	39
5.2.2 Avaliação pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM).....	41
5.2.3 Avaliação da qualidade de vida (SF-36).....	42
5.2.4 Avaliação da sonolência diurna.....	46
5.2.5 Avaliação do humor segundo o questionário de depressão de Beck (QDB).....	46
5.3 Avaliação psicométrica.....	47
5.4 Avaliação da imagem cerebral por RM.....	53
5.4.1 Avaliação qualitativa.....	53
5.4.2 Medidas de atrofia cerebral.....	57
6. DISCUSSÃO.....	59
7. CONCLUSÕES.....	68
8. REFERENCIAS.....	71
9. ANEXOS.....	78

1. INTRODUÇÃO



A Distrofia Miotônica (DM), tipo 1 (DM1) é doença de manifestações sistêmicas, com repercussões: na musculatura esquelética, cardíaca e lisa; oculares; endócrinas; dermatológicas; osteo-articulares; pulmonares; nos nervos periféricos e no sistema nervoso central (Harper, 2001 e 1988; Pfeilsticker 2002)^{1,2,3}. Entretanto, os sinais e sintomas neuromusculares são os mais limitantes, com repercussões biopsicossociais e constituem a expressão mais conhecida da doença. O comprometimento cerebral, especialmente quanto à sua relevância, topografia de possíveis disfunções, repercussões neuropsicológicas e na qualidade de vida é bem menos conhecido e dimensionado.

Na descrição original da DM por Steinert em 1909, o autor relatou a presença de distúrbios do comportamento e declínio intelectual em seus pacientes (Bunger et al. 1998)⁴. Publicações do final da década de 80, como as de Huber et al. e Damian et al. [apud Ogata et al. (1998)⁵] mostraram deficiência mental em 50 a 70% dos casos de DM, mas o tema se mantém controverso.

A DM foi descrita em 1909 por Steinert e reconhecida como miotonia atrofica por Batten e Gibb no mesmo ano. As descrições clínicas e anátomo-patológicas foram bem estabelecidas e confirmadas na descrição original e nos anos subsequentes (Harper, 2001)¹.

Com a contribuição da Genética Molecular sabe-se que sob o título de DM está um grupo heterogêneo de doenças, com três subtipos:

- 1) DM de Steinert - DM1 (repetição CTGn no cromossomo 19);
- 2) DM proximal ou PROMM - DM2 (repetição CCTGn no cromossomo 3);
- 3) DM com demência fronto-temporal - DM3 (cromossomo 15q21-24).

A DM1 é a distrofia mais freqüente no adulto, com incidência estimada de um para cada 8000 nascimentos na população caucasiana e prevalência entre 2,1 e 14,3 por 100.000 indivíduos na população mundial (Harper, 1988)². Determinada por herança autossômica dominante, de expressividade variável, é consequência da expansão do trinucleotídeo (CTG)n na região 3'-não codificadora do gene da proteinoquinase distrofia miotônica no *locus* 19 q13.2-13.3 (Harper, 2001)¹.

Estudos têm estabelecido a relação entre o tamanho da expansão CTG e a gravidade da doença (Novelli et al., 1993⁶; Passos-Bueno et al., 1995⁷; Perini et al. (1999)⁸; Marchini et al., 2000⁹). Na população normal o número de cópias CTG varia de cinco a 37.

Nos pacientes com DM1 a repetição está acima de 50 cópias, podendo ser encontradas até 4000 cópias (Brunner et al.¹⁰, 1992; Lavedan et al., 1993¹¹).

O comprometimento neuromuscular na DM1 é muito variável, assim como é variável a idade de início dos sinais e sintomas, devido às diferenças de penetrância gênica e ao fenômeno de antecipação. Em consequência, por vezes é difícil precisar com exatidão o início da doença. Apesar disso, a DM1 tem sido classificada nas seguintes formas (Mathieu et al., 1992¹²; Brunner et al., 1997¹³):

DM1 congênita: manifestações desde o nascimento;

DM1 infantil: idade de início abaixo de 10 anos;

DM1 juvenil e do adulto, ou “clássica”: idade de início entre 10 e 50 anos;

DM1 com mínimos sintomas: início acima dos 50 anos.

As alterações psicológicas relatadas na DM1 incluem alteração de personalidade (esquivamento, obsessivo-compulsivo, passivo-agressivo e dependente), defeitos visuo-espaciais, déficits de atenção e distúrbios comportamentais (alterações executivas e apatia) (Meola e Sansoni, 2007¹⁴). Em revisão, os autores constataram o envolvimento cerebral na DM1 e DM2 e a perda neuronal nos lobos parietal e frontal. Essa atrofia se estende para o giro temporal médio e superior e ao lobo occipital.

As alterações encefálicas da DM1 vêm sendo descritas na literatura mundial, mas são escassas em nosso país. Propõem-se estudar o comprometimento cerebral e neuropsicológico de uma coorte de pacientes DM1, do Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

2. REVISÃO DA LITERATURA



Na descrição original da DM por Steinert, em 1909, o autor relatou distúrbios do comportamento e declínio intelectual em seus pacientes (Bungener et al. 1998⁴).

Posteriormente, vários estudos apresentaram resultados conflitantes ou pouco consistentes por adotarem metodologias diversas. Além disso, estudos mais antigos, não contavam com a confirmação genética da doença e podem ter agrupado tipos diferentes de síndromes miotônicas. Também a inclusão da forma congênita de DM1 nas análises pode ter levando a *bias* nos resultados. Entretanto, apesar de suas limitações, estudos mais antigos necessitam ser revisados pela sua relevância.

Wilson (1984)¹⁵, discutindo vários autores, apresentou as alterações mentais na DM expressas por sintomas como apatia, inércia, indiferença aos sintomas da doença, relutância em procurar assistência médica, negativismo e depressão. Menos frequentemente, hiper-irritabilidade, agressividade, manifestações esquizóides, paranóides, hipomaníacas e histeriformes foram descritas.

Bird et al. (1983)¹⁶ avaliaram 29 pacientes de 14 diferentes famílias com diagnóstico clínico e eletrofisiológicos de DM e, familiares assintomáticos. Usaram o *Wechsler adult intelligence scale* (WAIS), o *Wechsler intelligence childhood scale* (WISC), escala de Shipley-Hartford, Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) e tomografia computadorizada cerebral (TCc). Apenas o MMPI foi aplicado em todos os pacientes e repetido ao longo de 19 anos. A casuística foi dividida em cinco grupos, conforme a incapacidade física, sexo e herança (paterna ou materna). O WAIS mostrou função cognitiva significativamente menor nas mulheres, pelo escore verbal e de performance. A diferença não foi confirmada pelo Shipley, através do escore verbal e abstrato. No grupo, 36% teve desempenho psicométrico abaixo da média (<80) e 7% acima (>120). A média de todo o grupo não mostrou diferença significativa em relação ao normal. A transmissão materna da doença correlacionou-se com desempenho significativamente pior. As habilidades cognitivas verbal e de informação foram as com melhores desempenhos. Houve correlação direta significativa entre o grau de incapacidade e o desempenho cognitivo. O acompanhamento longitudinal, em 5 pacientes, não mostrou piora cognitiva importante. Os autores encontraram na amostra: distúrbio de personalidade discreto em 24%; importante em 32% e 44% sem distúrbios.

Palmer et al. (1994)¹⁷ também avaliaram o desempenho cognitivo na DM. Estudaram sete pacientes com transmissão materna (DMm), 14 paterna (DMp) e dez

controles. Tanto os DMm quanto os DMp tiveram lentificação no processamento da informação. Os DMm tiveram medidas de inteligência, construção visuo-espacial e algumas medidas de funcionamento frontal anormais. Na avaliação da personalidade houve alta incidência de dependência e sintomas depressivos, em ambos os grupos.

Para alguns pesquisadores, o grau de comprometimento intelectual se correlaciona com a gravidade da doença muscular [Bird et al., 1983¹⁶; Marchini et al., 2000⁹], enquanto outros não encontraram correlação entre as duas variáveis [Woodward et al., 1982¹⁸; Huber et al., 1989¹⁹]. Os distúrbios cognitivos mais freqüentemente observados por Bird et al., 1983¹⁶ e Huber et al., 1989¹⁹, ocorreram nas áreas de cálculo, memória imediata e orientação visuo-espacial. A linguagem raramente esteve alterada. Alterações da capacidade intelectual e deficiências visuo-espaciais graves foram observadas nos estudo de Wigg e Duro, 1995²⁰ e 1999²¹.

Bungener et al. (1998)⁴ avaliaram o acometimento emocional e psicopatológico comparando 15 casos de DM, 11 de distrofia fácio-escápulo-umeral e 14 controles. Concluíram que não houve depressão e ansiedade significativas na DM1. O déficit emocional encontrado pode ser tanto secundário a uma resposta adaptativa quanto por comprometimento do SNC.

Phillips et al. (1999)²² utilizou o Questionário de Depressão de Beck (QDB) na DM1 e concluiu que o mesmo pode ser contaminado pela limitação física da DM1.

Rubinsztein et al. (1998)²³ e Meola e Sansone (2007)¹⁴ não encontraram maior incidência de depressão em DM1.

Correlação entre a gravidade das alterações cognitivas em 17 DM1 adultos e o tamanho da expansão CTG foi descrita por Perini et al. (1999)⁸. Os autores compararam pacientes DM1, seus parentes não afetados e pacientes com amiotrofia espinhal a controles normais. Utilizaram o WAIS e uma escala de desordem afetiva e esquizofrenia (SADS). Eles também realizaram avaliação neurofisiológica pelo P300 encontrando menor amplitude deste nos DM1.

Em estudo com DM1-congênita, Martinello et al. (1999)²⁵ não obtiveram correlação entre anormalidades clínicas, dados de neuroimagem e tamanho da expansão CTG.

Sistiaga et al. (2009)²⁶ examinaram 121 adultos com diagnóstico genético de DM1 e 54 controles. Como métodos usaram: inventário multiaxial Millon Clinical (MCMI)-II que

inclui o WAIS III; Wisconsin Card Sorting Test (WCST); matrizes progressivas de Raven, para dedução visual e fluência verbal semântica e fonética; *Benton judgment of line orientation test* (BJLOT); figuras complexas de Rey; *California computerized assessment package*; e, a *Rey's auditory verbal learning test*, para avaliar a memória imediata e evocada. Analisando os dados por modelo de regressão linear múltipla verificaram importante comprometimento dos pacientes em relação aos controles. As principais alterações referiram-se a inflexibilidade cognitiva e comprometimento das habilidades visuo-construtivas. Traços de personalidade paranoide e agressivo predominaram. A sonolência diurna correlacionou-se discretamente com a expansão CTGn. Os autores sugeriram que regiões fronto-parietais possam ser predominantemente afetadas.

A sonolência há muito tem sido associada com DM. A primeira referência foi publicada em 1916, por Rohrer, que observou sonolência excessiva, apatia e falta de motivação em seus pacientes (Phillips, 1999)²². Phemister e Small (1961)²⁷ relataram quatro casos de hipersonia em DM, embora um caso tenha sido complicado por bronquiectasias e outro por coarctação da aorta. Para Phillips et al. (1999)²², entretanto, a ptose, face miopática e fala disártrica, observados na DM, poderiam dar uma falsa impressão de sonolência e, portanto, a verdadeira dimensão do problema pode ser superestimada. Avaliações mais objetivas tais como Escala de Epworth, por outro lado, podem subestimar a sonolência na DM1, conforme Meola e Sansone (2007)¹⁴, por ser um questionário de auto-avaliação em pacientes que freqüentemente minimizam seus sintomas.

A sonolência na DM1 tem múltiplas causas: estado afetivo, fraqueza muscular esquelética, anormalidades centrais e periféricas do controle respiratório e no despertar; é reconhecida como um sintoma que causa desabilidade e desvantagem significativa na população em geral (Phillips et al., 1999)²². Os autores compararam DM, Doença de Charcot-Marie-Tooth e controles. Obtiveram escores significativamente maiores nos doentes e alertaram para o fato dos sintomas poderem estar associados à falência ventilatória e depressão. O escore a partir de 16 indicava alto nível de sonolência diurna. Também Rubinsztein et al. (1998)²³ comparou a sonolência em DM e Charcot-Marie-Tooth observando níveis maiores de hipersonia nos pacientes com a miopatia.

Marco importante no conhecimento dos distúrbios do sono na DM1 é o estudo de Laberge et al. (2009)²⁸. Os autores estudaram 43 pacientes com confirmação genética de DM1 e comprometimento muscular classificado pela MIRS, os quais não estavam em uso de

medicamentos que afetassem o sono. Abordaram a sonolência diurna pela escala Epworth, *Sleep Questionnaire and Assessment of Wakefulness, Symptom Check-List-90-Revised depression subscale* e o WAIS. Os pacientes realizaram exames de polissonografia, teste de latências múltiplas do sono e função respiratória. Houve alta prevalência de sonolência diurna (sem correlação com a escala Epworth) e apnéia do sono grave.

Meola e Sansone. (2007)¹⁴ revisando o comprometimento cognitivo dos pacientes DM1, através do teste Mini Exame do Estado Mental (MEEM), concluíram que apesar do escore dos pacientes estarem dentro dos valores normais, estavam menores que os dos seus controles pareados.

Em estudo de qualidade de vida com o SF 36, Antonini et al. (2006)²⁹ observaram grande comprometimento nos domínios físico e mental nos pacientes DM1.

Van Engelen e Leeuw (2010)³⁰ alertaram para o pouco conhecimento do cérebro na DM1 e DM2. Em discussão editorial mostraram que atualmente se tem conhecimento de como a expansão CTG na região 3' - não codificadora de uma proteínaquinase no cromossoma 19, afeta o RNA transcrito com alelos expandidos (CUG)_n, alterando assim, os níveis de proteínas RNA-ligadoras e comprometendo o seu funcionamento em vários tecidos. Ainda segundo os autores, o comprometimento da função mental tem sido relatado principalmente nas formas congênita e juvenil da DM1. No primeiro caso, predomina a hipotonia generalizada, desconforto respiratório no nascimento, bem como atraso no desenvolvimento motor e retardo mental grave. Na DM-juvenil os problemas emocionais e comportamentais precedem os musculares. Quando o início da doença ocorre no adulto, são comuns a sonolência diurna, fadiga e comprometimento das funções executivas, sugerindo envolvimento das áreas frontais do cérebro.

Entre as alterações estruturais do cérebro, reveladas por exames de imagens, estão a atrofia cerebral e o espessamento da calota craniana, em regiões frontal, temporal e occipital, reveladas por TCc (Avrahami et al., 1987)³¹.

A utilização da ressonância magnética cerebral (RMc), por ser um instrumento capaz de evidenciar melhor as alterações encefálicas, vem se tornando uma forte aliada nos estudos sobre este assunto. Foram evidenciados, em alguns casos, atrofia cerebral, espessamento da calota craniana, sobretudo frontal; lesões focais na substância branca,

principalmente peri-ventriculares, e aumento de sinal nos lobos temporais (Huber et al., 1989)¹⁹.

Huber et al. (1989)¹⁹ concluíram que não houve correlação entre o grau de atrofia cerebral e o grau de comprometimento intelectual. Espessamento da calota craniana, anormalidades focais da substância branca e anormalidades no lobo temporal anterior foram significativamente mais comuns nos pacientes com problemas cognitivos mais intensos.

Glantz et al. (1988)³² evidenciaram maior frequência de dilatação ventricular (moderada ou intensa) e de hiper-sinal em regiões periventriculares, na DM quando comparada a controles com cefaléia.

Chang et al. (1993)³³ estudaram 22 pacientes com diagnóstico clínico, eletrofisiológico e história familiar de DM, separando-os em 11 DMp e 8 DMm, submetendo-os a teste neuropsicológico, RMc e tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT). Encontraram significativa redução no QI e fluxo cerebral dos pacientes em relação aos controles, sendo o pior o desempenho na DMm. A região de menor fluxo cerebral foi o córtex de associação fronto-temporo-parietal.

Censori et al. (1994)³⁴ avaliaram 25 pacientes com DM pareados a controles por sexo e idade. Utilizaram RMc para verificar o tamanho, número e distribuição das lesões de substância branca. Verificaram que 84% dos pacientes tinham lesões hiperintensas na substância branca, distribuídas em todos os lobos cerebrais e sem predomínio de hemisfério. Ressaltaram que 28% tinham lesões particulares do lobo temporal que pareciam mais características da doença. Em corte coronal sobre o forâmen de Monro realizaram medidas de atrofia cerebral e constataram que os pacientes tinham atrofia cortical significativa, mas que não se relacionavam com as lesões de substância branca. Não houve correlação das alterações cerebrais com idade, duração da doença, inabilidade física ou da gravidade do comprometimento neuropsicológico.

Miaux et al. (1997)³⁵ estudaram 13 pacientes com DM, excluindo a forma congênita. Realizaram RMc e avaliação cognitiva (matrizes progressivas padrão de Raven), verificando alteração da substância branca em 70% dos casos, sendo a maior parte delas na região anterior do lobo temporal. Entretanto, não encontraram associação convincente com déficit intelectual na amostra.

Ogata et al. (1998)⁵ estudaram 12 pacientes DM usando a RMc e o MEEM. Revisaram também a autópsia de um destes pacientes. Verificaram lesão na substância branca da região anterior do lobo temporal em 58,3% dos DM. A avaliação anátomo-patológica evidenciou displasia focal da substância branca.

Meola et al. (1999)³⁶, investigando as funções neuropsicológicas, os achados de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e de RMc na DM1, mostraram correlação entre alteração da função visuo-espacial e redução do fluxo sanguíneo para as regiões frontal e temporal anterior. Não houve, entretanto, correlação entre essas anormalidades e o tamanho de CTGn.

Di Costanzo et al. (2001)³⁷ estudaram, em 41 DM1 na forma adulta, a dilatação dos espaços de Virchow-Robin e lesões da substância branca por método semi-quantitativo em RMc. Observaram maior frequência de dilatação destes espaços na área da convexidade cerebral e na região do núcleo lentiforme, mas houve significância apenas na primeira. A duração da doença foi correlacionada negativamente com as alterações da convexidade e positivamente com as alterações do centro semioval. Os autores concluem que a dilatação do espaço na convexidade cerebral pode ser um achado inicial na RMc na DM1, precedendo o aparecimento das lesões na substância branca.

Di Costanzo et al. (2008)³⁸ avaliaram a RMc por método semiquantitativo em 60 pacientes DM1-adultos, pertencentes a 22 famílias com pelo menos dois parentes afetados em primeiro grau. Verificaram que a presença e extensão de lesões do lobo temporal ou periventricular da substância branca tinham associação significativa com a história familiar dessas lesões e com a duração da doença, não tendo associação com o tamanho das repetições CTG. Os autores sugerem que outras causas e/ou fatores desconhecidos do desenvolvimento poderiam influenciar na ocorrência e gravidade das alterações cerebrais na DM1.

