

BEATRIZ HELENA MIRANDA PFEILSTICKER

**AVALIAÇÃO ELETRONEUROMIOGRÁFICA NA
DISTROFIA MIOTÔNICA: CORRELAÇÃO COM
O FENÓTIPO MIOPÁTICO E A EXPANSÃO DE
TRIPLETOS CTG NO CROMOSSOMO 19**



1150048829

 FCM
T/UNICAMP P478a

CAMPINAS/SP

2002

BEATRIZ HELENA MIRANDA PFEILSTICKER

**AVALIAÇÃO ELETRONEUROMIOGRÁFICA NA
DISTROFIA MIOTÔNICA: CORRELAÇÃO COM O
FENÓTIPO MIOPÁTICO E A EXPANSÃO DE
TRIPLETOS CTG NO CROMOSSOMO 19**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas, área de Neurologia.

ORIENTADORA: Profa. Dra. ANAMARLI NUCCI

CAMPINAS/SP

2002

UNIDADE	FBM
Nº CHAMADA	17/05/02
	P782
V	EX
TOMEC. SUP.	48829/FCM/2215
P. 1	16.887102
	1
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	07/05/02
Nº CPD	

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

CM00167202-7

B19 ID 239623

P478a Pfeilsticker, Beatriz Helena Miranda
Avaliação eletroneuromiográfica na distrofia miotônica:
correlação com o fenótipo miopático e a expansão de tripletos
ctg no cromossomo 19 / Beatriz Helena Miranda Pfeilsticker.
Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador: Anamarli Nucci
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Distrofia. 2. DNA. 3. Eletromiografia. 4. Neuropatia. I.
Anamarli Nucci. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Orientadora: Profa. Dra. Anamarli Nucci

Membros:

1. Prof. Dr. João Antonio Maciel Nobrega
2. Prof. Dr. Ricardo Luiz Bello Oliveira
3. Profa. Dra. Selange Garcia Geraldo
4. Profa. Dra. Elizabeth M. A. B. Araújo
5. Profa. Dra. Anamarli Nucci

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 22/03/2002

"Tenho a impressão que, entre as coisas que nós vemos no cotidiano, existem estranhezas tão incompreensíveis que ultrapassam toda a dificuldade dos milagres. Qual monstro é este, que esta gota de semente da qual nós somos produtos traga em si as impressões, não só da forma corporal, mas dos pensamentos e inclinações de nossos pais? Esta gota d'água, em que lugar ela abriga este número infinito de formas? E como ela carrega estas semelhanças, num progresso tão temerário e caótico, que o bisneto sairá a seu bisavô e o sobrinho a seu tio?"

Montaigne, 1533-1592

À minha mãe, à memória de meu pai, à minha família,
que esta tese possa refletir muito do que me transmitiram.
Para o Carlos

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Anamarli Nucci, pela orientação e confiança no meu trabalho ao longo destes anos.

À Profa. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo, do Departamento de Genética Médica da FCM-UNICAMP, pela colaboração nesta tese.

À Dra. Solange Garcia Garibaldi, por tantos estímulos.

À Cléan Freny N. Liska, pelas lições de informática.

LISTA DE ABREVIATURAS	xvii
LISTA DE NOTAÇÕES	xix
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	xxi
RESUMO	xxiii
1. INTRODUÇÃO	25
1.1. Breve histórico sobre as síndromes miotônicas	27
1.2. A distrofia miotônica como entidade nosológica	33
1.2.1. Aspectos clínicos	33
1.2.2. Aspectos laboratoriais	47
1.2.2.1. Exames sorológicos	47
1.2.2.2. Exame histopatológico e histoquímico	49
O músculo na distrofia miotônica	49
Histopatologia do nervo periférico na distrofia miotônica	54
1.2.2.3. Eletroneuromiografia	57
Eletromiografia na distrofia miotônica	57
Aspectos Eletrofisiológicos na Neuropatia Periférica na Distrofia Miotônica	61
1.2.3. Aspectos genéticos na distrofia miotônica	64
1.2.4. Fisiopatologia na distrofia miotônica	76
1.2.5. Fisiopatologia da miotonia na distrofia miotônica	88
2. OBJETIVOS	91
Gerais	93
Específicos	93
3. CASUÍSTICA	95
3.1. População de estudo	97
3.2. Critérios de inclusão	97
3.3. Critérios de exclusão	97
4. METODOLOGIA	99
4.1. Avaliação Clínica	101
4.2. Avaliação laboratorial	102

4.3. Biopsia muscular	102
4.4. Avaliação eletroneuromiográfica	103
4.4.1. Equipamento utilizado	103
4.4.2. Controle de temperatura	103
4.4.3. Redução da impedância pele-eletrodo	103
4.4.4. Eletrodos de registro	104
4.4.5. Eletrodo terra	104
4.4.6. Eletrodo de estimulação	104
4.4.7. Fixação dos eletrodos de registro	104
4.4.8. Posicionamento dos eletrodos de registro e valores de referência	104
4.4.9. Nervos avaliados no estudo da VC sensitiva	104
4.4.10. Parâmetros avaliados no estudo da VC sensitiva	105
4.4.11. Nervos avaliados no estudo da condução nervosa motora	105
4.4.12. Parâmetros avaliados no estudo da condução nervosa motora	105
4.4.13. Reflexo H	106
4.4.14. EMG- músculos estudados	106
4.5. Análise do DNA leucocitário	107
4.6. Análise estatística	108
5. RESULTADOS	111
5.1. Resultados clínicos	113
5.2. Resultados laboratoriais	116
5.3. Eletrocardiogramas	117
5.4. Histopatologia do músculo	118
5.5. Eletromiografia	120
5.6. Eletroneurografia	124
5.7. Aspectos genéticos e análise das famílias	128
5.8. Análise estatística	135
6. DISCUSSÃO	137
6.1. Aspectos Clínicos	139

6.2. Aspectos laboratoriais	142
6.2.1. Exames sorológicos e biopsia muscular	142
6.2.2. Contribuição da EMG no diagnóstico de DM1	145
6.2.3. Contribuição da ENG na identificação de NP na DM1	147
6.3. A expansão CTG no cromossomo 19 e o fenótipo na DM1	150
7. CONCLUSÕES	157
8. SUMMARY	161
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	165
10. ANEXOS	205
ANEXO 1	207
ANEXO 2	211
ANEXO 3	217
ANEXO 4	221
ANEXO 5	225
ANEXO 6	230
ANEXO 7	231
ANEXO 8	234
ANEXO 9	235
ANEXO 10	236
ANEXO 11	262
ANEXO 12	272
ANEXO 13	274
ANEXO 14	278
ANEXO 15	288

LISTA DE ABREVIATURAS

AI	Atividade de inserção da agulha-eletrodo
ATPase	Adenosina Miofibrilar Trifosfatase em pH 9.4 e 4.6
CK	Creatinoquinase
CL	Contração muscular leve
CM	Contração muscular máxima
CUG-BP	CUG "binding-protein"-Proteína ligadora a CUG
DCM	Descarga miotônica
DL	Desidrogenase láctica
DM	Distrofia miotônica
DM1	Distrofia miotônica do tipo 1
DM2	Distrofia miotônica do tipo 2
DMP	Distrofia miotônica proximal
DMPK	Miotonina-proteinoquinase
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
EMG	Eletromiografia
ENG	Eletroneurografia
ENMG	Eletroneuromiografia
GI	Gastrointestinal
H&E	Hematoxilina e Eosina
LD	Latência distal
ME	Miotonia elétrica
RNA _m	RNA mensageiro
NADH-TR	Nicotinamida adenina dinucleotideo-tetrazolium redutase