Naka et al. (2002)³⁹ estudaram 14 DM através de técnica de medida de transferência de magnetização (TM) por RMc. O índice de TM foi obtido nas áreas de lesão de substância branca obtidas em regiões de interesse (ROI) e em 12 áreas definidas de substância branca aparentemente normal (SBAN): lobo frontal (córtex orbito-frontal, giro frontal superior e giro precentral), lobo temporal (pólo temporal e giro temporal médio), lobo parietal (lóbulo parietal superior), lobo occipital, porções anterior e posterior ao redor do ventrículo lateral e nos níveis do joelho e esplênio do corpo caloso e perna posterior da

cápsula interna. Demonstraram haver redução significativa dos índices de TM nos DM, correlacionados a piora com o tempo de doença.

Kuo et al. (2005)⁴⁰ estudaram uma família, na qual 2 pacientes tinham DM1-congênito e 4 DM1-clássico. Foram incluídos controles pareados por idade e submetidos à análise semiquantitativa da RMc. Os pacientes apresentaram graus variáveis de atrofia. Nos casos congênitos houve hiperintensidade de substância branca no triângulo pósterio-superior. A avaliação neuropsicológica mostrou desempenho global inferior nos pacientes, pior nos congênitos, porém, sem um padrão característico.

Giorgio et al. (2006)⁴¹ avaliaram a RMc de dez pacientes DM1-adulto e encontraram significativa atrofia da substância cinzenta neocortical.

Kobayakawa et al. (2010)⁴² em amostra de 5 homens e 4 mulheres com DM1, sem alteração neuropsíquica prévia, avaliaram a capacidade de reconhecimento das emoções faciais através de figuras. Correlacionaram os dados com alterações na RMc, por análise semiquantitativa. Houve associação entre lesões frontal, temporal e insular subcorticais e perda da sensibilidade emocional para desgosto e raiva nos pacientes com DM1.

Takeda et al. (2009)⁴³ avaliaram 2 casos de adultos com DM1 e encontraram menor sensibilidade destes pacientes para o reconhecimento de faces com medo, desgosto e raiva. Relacionaram essas alterações com lesões subcorticais no sistema límbico.

Alguns autores avaliaram as alterações cerebrais através do estudo volumétrico como Kassubek et al. (2003)⁴⁴. Estes autores pesquisaram o volume cerebral em 10 DM1 e nove PROMM, todos com diagnóstico genético, comparando-os a controles pareados por idade. Utilizaram RMc tridimensional e calcularam o índice de volume intracraniano do parênquima cerebral, chamado fração do parênquima cerebral (FPC). Observaram atrofia cerebral significativa nos pacientes em relação aos seus controles, a qual foi maior na DM1. Entretanto, ao contrário da PROMM, a atrofia na DM1 não se correlacionou com a idade, provavelmente por serem pacientes mais jovens com maior comprometimento cerebral.

A aplicação da morfometria cerebral baseada em voxel (VBM) demonstrou atrofia da substância cinzenta em lobos frontais e parietais, em giros temporais superiores e occipitais, segundo Antonini et al., 2004⁴⁵. Em sua revisão de 2007, Meola e Sansone.¹⁴ citam concordância de dados entre autores [Antonini et al., 2004²⁹; Giorgio et al., 2006⁴¹; Ota et al.,

2006⁴⁶] que utilizaram VBM na DM1. Vale dizer, perda neuronal ocorrendo em lobos parietal e frontal e atrofia que se estende para o giro temporal médio e superior e ao lobo occipital.

Nesta mesma linha, Minnerop et al. (2008)⁴⁷ estudaram, através de VBM, 13 DM2 confirmados geneticamente e pareados por idade e sexo com sujeitos normais. Encontraram atrofia significativa nas substâncias branca e cinzenta, com destaque para a atrofia do corpo caloso. Entretanto, os autores não acharam correlação com hipersonia, uma alteração atribuída às alterações encefálicas na doença.

Também Weber et al. (2010)⁴⁸ desenvolveram um estudo com 20 DM1, nove DM2 e 13 controles saudáveis e aplicaram testes neuropsicológicos, RMc (com avaliação das lesões de substância branca, VBM e cálculo da FPC) e Tomografia com emissão de pósitrons marcado com F-deoxi-glicose (FDG-PET). Verificaram pronunciado comprometimento da memória episódica não verbal, redução da substância cinzenta nas regiões dos lobos frontais e parietal, tálamo e redução do volume hipocampal bilateral. As lesões de substância branca ocorreram em 13 de 19 DM1 principalmente na área frontal subcortical e centro semi-oval, com menor intensidade nos lobos temporais e parietais, sendo que a extensão das mesmas se correlacionou com a velocidade psicomotora. O FDG-PET apresentou hipometabolismo fronto-temporal, independentemente da atrofia nessas regiões, sugerindo processos patogênicos independentes. Estas alterações ocorreram nos pacientes DM1 e DM2 sendo mais pronunciadas no primeiro grupo.

3. OBJETIVOS



1. Conhecer o perfil clínico de uma coorte de pacientes DM1.
2. Identificar alterações psicológicas, psicométricas e da qualidade de vida na coorte DM1.
3. Avaliar a presença ou não de atrofia cerebral e alteração de substância branca, pela RM cerebral.

4. MÉTODOS



4.1 Tipo de estudo

Foi definido um estudo descritivo e comparativo entre pacientes DM1 e controles saudáveis. Este seguiu em conformidade ao projeto “Estudo de imagens na distrofia Miotônica” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, parecer número 781/2007, CAAE: 0569.0.146.000-07.

4.2 Seleção dos sujeitos

4.2.1 Casuística

Em uma coorte de 45 pacientes com DM, 15 preencheram os seguintes critérios:

a) critérios de inclusão:

a.1) diagnóstico de DM1 definido pela clínica e laboratório (eletroencefalografia, creatinoquinase, eventualmente biópsia), com genética molecular confirmatória da doença no paciente ou pelo menos em membro próximo da família;

a.2) estar matriculado e em seguimento regular no serviço, ambos os sexos, qualquer raça, naturalidade ou procedência;

a.3) idade maior que 16 anos;

a.4) assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

b) critérios de exclusão são:

b.1) paciente com outros tipos de miotonia ou outros tipos de DM;

b.2) pacientes que não completaram os protocolos da pesquisa.

4.2.2 Controles

Os controles foram voluntários, sem relato de doença neurológica ou transtorno neuropsicológico, e com exame neurológico normal, realizado pela autora, os quais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação na pesquisa. O pareamento com os pacientes DM1 foi feito por sexo, idade e escolaridade.

4.3 Seleção dos métodos

4.3.1 Avaliação clínica e neurológica

A reavaliação clínica e neuromuscular dos pacientes, realizada pela autora, constou de exame clássico sistemático, tendo sido incluído a classificação DM1 conforme Brunner et al. (1997)¹³ e a escala de classificação de comprometimento muscular (MIRS), segundo Mathieu et al. (2001)⁴⁹ (Anexo 1). O mesmo exame sistemático foi aplicado os controles para confirmação de ausência de alterações neurológicas.

4.3.2 Avaliação do estado mental

A avaliação do estado mental foi realizada pela autora através do MEEM conforme versão proposta por Folstein et al. com alterações validadas no Brasil por Brucki et al., (2003)⁵⁰. Entretanto, foi preservado o item “soletrar a palavra mundo de trás para frente”, conforme a versão original (Anexo 2).

4.3.3 Avaliação da qualidade de vida

Para a avaliação da qualidade de vida utilizou-se o questionário SF 36, segundo Ware et al. (1994), validada no Brasil por Ciconelli (1997)⁵¹ (Anexo 3), que foi aplicado pela autora.

4.3.4 Avaliação da sonolência

A sonolência foi avaliada pela autora através da escala de sonolência de Epworth, na versão de Johns (1991), validada para o Brasil por Bertolazi et al. (2009)⁵² (Anexo 4).

4.3.5 Avaliação do humor quanto à depressão

Na avaliação do perfil depressivo utilizou-se o questionário de depressão de Beck (QDB), validado no Brasil por Gorestein e Andrade (1996)⁵³ (Anexo 5). Instrumento aplicado pela autora.

4.3.6 Avaliação psicométrica

Os dados psicométricos foram obtidos pela aplicação do WAIS III (versão brasileira)⁵⁴, realizada por psicóloga experiente.

4.3.7 Avaliação da imagem cerebral por RM

As imagens de RMc foram obtidas em aparelho Elscint Prestige de 2 Tesla.

A) As aquisições para análise qualitativa das imagens cerebrais foram feitas no seguinte protocolo:

A.1) Sagital T1: largura 6,0 mm; gap % 20; FOV 24x24 cm; 16 cortes (direita para esquerda); tempo de aquisição da imagem (TA) 0,46s; tempo ECO (TE) 12.002; tempo de repetição (TR) 400.0; Tip angle 180°; Nex 1;

A.2) Axial T2/DP (Doble Echo) FSE fast: largura 3,0 mm; gap % 10; FOV 22x22 cm; 40 cortes (inferior para superior); TA 10:40min; TE 16.000; TR 10.000.0; Tip Angle 170° ; Nex 1;

A.3) Coronal Flair: largura 6,0 mm; gap % 20; FOV 24x24 cm; 20 cortes (anterior para posterior); TA 03:50min; TE 90.000; TR 9199.0; Tip Angle 110° ; Nex 1.

As imagens para análise qualitativa foram avaliadas por inspeção visual por dois neurorradiologistas independentes, conforme protocolo baseado no trabalho de Censori et al. 1994 (Anexo 6)³⁴.

Em corte coronal sobre o terceiro ventrículo foram realizadas, pelo mesmo examinador, medidas manuais de atrofia cerebral, conforme o estabelecido neste mesmo trabalho de Censori et al. (1994)³⁴; obtendo-se o diâmetro biparietal (DBP), diâmetro biventricular (DBV), diâmetro septo-caudado (DSC) direito e esquerdo, diâmetro do terceiro ventrículo (D3V) e largura da fissura de Sylvius (LFS) direita e esquerda. Para refinar a significância da atrofia foi calculada a relação entre o DBV e DBP e entre os DSC e DBP a direita e esquerda. A figura 1 ilustra o método.

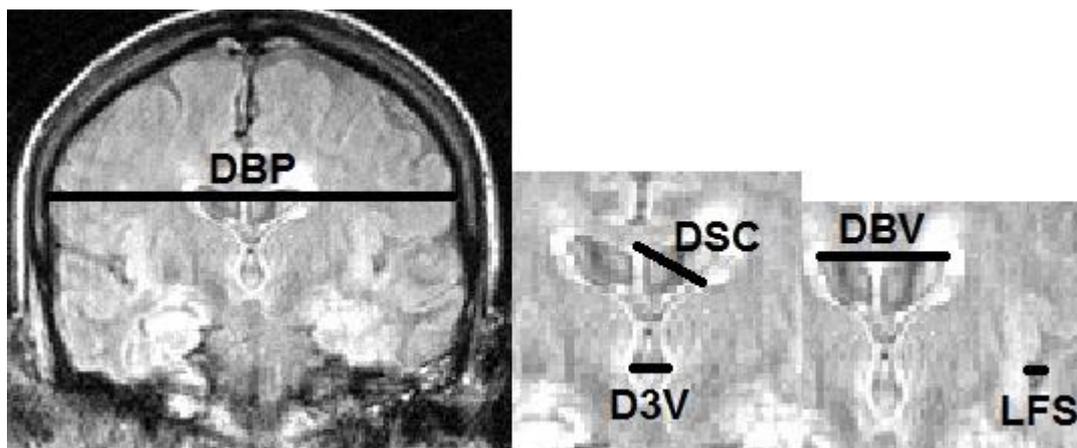


Figura 1: Medidas manuais de atrofia cerebral

Legenda: DBP= diâmetro biparietal, DSC= diâmetro septo-caudado, D3V= diâmetro terceiro ventrículo, DBV= diâmetro biventricular, LFS= largura da fissura de Sylvius.

4.4 Avaliação estatística

Os resultados dos questionários pré-estruturados, da avaliação qualitativa das RMc e do WAIS III foram avaliados por análise estatística descritiva e pelo teste estatístico não paramétrico de Mann-Whitney U, possibilitando confiabilidade na análise dos resultados, sendo considerado resultado significativo p menor que 0,05.

5. RESULTADOS



5.1 Dados demográficos da casuística

5.1.1 Os pacientes

O grupo de pacientes DM1 foi composto por seis homens e nove mulheres, proveniente de dez famílias. Duas formas da doença, conforme a classificação pela idade de início dos sintomas (Brunner et al., 1997)¹³, estão representadas na amostra (figura 2).

A média de idade foi de 37,86 anos (DP± 12,7 anos, extremos de 22 e 62 anos). Nos sete pacientes DM1-infantil a média de idade foi de 34 anos (extremos de 22 e 50 anos) e nos oito DM1- juvenil foi de 41,50 anos (extremos de 23 e 62 anos).

A escolaridade média do grupo foi de 9,72 anos de estudo (DP± 4,35 anos), sendo nos pacientes DM1-infantil de 9,57 anos (DP± 4,31) e nos DM1- juvenil 9,88 anos (DP± 4,37).

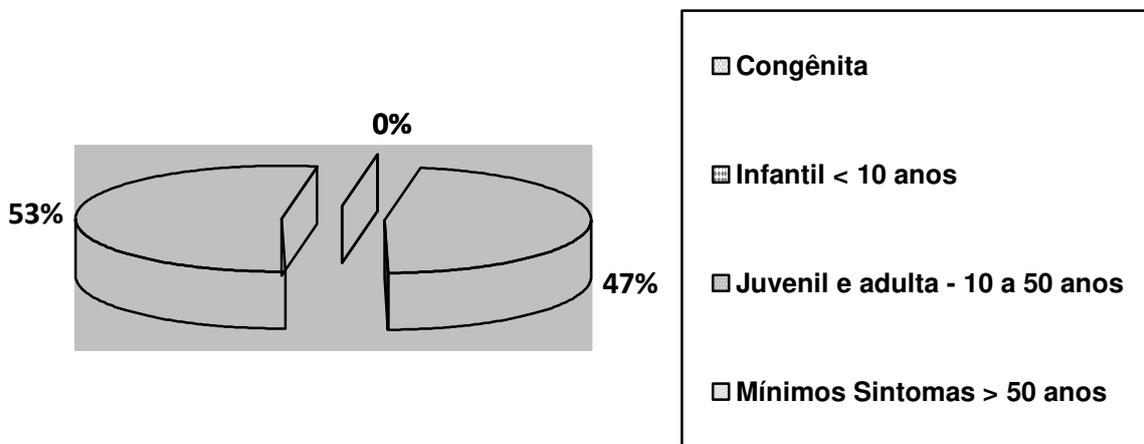


Figura 2: Classificação da DM1, segundo Brunner et al. (1997)

O tempo médio de duração da doença foi de 21,6 anos no grupo; nos pacientes DM1-infantil de 28,57 anos e nos DM1- juvenil 14,62 anos.

A confirmação genética de DM1 foi realizada através de exame de sangue periférico do próprio paciente em sete casos, pela análise do DNA do pai (um caso), dos filhos (três casos), do irmão (um caso), da sobrinha (um caso), do primo (dois casos). Quanto à transmissão do gene anômalo houve um predomínio pelo lado materno na DM1-infantil (57,14% dos casos) e pelo lado paterno na DM1-juvenil (87,5% dos casos). Em um caso havia desconhecimento, por parte do paciente, dos seus ancestrais (figura 3).

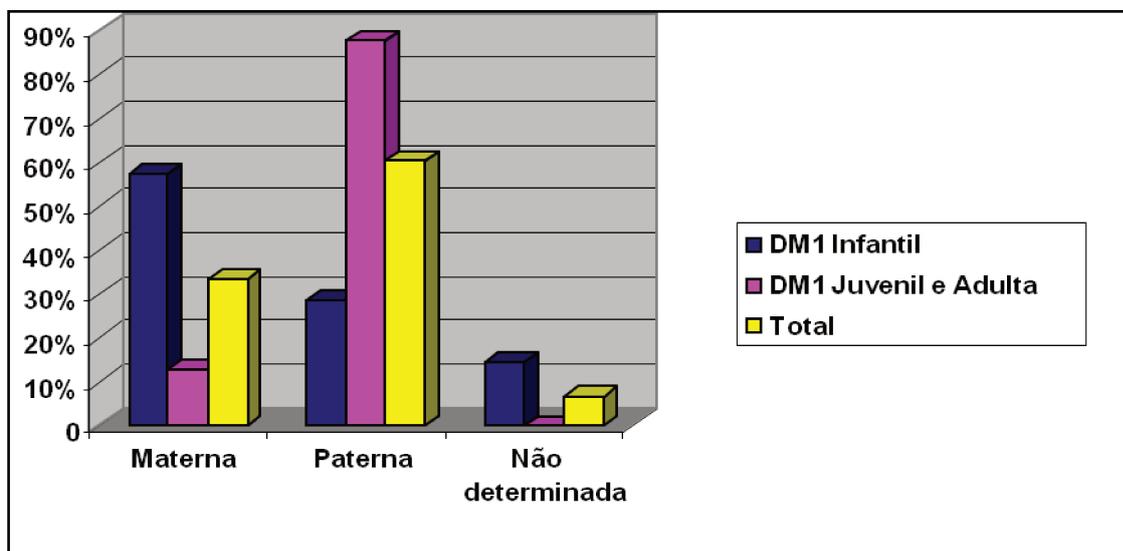


Figura 3: Origem da Transmissão do gene anômalo

Os sintomas iniciais da doença relatados pelos pacientes foram: dor mandibular, em membros inferiores e lombar; mialgias (dor referida em músculos); miotonia em mãos, braços e pernas; quedas frequentes e fraqueza principalmente em mãos. Organizando estes dados em quatro grupos: miotonia, fraqueza, quedas e dor/mialgia, avaliou-se a porcentagem de ocorrência de cada um (figura 4) e entre os subgrupos DM1-infantil e DM1-juvenil (figura 5). A miotonia foi o sintoma predominante nos dois grupos, com maior incidência na DM1-infantil (71,42%). A ocorrência de quedas foi maior na DM-infantil (14,28%); dor/mialgia predominou na DM1-juvenil (25%) e fraqueza na DM-juvenil (25%).

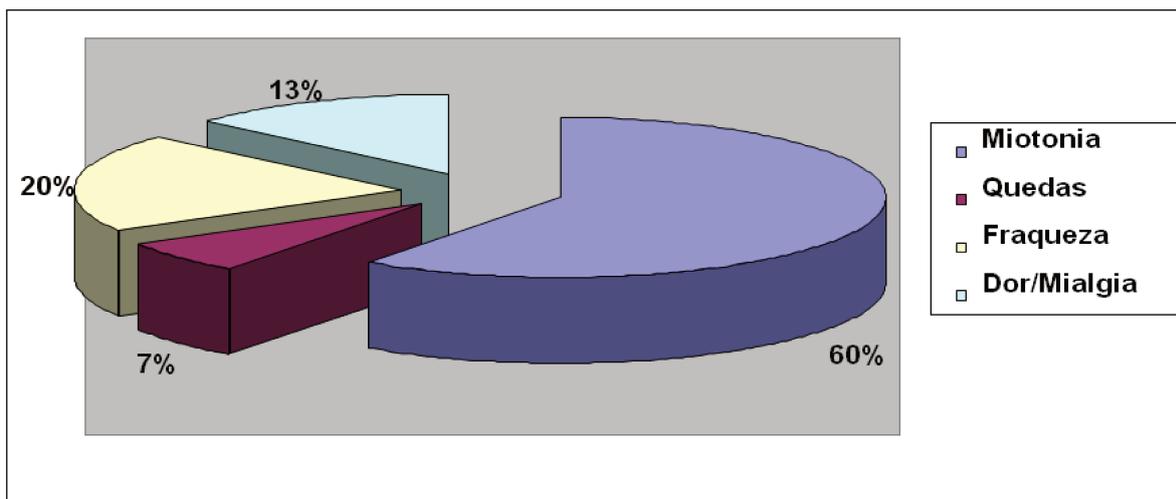


Figura 4: Sintomas iniciais na coorte DM1

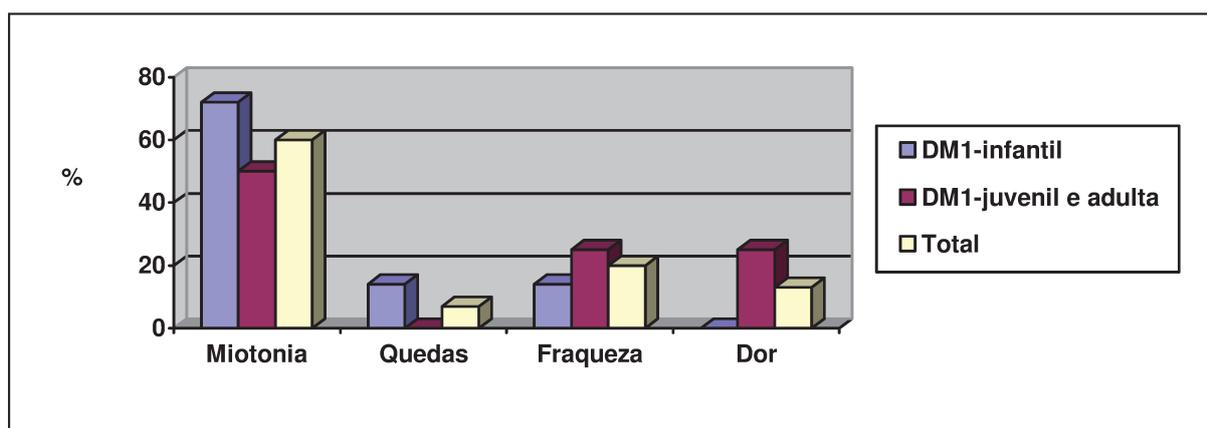


Figura 5: Sintomas iniciais nos subgrupos DM1

O fenômeno miotônico clínico através da miotonia de ação nas mãos ocorreu em 80% dos pacientes, seguido pela miotonia à percussão tenar (73,33%). Três pacientes não apresentaram o fenômeno clínico, entretanto todos tinham miotonia pelo exame eletrofisiológico. O resumo da avaliação do fenômeno miotônico encontra-se na tabela 1 e figura 6.

Tabela 1: Avaliação da ocorrência de fenômeno miotônico clínico

Pacientes	Ausência de Fenômeno Miotônico Clínico	Fenômeno Miotônico			
		Percussão		Ação	
		Tenar	Língua	Mãos	Orbicular dos Olhos
DM1-Infantil	2 28,57%	5 71,42%	3 42,85%	5 71,42%	3 42,85%
DM1-juvenil e adulta	1 12,50%	6 75%	6 75%	7 87,50%	5 62,50%
Total	3 20%	11 73,33%	9 60%	12 80%	8 53,33%

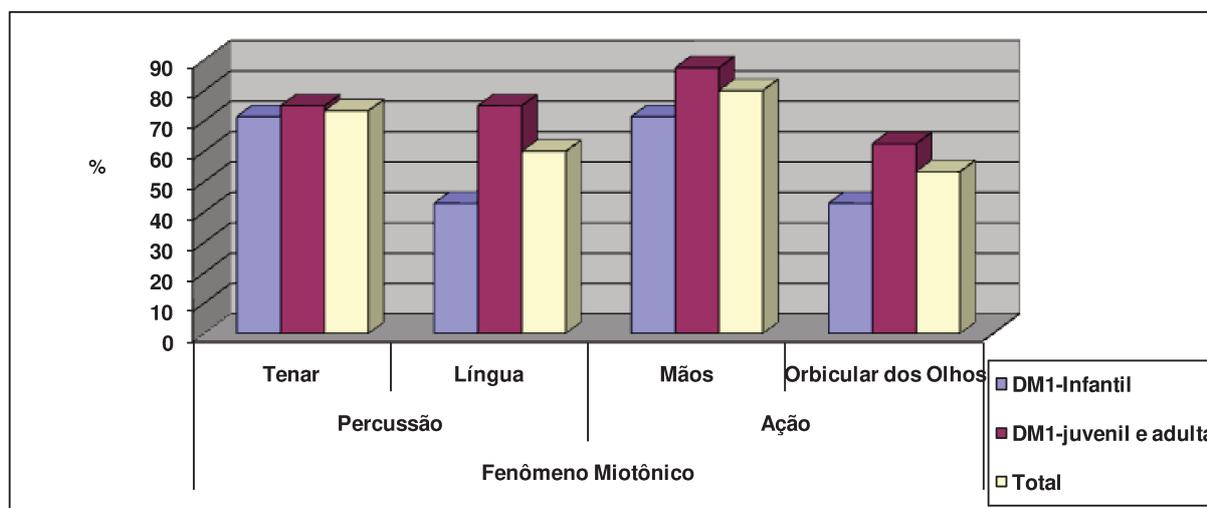


Figura 6: Fenômeno Miotônico Clínico nos Subgrupos DM1

O déficit motor pela escala de classificação do comprometimento muscular (MIRS) está apresentado na tabela 2 e figura 7. Observou-se o comprometimento moderado a grave, considerando-se a casuística total e os subgrupos DM1.

Tabela 2: Escala de Classificação do Comprometimento Muscular - MIRS

Pacientes	Escore				
	1	2	3	4	5
DM1-Infantil	0	0	1 14,28%	4 57,14%	2 28,57%
DM1-juvenil e adulta	0	0	0	4 50%	4 50%
Total	0	0	1 6,66%	8 53,33%	6 40%

Legenda: MIRS: *muscle impairment rating scale*. 1= Sem comprometimento muscular, 2= Sinais mínimos, sem fraqueza distal, 3= Fraqueza distal, sem fraqueza proximal, 4= Leve a moderada fraqueza proximal, 5= Intensa fraqueza proximal.

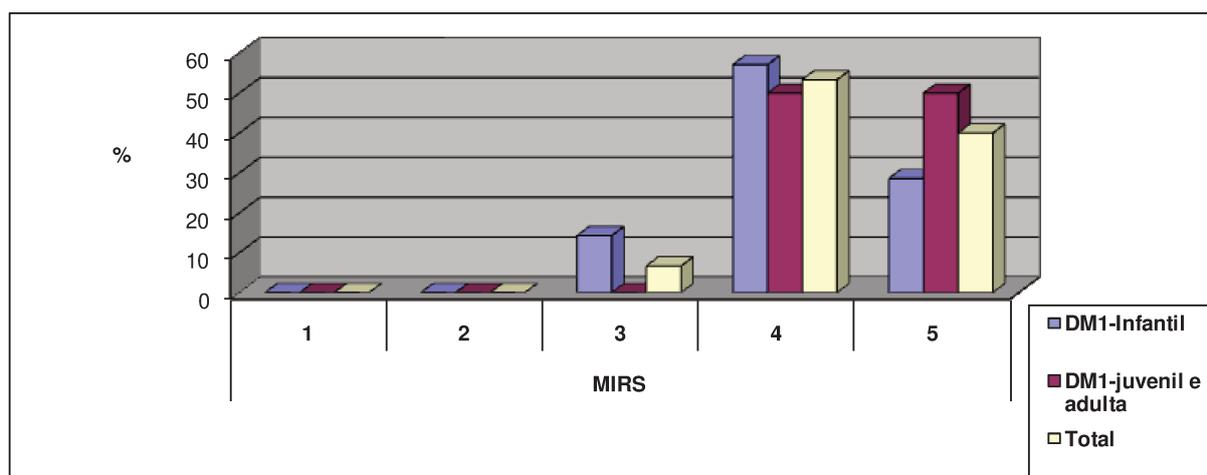


Figura 7: Classificação do comprometimento muscular (MIRS)

Apesar do comprometimento importante pela MIRS, alteração da marcha, com padrão miopático, ocorreu em três pacientes DM1-infantil (42,85%) e em dois DM1-juvenil (25%), representando 33,33% (5 pacientes) da amostra total DM1. No grupo não havia paciente cadeirante e dois necessitavam de apoio para deambulação.

O restante do protocolo de avaliação neurológica certificou que os pacientes apresentavam coordenação, sensibilidade, pares cranianos e reflexos dentro de padrões da normalidade.

5.1.2 Os controles

Os sujeitos do grupo controle tinham média de idade de 36,46 anos (DP± 12,5; extremos de 17 e 57), escolaridade média de 10,2 anos (DP± 4.16; extremos de 4 e 20).

A avaliação estatística pelo teste T entre os grupos de pacientes e controles certificou o pareamento adequado das amostras, sendo $p= 0,763$ (ajustado Bonferroni $p= 1$) para a idade e $p= 0,766$ (ajustado Bonferroni $p= 1$) para escolaridade.

5.2. Comparação entre os grupos (DM1 x controles) e subgrupos (DM1-infantil e DM1-juvenil)

5.2.1 Avaliação das doenças associadas e hábitos de vida

O questionamento sobre as doenças associadas revelou maior incidência de comorbidades nos DM1. Entretanto as alterações osteoartropáticas foram bastante elevadas entre os controles, conforme mostra a tabela 3 e a figura 8. O tabagismo e etilismo tiveram leve predomínio nos controles (figura 9). Não houve relato de exposição a substâncias tóxicas na amostra.

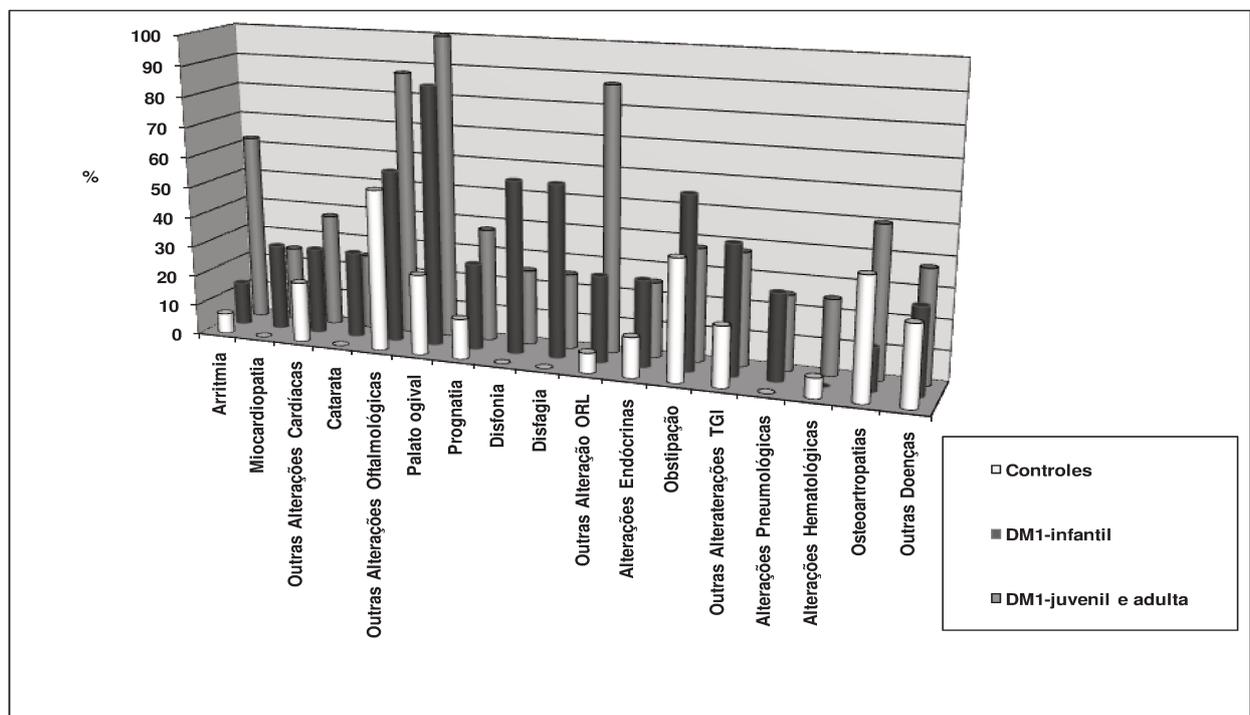


Figura 8: Doenças Associadas

Tabela 3: Avaliação das doenças associadas e hábitos de vida

Doenças Associadas e Hábitos de Vida		DM1-infantil Número %	DM1-juvenil Número %	Total DM1 Número %	Total Controles Número %
Alteração Cardíaca	Arritmia	1 14,28	5 62,50	6 40	1 6,66
	Miocardiopatia	2 28,57	2 25	4 26,66	0 0
	Outras	2 28,57	3 37,5	5 33,33	3 20
Alteração Oftalmológica	Catarata	2 28,53	2 25	4 26,66	0 0
	Outras	4 57,14	7 87,5	11 73,33	8 53,33
Alteração Otorrinolaringológica	Palato ogival	6 85,71	8 100	14 93,33	4 26,66
	Prognatia	2 28,57	3 37,50	5 33,33	2 13,33
	Disfonia	4 57,14	2 25	6 40	0 0
	Disfagia	4 57,14	2 25	6 40	0 0
	Outras	2 28,57	7 87,50	9 60	1 6,66
Alteração Endócrina	2 28,57	2 25	4 26,66	2 13,33	
Alteração Intestinal	Obstipação	4 57,14	3 37,50	7 46,66	6 40
	Outras	3 42,85	3 37,50	6 40	3 20
Alteração Pneumológica	2 28,57	2 25	4 26,66	0 0	
Alteração Hematológica	0	2 25	2 13,33	1 6,66	
Osteoartropatias	1 14,28	4 50	5 33,33	6 40	
Outras Doenças	2 28,57	3 37,50	5 33,33	4 26,66	
Hábitos de Vida	Tabagismo	2 28,57	0 0	2 13,33	3 20
	Etilismo	0	1 12,50	1 6,66	2 13,33

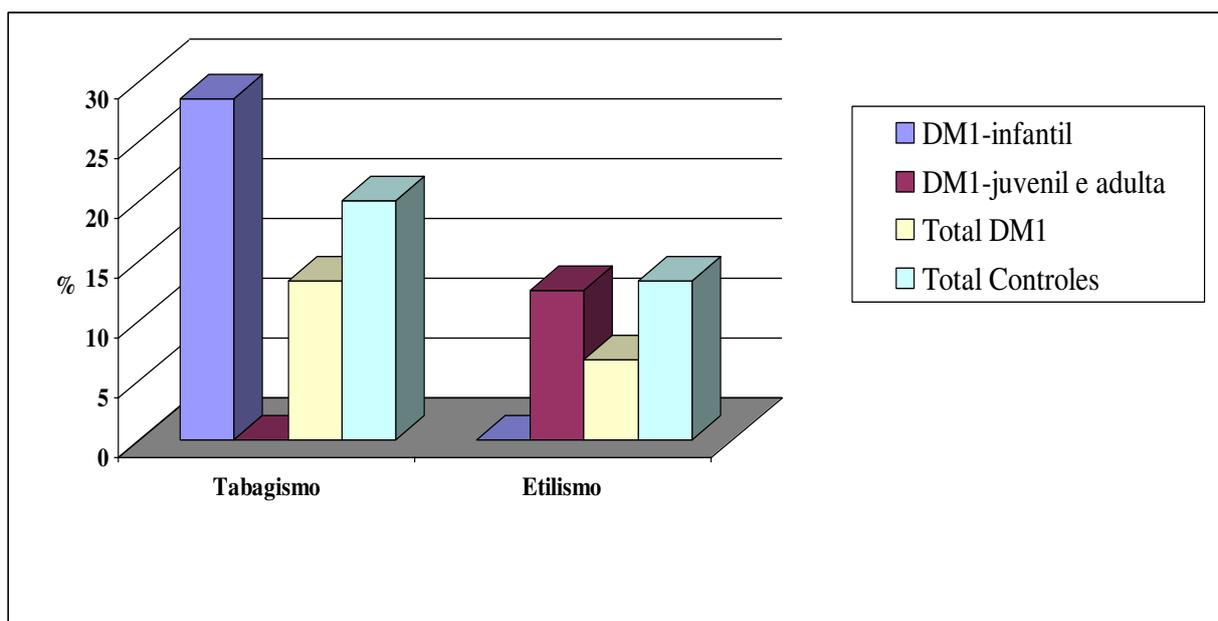


Figura 9: Hábitos de vida

5.2.2 Avaliação pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O escore total dos pacientes foi normal quando ajustados para escolaridade, porém houve diferença significativa no escore total na comparação pacientes *versus* controles. O desempenho desfavorável deu-se em relação à orientação espacial e ao cálculo nos pacientes DM1-infantil, conforme mostra a tabela 4. Na comparação entre DM1-infantil e DM1-juvenil, os primeiros tiveram desempenho significativamente pior na orientação espacial ($p= 0,017$). Não houve diferença significativa em relação aos outros itens.

Tabela 4: Mini Exame do Estado Mental - MEEM

Domínio Avaliado	Pacientes		Controles		p para cada grupo		
	Média	DP	Média	DP	DM1-infantil	DM1-juvenil	DM1
Orientação Temporal	3.87	0.34	4.00	0	0,317	0,317	0.150
Orientação Espacial	4.70	0.60	5	0	0,024	1,0	0,035
Memória de trabalho	3.00	0	3.00	0	1,0	1,0	1.000
Cálculo	2.47	1.67	4.00	1.15	0,038	0,142	0,013
Soletrar “MUNDO” de trás para frente	4.50	0.70	4.90	0.30	0,227	0,487	0.169
Memória de Evocação	2.80	0.40	2.33	0.87	0,591	0,095	0.098
Linguagem	9.80	0.40	9.80	0.40	1,0	1,0	1.000
Escore Total	31.13	2.42	33	1.86	0,044	0,457	0,042

5.2.3 Avaliação da Qualidade de Vida (SF-36)

Os pacientes DM1 apresentaram significativo comprometimento da qualidade de vida no domínio relativo à saúde física, exceto no item dor, em relação aos controles. No domínio mental não houve diferença significativa. (Tabela 5, 6 e 7).