LISTA DE ABREVIATURAS

NP	Neuropatia Periférica
ORO	"Oil red O"
PAMC	Potencial de ação muscular composto
PAS	Potencial de ação sensitivo
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PROMM	Miopatia miotônica proximal
P.U.M	Potencial de unidade motora
RE	Repouso muscular
RM	Retardo mental
RMC	Ressonância magnética cerebral
RNA	Ácido ribonucleico
RRF	"Ragged-red fibers"
RS	Retículo sarcoplasmático
SDH	Succinato desidrogenase
SNP	Sistema nervoso periférico
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia por emissão de pósitrons
TC	Tomografia computadorizada
TRI	Tricrômio de Gomori modificado
TSH	Hormônio tireotrófico
UM	Unidades motoras
VCM	Velocidade de condução nervosa motora
VCN	Velocidade de condução nervosa
VCS	Velocidade de condução nervosa sensitiva

LISTA DE NOTAÇÕES

°C	Graus centígrados
cm	Centímetro
Hz	Hertz
kHz	Quilohertz
ms	Milisegundos
m/s	Metros por segundo
mV	Milivolt
μV	Microvolt

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1	Parâmetros utilizados no eletroneuromiógrafo para realização dos exames	103
Tabela 2	Porcentagem de ME e grau de miotonia para cada músculo	121
Tabela 3	Casuística em relação ao grau de ME, medicação em uso, grau de miopatia e os resultados do DNA	122
Tabela 4	Resultados eletroneurográficos em indivíduos com neuropatia periférica	126
Tabela 5	Apresentação dos pacientes nas famílias, com referência aos heredogramas	128
Figura 1	Biopsia muscular com fibras "ragged-red"	119
Figs. 1-51	Ilustrações de anormalidades na EMG	236
Figura 52	Dispersão do grau de miotonia em função da idade	280
Figura 53	Dispersão da expansão CTG em função da idade	281
Figura 54	Dispersão do grau de miopatia em função da expansão CTG	281
Figura 55	Dispersão do grau de miopatia em função do grau de miotonia	282

Na Distrofia Miotônica do tipo 1 (DM1) a gravidade da doença, em seus múltiplos aspectos sistêmicos, tem sido correlacionada com a expansão de tripletos CTG no cromossomo 19. A doença é heterogênea, com expressão clínica muito variável. Foram objetivos do estudo avaliar a eficácia da EMG no diagnóstico de DM1 e os músculos mais significativos para detecção de miotonia elétrica (ME); correlacionar as anormalidades na EMG (grau de ME) com a expansão de tripletos CTG nos leucócitos e com o grau de miopatia clínica; correlacionar o grau de miopatia clínica com a expansão de tripletos CTG nos leucócitos; comparar o grau da expansão do DNA e o grau de miopatia com o tipo de herança (materna ou paterna); avaliar as VCNs sensitivas e motoras e o reflexo H nas populações com DM1 definida e de seus familiares, em relação a dados de normatização da literatura; avaliar a frequência e as características de neuropatia periférica na DM1. Examinamos 47 indivíduos, com diagnóstico clínico de DM e indivíduos assintomáticos ou com mínimos sinais, pertencentes a famílias de portadores de DM. Foi utilizada uma escala específica para graduação clínica do acometimento muscular, concordante com o gradiente distal-proximal da miopatia na DM1. A ME foi graduada na EMG de acordo com escala específica para esta finalidade. Cinco velocidades de condução sensitivas e cinco motoras e o reflexo H foram estudados em cada paciente. O DNA leucocitário foi analisado em todos os indivíduos pela técnica do PCR longo. Quarenta e cinco sujeitos tiveram o diagnóstico de DM1 ao final da avaliação. Nos dois restantes, o exame clínico, a EMG e a análise do DNA foram normais, porém em um deles foi observado leve aumento da CK. Miopatia miotônica foi diagnosticada na EMG em 44 sujeitos. A EMG deve ser considerada um bom instrumento diagnóstico na DM1, sendo especialmente útil nos indivíduos assintomáticos ou com mínimo acometimento, pertencentes a famílias de portadores da doença. A eficiência diagnóstica da EMG para definição de miopatia miotônica foi igual a 97,7% no grupo estudado. ME foi mais freqüente e intensa nos músculos da mão (presente em 85 a 91% dos pacientes) e no tibial anterior (em 81%). A seleção e número dos músculos examinados são

fundamentais para o diagnóstico inequívoco de DM1 e deve incluir músculos proximais e distais dos membros superiores e inferiores e face. Os indivíduos com mínimo acometimento ou assintomáticos, pertencentes a famílias de portadores de DM1, devem ser submetidos a EMG, dosagem de enzimas musculares e exame genético antes de ser afastado este diagnóstico. Não encontramos correlação significativa entre os graus de ME e o número de repetições CTG. Não verificamos também correlação significativa entre o número de repetições CTG e o grau de miopatia clínica. Não houve correlação positiva entre herança materna ou paterna e o tamanho da expansão e não houve correlação entre o grau de miopatia e o tipo de herança. Estas observações devem ser consideradas no aconselhamento genético, não sendo possível prever o grau de miopatia baseado na análise do DNA. Os graus de ME correlacionaram-se significativamente com a gravidade da miopatia clínica, expressa por escala de disfunção muscular. Não houve significância estatística para o efeito da medicação sobre o grau de ME após o ajuste para as covariáveis idade e grau de miopatia. As medidas de posição e dispersão encontradas no estudo das VCNs sensitivas e motoras e o reflexo H nas populações de DM1 e de seus familiares foram semelhantes às definidas na literatura. Foram mais frequentes, entretanto, na população estudada, reflexo H anormal (em 53,1% sujeitos) e redução das amplitudes dos PAMCs nos nervos fibulares e/ou medianos (em 23,4% dos indivíduos). Estas observações podem ser secundárias à miopatia e não necessariamente à NP. Neuropatia periférica tem sido relatada como parte do quadro clínico da DM1, expressa sobretudo como PN, de predomínio axonal. No nosso estudo a ENG detectou NP com acometimento difuso em 12 indivíduos (23,5%); na maioria destes casos, observamos axonopatia sensitivo-motora, de grau leve a moderado. Quatro pacientes eram diabéticos, um tinha deficiência de ácido fólico. Nos demais nenhuma outra etiologia evidente de NP foi encontrada. O tipo e a intensidade de NP foi similar à encontrada na literatura. Considerando as limitações clínicas para estabelecer o diagnóstico de NP na DM1, a ENG é um método diagnóstico fundamental para definição de neuropatia nestes doentes.

1. INTRODUÇÃO

1.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE AS SÍNDROMES MIOTÔNICAS

Esta sinopse histórica sobre as síndromes miotônicas teve como fontes bibliográficas a monografia de HARPER, 1979, e o artigo de MISHRA, 1995, complementadas por publicações recentes que citamos neste estudo. Tem como objetivo permitir uma visão epistemológica da doença em foco nesta tese.

1876, Thomsen – Faz a descrição da miotonia congênita hereditária, benigna e não evolutiva em sua família com 20 afetados. Aponta as principais características da doença: a rigidez miotônica, o caráter não progressivo e a herança dominante.

1886, Erb – Escreve a monografia sobre a miotonia de Thomsen, incluindo os estudos da reação elétrica e da histologia muscular. Observa heterogeneidade genética e atrofia muscular. Possivelmente, na casuística estaria incluída doença diversa daquela de Thomsen.

1886, Eulenburg – Descreve uma família de 19 membros com miotonia induzida pelo frio, associada a episódios transitórios de paralisia muscular, posteriormente denominada paramiotonia congênita.

1888, Dana – Registra caso de miotonia difusa em um jovem que evoluiu com ptose palpebral, impotência, retinopatia e deterioração mental. A biopsia do músculo supinador evidenciou núcleos internos.

1896, 1900, Hoffmann – Relata casos com déficit e atrofia de músculos da face, do esternocleidomastoideo e da musculatura do antebraço, assim como miotonia da eminência tenar.

1902, Rossolimo – Designa como **miotonia atrófica**, caso de paralisia progressiva de músculos da face, dos membros superiores e inferiores, associada a miotonia e, na biopsia muscular, cadeia de núcleos internos.

1905, Nonne – Enfatiza a combinação de miotonia com distrofia muscular.

1909, Steinert; Batten & Gibb - Em publicações independentes, estabelecem e individualizam a **miotonia atrófica** como doença.

Steinert descreveu nove casos. No que diz respeito aos aspectos clínicos da doença, chamou atenção para a distribuição característica da fraqueza e atrofia muscular, com acometimento dos músculos faciais e dos esternocleidomastóideos, ptose e envolvimento preferencial dos músculos dos antebraços. Relatou comprometimento de músculos da laringe, ausência de reflexos osteotendinosos, hipoestesia distal e atrofia testicular em alguns dos seus casos. Um deles foi autopsiado e, na histopatologia do músculo, ele observou fibrose e alterações degenerativas das fibras musculares e atrofia dos fusos.

Steinert acreditava que a atrofia seria secundária à miotonia. Batten & Gibb, entretanto, estavam mais convencidos de que tratava-se de doença degenerativa distinta da miotonia congênita. Estes descreveram cinco casos inicialmente, chamando atenção para a miotonia das mãos, para a fraqueza dos músculos faciais e atrofia dos esternocleidomastóideos. Além disto, reviram a literatura e encontraram 15 casos, incluindo os já citados, que, para eles, tratariam-se “miotonia atrófica”.

1911, Greenfield – Escreve sobre a catarata no contexto da doença e seu aparecimento isolado, em familiares não afetados pela miotonia.

1911, Kennedy & Obendorf - Reforçam a associação de catarata e miotonia atrófica em um paciente.

1912, Curschmann – Refere-se à miotonia atrófica como doença sistêmica; tendo sua observação apoiada pela sua associação com catarata, atrofia testicular e alterações mentais.

1916, Rohrer – Observa casos familiares e não familiares da **distrofia miotônica (DM)**, detalha anormalidades histopatológicas no músculo. Relata apatia em alguns.

1918, Fleischer – Estabelece, de maneira indiscutível, a catarata como sinal de ligação entre indivíduos de diferentes gerações de famílias de afetados pela DM.

1923, Adie & Greenfield – Consideram a DM como doença neurológica degenerativa e hereditária.

1937, Maas & Paterson – Documentam inteligência reduzida em 17 pacientes entre 29 avaliados e falta de iniciativa em outros.

1944, Evans – Demonstra alterações cardíacas na DM.

1947, Black & Ravin; 1948, Thomasen – Relatam séries de necropsias de DM demonstrando anormalidades em diversos órgãos (atrofia e fibrose testicular, acometimento cardíaco e de músculos lisos). Além disto, Thomasen confirma inteligência reduzida e alterações de personalidade nesta doença, em estudo compreendendo 100 pacientes.

1950, De Wind & Jones – Referem os defeitos de condução como os mais freqüentes distúrbios cardíacos na DM.

1954, Mohr – Suspeita de possível ligação genética entre a DM e o grupo sanguíneo "Lutheran".

1957, Becker – Observa que a maioria das famílias com miotonia congênita apresentava herança recessiva. Enfatiza também que na forma recessiva a miotonia era mais generalizada que na doença de Thomsen e a nomeia "miotonia recessiva generalizada".

1960, VANIER – Descreve a forma congênita da DM e sua associação com herança materna.

1966, Lipicky & Bryant - Notam que diminuindo a condutância do cloro, através de agentes farmacológicos específicos, era induzida hiperexcitabilidade de membrana celular e descargas miotônicas. O gene do canal de cloro do músculo esquelético passa a ser um gene candidato para o defeito na miotonia congênita.

Nos anos que se seguem, prosseguem as descrições dos aspectos clínicos, eletrofisiológicos e histológicos na DM.

1971, Renwick et al. e 1972; Harper et al. - Confirmam a ligação genética entre a DM e grupos sanguíneos ("Lutheran" e locus secretor ABH).

1983, O' Brien et al. - Demonstram ligação entre o locus da DM e da enzima peptidase D, com provável ligação no cromossomo 19.

1983, Davies et al. - Confirmam o locus da DM no cromossomo 19 usando polimorfismos de DNA.

1985, SHAW et al. - Localizam o gene da apolipoproteína C2 no cromossomo 19 e estabelecem sua ligação com o locus da DM.

1990, FONTAINE et al. - Estabelecem ligação entre o gene do canal do sódio voltagem-dependente e a paralisia periódica hipercalêmica, que pode cursar com miotonia.

1990, JOHNSON et al. e 1991, SMEETS et al.; HARLEY et al. - Localizam o gene da DM1, por estudos de ligação genética, no cromossomo 19q13.2-13.3.

1991, EBERS et al.; KOCH et al.; PTÁCEK et al. - Mostram que a paralisia periódica hipercalêmica e a paramiotonia congênita são doenças alélicas.

1992, ASLANIDIS et al.; BUXTON et al.; JANSEN et al.; SHUTLER et al. - Localizam o gene da DM1 no cromossomo 19q13.2-13.3 por mapeamento físico dos genes.

1992, HARLEY et al.; BROOK et al., 1992; MAHADEVAN et al.; FU et al. - Descrevem a mutação genética na DM. Cerca de 98% dos pacientes apresentavam a expansão de tripletos CTG, no gene codificador da proteinoquinase (DMPK), no cromossomo 19. Um a 2% dos pacientes que não apresentavam a expansão, possivelmente tivessem mutações pontuais ou deleções neste gene.

1992, ABDALLA et al.; KOCH et al. - Identificam que as formas dominante e recessiva das miotonias congênitas, em humanos, apresentam ligação no cromossomo 7 (7q35), onde localiza-se também o gene codificador do canal do cloro para o músculo esquelético.

1994, RICKER et al. - Descrevem uma forma de miotonia agravada pelo potássio.

1994, PTÁCEK et al. - Relatam síndrome miotônica sensível à acetazolamida ligada à mutação relacionada ao canal de sódio.

1994, THORTON et al. - Descrevem famílias com miotonia, fraqueza, catarata e outros dados sistêmicos semelhantes à DM que não apresentavam a expansão de bases CTG. Postulam a existência de um segundo locus genético que reproduziria muitas das características clínicas da DM.

1994, 1995, RICKER et al. - Nomeiam esta doença de **miopatia miotônica proximal (PROMM)**, devido ao fato que a principal diferença clínica em relação a DM é o predomínio da fraqueza em músculos proximais. O grau de acometimento geral na PROMM é menor que na DM clássica e não foram descritos casos congênitos. A antecipação parece estar presente, mas menos grave que na DM.