Com relação ao item de avaliação subjetiva por comparação “saúde atual *versus* saúde há um ano atrás”, os pacientes DM1-infantil acharam estar “quase a mesma coisa”, “pouco melhor” ou “muito melhor”, apresentando escores acima dos referidos pelos controles. As demais respostas são apresentadas conforme a figura 10.

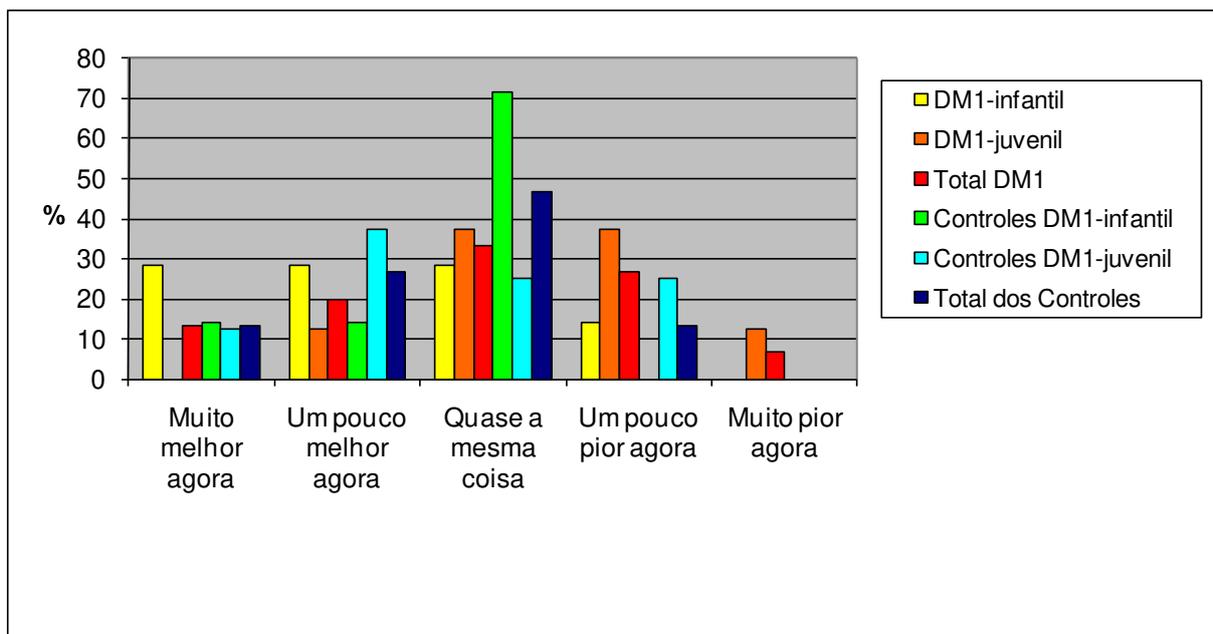


Figura 10: Avaliação do estado geral de saúde em relação ao ano anterior

Tabela 5: Resultados do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36)

	Domínios	Média DM1- infantil	DP DM1- infantil	Média DM1- juvenil	DP DM1- juvenil	Média Total DM1	DP Total DM1	Média Controles DM1-infantil	DP Controles DM1-infantil	Média Controles DM1-juvenil	DP Controles DM1-juvenil	Media Total Controles	DP Total dos Controles
Escores dos Perfis SF 36 0-100	CF	36,43	24,78	41,25	19,96	39,00	20,91	92,86	9,06	91,25	9,91	92,00	8,91
	LAF	35,71	40,46	25,00	35,36	30,00	35,59	89,29	28,35	81,25	25,88	85,00	25,50
	D	62,57	29,42	49,13	27,42	55,40	27,24	57,57	10,72	63,88	17,61	60,93	14,16
	EGS	61,86	31,93	58,50	15,98	60,07	23,02	88,57	6,53	79,50	11,02	83,73	9,71
	VT	47,86	24,13	58,13	16,46	53,33	19,64	60,71	29,92	66,88	12,80	64,00	21,07
	AS	71,43	26,73	67,13	30,53	69,13	26,93	76,79	23,31	81,25	20,04	79,17	20,24
	LAE	42,86	46,01	70,83	41,56	57,77	42,98	79,81	37,24	79,18	35,35	79,47	33,73
	SM	57,14	20,49	75,00	21,78	66,67	21,65	68,11	25,02	73,50	14,33	70,99	18,80
Escores dos Perfis SF 36 Norm-based	CF	29,03	10,82	31,10	8,71	30,13	9,13	50,31	8,34	52,95	4,36	51,72	6,20
	LAF	36,43	12,13	33,28	10,57	34,75	10,65	53,99	4,27	50,05	7,66	51,89	6,21
	D	44,51	12,50	38,81	11,64	41,47	11,57	42,41	4,56	45,06	7,48	43,83	6,01
	EGS	44,86	15,83	43,21	7,92	43,98	11,41	58,13	3,21	53,60	5,46	55,71	4,81
	VT	43,67	11,58	48,60	7,90	46,30	9,43	49,84	14,36	52,80	6,14	51,42	10,11
	AS	44,56	11,93	42,65	13,65	43,54	12,03	46,96	10,39	48,95	8,93	48,02	9,02
	LAE	38,39	13,94	46,86	12,59	42,91	13,02	49,93	11,45	49,39	10,71	49,64	10,30
	SM	40,20	11,36	50,10	12,07	45,48	12,00	49,07	14,37	49,25	7,97	49,17	10,59
Sumario	ESF	37,61	8,79	31,51	8,47	34,36	8,58	52,24	5,39	50,98	3,43	51,57	4,18
	ESM	44,33	12,80	53,96	13,13	49,47	13,00	48,11	13,55	49,48	8,93	48,84	10,54
Item 2		2,29	1,11	3,50	0,93	2,93	1,12	2,57	0,79	2,63	1,06	2,60	0,88

Legenda: CF= capacidade funcional, LAF= limitação aspectos físicos, D= dor, EGS= estado geral de saúde, VT= vitalidade, AS= aspectos sociais, LAE= limitação aspectos emocionais, SM= saúde mental, ESF= escore final da saúde física, ESM= escore final da saúde mental.

Tabela 6: Resultados do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) Parte 1 – Saúde Física

Itens	Escalas	P	Medidas Resumidas	p
3a	Capacidade Funcional	<u>Dm1-infantil p= 0,004</u>	<u>DM1-juvenil p= 0,001</u>	<u>DM1-total p< 0,0001</u>
3b				
3c				
3d				
3e				
3f				
3g				
3h				
3i				
3j				
4a	Aspéctos Físicos	<u>Dm1-infantil p= 0,008</u>	<u>DM1-juvenil p= 0,010</u>	<u>DM1-total p< 0,0001</u>
4b				
4c				
4d				
7	Dor	Dm1-infantil p= 1	DM1-juvenil p= 0,155	DM1-total p= 0,278
8				
1	Estado Geral de Saúde	<u>Dm1-infantil p= 0,033</u>	DM1-juvenil p= 0,270	<u>DM1-total p= 0,001</u>
11a				
11b				
11c				
11d				

Tabela 7: SF 36 Qualidade de Vida – Parte 2 Saúde Mental

	Itens	Escalas	p	Medidas Resumidas	p
9a	Vigor / vontade	Vitalidade	DM1-infantil p=0,370 DM1-juvenil p= 0,201 Dm1 total p=0,103	Saúde Mental	DM1-infantil p= 0,482 DM1-juvenil p= 0,401 DM1-total p= 0,868
9e	Energia				
9g	Esgotado				
9i	Cansado				
6	Relacionamentos sociais	Aspectos Sociais	DM1-infantil p=0,646 DM1-juvenil p= 0,273 Dm1 total p=0,265		
10	Tempo para atividades sociais				
5a	Diminuiu o tempo	Aspéctos Emocionais	DM1-infantil p=0,112 DM1-juvenil p= 0,809 Dm1 total p=0,248		
5b	Realizou menos				
5c	Sem cuidado				
9b	Nervoso	Saúde Mental	DM1-infantil p=0,082 DM1-juvenil p= 0,635 Dm1 total p=0,588		
9c	Muito deprimido				
9d	Tranquilo				
9f	Desanimado / abatido				
9h	Feliz				

5.2.4 Avaliação da sonolência diurna

Não houve diferença no escore da escala de sonolência de Epworth entre pacientes *versus* controles, nem entre os subgrupos de pacientes. Variáveis como peso, altura e índice de massa corporal (IMC), que influenciam o sono, também não tiveram diferença significativa entre os grupos. A tabela 8 mostra todos os valores.

Tabela 8: Escala de sonolência Epworth e medidas antropométricas

	Grupos	Escore	Peso Kg	Altura m	IMC Kg/m ²
Pacientes	Média DM1-infantil	10,42	63,79	1,63	28,26
	DP DM1-infantil	8,10	15,04	0,098	3,296
	Média DM1-juvenil	8,50	63,63	1,589	30,41
	DP DM1-juvenil	4,75	8,46	0,062	3,65
	Média Total DM1	9,40	63,70	1,608	29,41
	DP Total DM1	6,35	11,52	0,081	3,54
Controles	Média Controles DM1-infantil	9,85	66,50	1,674	28,15
	DP Controles DM1-infantil	5,14	6,862	0,084	4,08
	Média Controles DM1-juvenil	9,62	71,75	1,614	33,29
	DP Controles DM1-juvenil	4,24	9,161	0,1	5,86
	Media Total Controles	9,73	69,30	1,642	30,89
	DP Total dos Controles	4,51	8,336	0,095	5,59
Pacientes x Controles	p DM1-infantil	0,79	0,33	0,37	0,848
	p DM1-juvenil	0,59	0,103	0,72	0,29
	p DM Total	0,71	0,07	0,31	0,55

5.2.5 Avaliação do humor segundo o questionário de depressão de Beck

O escore total do questionário não apresentou diferença entre os grupos, embora os itens referentes a sentimento de culpa e perda de energia tenham apresentado diferenças significativas, conforme mostrado na tabela 9. As médias dos escores totais por grupos foram DM1-infantil= 10, DM1-juvenil= 13,62 e controles= 10,07.

Tabela 9: Escala de depressão de Beck

Sentimentos		p Pacientes x Controles		
		DM1-infantil	DM1-juvenil	DM1 Total
A	Tristeza	0,254	0,367	0,146
B	Pessimismo	0,317	0,442	0,327
C	Falhas passadas	0,317	0,298	0,159
D	Falta de prazer	0,475	1,000	0,643
E	Sentimento de culpa	0,107	0,194	0,040
F	Sentimento de punição	0,317	0,945	0,632
G	Auto-desprezo	0,317	1,000	0,550
H	Autocrítica excessiva	0,827	1,000	0,871
I	Pensamentos ou desejos suicidas	1,000	1,000	1,000
J	Crises de choro	0,061	0,240	0,758
K	Irritabilidade	0,213	0,809	0,519
L	Falta de interesse	0,060	0,811	0,182
M	Indecisão	0,940	0,461	0,611
N	Sentimento de desvalorização	0,600	0,138	0,136
O	Falta de energia	0,200	0,014	0,007
P	Alterações do sono	0,940	0,697	0,874
Q	Cansaço ou fadiga	0,071	0,725	0,120
R	Alterações no apetite	0,254	0,268	0,900
S	Perda de peso	0,917	0,848	0,716
T	Preocupações hipocondríacas	0,872	0,080	0,140
U	Falta de interesse em sexo	0,335	0,497	0,258
Escore Total		0,654	0,833	0,588

5.3 A avaliação psicométrica

Os resultados do WAIS III revelam que a média do QI total dos pacientes DM1 encontra-se dentro da média populacional brasileira (94,33, DP± 8,62). A distribuição qualitativa no grupo está na média superior em 6,67%; na média em 53,33% e na média inferior em 40%. A distribuição nos pacientes DM1-infantil encontra-se na média em 71,42% e na média inferior em 28,57%. Nos pacientes DM-juvenil verificam-se resultados na média superior em 12,5%; na média em 37,5% e na média inferior em 50%.

O índice de memória operacional foi o único dos subtestes cujo QI médio ficou na média inferior (88,7), devido ao baixo desempenho dos pacientes DM1-infantil (86,7), conforme mostra a figura 12. Os demais subtestes mostraram valores dentro da média. Os resultados foram dispostos, conforme a estrutura do teste, na tabela 10.

A figura 11 mostra a dispersão do QI total por paciente. O QI verbal apresentou média inferior ao QI de execução, entretanto ambos permaneceram na média, exceto para o QI verbal dos pacientes DM1-infantil, que ficou na média inferior (88,71).

No desempenho global houve predomínio de resultados na média e na média inferior, conforme os itens de cada escala.

Na escala verbal o pior resultado foi na “Compreensão”, na qual 100% dos pacientes DM1-infantil e 87,5% dos pacientes DM1-juvenil tiveram escores na média inferior ou abaixo. O segundo pior resultado desta escala foi no item “Aritmética” (DM1-infantil com 85,71% e DM1-juvenil com 75% dos escores na média inferior ou abaixo). No item “Seqüência de números e letras” o desempenho dos pacientes DM1-juvenil esteve muito comprometido em 75% destes. O melhor desempenho foi no item “Semelhanças”, no qual dois pacientes DM1-infantil (28,57%) e nenhum DM1-juvenil obtiveram escores baixos. A figura 13 mostra a variação do desempenho nos itens da escala verbal para os pacientes DM1-infantil e DM1-juvenil.

Na escala de execução os pacientes DM1-juvenil apresentaram menor variação dos seus escores. O item “Procurar símbolos” foi o que apresentou pior desempenho (DM1-infantil com 71,42% e DM1-juvenil com 62,5% dos escores na média inferior ou abaixo). Em 62,5% dos pacientes DM1-juvenil também houve comprometimento importante nos itens “Raciocínio matricial” e “Códigos”. O melhor desempenho em ambos os grupos foi no item “Completar figuras”. A figura 14 mostra a variação dos itens da escala de execução na DM1 infantil e DM1 juvenil.

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos DM1-infantil e DM1-juvenil quanto ao desempenho nos subtestes do WAIS.

Tabela 10: Avaliação Psicométrica pelo WAIS III de pacientes DM1

Caso	Idade	Escolaridade	QI Verbal	QI Execução	QI Total	Escala Verbal								Escala de Execução									
						Compreensão verbal				Memória operacional				Organização perceptual				Velocidade de processamento					
						Escore do Índice	Vocabulário	Semelhanças	Informação	Compreensão	Escore do Índice	Aritmética	Dígitos	Sequencia números e letras	Arranjo de figuras	Escore do Índice	Completar figuras	Cubos	Raciocínio matricial	Escore do Índice	Códigos	Procurar símbolos	Armar objetos
1	43,09,03	8a série	84	107	94M	91	5	8	8	3	83	6	8	6	8	113	8	13	10	97	6	7	11
2	44,10,06	2o grau completo	103	94	99M	114	11	13	11	6	89	11	7	5	7	94	11	6	6	97	7	7	7
3	28,00,00	3o colegial	91	107	98M	102	10	11	10	4	87	8	7	9	14	104	12	10	10	97	10	9	11
4	26,05,27	2o grau completo	82	94	87MI	84	5	11	7	4	89	5	10	9	8	92	12	6	8	92	11	6	11
5	50,00,04	4a série	90	105	97M	91	8	7	7	7	89	7	9	6	6	96	9	7	6	95	5	7	12
6	24,08,11	Superior incompleto	96	104	99M	100	11	10	9	6	98	8	12	9	9	102	11	11	9	118	13	14	12
7	22,06,11	4a série	75	96	84MI	78	3	9	6	4	72	4	8	4	12	100	11	9	10	71	6	4	7
Média DM1-infantil			88,71	101	94M	94,3	7,57	9,86	8,29	4,86	86,7	7	8,71	6,86	9,14	100	10,6	8,86	8,43	95,3	8,29	7,714	10,1
DP DM1-infantil			9,30	6,05	6,11	12,1	3,26	2,04	1,8	1,46	7,89	2,31	1,8	2,12	2,85	7,13	1,51	2,67	1,81	13,7	3,04	3,147	2,19
8	33,07,09	1o colegial	90	106	97M	100	9	10	11	6	81	7	7	6	10	106	12	10	11	105	12	10	14
9	62,01,29	Superior	122	111	118MS	123	14	13	16	11	119	10	15	10	10	115	12	9	9	95	6	6	7
10	46,05,10	2o grau completo	84	85	84MI	94	6	11	10	5	76	5	6	6	6	87	8	7	8	92	9	8	8
11	23,01,16	2o grau completo	85	89	86MI	91	9	9	7	4	85	7	8	7	7	94	10	7	10	84	7	7	5
12	55,08,01	4a série	90	102	96M	94	9	9	7	8	85	6	6	7	8	106	13	7	7	95	6	6	10
13	44,06,24	8a série	99	96	98M	98	9	11	7	8	100	9	10	8	7	100	9	10	6	95	6	9	9
14	29,10,18	3o colegial	90	88	89MI	93	7	10	9	6	91	7	10	9	9	83	8	6	7	97	10	9	7
15	34,05,08	4a série	88	93	89MI	91	6	11	8	5	87	6	10	5	9	96	10	10	8	87	7	8	9
Média DM1-juvenil			93,5	96,25	94,62M	98	8,63	10,5	9,38	6,63	90,5	7,13	9	7,25	8,25	98,4	10,3	8,25	8,25	93,8	7,88	7,87	8,63
DP DM1-juvenil			12,37	9,28	10,79	10,6	2,56	1,31	3,07	2,26	13,5	1,64	2,98	1,67	1,49	10,6	1,91	1,67	1,67	6,39	2,23	1,46	2,67
Média DM1			91,26	98,46	94,33M	96,3	8,13	10,2	8,87	5,8	88,7	7,07	8,87	7,07	8,67	99,2	10,4	8,53	8,33	94,5	8,07	7,8	9,33
DP DM1			10,94	8,05	8,62	11	2,85	1,66	2,53	2,08	11	1,91	2,42	1,83	2,19	8,87	1,68	2,13	1,68	10,1	2,55	2,30	2,5

Legenda: Idade em anos,meses,dias. M= média, MS= média superior, MI= média inferior.