1994, ROWLAND - Sugere designar **DM do tipo 2 (DM2)** a forma da doença com características clínicas de DM sem a expansão CTG no cromossomo 19. Esta última, a forma mais freqüente da doença, começa a ser denominada **DM do tipo 1 (DM1)**.

1995, PASSOS-BUENO et al. - Relatam aspectos clínicos, genéticos e a análise molecular de 41 famílias brasileiras portadoras de DM.

1995, TIMCHENKO; MONCKTON; CASKEY - Estabelecem que a repetição CTG na DM1 localiza-se no gene da proteína-quinase. (miotônica proteína-quinase)

1996, ABBRUZZESE et al. - Relatam pacientes que apresentavam fraqueza de predomínio distal e não apresentavam expansão de CTG no cromossomo 19 e alguns indivíduos pertencentes a famílias com PROMM que tinham fraqueza predominantemente distal.

1997, UDD et al. - Descrevem uma síndrome semelhante a PROMM em uma família, porém com aspectos distróficos mais acentuados, que os autores denominaram de "distrofia miotônica proximal" (DMP).

1998, RANUM et al. - Descrevem a ligação da DM2 ao braço longo do cromossomo 3 (3q21).

1999, DAY et al. - Relatam as características clínicas e genéticas em cinco gerações de uma família com DM2.

1999, RICKER et al. - Descobre que a PROMM está ligado à mesma região no cromossomo 3 que a DM2, em oito de nove famílias alemãs; indicando a possibilidade de outro locus genético associado à doença. Não foi determinado, entretanto, se a PROMM, a PDM e a DM2 representam expressões fenotípicas variáveis de uma doença causada pela mesma mutação ou se são doenças alélicas. Uma terceira possibilidade é que sejam causadas por genes muito próximos no cromossomo 3q.

1999, SKUK et al. - Obtêm no camundongo um modelo potencial de acometimento muscular da DM1, através de transplante de mioblastos humanos para o animal.

2000, KLESERT et al. - Verificam que o camundongo deficiente em Six 5 desenvolve cataratas, contribuindo para a compreensão da fisiopatogenia deste tipo de acometimento ocular na DM1.

2000, MANKODI et al. - Relatam miopatia miotônica no camundongo transgênico que expressa repetição CUG expandida.

2000, SEZNEC et al. - Mostram instabilidade intergerações e somática da repetição CTG da DM1 em camundongos transgênicos, portadores de sequências genômicas humanas contendo repetição CTG expandida.

2000, IDMC (The International Myotonic Dystrophy Consortium) - Estabelece a nova nomenclatura para as distrofias miotônicas e aprova orientações para o teste de DNA na DM1. A DM, PROMM, PDM e DM2 deverão ser chamadas coletivamente de “distrofias miotônicas”. É sugerido que o termo “distrofia miotônica” (DM) possa continuar a ser usado no diagnóstico clínico da doença causada pela expansão CTG no locus da DM1, porém a terminologia preferível passa a ser “distrofia miotônica do tipo 1” (DM1).

2001, LIQUORI et al. - Identificam, no locus DM2, uma mutação correspondendo à expansão de tetranucleotídeos (CCTG) no gene ZNF9.

1.2. A DISTROFIA MIOTÔNICA COMO ENTIDADE NOSOLÓGICA

1.2.1. ASPECTOS CLÍNICOS

A DM é doença de múltiplos sistemas, de herança autossômica dominante e expressividade variável, considerada a distrofia muscular mais freqüente do adulto, com incidência de 1 em cada 7000 a 8000 nascimentos na população caucasiana e prevalência entre 2,1 e 14,3 em 100,000 indivíduos da população mundial, afetando

igualmente os dois sexos (HARPER, 1988). Embora por tradição a distrofia miotônica seja considerada uma forma de distrofia muscular, muitos dos seus aspectos patológicos e clínicos são singulares e atípicos para distrofia.

O defeito genético básico relaciona-se a número anormal de repetições de trinucleotídeos CTG no braço longo do cromossomo 19 (19 q 13.2- 13.3). Vários estudos estabeleceram relação entre o tamanho da expansão e a gravidade das manifestações mórbidas e uma correlação inversa entre a idade de início da doença e o tamanho da expansão (HUNTER et al., 1992; TSILFIDIS et al., 1992; NOVELLI et al., 1993; HARLEY et al., 1993; REDMAN et al., 1993; JASPER et al., 1995; PASSOS-BUENO et al., 1995; GENARELLI et al., 1996; GARCIA-GOMEZ et al., 1999; KINOSHITA & HIROSE, 1999; MARCHINI et al., 2000).

Na população normal o número de cópias CTG varia de cinco a aproximadamente 37 e nos pacientes com DM1 pode haver expansões de até milhares desses tripletos (BRUNNER et al., 1992; LAVEDAN et al., 1993).

Embora a tríade miopatia e miotonia seja característica na DM, o acometimento neuromuscular pode ser muito variável. As queixas que mais freqüentemente fazem o paciente procurar o médico referem-se a fraqueza nas mãos, dificuldade para andar e quedas. Muitas vezes, é difícil precisar a data de início dos sintomas, em função da penetrância do gene e do fenômeno de antecipação. Esse é definido como manifestação clínica mais precoce e sintomas mais graves da doença nas gerações que se sucedem na família e foi demonstrado de forma indiscutível na DM por HOWELER et al., 1989.

Apesar das dificuldades para determinar o início da doença e da variabilidade clínica observada em todas as faixas etárias (MATHIEU et al., 1992), tipos ou formas clínicas podem ser destacadas (BRUNNER et al., 1997):

-
- a) DM congênita;
 - b) DM infantil (início em idade abaixo de 10 anos);
 - c) DM juvenil ou do adulto, “clássica” (início entre 10 e 50 anos);
 - d) DM com mínimos sintomas (início em geral acima de 50 anos).

A miotonia, caracterizada como lentidão do relaxamento muscular, indolor, pode ser observada sobretudo nas mãos e na língua. Muitos pacientes a descrevem como um “endurecimento” dos músculos. Ao exame, pode ser desencadeada solicitando-se ao paciente para fechar com força as mãos e em seguida, abri-las rapidamente; ou para fechar e abrir as pálpebras, agindo segundo os modos citados. Assim, observa-se a miotonia de ação. A percussão, seja das eminências tenar ou hipotenar, da língua e eventualmente, de outros músculos provoca a miotonia de percussão. A miotonia de ação ou de percussão pode ser discreta ou mesmo ausente, entretanto, objetivada na EMG (miotonia elétrica – ME). A miotonia da DM habitualmente melhora com a repetição das contrações e pode piorar no frio (HARPER, 1988).

A topografia do acometimento muscular na DM difere-se de outras distrofias musculares pela fraqueza dos músculos faciais, dos músculos da mastigação, especialmente dos temporais e masseteres, e dos esternocleidomastoídeos. A fraqueza costuma ser proporcional à atrofia muscular. Essas conferem o aspecto característico da face, que é alongada e estreita, com prognatismo da mandíbula. Ptose das pálpebras, bilateral e simétrica e palato ogival são sinais freqüentemente observados. Nos membros superiores e inferiores ocorre fraqueza e atrofia sobretudo dos músculos de topografia distal, sendo comum o envolvimento dos músculos das mãos, dos extensores dos punhos e dos dorsiflexores dos pés. Nos casos mais graves, pode ser observada fraqueza de músculos das cinturas pélvica e escapular. Em alguns estudos foi possível demonstrar a relação entre o grau de miopatia, seu início mais precoce e o tamanho da expansão

instável de CTG (NOVELLI et al., 1993; KINOSHITA & HIROSE, 1999; MARCHINI et al., 2000).

Na forma congênita, a fraqueza muscular facial é marcante, com os lábios tendo aspecto “em tenda”. A criança apresenta dificuldade à sucção, hipotonia, atraso no desenvolvimento motor, retardo mental e, mais raramente, artrogripose. O padrão de acometimento muscular nos membros é mais difuso, sem o típico gradiente de comprometimento distal mais intenso que proximal. Insuficiência respiratória, quer devido ao acometimento do diafragma, dos músculos intercostais ou imaturidade pulmonar é a principal causa de mortalidade nestas crianças (MENDONÇA, 1983; HARPER & RÜDEL, 1994).

Os reflexos osteotendinosos podem ser normais, porém não é raro tornarem-se diminuídos ou mesmo abolidos no decorrer da doença, principalmente aqueles dos membros superiores e os aquileus. Os reflexos cutâneos são normais. MESSINA, TONALLI, SCOPPETTA, 1976, estudaram vários reflexos [do piscamento, mandibular, H (com estimulação elétrica) e T (com estimulação mecânica)] em pacientes com DM e concluíram que a ausência dos reflexos profundos não pode ser atribuída a alterações patológicas das fibras musculares intrafusais, mas sim à atrofia seletiva de fibras do tipo I, que participam das respostas reflexas profundas.

Há intensa variabilidade na velocidade de progressão dos sintomas neuromusculares, como observada por MATHIEU et al., 1992, em 162 pacientes de uma região do Quebec canadense, a qual, devido ao relativo isolamento geográfico, apresenta a mais alta prevalência de DM referida no mundo (189 casos/ 100 000 habitantes). Foi observado que a doença pode progredir para invalidez em poucos anos ou permanecer estável durante mais de 20 anos. Além disto, a taxa de progressão é independente da idade no início dos sintomas, do sexo do paciente ou do sexo do ascendente afetado pela

doença, o que sugere influência multialélica no locus da DM ou em outro locus gênico. Alguns pacientes podem apresentar, ocasionalmente, rápida deterioração das funções musculares, como relatado por HARPER, 1988.

O envolvimento sistêmico na DM1 pode expressar-se a nível cardíaco, ocular, endócrino, de músculos lisos, do sistema nervoso periférico (SNP) ou central (SNC), além de anormalidades dermatológicas, esqueléticas e pulmonares, como foi descrito detalhadamente por HARPER, 1979.

O envolvimento cardíaco, sobretudo bloqueios e arritmias, é comum e causa freqüente de morte súbita na DM1, podendo acontecer mesmo em pacientes que não apresentam grave acometimento neuromuscular. As anormalidades dominantes são o bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau, hemibloqueio anterior esquerdo, flutter atrial, bradicardia sinusal. Estas são muito freqüentes no ECG, mesmo na ausência de sintomas. A cardiomiopatia é mais rara, embora estudos histológicos tenham demonstrado alterações difusas do miocárdio. Pacientes que apresentam a forma congênita parecem ter maior risco para desenvolver cardiomiopatia (FOSBERG et al., 1990).

BABUTY et al., 1999 e LAZARUS et al., 1999, não encontraram correlação entre as anormalidades no ECG e o grau da expansão de repetições CTG nos leucócitos. De maneira semelhante, ANTONINI et al., 2000, não encontraram correlação entre o tamanho da expansão e a freqüência das anomalias cardíacas no ECG nem com o tipo de arritmia. Observaram, entretanto, correlação inversa entre o tamanho da expansão e a idade de início das anormalidades no ECG.

O estudo de MELACINI et al., 1995, entretanto, sugeriu que o acometimento dos tecidos cardíacos responsáveis pelos defeitos de condução átrio-ventriculares e ventriculares graves correlacionam-se diretamente com o tamanho da expansão CTG nos

leucócitos. Utilizando tomografia por emissão de pósitrons, ANNANE et al., 1994, demonstraram que na DM há um defeito na fosforilação da glicose no miocárdio, que se correlaciona com o tamanho da expansão CTG.

MAMMARELLA et al., 2000, avaliaram a história natural da cardiopatia na DM1, acompanhando durante 13 anos 83 pacientes, com avaliação clínica, ECG, Holter e ecocardiograma. Neste período observaram piora das anormalidades pré-existentes em 22,8% dos pacientes e aparecimento de arritmias e/ou defeitos de condução em 27,7%. Foi necessária implantação de marca-passo em 13,2%, que apresentaram bradiarritmias sintomáticas, bloqueio bifascicular e prolongamento do intervalo PR. Houve 8 óbitos, destes, 5 por alterações cardíacas. Concluíram que a incidência e gravidade das arritmias e dos distúrbios de condução correlacionaram-se com a gravidade do acometimento muscular, porém a progressão das anormalidades cardíacas e dos músculos esqueléticos não foi linear, sendo que em geral a cardiopatia se agravou mais rapidamente que a miopatia.

No estudo de FINSTERER et al., 2001, foi observado que, de acordo com a idade do paciente, a gravidade do acometimento aumenta em paralelo com o tamanho da expansão CTG nos leucócitos.

O acometimento de músculos lisos, sobretudo do trato gastrointestinal, é comum e pode ser importante, devido aos distúrbios da deglutição, com refluxo e risco de pneumopatia por aspiração brônquica (LECOINTE-BESANÇON et al., 1999; MODOLELL et al., 1999).

O envolvimento de músculos da orofaringe, faciais e dos lábios resulta em voz que se caracteriza por ser baixa, monótona e anasalada. Outros fatores que contribuem para a alteração na fala são: miotonia da língua, palato e maxilar estreitos, subluxação da mandíbula e, nos casos congênitos, retardo mental (HARPER & RÜDEL, 1994).

Dificuldade à deglutição pode ocorrer, pelo comprometimento da musculatura estriada do terço superior do esôfago e da sua musculatura lisa. No estudo de MARCON et al., 1998, foi notado que o relaxamento incompleto do esfíncter esofágico superior e a hipotonia esofágica eram as alterações mais comuns nos pacientes com DM1 que apresentavam distúrbios da deglutição. Estes pesquisadores encontraram correlação significativa entre as anormalidades na video-fluoroscopia e o tamanho das repetições CTG. Entretanto, MODOLELL et al., 1999, não observaram correlação entre a hipomotilidade faríngo-esofágica e a expansão de repetições dos tripletos, tampouco com a gravidade da fraqueza muscular apendicular.

NORONHA & DURO, 1995 observaram anormalidades fonoaudiológicas em 43,7% de 39 pacientes com DM1 submetidos a exame orofacial. Estas foram menos intensas nos pacientes que apresentaram início mais tardio dos sintomas e evolução inferior a dez anos de doença.

No estudo de CHIAPPETTA et al., 2001, compreendendo avaliação clínica e nasofibrolaringoscópica de 20 portadores de DM1, com idade entre 12 a 53 anos, todos apresentaram alterações dos músculos mastigatórios, do orbicular dos lábios, da mímica facial, da língua e do véu palatal. Desordens da deglutição foram muito freqüentes (na avaliação clínica, em 95% dos pacientes; na nasofibrolaringoscopia, em 70% dos pacientes). Foi encontrada correlação estatística significativa entre a gravidade da disfagia, do acometimento destes músculos e presença de tosse após deglutição com antecedentes de pneumonia.