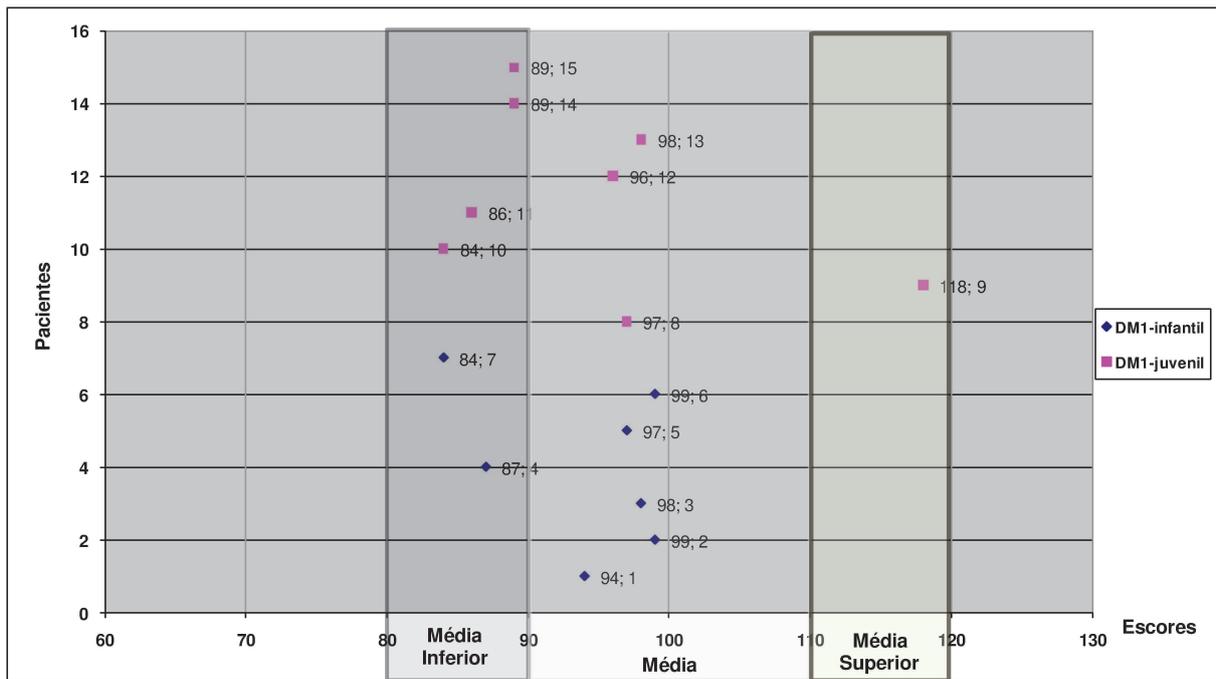
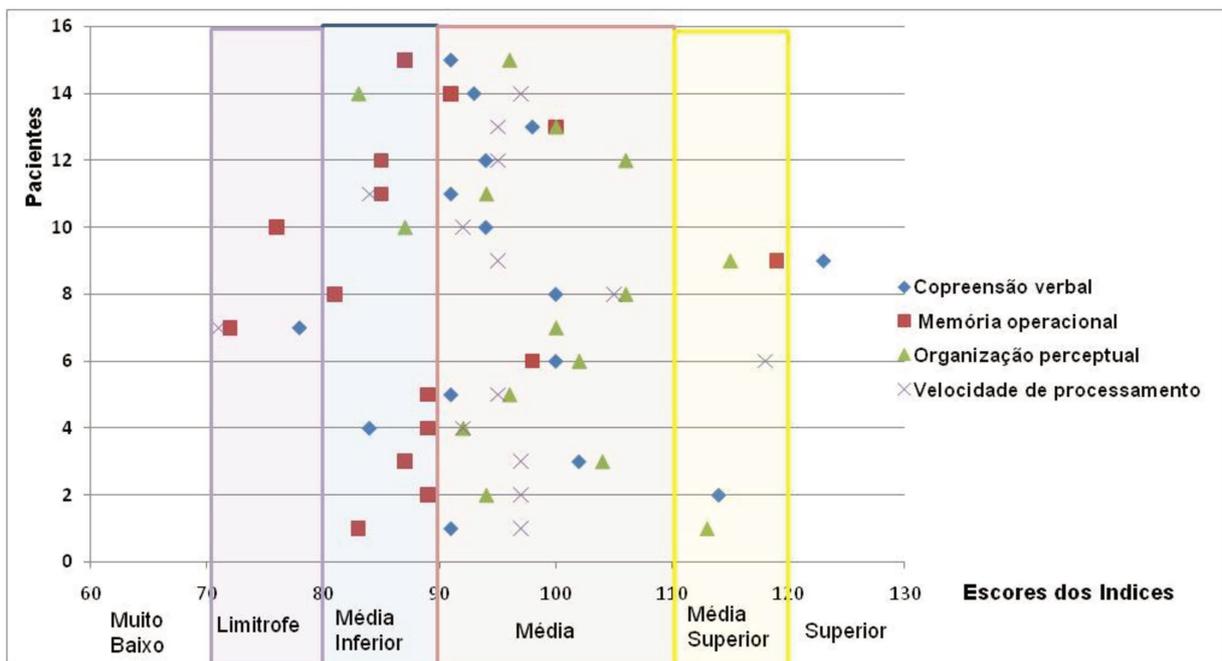
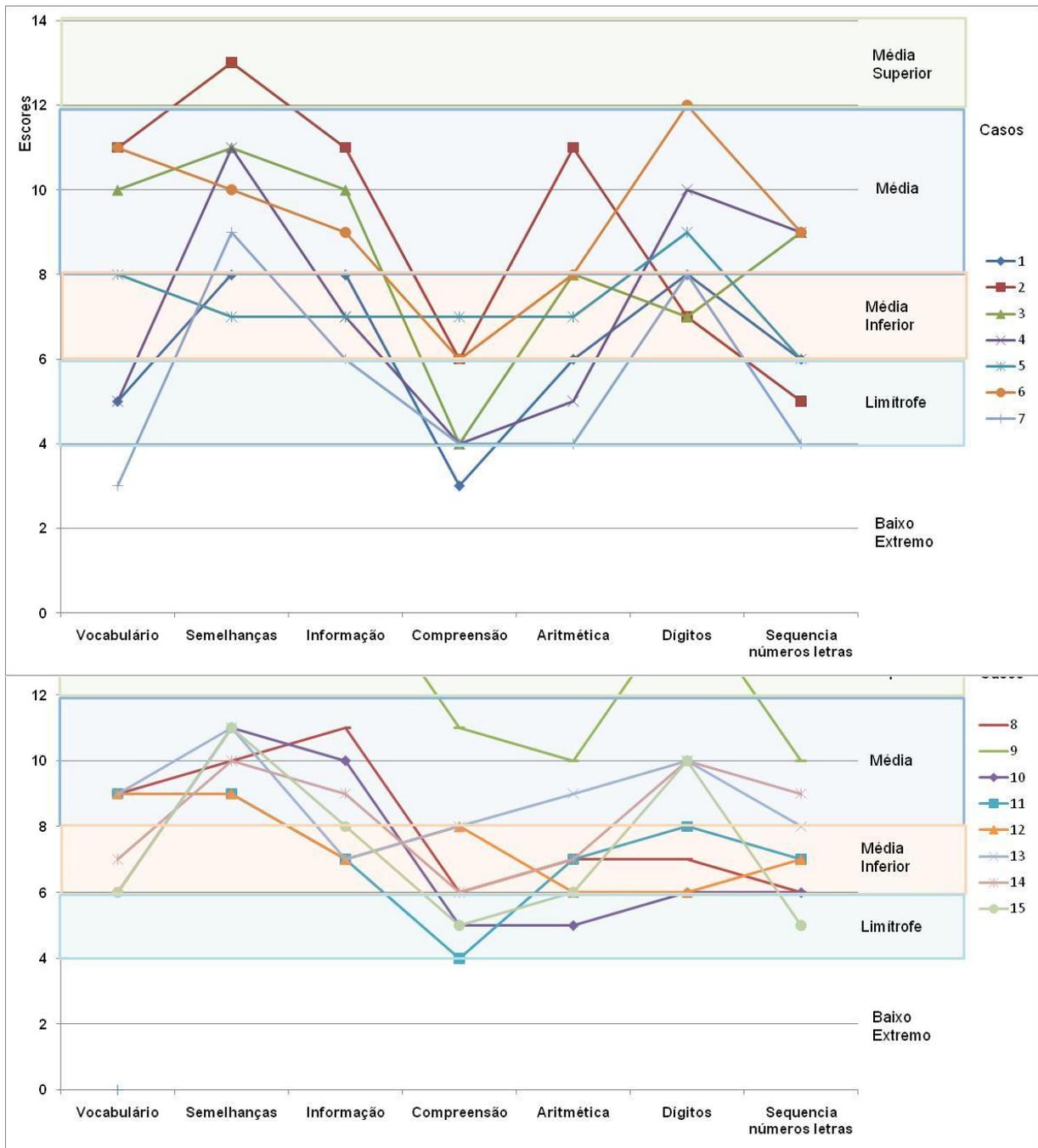
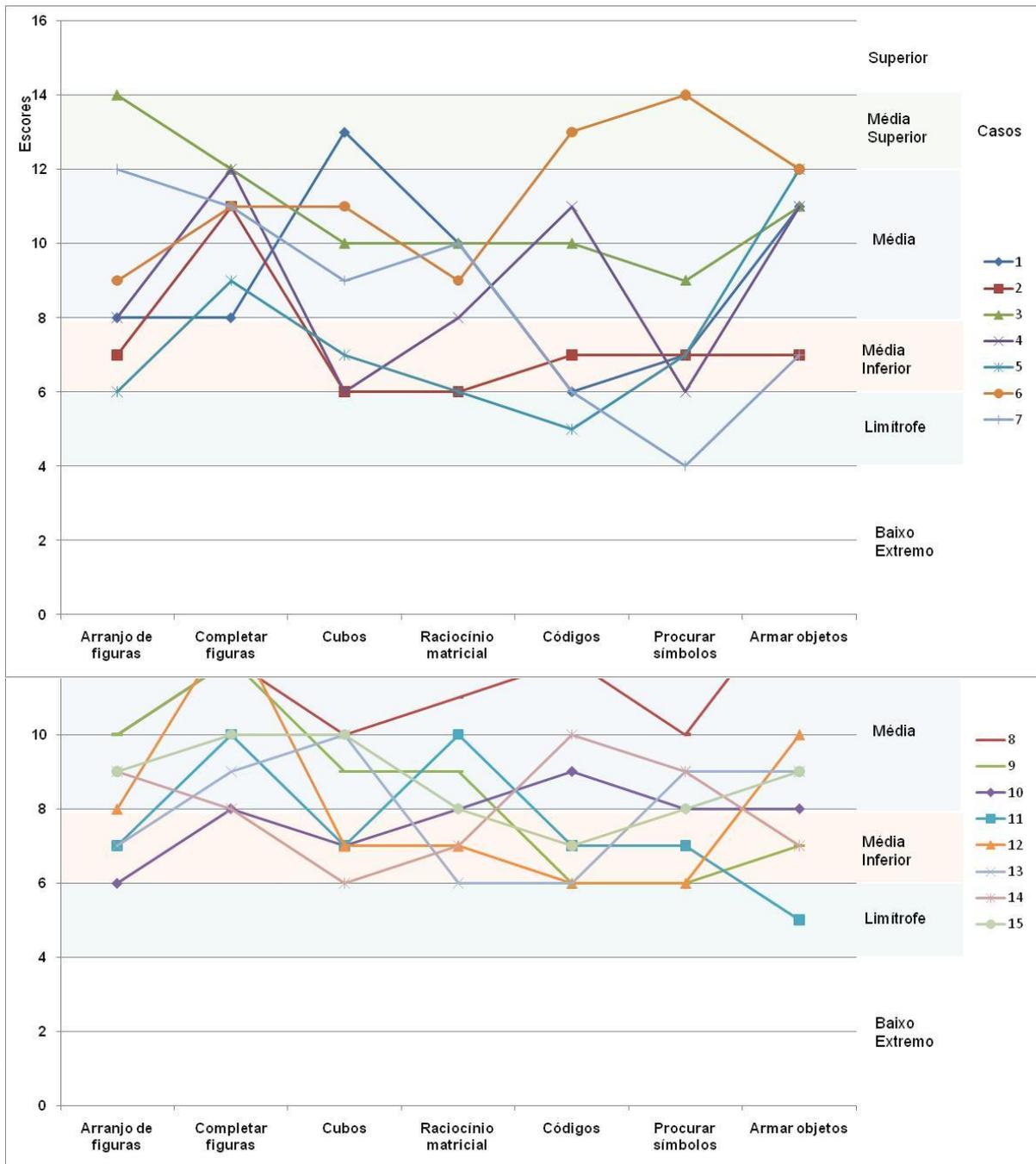


Figura 11: Distribuição do QI total dos pacientes DM1-infantil e DM1-juvenil







5.4 A avaliação da imagem cerebral por RM

5.4.1 A avaliação qualitativa

O alargamento generalizado dos sulcos cerebrais foi visualizado em cinco casos entre os pacientes e em um entre os controles (figura 15). Entre os DM1, dois ocorreram na DM1-infantil e três na DM1-juvenil, sem diferença estatística entre os grupos (p DM1-infantil x DM1-juvenil= 0,724), e quando comparados com seus controles tivemos p DM1-infantil= 0,141, p DM1-juvenil= 0,264; DM1 Total p = 0,073. Alargamentos focais foram observados apenas nos controles (cinco casos), todos na região parietal e, em dois casos, também na região frontal.

O alargamento generalizado dos ventrículos ocorreu em quatro casos (dois DM1-infantil e dois DM1-juvenil, com p DM1-infantil = 0,141, p DM1-juvenil = 0,143, p DM1 Total= 0,035), exemplificado na figura 15. Houve um caso de aumento focal supratentorial de ventrículos (p DM1-infantil= 1, p DM1-juvenil= 0,317, p DM1 Total= 0,317). Não houve alteração entre os controles. Um paciente DM1-infantil apresentou alargamento da cisterna Sylviana, associado ao alargamento generalizado dos ventrículos.

O espaço de Virchow-Robin foi visualizado em todos os pacientes e controles, porém apresentou-se alargado em 47,67% dos pacientes e em 26,67% dos controles, mas sem significância estatística (p =0,26). A localização mais freqüente foi nos núcleos da base (86%). Apenas o alargamento dos espaços no tronco encefálico teve significância, à custa do resultado dos DM1-juvenil, como mostra a tabela 11. A figura 16 exemplifica os achados.



Figura 15: Imagens de RMc de paciente DM1-juvenil exemplificando as alterações observadas à inspeção visual. A: corte axial T2; B: corte sagital T1 e C: corte coronal FLAIR. Observar alargamento generalizado dos sulcos e ventrículos; atrofia cerebral leve e alterações da substancia branca fronto-temporal bilateral, insular e parietal esquerda.



Figura 16: Imagens de RMc de paciente DM1-juvenil exemplificando os alargamentos dos espaços de Virchow-Robin observadas à inspeção visual. A: corte axial T1; B: corte sagital T1 e C: corte coronal T1. Observar alargamento nos núcleos da base, na comissura anterior, nos hipocampos e no tronco.

Tabela 11: Espaço de Virchow-Robin

Itens	Pacientes		Controles		p para cada grupo			
	Total	%	Total	%	DM1-infantil	DM1-juvenil	DM1	
Visível	15	100	15	100	1	1	1	
Localização dos espaços visíveis	núcleos da base	15	100	13	86,67	0,32	0,32	0,15
	comissura anterior	6	40	3	20	0,25	0,60	0,24
	pedunculos	1	6,67	2	13,33	0,32	0,14	0,55
	centros semiovais	7	46,67	5	33,33	0,11	0,63	0,46
	hipocampos	4	26,66	5	33,33	0,06	0,32	0,69
	tronco	7	46,67	2	20	1	0,05	0,13
	talamo	0	0	1	6,67	1	0,32	0,32
	insula	0	0	1	6,67	0,32	1	0,32
	subcortical fronto-parietal	5	33,33	2	13,33	0,32	0,32	0,20
Alargado	7	46,67	4	26,67	0,06	1	0,26	
Localização dos espaços alargados	núcleos da base	7	46,67	1	6,67	0,06	0,32	0,05
	comissura anterior	3	20	1	6,67	0,32	0,53	0,29
	pedunculos	0	0	0	0	1	0,32	0,32
	centros semiovais	3	20	0	0	0,32	0,53	0,29
	hipocampos	2	13,33	1	6,67	1	1	1
	tronco	5	33,33	0	0	0,32	0,02	0,016
	talamo	0	0	0	0	1	0,32	0,32
	insula	0	0	0	0	1	1	1
	subcortical fronto-parietal	3	20	0	0	0,32	0,14	0,07

A avaliação dos núcleos da base e do tálamo foi normal em todos os grupos.

Na avaliação do tronco encefálico foram identificados: um caso de DM1-infantil e um DM1-juvenil com atrofia cerebelar; um DM1-infantil com cisto aracnóide retrocerebelar; um DM1-juvenil e um controle deste grupo com discreto aumento dos sulcos cerebelares; um controle com pequeno hipersinal na substância branca à esquerda e outro com hipersinal em ponte.

A avaliação da substância branca mostrou alteração em 86,67% dos pacientes (71,43% DM1-infantil e 100% DM1-juvenil) e em 60% dos controles. A localização, o número e tamanho das lesões, assim como o resultado estatístico são mostrados na tabela 12, com exemplo na figura 14. Quando a avaliação estatística é realizada considerando-se o

tamanho (p= 0,007) e número total (p= 0,022) das lesões, houve diferença significativa entre pacientes e controles. Na comparação em DM1-infantil e DM1-juvenil não houve diferenças significativas em número, tamanho e localização das lesões.