Em crianças, pode haver constipação e atonia do esfíncter anal. ECKARDT & NIX, 1991, avaliaram a função do esfíncter anal na DM, através de manometria, ultrasonografia do canal anal e EMG do esfíncter externo do anus. Concluíram que nesta doença a disfunção esfinteriana deve-se à miopatia e às anormalidades neurogênicas.

A frequência dos sintomas gastrointestinais (GI) na DM1 foi avaliada, através de questionário padronizado, em 40 pacientes e controles normais, por RONNBLOM et al., 1996. Os sintomas mais prevalentes foram dor abdominal (55%), disfagia (45%), emesis (35%), diarreia crônica ou episódica (33%), tosse durante a refeição (33%) e incontinência anal (30%). O autor chamou a atenção para os fatos de que 25% dos pacientes consideraram estes problemas como a consequência mais incômoda da doença e de que 28% referiram os problemas GI como sintomas iniciais da DM1.

RONNBLOM et al., 1998, estudaram o mecanismo da diarreia na DM1 em 20 pacientes, através de provas para malabsorção lipídica e de bile e biopsias duodenal e retal. A malabsorção de bile foi a mais freqüente (12 indivíduos). Em 1999, estes autores demonstraram, em 10 pacientes com DM1 e diarreia crônica, aumento da área de células endócrinas no trato GI, quando comparados com controles, o que acreditam contribuir para o desenvolvimento dos sintomas gastrointestinais (RONNBLOM et al., 1999).

Outros distúrbios incluem esvaziamento lento da vesícula biliar e alta incidência de litíase biliar, raros casos de dilatação do ureter, dificuldade de contração uterina no parto (HARPER & RÜDEL, 1994).

SAKAKIBARA et al., 1995, realizaram estudo urodinâmico em pacientes com DM1 que apresentavam distúrbios da micção, incluindo polaciúria, urgência e incontinência. Observaram baixa pressão máxima de fechamento uretral, capacidade aumentada ou diminuída da bexiga, hipereflexia do músculo detrusor e atonia vesical. Alguns pacientes apresentaram diminuição do reflexo bulbo-cavernoso e ausência do reflexo anal. Para estes autores, as alterações distróficas nos músculos do trato urinário inferior e a disfunção supranuclear do nervo pudendo poderiam ser responsáveis pelos distúrbios de micção na DM1.

Steinert (1909), na descrição da doença de seus pacientes, que viria a ser conhecida como DM, relatou distúrbios do comportamento e declínio intelectual. Estudos sistemáticos vêm demonstrando alta incidência de alterações em testes comportamentais e psicométricos; enfatizam a presença de alterações mentais e sintomas como apatia, inércia, indiferença à doença e relutância em procurar assistência médica, negativismo e depressão. Menos freqüentemente, hiperirritabilidade, agressividade e manifestações dos tipos esquizóides, paranóides, hipomaniacas e histeriformes podem ser encontradas (GARRON et al., 1986; BRUMBACK, 1987).

Para BIRD, FOLLET, GRIEP, 1983; MARCHINI et al., 2000, o grau de comprometimento intelectual se correlaciona com a gravidade da doença muscular. Outros (WOODWARD et al., 1982; HUBER et al., 1989; CENSORI et al., 1990) não encontraram paralelo entre estas duas variáveis. Os distúrbios cognitivos mais freqüentes observados por BIRD, FOLLET, GRIEP, 1983 e HUBER et al., 1989, foram nas áreas de cálculo, memória imediata e orientação visuo-espacial. Raramente foram encontradas alterações de linguagem. No estudo de HUBER et al., 1989, não houve paralelo entre as alterações intelectuais e sintomas depressivos.

Alterações da capacidade intelectual e deficiências visuo-espaciais graves foram observadas também nos estudo de WIGG & DURO, 1995a, 1995b e 1999. Retardo mental, mais freqüente na forma congênita da doença, também não é raro em pacientes que apresentam a forma de início na infância.

JASPERT et al., 1995, relataram correlação positiva entre o grau das anormalidades cognitivas em 14 pacientes com DM1 e o número de repetições CTG nos leucócitos.

Entre as alterações estruturais do cérebro, vistas na tomografia computadorizada (TC) estão atrofia cerebral e espessamento da calota craniana, frontal, temporal e occipital (AVRAHAMI et al., 1987).

A ressonância magnética cerebral (RMC) na DM evidenciou, em alguns casos, atrofia cerebral; espessamento da calota craniana, sobretudo frontal; lesões focais na substância branca, principalmente periventriculares e aumento de sinal nos lobos temporais (HUBER et al., 1989). Neste estudo, não houve correlação entre o grau de atrofia cerebral e a gravidade do acometimento intelectual, mas 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, evidenciaram dilatação ventricular moderada ou intensa e aumento do sinal periventricular em T2 na RMC na DM.

TSILFIDIS et al., 1992, mostraram, em portadores da forma congênita da DM, que o acometimento cognitivo era mais acentuado nos indivíduos com expansões maiores. Já DAMIAN et al., 1994, confirmaram esta correlação somente quando as expansões continham mais que 1000 repetições.

Foi demonstrado por ANNANE et al., 1998, em estudo com tomografia por emissão de pósitrons, diminuição da utilização da glicose no cérebro na DM1, dependente do tamanho da expansão de trinucleotídeos.

Recentemente, foi observada leve correlação entre a intensidade do envolvimento cognitivo em pacientes com DM de início após a infância e o tamanho da expansão CTG por PERINI et al., 1999. Entretanto, o estudo de MARTINELLO et al., 1999, compreendendo cinco pacientes com a forma congênita da DM1, não mostrou correlação entre as anormalidades clínicas ou de neuroimagem com o tamanho da expansão CTG. Investigação neuropsicológica, correlacionada com achados na

tomografia por emissão de pósitrons (SPECT) e RMC mostrou correlação entre alteração da função visuo-espacial e redução do fluxo sanguíneo para as regiões fronto-temporal anterior (MEOLA et al., 1999). Não houve, porém, correlação entre as anormalidades da função cerebral e os achados na RMC, nem com o tamanho da expansão de CTG (MEOLA et al., 1999). Foi observada atrofia cerebral no SPECT por AKIGUSHI et al., 1999.

Entre as disfunções pelo acometimento do SNC, destaca-se a hipersônia. As possíveis explicações aventadas para o problema incluem regulação anormal do sono (VAN HILTEN et al., 1993; VAN DER MECHE et al., 1994; PHILIPS et al., 1999), insuficiência respiratória (ONO et al., 1995; BEGIN et al., 1997) e apnéia do tipo central (HANSOTIA & FRENS, 1981; CIRIGNOTTA et al., 1987). Evidências recentes consideram que a hipersônia pode, em parte, dever-se a perda de neurônios catecolaminérgicos da formação reticular mesencefálica (ONO et al., 1998) e à perda de volume na região anterior do corpo caloso (GIUBILEI et al., 1999).

Insuficiência respiratória ocorre, freqüentemente, na DM1, em especial nas formas congênitas e nos estágios terminais da doença e pode ser causa de óbito nesta população. Pode dever-se a disfunção central (ZIFKO et al., 1996) ou a fraqueza dos músculos respiratórios (BEGIN et al., 1997).

Entre as anormalidades endócrinas, o diabetes melito e, mais freqüentemente, diminuição da tolerância à sobrecarga glucídica e hiperinsulinemia podem ser encontrados. É sugerido que o defeito seja na função do receptor de insulina. Há menor capacidade de ligação da insulina aos monócitos, por redução no número dos receptores ou por menor afinidade do receptor de insulina (MOXLEY III et al., 1978; TEVAANWERK et al., 1979; MOXLEY III et al., 1981; HUDSON et al., 1987; MOXLEY III et al., 1987; GOMEZ et al., 1994; CARVALHO, 1994; LIVINGSTON & MOXLEY III, 1994).

Associação entre a atividade do sistema FNT ("Fator de Necrose Tumoral"), a resistência à insulina e dislipidemia foi observada, embora o seu papel na patogênese destas duas observações seja indeterminado (FERNANDEZ REAL et al., 1999). O grau de hiperinsulinemia não depende da duração nem da gravidade da doença (MOXLEY III et al., 1981). Correlação positiva com o tamanho da expansão CTG, entretanto foi relatado por SOHMIYA et al., 2000.

JOHANSSON et al., 2000, descreveram, em portadores de DM1, aumento da resposta ao ACTH e aumento do cortisol circulante, que contribuiriam para a resistência à insulina e a hipertrigliceridemia.

Nos homens, pode haver infertilidade e atrofia testicular, esta aparentemente por degeneração primária dos túbulos e redução leve da testosterona sérica (GRIGGS et al., 1989). Alguns pacientes se queixam de diminuição da libido e de disfunção erétil. Nas mulheres há relatos de risco elevado para abortamentos, complicações na gestação e parto, como redução dos movimentos fetais, hidrânio, placenta retida, trabalho de parto prolongado e hemorragia pós-parto, fatores que aumentam o risco de mortalidade neonatal. São descritas alterações dos hormônios hipofisários, como aumento dos níveis do hormônio folículo-estimulante e do hormônio luteinizante (HARPER, 1979; MENDONÇA, 1983).

Nos olhos, destaca-se a ocorrência de catarata, diagnosticada ao exame de lâmpada de fenda, inicialmente pela presença de opacidades coloridas subcapsulares. Outras anormalidades oculares incluem: degeneração retiniana, baixa pressão ocular e enoftalmia, blefarite, lesões de córnea e defeitos do movimento ocular sacádico (MENDONÇA, 1983).

O estudo eletrofisiológico do sistema visual na DM realizado por PINTO et al., 1987, sugeriu haver acometimento retiniano e também retroquiasmático. Não foi

verificada correlação entre as anormalidades eletrofisiológicas na via óptica, a idade dos pacientes e a duração e gravidade da doença.

Calvície precoce, sobretudo no homem, é freqüente na DM. Não é raro um tipo de tumor benigno de pele, o pilomatricoma (JULIAN & BOWERS, 1998; GEH & MOSS, 1999). Estudos recentes mostraram maior expansão da repetição CTG em tumores que nos tecidos normais de pacientes com DM1. Há também evidências de que a expansão de tripletos nos tumores pode ser mais instável que nos demais tecidos, fato sugestivo de que a expansão CTG possa ter um papel na gênese de tumores e que enfatiza a importância de novas pesquisas neste sentido (JINNAI et al., 1999).

Anormalidades ósseas na DM, com expressão radiográfica, incluem espessamento difuso ou frontal da colota craniana, às vezes com hiperostose frontal interna. Pode ocorrer também hiperpneumatização dos seios frontais, hipognatismo e hipoplasia da sela túrcica. Outras alterações incluem cifoescoliose, tórax em funil, dedos curtos e largos (MENDONÇA, 1983).

O envolvimento do SNP na DM vem sendo estudado, mas os resultados foram, às vezes, divergentes e a verdadeira incidência da neuropatia periférica (NP) nesta doença não foi, ainda, determinada (LOGULLO et al., 1992; MONDELLI et al., 1993).

Indícios de possível NP na DM foram inicialmente fornecidos através de achados histológicos nas terminações nervosas, na junção neuromuscular ou nos músculos (ALLEN et al., 1969; CACCIA et al., 1972; PARAMESH et al., 1975). Há relatos ocasionais da associação entre DM e neuropatia hereditária sensitiva-motora (SPAANS et al., 1986). Alguns autores questionaram a relação da NP na DM com o metabolismo da glicose e a insulina (OLSON et al., 1978). PARAMESH et al., 1975, aventaram a possibilidade de associação da NP com medicações utilizadas para minimizar a miotonia.

POLLOCK & DICK, 1976, realizaram avaliação histológica de ramos musculares e cutâneos do nervo fibular em quatro pacientes com DM, utilizando técnicas morfométricas. Concluíram que a densidade de fibras mielínicas, distância internodal e frequência de fibras anormais não eram diferentes dos controles e que não havia evidência de anormalidade morfológica no nervo periférico na DM.

CROS et al., 1988, analisando biopsias do nervo sural de pacientes com DM que não apresentavam alterações sensitivas no exame clínico, observaram redução da densidade de fibras mielínicas, com perda preferencial de fibras mielínicas grossas. Notaram áreas focais de remielinização e enrugamento anormal da bainha de mielina, assim como evidências de regeneração axonal e desmielinização-remielinização focais. Para os autores, os achados foram consistentes com axonopatia crônica de intensidade moderada.

Velocidade de condução nervosa motora (VCM) reduzida e/ou latências distais prolongadas vêm sendo relatadas, somente em alguns nervos (CACCIA et al., 1972; ROOHI et al., 1981; CRUZ MARTINEZ et al., 1984).

Na investigação de JAMAL et al., 1986, foram utilizadas diversas modalidades de avaliação eletrofisiológica do SNP em 24 pacientes com DM: EMG e exame da velocidade de condução nervosa (VCN) convencionais, estimativa computadorizada do número de unidades motoras (UM) e análise do potencial de unidade motora (PUM); avaliação do limiar vibratório e térmico. Os resultados forneceram evidências de disfunção sobretudo de fibras motoras e sensitivas de grande diâmetro mas também de fibras sensitivas de pequeno diâmetro.

O estudo de MONDELLI et al., 1993, compreendeu avaliação de 24 pacientes com DM. Os dados de EMG e estudo da VCN convencionais foram compatíveis com neuropatia leve axonal difusa em 46% dos casos. As anormalidades histológicas nos

nervos surais em dois deles confirmaram a axonopatia sensitiva. A neuropatia, entretanto, não se correlacionou com a idade do paciente, duração da doença ou idade de início, nem com o estado dos reflexos profundos. Estes autores sugeriram que a NP pode ser uma das manifestações multisistêmicas da doença.

WANG & SCHRODER, 2000, realizaram estudo morfométrico comparativo entre os nervos periféricos e as fibras musculares na DM1. Os nervos surais mostraram anormalidades significativas mas não específicas, com graus variados de redução da área de bainha de mielina. O número de fibras mielínicas não estava significativamente reduzido quando comparado a controles, devido a presença de fibras em regeneração. Houve uma correlação freqüente, mas não invariável, da gravidade das alterações nos nervos e nos músculos. Concluíram que a gravidade da NP depende, em parte, da idade do paciente, estágio da doença e seu tempo de progressão.