Tabela 12: Alteração na Substância Branca

Itens	% Pacientes			Controles		p para cada grupo		
	DM1-infantil	DM1-juvenil	Total DM1	%	DM1-infantil	DM1-juvenil	Total DM1	
Alteração em geral	71,43	100	86,67	60	0,298	0,143	0,10	
Localização da alteração	Frontal D	57,14	62,50	60	33,33	0,11	0,63	0,15
	Frontal E	42,86	50	46,67	26,67	0,06	1	0,26
	Parietal D	28,57	62,50	46,67	26,67	0,11	0,63	0,20
	Parietal E	42,86	50	46,67	26,67	0,04	1	0,20
	Temporal D	42,86	50	46,67	20	0,18	0,32	0,09
	Temporal E	42,86	50	46,67	20	0,45	0,12	0,09
	Insula D	28,57	75	53,33	26,67	0,43	0,14	0,10
	Insula E	28,57	75	53,33	26,67	0,43	0,13	0,10
	Corpo Caloso	0	12,5	6,67	0	1	0,32	0,30
	Cerebelo D	0	0	0	6,67	1	0,32	0,33
	Cerebelo E	0	0	0	13,33	0,35	0,32	0,16
	Ponte	0	0	0	6,67	1	0,32	0,33
Tamanho das lesões	1	0	12,5	6,67	33,33	0,14	0,26	0,07
	2	42,86	25	33,33	13,33	0,25	0,53	0,20
	3	0	0	0	0	1	1	1
	4	0	0	0	6,67	1	0,32	0,32
	5	28,57	62,50	46,67	6,67	0,14	0,04	0,01
Número de lesões	1	0	12,5	6,67	0	1	0,32	0,32
	2	14,28	12,5	13,33	40	0,25	0,26	0,10
	3	28,57	0	13,33	6,67	0,14	0,32	0,55
	4	0	12,5	6,67	0	1	0,32	0,32
	5	28,57	62,5	46,67	13,33	0,14	0,14	0,05

Número de Lesões: 1 = ausentes; 2 = 1 a 4 lesões pequenas não confluentes; 3 = 5 a 10 lesões pequenas não confluentes; 4 = mais de 10 lesões pequenas não confluentes; 5 = grandes e/ou numerosas lesões confluentes. Tamanho das Lesões: 1 = menor ou igual a 0,5cm; 2 = 0,5 a 1,0 cm; 3 = 1,0 a 1,5 cm; 4 = 1,5 a 2,0 cm; 5 = maior ou igual a 2,0 cm.

Na avaliação da substância cinzenta houve registro de alteração em um paciente (DM1-infantil), de localização bifrontal, com tamanho entre 0,5 a 1,0 cm.

A hipótese diagnóstica da existência de atrofia ou não em cada grupo demonstrou atrofia de leve intensidade em cerca de um terço em todos os grupos avaliados, sem alteração significativa entre os mesmos como mostra a tabela 13.

Tabela 13: Hipótese diagnóstica de atrofia cerebral pela inspeção visual

Itens	% Pacientes			Controles	p para cada grupo			
	DM1-infantil	DM1-juvenil	Total DM1	%	DM1-infantil	DM1-juvenil	Total DM1	
Atrofia	28,57	37,50	33,33	26,67	0,53	1	0,69	
Intensidade	Leve	28,57	37,50	33,33	26,67	0,53	1	0,69
	Moderada	0	0	0	0	1	1	1
	Grave	0	0	0	0	1	1	1

Em um caso DM1-infantil foi observada hiperostose do osso frontal.

O índice de concordância das avaliações dos dois radiologistas foi de 98% em média, sendo o item de menor concordância a existência de espaço de Virchow-Robin na comissura anterior (83,33%) e havendo 100% de concordância nas avaliações de núcleos da base, tronco encefálico e cerebelo. O item “hipótese de atrofia cerebral” teve índice de concordância de 96,66%.

5.4.2 Medidas de atrofia cerebral

Os parâmetros de atrofia cerebral com diferença significativa entre os grupos foram diâmetro septo-caudado esquerdo ($p=0.036$, Chi-square 4.393), diâmetro septo-caudado direito ($p=0.008$, Chi-square 7.055), diâmetro septo-caudado dividido pelo diâmetro biparietal esquerdo ($p=0.020$, Chi-square 5.396) e diâmetro septo-caudado dividido pelo diâmetro biparietal direito ($p=0.006$). A tabela 14 mostra estes resultados que foram exemplificados na figura 1.

Tabela 14: Medidas manuais de atrofia cerebral

Parâmetros	Pacientes		Controles		p		
	Media	DP	Media	DP	DM1- infantil	DM1- juvenil	DM1- Total
DBP	117,55	4,66	119,32	6,04	0,95	0,17	0,36
DBV	28,08	3,13	27,01	4,65	0,95	0,46	0,69
DBV/DBP	0,23	0,02	0,22	0,03	0,95	0,17	0,49
DSCE	9,59	2,37	7,93	1,88	0,22	0,17	<u>0,04</u>
DSCE/DBP	0,08	0,02	0,06	0,01	0,22	<u>0,04</u>	<u>0,02</u>
DSCD	10,06	1,93	8,30	1,35	0,12	<u>0,02</u>	<u>0,01</u>
DSCD/DBP	0,08	0,01	0,06	0,01	0,08	<u>0,02</u>	<u>0,01</u>
LFSE	2,58	0,82	2,17	0,46	0,22	<u>0,007</u>	0,19
LFSD	2,41	1,00	2,12	0,82	0,25	0,052	0,43
D3V	3,01	1,88	1,82	0,88	0,48	0,10	0,11

Legenda: DBP= diâmetro biparietal; DBV= diâmetro bi ventricular; DSCE= diâmetro septo-caudado esquerdo; DSCD= diâmetro septo-caudado direito; LFSE= largura da fissura de Sylvio esquerda; LFSD= largura da fissura de Sylvio direita; D3V= diâmetro do terceiro ventrículo.

6. DISCUSSÃO



6.1 Dados Demográficos da Casuística

Houve adequado pareamento dos casos e controles, em relação a sexo, idade e escolaridade, expresso na avaliação estatística pelo teste não paramétrico entre os grupos de pacientes e controles, sendo $p = 0,763$ para a idade; e $p = 0,766$ para escolaridade.

Do total de 15 DM1, sete tiveram teste genético per se, e nos demais havia a confirmação da doença em pelo menos um membro da família, quando o ideal seria que todos tivessem seu próprio exame. Entretanto, pela DM1 ser autossômica dominante e expressa em vários familiares, com a clínica dos participantes do estudo consistente com o diagnóstico, complementada pela eletromiografia e eventualmente por biópsia muscular, pensa-se que a amostra seja homogênea.

No grupo DM1-infantil, 70% referiram como sintoma inicial o equivalente à miotonia, a qual também foi a maior queixa inicial dos DM-juvenil. O fenômeno miotônico, especialmente o de ação e nas mãos, foi identificável ao exame neurológico, em 80% dos casos, mostrando a importância do mesmo como critério fenotípico da DM1. Esse é um dado clínico relevante, apesar de van Engelen e Leeuw (2010)³⁰ afirmarem que os sintomas emocionais e comportamentais precedem os musculares na DM1-infantil e Meola e Sansone (2007)¹⁴ afirmar que os sintomas de disfunção do sistema nervoso central superam os sintomas musculares.

Nenhum paciente estava dependente da cadeira de rodas, no período das avaliações, e dois utilizavam apoio para deambulação. Entretanto, o comprometimento muscular, avaliado pela classificação MIRS mostrou escores elevados. A aparente incoerência entre a função motora dos pacientes DM1 e os citados escores pode ser explicada pelos argumentos dos autores da escala Mathieu et al. (2001)⁴⁹, no artigo original, onde afirmam que a classificação foi baseada na avaliação clínica muscular, sem referência ao impacto funcional da fraqueza. O valor da escala é o de mostrar o crescente comprometimento muscular, segundo a história natural da doença. Assim, fraqueza distal, graduada em 3, é observada após nove a dez anos de doença, enquanto a fraqueza proximal, graduada em 4, por volta de 18 anos de sintomas e a fraqueza proximal intensa, graduada em 5, após 27 anos de doença. O tempo médio de duração da DM1, no estudo, foi de 21,6 anos no grupo; nos pacientes DM1-infantil foi ao exame neurológico de 28,57 anos e nos DM1-juvenil 14,62 anos, sugerindo compatibilidade entre os dados do estudo e os de Mathieu et al.

6.2 Comparação entre os grupos (DM1 x controles) e subgrupos (DM1-infantil e DM1-juvenil)

6.2.1 Avaliação das doenças associadas e hábitos de vida

A alta prevalência de sintomas sistêmicos associados às alterações musculares na DM1 é bem descrita na literatura Harper (1989 e 1991)^{1,2}. Os estudos de desenvolvimento fetal humano demonstram que a instabilidade CTG se desenvolve entre 13 e 16 semanas de gestação, levando a diferentes tamanhos de expansões de trinucleotídeos nos diversos tecidos humanos. Isso poderia ser justificado pela influencia de genes específicos de cada fase do crescimento fetal. Desta forma, a maior parte deste processo ocorre no período gestacional. Entretanto, a presença de mosaicismos em leucócitos e espermatozoides também aumenta na vida adulta indicando que o processo pode ocorrer também em outros tecidos. Assim o acúmulo progressivo do RNA mensageiro da proteinoquinase da DM1 levaria a disfunção celular e a sua morte. (Meola, 2000)²⁴.

Assim, em associação com o tamanho da expansão do trinucleotídeo, o tempo de duração da doença contribui para o aparecimento de manifestações fenotípicas diferenciadas nos pacientes.

Essa patogênese pode ser uma das explicações para a maior prevalência de sintomas associados aos pacientes DM1-juvenil, cuja média de idade foi cerca de 10 anos maior que as dos pacientes DM1-infantil.

6.2.2 Avaliação pelo Mini Exame do Estado Mental

Ao longo dos anos, autores tem sugerido o comprometimento cognitivo nos pacientes com DM, desde o trabalho original de Steinert (1909), que usou de descrições clínicas, variando o método e o instrumento de avaliação para sustentar essa hipótese. O resultado do MEEM, no estudo, mostrou escores totais normais quando considerada a escolaridade. Observou-se redução significativa dos escores, quando comparados DM1 total e DM1-infantil a seus controles normais pareados. Similar comportamento acerca da sensibilidade do teste MEEM foi apresentado na revisão feita por Meola e Sansone (2007)¹⁴.

A DM1-juvenil não apresentou diferença significativa quando comparada a seus controles como o visto na DM1-infantil. Por um lado, esse dado reforça as informações da literatura que consideram serem os DM1-infantil cognitivamente mais afetados que os da forma clássica adulta (Meola e Sansone, 2007)¹⁴. Entretanto, a avaliação estatística entre estes subgrupos não demonstrou diferença significativa nos escores do MEEM.

Na avaliação dos itens do MEEM verificou-se que a queda no desempenho ocorreu pela redução dos escores no cálculo e orientação espacial. Semelhante constatação foi verificada nos estudos de Bird et al. (1983)¹⁶ e Huber et al. (1989)¹⁹. Alterações no cálculo poderiam ser atribuídas à falta de atenção. O teste de “soletrar a palavra mundo de trás para frente”, que Brucki et al. (2003)⁵⁰ haviam sugerido suprimir do teste, foi a estratégia auxiliar na diferenciação entre problemas de atenção e de cálculo, dado que todos os participantes do estudo eram alfabetizados. Caso houvesse desatenção, esperar-se-ia que esse item tivesse baixos escores, fato não verificado no estudo.

6.2.3 Avaliação da Qualidade de Vida (SF-36)

A escolha do SF-36 fundamentou-se no interesse em comparar a visão dos pacientes DM1 e controles sobre qualidade de vida e por ser um questionário de avaliação genérica da saúde.

Os pacientes DM1 apresentaram significativo comprometimento da qualidade de vida no domínio relativo à saúde física, em relação aos controles. Os altos escores verificados na escala MIRS indicativos da deficiência motora pode ter influenciado na percepção da qualidade de vida. No domínio mental não houve diferença significativa. O resultado, no estudo, divergiu do trabalho de Antonini (2006)⁴⁵ que verificou comprometimento do domínio físico e mental, na DM1.

Em relação ao item de avaliação subjetiva por comparação “saúde atual *versus* saúde há um ano” e que não é usado para pontuar nenhuma das oito dimensões do questionário SF-36, pode-se afirmar que foi de interesse para o conhecimento da doença, como afirma Ciconelli, (1997)⁵¹ bem como forneceu uma visão do paciente quanto a sua morbidade. Um dado peculiar foi que os pacientes DM1-infantil acharam estar “pouco melhor agora”, ou “muito melhor agora” em percentuais acima dos referidos pelos controles. Os resultados deste item podem reforçar a hipótese de perda de *insight* pelo paciente (Meola e

Sansone, 2007)¹⁴. Por outro lado, o fato deles estarem em acompanhamento regular, recebendo medicamentos sintomáticos, tendo uma equipe médica de referência, enfim, estarem sendo apoiados, pode ter contribuído para a percepção de melhora.

6.2.4 Avaliação da sonolência diurna

A Escala de Sonolência de Epworth foi escolhida por ser validada no Brasil (Bertolazi et al., 2009)⁵² e possuir reprodutibilidade e facilidade de aplicação (Chervin, 2003)⁵⁵.

No estudo de Laberge et al. (2009)²⁸ ficou bem definida a existência de sonolência diurna e apnéia grave do sono nos pacientes DM1. Entretanto, a ausência de diferença significativa no score do Epworth foi verificada por Laberge et al., assim como no estudo, remetendo, mais uma vez, à afirmação de Meola e Sansone (2007)¹⁴ de que os pacientes minimizam seus problemas, por razões pouco claras que podem estar relacionadas à cognição global e ao seu perfil comportamental.

6.2.5 Avaliação do humor segundo o questionário de depressão de Beck

Devido a não haver um instrumento ideal para avaliar variáveis psíquicas, deverá ser escolhido aquele mais adequado à nossa população (médica/psiquiátrica) e ao objetivo (descritivo *versus* operacional), que seja fácil de utilizar (brevidade de aplicação, aceitabilidade para o investigador e para o doente), que esteja validado para a população em estudo e que seja largamente utilizado por outros autores com a mesma utilidade, para ser possível a comparação dos resultados. Telles-Correia e Barbosa (2009)⁵⁶.

Usou-se o QDB por ser validado para a população brasileira com ampla utilização no país.

Ainda conforme Telles-Correia e Barbosa (2009)⁵⁶, o QDB é um inventário de auto-avaliação com base na experiência clínica, tomando em conta a opinião de psiquiatras experientes, relativamente às manifestações clínicas mais significativas em depressivos e não considerando nenhuma teoria particular da depressão. É provavelmente a medida de auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica, tendo sido traduzido para vários idiomas e validado em diferentes países.

Os achados do estudo estão em conformidade com os de Meola e Sansone (2007)¹⁴, Rubinsztein et al. (1998)²³ e Bungener et al, (1998)⁴ que não encontraram maior incidência de depressão em DM1. Divergem, entretanto, de outros autores que colocam a depressão como sintoma importante na DM1 (Wilson, 1984; Palmer et al, 1994)^{15,17}. Essa divergência deve resultar das diferenças na aquisição da amostra e da metodologia utilizada sobretudo nos estudos mais antigos.

No estudo, o item “falta de energia” pontuou com maior escore em DM1 que nos controles, e pode ter sofrido um *bias* conforme o proposto por Phillips et al. (1999)²². Os autores acreditam que algumas respostas do QDB podem ser contaminadas pelas limitações físicas dos pacientes, como ocorre na DM1. Quanto ao item “sentimento de culpa” também ter tido maior escore nos pacientes que nos controles é de difícil e complexa interpretação.

6.3 A avaliação psicométrica

O QI total foi relativamente homogêneo nos pacientes, permanecendo na média (53,33%) ou na média inferior (40%). O QI médio da amostra ficou próximo ao limite inferior do esperado para população brasileira (QI total médio DM1= 94,33; valor de referência para classificação de desempenho médio= 90 a 109). Apenas um paciente teve QI total na média superior, sendo aquele de maior escolaridade e idade do grupo. O estudo de Bird et al. (1983)¹⁶, diferentemente, mostrou grande variação no QI dos pacientes, mas esse estudo não possuía a confirmação genética de DM1 da sua amostra, além de incluir casos congênitos, inclusive um paciente com síndrome de Down, o que pode ter tornado o grupo muito heterogêneo. Apesar disso, os mesmos autores também obtiveram a média de QI do grupo dentro dos valores esperados para a população normal. Wigg e Duro (1995)²⁰, por sua vez, encontraram comprometimento grave da capacidade intelectual nos pacientes de sua amostra.

O estudo apresenta pior desempenho na escala verbal, em especial nos itens “Compreensão” e “Aritmética”. O item “Compreensão” exige que o examinando compreenda e articule regras sociais e conceitos ou soluções sociais para problemas da vida diária (Wechsler, 2004)⁵⁴. Essa alteração comprometendo a capacidade de senso comum e juízo social pode se relacionar com distúrbios de personalidade observado por alguns autores (Wilson, 1984, Bird et al., 1983, Palmer et al., 1994)^{15,16,17}, sendo necessário uma avaliação neuropsicológica mais refinada posterior para definir esta correlação.

Na escala de execução o item “Procurar símbolos” foi o mais frequentemente comprometido. Esse item pertence ao subtteste velocidade de processamento. Nele o examinando deve indicar, entre um grupo de símbolos de procura, aquele igual ao apresentado pelo examinador no grupo de símbolos modelos (Wechsler,2004)⁵⁴. A dificuldade motora pode ter contribuído, em parte, para o baixo desempenho nesse teste e em outros que dependem do tempo para execução, fato que foi relatado nos laudos da psicóloga que aplicou o mesmo. Sistiaga et al. (2009)²⁶ observaram disfunção executiva, marcadamente pela inflexibilidade cognitiva. Esse fator pode também ter contribuído para o pior desempenho dos pacientes nessa escala.

Alguns dados dos estudos de Bird et al. (1983)¹⁶ e Huber et al. (1989)¹⁹ diferem dos ora vistos, tais como frequentes distúrbios da memória imediata e raramente alteração da linguagem em pacientes com DM. Entretanto, houve distúrbio na área do cálculo e orientação visuo-espacial/construtiva neste estudo e nos de Bird et al. (1983)¹⁶, Huber et al. (1989)¹⁹, Wigg e Duro (1995)²⁰ e Sistiaga et al. (2009)²⁶.

Interessante notar que a amostra do estudo já havia apresentado comprometimento significativo, quando comparado a seus controles pareados, da capacidade de cálculo pelo MEEM, assim como desorientação espacial. Isso reforça a hipótese destes déficits serem característicos da DM1.

No WAIS III houve maior freqüência de pior resultado nos DM1-infantil. Isso ocorreu também no MEEM. Entretanto, não houve diferença estatística, nos itens dos dois testes, entre os subgrupos DM1-infantil e DM1-juvenil, exceto no item “Orientação espacial” do MEEM que foi muito pior nos pacientes DM1-infantil. Observou-se predomínio de transmissão genética materna nos pacientes DM1-infantil e de paterna nos DM1-juvenil. Os estudos de Bird et al. (1983)¹⁶ e Palmer et al. (1994)¹⁷ correlacionaram pior desempenho cognitivo a pacientes com transmissão materna da doença. Por outro lado, atribui-se pior desempenho cognitivo a pacientes DM1-infantil (van Engelen e Leeuw, 2010; Meola e Sansone 2007)^{30,14}. Desta forma, fica difícil definir se o pior desempenho ocorreu conseqüente a forma de transmissão; ou por ser característica própria deste subtipo da doença ou por ambos.

6.4 A avaliação da imagem cerebral por RM

6.4.1 A avaliação qualitativa

O alargamento dos sulcos cerebrais e dos ventrículos, quando identificado nos pacientes DM1 eram do tipo alargamento generalizado de ambos, sulcos e ventrículos.

Na avaliação do alargamento dos sulcos cerebrais não houve significância na comparação entre DM1 e controles, DM1-infantil *versus* juvenil e cada subgrupo DM1 com seus controles. O item alargamento dos ventrículos mostrou significância nos pacientes DM1 *versus* controles.

A presença do espaço de Virchow-Robin mostrou-se muito comum em todos os sujeitos da amostra, pacientes e controles. O seu alargamento ocorreu em 47,67% na DM1 e 26,67% nos controles, porém sem significância estatística ($p=0,26$). A topografia do alargamento, com diferença significativa entre DM1 e controles, foi a de tronco encefálico, apesar de haver alta incidência de alargamento nos núcleos da base (86%). O estudo de Di Costanzo et al. (2001)³⁷, diferentemente, mostrou significância nos alargamentos de topografia da convexidade cerebral, e também não apresentou alteração significativa no núcleo lentiforme.

O alargamento de sulcos cerebrais, ventrículos e espaços de Virchow-Robin são, pelo menos em parte, substrato para que, na inspeção visual, o examinador infira sobre a existência de atrofia cerebral. À inspeção visual houve discreto predomínio de atrofia leve nos DM1, mas esta diferença não foi significativa, discordando do observado por Giorgio et al (2006)⁴¹ que mostraram atrofia do neocortex nos pacientes DM1.

As alterações na substância branca, no estudo, ocorreram em 86,67% dos DM1 e tiveram localização difusa. As lesões parietais esquerdas identificadas na DM1-infantil foram às únicas com significância estatística, na comparação com os seus controles. Os pacientes DM1 apresentaram lesões de substância branca maiores e em maior número de forma muito significativa quando comparados aos controles. Corsari et al. (1994)³⁴ observaram lesão em substância branca em 84% de pacientes miotônicos, e 25% de lesão temporal, sugerindo ser esta característica da DM1. Posteriormente, Miaux et al. (1997)³⁵ e Ogata et al. (1998)⁵ também encontraram lesão de substancia branca em região temporal, o que não ocorreu no estudo.

6.4.2 Medidas manuais de atrofia cerebral

As medidas do diâmetro septo-caudado direito e septo-caudado esquerdo e a relação de cada uma com o diâmetro biparietal foram as que apresentaram diferença significativa. As demais medidas, no estudo, não tiveram diferenças significativas entre doentes e controles. No trabalho de Censori et al (1994)³⁴, os quais usaram originalmente as medidas reproduzidas no presente estudo, foram encontradas alterações significativas em todas as medidas. Entretanto, o critério de inclusão dos pacientes foi mais amplo, qual seja, evidência eletromiográficas de miotonia e miopatia, o que pode ter levado a maior heterogeneidade da amostra.

6.5 Considerações finais

Alterações morfológicas cerebrais na DM1 foram constatadas pela análise visual de RMc por neurorradiologistas experientes e houve significância em relação ao alargamento generalizado dos ventrículos e o alargamento do espaço de Virchow-Robin no tronco encefálico. A mensuração de estruturas cerebrais nos pacientes foi significativa quanto ao diâmetro septo-caudado bilateral, referendando o alargamento ventricular à inspeção visual. Entretanto, método mais sensível e sofisticado de apuração de atrofia e alteração encefálica, como por exemplo, a volumetria baseada em voxel, poderá convalidar ou não esses dados.

Essas alterações cerebrais possivelmente estão associadas aos distúrbios neuropsíquicos. Estudos futuros refinando a neuroimagem e os testes neuropsicológicos poderão definir correlações entre a disfunção e estrutura cerebral na DM1.

7. CONCLUSÕES



1- Na coorte de pacientes do estudo encontrou-se:

a) Maior incidência de comorbidades nos pacientes, reforçando o caráter sistêmico da DM1 e miotonia identificável clinicamente em 80% dos pacientes.

b) O comprometimento muscular foi proporcional à duração da DM1, o qual, somado às demais limitações físicas, contribuiu para a percepção da perda da qualidade de vida e falta de energia, observados no questionário SF-36 e no subteste do QDB.

c) Os pacientes DM1 tiveram pior desempenho cognitivo global, em especial nos itens cálculo e orientação espacial, pelo MEEM e WAIS, sugerindo ser esta uma característica da doença.

d) Houve importante alteração do senso comum e juízo social, demonstrada pelo WAIS III.

e) Os questionários de auto-avaliação, QDB e de sonolência de Epworth e SF 36 (na percepção acerca da saúde mental), não conseguiram discriminar as diferenças sintomatológicas entre pacientes e controles, sugerindo que esse viés possa ser resultado da perda de *insight* na doença.

f) A redução do QI de execução nos pacientes possivelmente teve a contribuição da perda da velocidade ocasionada pela miopatia e miotonia, em alguns testes da escala executiva do WAIS.

2- O desempenho cognitivo dos pacientes DM1-infantil *versus* seus controles, de modo geral, foi pior que os obtidos na comparação dos DM1-juvenil *versus* controles, apesar da comparação de desempenho entre estes subgrupos não apresentar diferença significativa. Esses achados sugerem que a forma infantil da DM1 se expresse por maior comprometimento cognitivo que a forma juvenil e do adulto.

3- Houve alterações da estrutura cerebral na DM1 que incluíam atrofia cerebral e comprometimento da substancia branca.

a) A atrofia foi registrada através do alargamento generalizado dos ventrículos, pela inspeção visual e medidas manuais de atrofia cerebral: diâmetro septo-caudado direito e septo-caudado esquerdo, e a relação de cada um com o diâmetro biparietal.

b) O comprometimento da substancia branca foi mais frequente, com lesões maiores e em maior número entre os pacientes que em seus controles.

c) Na DM1-infantil as lesões parietais esquerdas foram estatisticamente significativas.

8. REFERÊNCIAS



- (1) Harper PS. Myotonic Dystrophy. 3 ed. Londres: WB Saunders; 2001. p. 436.
- (2) Harper PS. The myotonic disorders. In: Walton J, ed. Disorders of voluntary muscles. Edinburg: Churchill Livingstone; 1988. p 569-587.
- (3) Pfeilsticker BHM. Avaliação eletroneuromiográfica na distrofia miotônica: correlação com o fenótipo miopático e a expansão de tripletos CTG no cromossomo 19 [Tese Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2002.
- (4) Bungener C, Jouvent R, Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65: 353-6.
- (5) Ogata A, Terae S, Fujita M, Tashiro K. Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study. *Neuroradiology*. 1998; 40: 411-5.
- (6) Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E, Mostacciolo ML, Pizzuti A, Fattorini C et al. (CTG)_n triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. *Biochem Med Metab Biol*. 1993; 50: 85-92.
- (7) Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Vainzof M, Marie SK, Zatz M. Myotonic dystrophy: genetic, clinical and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families. *J Med Genet*. 1995; 32: 14-8.
- (8) Perini GI, Menegazzo E, Emani M, Zara M, Gemma A, Ferruzza E et al. Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. *Biol Psychiatry*. 1999; 46 (3): 425-31.
- (9) Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2000; 57: 74-82.
- (10) Brunner HG, Nillesen W, Van Oost BA, Jansen G, Wieringa B, Ropers HH et al. Presymptomatic diagnosis of myotonic dystrophy. *J Med Genet*. 1992; 29: 780-4.
- (11) Lavedan C, Hoffmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D et al. Myotonic dystrophy: size and sex dependent dynamics of CTG meiotic instability and somatic mosaicism. *Am J Hum Genet*. 1993; 52: 875-83.

- (12) Mathieu J, de Braekeleer M, Prevost C, Boily C. Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular dystrophy of muscular disability in an isolated population with presumed homogenous mutation. *Neurology*. 1992; 42: 203-8.
- (13) Brunner HG, Jennekens FG, Smeets HJM, de Visser M, Wintzenar AR. Myotonic dystrophy (Steinert's disease). In: Emery AEH (org). *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*. 2 ed. Londres: Royal Society medicine press; 1997. 27-9.
- (14) Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. 2007; 36: 294–306.
- (15) Wilson H. Matters arising: cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47: 888-90.
- (16) Bird TD, Follet C, Griep E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46: 971-80.
- (17) Palmer BW, Boone KB, Chang L, Lee A, Black S. Cognitive deficits and personality patterns in maternally versus paternally inherited myotonic dystrophy. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1994; 16 (5): 784-95.
- (18) Woodward JB 3rd, Heaton RK, Simon DB, Ringel SP. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. *J Clin Neuropsychol*. 1982; 4 (4): 335-42.
- (19) Huber SJ, Kissel JT, Shuttleworth EC, Chakeres DW, Clapp LE, Brogan MA. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. *Arch Neurol*. 1989; 46(5): 536-40.
- (20) Wigg CMD, Duro LAA. Estudo psicológico longitudinal na distrofia miotônica. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995; 53: 749-54.
- (21) Wigg CMD, Duro LAA. The Koh's blocks test as an important instrument to investigate the visuo-spatial impairment in myotonic dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57: 547-55.
- (22) Phillips MF, Steer HM, Soldan JR, Wiles CM, Harper PS. Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J Neurol*. 1999; 246 :275-82.

- (23) Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64:510-5.
- (24) Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. 2000; 23: 1789-99.
- (25) Martinello F, Piazza A, Pastorello E, Angelini C, Trevisan CP. Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy. *J Neurol*. 1999; 246: 186-92.
- (26) Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo AM, Emparanza J, Otaegui D et al. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1. *Psychol Med*. 2010; 40(3): 487-95.
- (27) Phemister JC, Small JM. Hypersomnia in dystrophia myotonica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1961; 24: 173-5.
- (28) Laberge L, Bégin P, Dauvilliers Y, Beaudry M, Laforte M, Jean S et al. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 642-6.
- (29) Antonini G, Soscia F, Giubilei F, de Carolis A, Gragnani F, Morino S et al. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2004; 38: 181-5.
- (30) Van Engelen BGM, Leeuw FE. The neglected brain in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Neurology*. 2010; 74: 1090-1.
- (31) Avrahami E, Katz A, Borstein N, Korczyn AD. Computed tomographic findings of the brain and skull in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50: 435-8.
- (32) Glantz RH, Wright RB, Huckman MS, Garron DC, Siegel IM. Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy. *Arch Neurol*. 1988; 45 (1): 36-7.
- (33) Chang L, Anderson T, Migneco OA, Boone K, Mehringer CM, Villanueva-Meyer J et al. Cerebral abnormalities in myotonic dystrophy. Cerebral blood flow, magnetic resonance imaging, and neuropsychological tests. *Arch Neurol*. 1993; 50 (9): 917-23.

- (34) Censori B, Provinciali L, Danni M, Chiaramoni I, Maricotti M, Foschi N et al. Brain Involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand.* 1994; 90: 211-217.
- (35) Miaux Y, Chiras J, Eymard B, Lauriot-Prevost MC, Radvanyi H, Martin-Duverneuil et al. Cranial MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*, 1997; 39: 166-70.
- (36) Meola G, Sansone V, Perani D, Colleluori A, Cappa S, Cotelli M, et al. Reduced cerebral blood flow and impaired visual spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology.* 1999; 53: 1042–50.
- (37) Di Costanzo A, di Salle F, Santoro L, Bonavita V, Tedeschi G. Dilated Virchow-Robin spaces in myotonic dystrophy: frequency, extent and significance. *Eur Neurol.* 2001; 46: 131-9.
- (38) Di Costanzo A, Santoro L, Cristofaro M, Manganelli F, di Salle F, Tedeschi G. Familial aggregation of White matter lesions in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord.* 2008; 18: 299-305.
- (39) Naka H, Imon Y, Ohshita T, Honjo K, Kitamura T, Yasuyo M et al. Magnetization transfer measurements of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol Sci.* 2002; 193: 111-6.
- (40) Kuo HC, Hsiaob KM, Chenc C, Hsieha YC, Huang CC. Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic Myotonic dystrophy. *Brain Dev.* 2005; 27: 291-6.
- (41) Giorgio A, Dotti MT, Marino S, Mortilla M, Strmillo ML, Bramanti P et al. Cortical damage in brains of patients with adult-form of myotonic dystrophy type 1 and no or minimal MRI abnormalities. *J Neurol.* 2006; 253: 1471-7.
- (42) Kobayakawa M, Tsuruya N, Takeda A, Suzuki A, Kawamura M. Facial emotion recognition and cerebral white matter lesions in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Sci.* 2010; 209 (1-2): 48-51.
- (43) Takeda a, Kobayakawa M, Suzuki A, Tsuruya N, Kawamura M. Lowered sensitivity to facial emotions in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Sci.* 2009; 280: 35-9.

- (44) Kassubek J, Juengling FD, Hoffmann S, Rosenbohm A, Kurt A, Jurkat-Rott K et al. Quantification of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy: a controlled 3-dimensional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*. 2003; 348: 73-6.
- (45) Antonini G, Mainero C, Romano A, Giubilei F, Ceschin V, Gragnani F et al. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75:1611-3.
- (46) Ota M, Sato N, Ohya Y, Aoki Y, Mizukami K, Mori T et al. Relationship between diffusion tensor imaging and brain morphology in patients with myotonic dystrophy. *Neuroscience Letters*. 2006; 407: 234-9.
- (47) Minnerop M, Luders E, Specht K, Ruhlmann J, Schneider-Gold C, Schöder R et al. Grey and white matter loss along cerebral midline structures in myotonic dystrophy type 2. *J Neurol*. 2008; 255 (12): 1904-9.
- (48) Weber YG, Roebeling R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology*. 2010; 74: 1108-17.
- (49) Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Belgin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*. 2001; 56: 336-40.
- (50) Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões Para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61 (3-B): 777-81.
- (51) Ciconelli, RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*” [Tese-Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 1997.
- (52) Bertolazi NA, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(9): 877-83.

- (53) Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29: 453-7.
- (54) Wechsler D. Nascimento E (adaptação e padronização brasileira). WAIS-III. Escala de Inteligência Wechsler para Adultos/ Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. 271p.
- (55) Chervin RD. Epworth Sleepiness Scale? *Sleep Medicine.* 2003; 4: 175–6.
- (56) Telles-Correia D, Barbosa A. Ansiedade e Depressão em Medicina. Modelos Teóricos e Avaliação. *Acta Med Port.* 2009; 22: 89-98.

9. ANEXOS



**PROTOCOLO AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES DO ESTUDO DE
DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO1
SETOR DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA / FCM - UNICAMP**

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

HC: _____

Data abertura do prontuário: ____/____/____.

Data de Nascimento: ____/____/____. Idade: ____anos.

Naturalidade: _____. Estado: _____.

Procedência: _____. Estado: _____.

Endereço: _____

Fone contato: _____

Sexo: (0) M (1)F Peso: Kg, Altura: m

Raça (cor): branco (0), negro (1), amarelo (2), pardo (3)

2. ORIGEM DO PACIENTE:

- Ambulatório de Origem:
- Data da Primeira Consulta: ____/____/____.
- Data de Início dos sintomas: ____/____ Idade ao início dos sintomas: _____
- Classificação:
 - DM Congênita (a),
 - DM infantil - < 10 anos (b)
 - DM juvenil ou do adulto – entre 10 e 50 anos (c)
 - DM com mínimos sintomas - acima dos 50 anos (d)
- Duração da doença: ____/____/____.
- Confirmação Genética: _____
- Número de expansões: ____//____

3. HISTÓRIA CLÍNICA:

SINTOMAS INICIAIS _____

HDA _____

4. DOENÇAS ASSOCIADAS:

4.1. Cardiopatia:

Arritmia: () Não () Sim Qual?

Miocardopatia: () Não () Sim

Outra: () Não () Sim Qual?

4.2. Alterações Oftalmológica:

Catarata: () Não () Sim

Outra: () Não () Sim Qual?

4.3. Alterações Otorrinolaringológicas:

Patato em ogiva: () Não () Sim

Prognatia: () Não () Sim

Disfonia: () Não () Sim

Disfagia: () Não () Sim

Outra: () Não () Sim Qual?

4.4. Endocrinopatia: () Não () Sim Qual?

Prole: () Não () Sim Quantos filhos: _____

4.5. Alteração do Tratogastrointestinal:

Obstipação: () Não () Sim

Outra: () Não () Sim Qual?

4.6. Pneumopatia: () Não () Sim Qual?

Função pulmonar: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

4.7. Alt Hematologica: () Não () Sim Qual?

4.8. Osteoarticular: () Não () Sim Qual?

4.9. Outras: () Não () Sim Qual?

5. HÁBITOS:

Tabagismo: () Não () Sim

Etilismo: () Não () Sim

Exposição a substâncias tóxicas: () Não () Sim Qual?

6. EXAME GERAL (DADOS RELEVANTES):

Cardíaco:

Pulmonar:

Trato Gastrointestinal:

7. EXAME NEUROLÓGICO:

7.1. Impressão Geral Neuropsíquica:

Ansioso: () Não () Sim

Deprimido: () Não () Sim

Outros: () Não () Sim Qual?

7.2. Consciência:

Orientado: () Não () Sim

Minimental: escolaridade:

Escore: _____

7.3. Face:

Alongada: () Não () Sim

Calvície: () Não () Sim

Prognatismo: () Não () Sim

Ptose: () Não () Sim

Palato ogival: () Não () Sim

Outro: () Não () Sim Qual?

7.4. Nervos cranianos:

I: Alteração do Olfato: () Não () Sim

II: Anopsias: () Não () Sim Qual?

III, IV, VI: MOE: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

• MOI: Ref pupilar: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

V: Sensibilidade: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

VII: Mímica (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

VIII: Weber: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

• Rinie: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

IX: Elevação do palato: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

X: Reflexo do vômito: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

XI: Escala de força:

XII: Língua: (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

7.5. Reflexos:

Estiramento muscular: (0) ausente, (1) hipoativo, (2) normal, (3) aumentado/
vivo, (4) hiperativo

Músculo	Gradação	
	Direita	Esquerda
Bicipital		
Tricipital		
Patelar		
Aquileu		

Superficiais: (0) ausente, (1) presente

Reflexo	Gradação	
	Direita	Esquerda
Cutâneo plantar		

Anormais: (0) ausente, (1) presente

Reflexo	Gradação	
	Direita	Esquerda
Axiais	Naso-palpebral	
	Naso-labial	
	Palmo-mentoniano	
Babinski		
Hoffmann		
Clônus		

7.6. Fenômeno Miotônico:

7.6.1. Percussão:

- Tenar: D () Sim () Não E () Sim () Não
- Língua () Sim () Não

7.6.2. Ação:

- Mão: D () Sim () Não E () Sim () Não
- Orbicular dos olhos: D () Sim () Não E () Sim () Não

7.7. Coordenação: índex – nariz: D (0) Normal (1) Anormal E (0) Normal (1) Anormal

7.8. Equilíbrio: Romberg (0) Normal (1) Anormal Tipo: _____

7.9. Sensibilidade:

- Vibratória: (0) Normal (1) Anormal Topografia: _____
- Cinético postural: (0) Normal (1) Anormal Topografia: _____
- Algésica: (0) Normal (1) Anormal Topografia: _____
- Tátil: (0) Normal (1) Anormal Topografia: _____

7.10. Marcha:

7.11. Sistema Motor: Força muscular: Grau: 0 a 5; Tônus muscular: (0) hipotonia, (1) hipertonia, (2) normal; Alterações tróficas: (0) hipotrofia, (1) hipertrofia, (2) normal

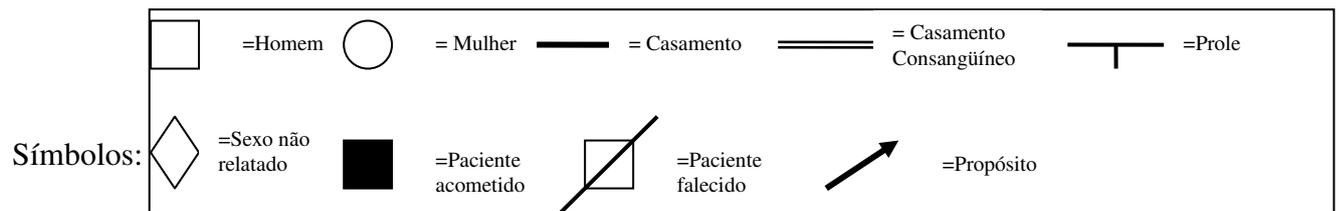
Posição	Músculo	Direita			Esquerda		
		Força musc:	Tonus musc	Alt tróficas:	Força musc:	Tonus musc	Alt tróficas:
Sem-tado	Quadríceps femoral						
	Rotadores mediais do quadril						
	Tensor da fáscia lata						
	Rotadores laterais do quadril						
	Piriforme, quadrado femoral, obturador interno e externo, gêmeos superior e inferior						
	Trapézio superior						
	Deltóide anterior						
	Deltóide médio						
	Deltóide posterior						
	Serrátil anterior						
	Peitoral Maior						
	Peitoral Menor						
	Rotadores mediais do ombro						
	Grande dorsal, Peitoral maior, Subescapular, Redondo maior						
	Rotadores laterais do ombro						
	Redondo menor, Infraespinhoso						
	Bíceps						
	Tríceps						
	Braquiorradial						
	Supinador						
	Pronador redondo						
	Pronador quadrado						
	Flexor radial do carpo						
	Flexor ulnar do carpo						
	Extensor radial do carpo						
	Extensor ulnar do carpo						
	1º Flexor profundo dos dedos						
	2º Flexor profundo dos dedos						
	3º Flexor profundo dos dedos						
	4º Flexor profundo dos dedos						
	1º Flexor superficial dos dedos						
	2º Flexor superficial dos dedos						
	3º Flexor superficial dos dedos						
	4º Flexor superficial dos dedos						
	1º Extensor dos dedos						
	2º Extensor dos dedos						
	3º Extensor dos dedos						
	4º Extensor dos dedos						
	1º Lumbricais						
	2º Lumbricais						
	3º Lumbricais						
4º Lumbricais							
1º Interósseo dorsal							
2º Interósseo dorsal							
3º Interósseo dorsal							
4º Interósseo dorsal							
1º Interósseo palmar							
2º Interósseo palmar							
3º Interósseo palmar							
4º Interósseo palmar							
Extensor longo do polegar							
Extensor curto do polegar							
Abdutor longo do polegar							
Abdutor curto do polegar							
Adutor do polegar							
Oponente do polegar							
Flexor do dedo mínimo							
Abdutor do dedo mínimo							

	Oponente do dedo mínimo						
	Peroneal Longo						
	Peroneal Breve						
	Peroneal Tertius						
	Tibial posterior						
	Tibial anterior						
	Extensor longo do hálux						
	Flexor longo do hálux						
	Flexor curto do hálux						
	1º Extensor longo dos dedos						
	2º Extensor longo dos dedos						
	3º Extensor longo dos dedos						
	4º Extensor longo dos dedos						
	1º Extensor curto dos dedos						
	2º Extensor curto dos dedos						
	3º Extensor curto dos dedos						
	4º Extensor curto dos dedos						
	1º Flexor longo dos dedos						
	2º Flexor longo dos dedos						
	3º Flexor longo dos dedos						
	4º Flexor longo dos dedos						
	1º Flexor curto dos dedos						
	2º Flexor curto dos dedos						
	3º Flexor curto dos dedos						
	4º Flexor curto dos dedos						
	1º Lumbricais						
	2º Lumbricais						
	3º Lumbricais						
	4º Lumbricais						
Decúbito dorsal II	Sartorio						
	Flexores do pescoço						
	Flexão Abdominal						
	Reto Abdominal						
	Flexor Obliquo do tronco Obliquo abdominal						
Decúbito lateral	Flexores do Quadril Iliopsoas, Psoas menor						
	Flexores laterais do tronco Obliquo interno e externo, Quadrado lombar, Grande dorsal, Retoabdominal						
	Abdução do Quadril Glúteo médio e mínimo						
Decúbito ventral	Adução do quadril Pectíneo, Adutor magno, Grácil, Adutor breve e longo						
	Extensores do pescoço						
	Extensores dorsais						
	Quadrado Lombar						
	Glúteo máximo						
	Isquiotibiais mediais Semitendinoso, Semimembranoso						
	Isquiotibiais laterais						
	Bíceps Femoral						
	Sóleo						
	Flexores Plantares do Tornozelo Gastrocnêmio, Plantar						
	Trapézio médio						
	Trapézio inferior						
Rombóides							
Grande Dorsal							

Escala de Classificação do Comprometimento Muscular (MIRS – MCR: Modified Medical Research Council Scale)

Grau	Descrição
1	Sem comprometimento muscular
2	Sinais mínimos: miotonia, perda muscular mandibular e temporal, fraqueza facial, fraqueza dos flexores do pescoço, ptose, voz anasalada, sem fraqueza distal exceto fraqueza isolada do flexor dos dedos
3	Fraqueza distal: sem fraqueza proximal, exceto fraqueza isolada do extensor do cotovelo
4	Ligeira a moderada fraqueza proximal
5	Intensa fraqueza proximal (Escala MCR \leq - 3/5)

8. HEREDOGRAMA



9. EVOLUÇÃO:

10. EXAMES COMPLEMENTARES: ENMG; TC; Outros:

PROTOCOLO AVALIAÇÃO DO ESTUDO DE DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO1
MINI EXAME DO ESTADO MENTAL
SETOR DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA / FCM - UNICAMP

IDENTIFICAÇÃO

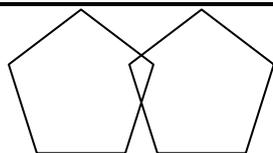
Nome: _____

HC: _____

Data da avaliação: ____ / ____ / ____ . Escolaridade: _____

Item	Condição em Avaliação		Resposta		Pontuação
			Certo (1)	Errado (0)	
1A	Orientação Temporal	Dia do Mês			1 ponto para cada resposta correta. Considerar até 1 hora a mais ou a menos
2A		Dia da Semana			
3A		Mês			
4A		Ano			
5B	Orientação Espacial	Local específico			1 ponto para cada resposta correta
6B		Local genérico			
7B		Bairro ou Rua próxima			
8B		Cidade			
9B		Estado			
10C	Memória de Fixação	Repetir vaso			1 ponto para cada palavra repetida na 1ª tentativa. Repetir as 3 palavras até que o paciente as repita ou no máximo 5 vezes.
11C		Repetir carro			
12C		Repetir tijolo			
13D	Atenção e cálculo. Repetir o cálculo 5 x 100 - 7	93			1 ponto para cada resposta correta
14D		86			
15D		79			
16D		72			
17D		65			
18E	Soletrar "MUNDO" na ordem inversa				1 ponto para cada letra na posição correta
19F	Memória de Evocação	Lembrar vaso			1 ponto para cada resposta evocada correta
20F		Lembrar carro			
21F		Lembrar tijolo			
22G	Linguagem	Nomear relógio			1 ponto para cada resposta correta
23G		Nomear caneta			
24G		Repetir "Nem aqui, nem ali, nem lá".			
25H	Seguir comando verbal em 3 etapas	Pegue o papel com sua mão direita,			1 ponto para cada etapa correta
26H		dobre ao meio,			
27H		E coloque no chão			
28I	Comando "Feche os olhos"	Ler			1 ponto para cada etapa correta
29I		Seguir			
30J	Escrever uma sentença				1 ponto se compreensível
31J	Copiar um desenho				1 ponto se 5 ângulos em cada figura com 2 ângulos sobrepostos
Total					

Sentença: _____



Desenho:

PROTOCOLO AVALIAÇÃO DO ESTUDO DE Distrofia Miotônica TIPO 1

Questionário SF-36 de qualidade de vida

Nome:

Data: / /

HC:

Instruções: esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro de como responder, tente fazer melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

excelente - 1 / muito boa -2 / boa-3 / ruim-4 / muito ruim-5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito melhor agora do que um ano atrás – 1 / Um pouco melhor agora do que um ano atrás -2 / Quase a mesma de um ano atrás – 3 / Um pouco pior agora do que um ano atrás – 4 / Muito pior agora do que um ano atrás – 5.

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim, dificuldade muito	Sim, dificuldade pouco	Não, não dificuldade de modo algum
A . atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar te esportes árduos...	1	2	3
B . atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa...	1	2	3
C .levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D .subir vários lances de escadas	1	2	3
E .subir um lance de escada	1	2	3
F .curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
O .andar mais que um quilômetro	1	2	3
H .andar vários quarteirões	1	2	3
I .andar um quarteirão	1	2	3
J .tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde Física?

	Sim	Não
A .Você diminuiu á quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B . Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C .Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
D . Teve dificuldade de lazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
A . Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B .Realizou menos do que você gostaria?	1	2
C .Não trabalhou ou não fez qualquer atividade com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física, ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, cm relação à família, vizinhos, amigos ou com grupo?

De forma nenhuma-1 / ligeiramente-2 / moderadamente-3 / bastante-4 / extremamente-5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas quatro semanas?

Nenhuma -1 / muito leve-2 / leve-3 / moderada-4 / grave-5 / muito grave-6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu cm seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora como dentro de casa)?

De maneira alguma-1 / um pouco-2 / moderadamente-3 / bastante-4/extremamente-5.

9. Estas questões são como você se sente, e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, de uma resposta que mais se aproximo da maneira como você se sente.

	Todo tempo	Maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido, que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
E. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo o tempo-1 / a maior parte do tempo-2 / alguma parte do tempo-3 / uma pequena parte do tempo-4 / nenhuma parte do tempo-5

11.0 quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
A .Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
B .Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que conheço.	1	2	3	4	5
C .Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
D .Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

PROTOCOLO AVALIAÇÃO DO ESTUDO DE DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO1
ESCALA DE SONOLÊNCIA – EPWORTH
SETOR DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES
DEPTO DE NEUROLOGIA / FCM - UNICAMP

Nome _____ HC: _____

Data da avaliação: ____/____/____. Idade: _____

Sexo: (0) M (1)F Peso: _____ Kg, Altura: _____ m

Queremos avaliar o quanto você cochila ou dorme em algumas situações que são comuns no seu dia-a-dia nos últimos meses.

Não queremos saber se você tem a sensação de cansaço

Vamos dar alguns exemplos de situações e mesmo que você não tenha vivido essas situações que vamos mencionar, pense em como seria a sua resposta a elas.

Escolha **QUAL O NÚMERO MAIS APROPRIADO PARA CADA UMA DAS SITUAÇÕES.**

0 = NUNCA dorme.

1 = LEVE CHANCE de dormir.

2 = MODERADA CHANCE de dormir.

3 = ALTA CHANCE de dormir.

ITEM	SITUAÇÃO	CHANCE DE DORMIR
1	Você está sentado e lendo.	
2	Você está assistindo TV.	
3	Você está sentado, inativo, num lugar público. Ex.: teatro, reunião, sala de aula, sala de espera de consulta na UNICAMP.	
4	Você é um passageiro que está dentro de um carro há uma hora, sem qualquer parada.	
5	Você está deitado para descansar, no período da tarde, quando as circunstâncias permitem.	
6	Você está sentado e conversando com alguém.	
7	Você está sentado, calmamente, após um almoço (não tendo ingerido bebida alcoólica)	
8	Você está dentro de m carro, no tráfego, e o carro parou por poucos minutos.	
TOTAL		

PROTOCOLO AVALIAÇÃO DO ESTUDO NA DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO1
QUESTIONÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Data da avaliação: ___/___/20__.

Nome: _____ HC : _____

Questionário de depressão de Beck (itens para leitura em anexo)

Este questionário consiste de vários grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) daquela afirmação que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, ou seja, nos últimos 7 dias, incluindo hoje. Leia todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

Itens	escore
A. tristeza	
B. pessimismo	
C. falhas passadas	
D. falta de prazer	
E. sentimento de culpa	
F. sentimento de punição	
G. auto-desprezo	
H. autocrítica excessiva	
I. pensamentos ou desejos suicidas	
J. crises de choro	
K. irritabilidade	
L. falta de interesse	
M. indecisão	
N. sentimento de desvalorização	
O. falta de energia	
P. alterações do sono	
Q. cansaço ou fadiga	
R. alterações no apetite	
S. perda de peso	
T. preocupações hipocondríacas	
U. falta de interesse em sexo	
Total:	

- A.** 0. Não me sinto triste.
1. Eu me sinto triste.
 2. Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
- B.** 0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 2. Acho que nada tenho a esperar.
 3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
- C.** 0. Não me sinto um fracasso.
1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
- D.** 0. Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 2. Não encontro um prazer real em mais nada.
 3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
- E.** 0. Não me sinto especialmente culpado.
1. Eu me sinto culpado às vezes.
 2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 3. Eu me sinto sempre culpado.
- F.** 0. Não acho que esteja sendo punido.
1. Acho que posso ser punido.
 2. Creio que vou ser punido.
 3. Acho que estou sendo punido.
- G.** 0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1. Estou decepcionado comigo mesmo.
 2. Estou enojado de mim.
 3. Eu me odeio.
- H.** 0. Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1. Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 3. Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- I.** 0. Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1. Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
 2. Gostaria de me matar.
 3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- J.** 0. Não choro mais que o habitual.
1. Choro mais agora do que costumava.
 2. Agora, choro o tempo todo.
 3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- K.** 0. Não sou mais irritado agora do que já fui.
1. Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
 2. Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 3. Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

- L.** 0. Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1. Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 2. Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 3. Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- M.** 0. Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1. Adio minhas decisões mais do que costumava.
 2. Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 3. Não consigo mais tomar decisões.
- N.** 0. Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1. Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 2. Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 3. Considero-me feio.
- O.** 0. Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1. Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 2. Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
 3. Não consigo fazer nenhum trabalho.
- P.** 0. Durmo tão bem quanto de hábito.
1. Não durmo tão bem quanto costumava.
 2. Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
 3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- Q.** 0. Não fico mais cansado que de hábito.
1. Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
 2. Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
 3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- R.** 0. Meu apetite não está pior do que de hábito.
1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 2. Meu apetite está muito pior agora.
 3. Não tenho mais nenhum apetite.
- S.** 0. Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1. Perdi mais de 2,5 Kg.
 2. Perdi mais de 5,0 Kg.
 3. Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

- T.** 0. Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1. Preocupo-me com problemas físicos como dores de cabeça, probl. de estômago ou prisão de ventre.
 2. Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
 3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- U.** 0. Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1. Estou menos interessado por sexo que costumava.
 2. Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 3. Perdi completamente o interesse por sexo.

**PROTOCOLO ANÁLISE QUALITATIVA DA RM CEREBRAL DO ESTUDO DE
DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO 1.**

SETOR DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA/ RADIOLOGIA - HC / FCM - UNICAMP

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome : _____

HC: _____ Data do Exame: ____/____/____

Analizador: () Dra Verônica () Dr Fabiano

2. ANÁLISE QUALITATIVA RM:

2.1 Sulcos Cerebrais:

a. Alargamento Generalizado: () Não () Sim

b. Alargamento Focal: () Não () Sim Onde?: _____

c. Outras alterações: () Não () Sim Qual? _____

2.2 Ventrículos:

a. Alargamento Generalizado: () Não () Sim

b. Alargamento Focal: () Não () Sim Onde?: _____

c. Outras alterações: () Não () Sim Qual? _____

2.3 Espaço de Virchow-Robin

Visível: () Não () Sim Onde: _____

Alargado: () Não () Sim

2.4 Núcleos da Base

Anormal: () Não () Sim Qual? _____

2.5 Tálamo

Anormal: () Não () Sim Qual? _____

2.6 Outras Alterações (Tronco e Cerebelo)

Anormal: () Não () Sim Qual? _____

2.7 Medidas (mm)

Diâmetro biparietal: ; Diâmetro biventricular: _____;

Diâmetro septo-caudado: E: _____, D: _____;

Diâmetro 3º ventrículo: _____; Largura da fissura de Sylvius: E: _____, D: _____.

2.8 Relações:

RA = Diâmetro biventricular ÷ Diâmetro biparietal = _____

RB1 = Diâmetro septo-caudado Esquerdo ÷ Diâmetro biparietal = _____

RB2 = Diâmetro septo-caudado Direito ÷ Diâmetro biparietal = _____

ESCORES:

Número de Lesões: 1 = ausentes; 2 = 1 a 4 lesões pequenas não confluentes; 3 = 5 a 10 lesões pequenas não confluentes; 4 = mais de 10 lesões pequenas não confluentes; 5 = grandes e/ou numerosas lesões confluentes.

Tamanho das Lesões: 1 = menor ou igual a 0,5cm; 2 = 0,5 a 1,0 cm; 3 = 1,0 a 1,5 cm; 4 = 1,5 a 2,0 cm; 5 = maior ou igual a 2,0 cm.

Localização: Frontal (F) → Anterior (A) – Posterior (Po) - Medial (M) – Lateral (L)

Temporal (T) → Anterior (A) – Posterior (Po) - Medial (M) – Lateral (L)

Parietal (P) → Anterior (A) – Posterior (Po)

Occipital (O) → Medial (M) – Lateral (L)

Cápsula (Ca) → Interna (I) – Externa (E) – Extrema (Ext)

Cerebelo (Cer) → Hemisfério (H) – Vermis (V)

Tronco → Mesencéfalo (Mes) – Ponte (Pt) – Bulbo (Bu)

Substância Branca

ITEM	T1		T2		FLAIR		DP	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Alteração Sinal								
Número de Lesões								
Tamanho das Lesões								
Localização	D							
	E							

Substância Cinzenta

ITEM	T1		T2		FLAIR		DP	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Alteração Sinal								
Número de Lesões								
Tamanho das Lesões								
Localização	D							
	E							

HD: Atrofia () Não () Sim () Leve, () Moderada, () Intensa.