1.2.2. ASPECTOS LABORATORIAIS

1.2.2.1. EXAMES SOROLÓGICOS

Os valores séricos das enzimas musculares tais como creatinoquinase (CK), transaminases, desidrogenase láctica (DL) e aldolase foram relatados como normais ou pouco elevados, em adultos e crianças portadores de DM. A correlação entre os valores enzimáticos e a gravidade do comprometimento muscular não é sempre observada (MENDONÇA, 1983; HARPER & RÜDEL, 1994).

Na DM os pacientes podem apresentar hiperinsulinismo e diminuição da resposta à sobrecarga glucídica (MOXLEY III et al., 1987). Esta, junto com as observações de que a estrutura e meia vida plasmática da insulina são normais e de que

há redução da ligação da insulina aos fibroblastos e às hemácias, indicam resistência tissular à insulina (HUDSON et al., 1987). O grau de hiperinsulinemia não se correlaciona com fatores como idade do paciente, obesidade, duração da DM e nem com o grau de atrofia muscular (MOXLEY III et al., 1981).

Diabete melito está associado à DM em frequências variáveis nas diferentes casuísticas, chegando a níveis de 18% (MENDONÇA, 1989). Foi descoberto que os genes da DM e do receptor de insulina se situam no cromossomo 19, sugerindo a possibilidade de que um único defeito genético fosse responsável por ambos os problemas. Entretanto, o estudo de SHAW et al., 1986, mostrou que o gene do receptor de insulina não é muito próximo do gene da DM. O mecanismo mais provável é que o gene da DM alteraria a estrutura ou a função da membrana celular, levando a uma alteração da função do receptor da insulina. É possível que mecanismos intracelulares, ainda não bem conhecidos, possam estar envolvidos (MOXLEY III et al., 1987; VLACHOPAPADOPOULOU et al., 1995)

Alguns pacientes apresentam níveis elevados de triglicérides e de lipoproteínas de muito baixa densidade, que segundo HUDSON et al., 1987, estariam em relação direta com o grau de hiperinsulinemia.

No homem, hipogonadismo é muito freqüente e o nível do hormônio folículo-estimulante (FSH) pode estar aumentado no plasma, de maneira significativa; o hormônio luteinizante (LH) é normal ou pouco aumentado e a testosterona normal ou pouco reduzida. Estes dados indicam que o hipogonadismo é do tipo primário, com disfunção dos receptores de gonadotrofinas. Outro mecanismo possível seria disfunção da proteína G3, que é associada ao hipogonadismo primário de pacientes com pseudo-hiperparatireoidismo tipo IA (SUGINO et al., 1998). Na mulher, os níveis basais de FSH e

LH são normais e não têm sido descritas anormalidades histológicas ovarianas (HARPER & RÜDEL, 1994).

Para a maioria dos autores a associação da DM com doenças tireoidianas não é maior que na população geral, embora sejam descritos hipertireoidismo, hipotireoidismo e adenocarcinoma de tireoíde. Os valores do hormônio tireotrófico (TSH) são habitualmente normais (MENDONÇA, 1989).

A redução dos níveis séricos de IgG (SUZUMURA et al., 1986) é, por vezes, encontrada na DM. Seria consequência do aumento da permeabilidade capilar e seu extravasamento para o compartimento extravascular, mas não são descritas repercussões clínicas significativas destas anormalidades imunológicas séricas (HARPER & RÜDEL, 1994).

1.2.2.2. EXAME HISTOPATOLÓGICO E HISTOQUÍMICO

O MÚSCULO NA DISTROFIA MIOTÔNICA

Na DM1 o músculo mostra um amplo espectro de alterações morfológicas que variam em função da idade (SCHOCHET Jr., 1986; TOHGI et al., 1994). Não há anormalidade patognomônica da doença, porém o padrão geral de anormalidades é distinto nesta doença (HARPER & RÜDEL, 1994). Há evidências de que as alterações morfológicas se correlacionam principalmente com o grau da fraqueza muscular e não com a severidade da miotonia (GRIMBY et al., 1988).

Entre os aspectos histopatológicos no músculo da DM, destacados na literatura e resumidos por SCHOCHET Jr., 1986 e HARPER & RÜDEL, 1994, está a variação do tamanho das fibras, devido à atrofia, moderada à intensa das miofibras do

tipo I, que é um dos achados mais característicos da doença. Pode haver fibras hipertróficas, mas estas não são freqüentes. Quando presentes são particularmente fibras do tipo II. Algumas fibras são tão atroficas que se resumem a grumos de núcleos. Núcleos centrais são em número aumentado e nos cortes longitudinais aparecem alinhados em cadeias nucleares.

Uma outra observação é a presença de massas sarcoplasmáticas e fibras em anel. As massas sarcoplasmáticas correspondem a áreas que coram-se de forma azul-violácea com Hematoxilina e Eosina (H&E), em vermelho no Tricrômio de Gomori modificado (TRI) e azul escuro na reação Nicotinamida Adenina Dinucleotideo-Tetrazolium Redutase (NADH-TR). Na microscopia eletrônica correspondem a áreas em que há grânulos de glicogênio, mitocôndrias, ribossomos e corpos densos. Algumas mitocôndrias mostram anormalidades estruturais como inclusões paracristalinas. Ocasionalmente, são vistas regiões de filamentos e material granular semelhante a linhas Z desorganizadas. Raramente, as massas sarcoplasmáticas contêm corpos citoplasmáticos.

Na DM, vêm sendo observadas anormalidades mitocondriais em alguns pacientes, destacando-se dois relatos desta associação: 1. ARNAUDO, MITA, KOGA, 1990, dois pacientes com oftalmoplegia e DM em quem foram detectadas deleções no DNA mitocondrial; 2. BRAIS et al., 1990, três pacientes com DM e "ragged-red fibers"(RRF), um deles apresentando deleção do DNA mitocondrial.

Na literatura médica, fibras do tipo RRF foram encontradas em biopsias musculares na DM com freqüência de 0,5 a 20% (ONO et al., 1986). Algumas análises, porém, não têm demonstrado alterações ultraestruturais nas mitocôndrias (GRIMBY et al., 1988). No estudo de VITA et al., 1993, realizado com objetivo de avaliar as mitocôndrias na biopsia de músculo de 32 pacientes com DM1, através de morfologia, bioquímica e

genética, somente um paciente apresentou uma RRF, sem alteração da citocromo c oxidase e das atividades das enzimas mitocondriais. A análise genética também não revelou heteroplasmia mitocondrial em nenhum dos pacientes. Os autores sugerem que talvez as anormalidades mitocondriais se devam à idade e não à DM ou que entre os pacientes que têm fenótipo de DM, possa existir um subgrupo com doença mitocondrial. THYAGARAJAN et al., 1993, também não encontraram deleções no DNA mitocondrial em 20 pacientes com DM submetidos a análise por Southern-blot, e em dois deles, também através de PCR.

Um mecanismo aventado para o padrão preferencial de herança materna na DM1 congênita foi o da existência de mutações no DNA mitocondrial que, através da interação com o produto do gene da DM, provocaria um início mais precoce da doença. Nesta linha de investigação, POULTON et al., 1995, analisaram o DNA (Southern-blot) mitocondrial de pacientes com a forma congênita da DM, no músculo (cinco pacientes) e no sangue (35 pacientes), mas não encontraram evidências neste sentido.

As fibras em anel podem ser numerosas na DM e estarem presentes em pelo menos 70% das biópsias (DUBOWITZ & BROOKE, 1973). Aparecem como uma banda de miofibrilas em torno da fibra muscular, algumas em associação com as massas sarcoplasmáticas. São bem demonstradas no ácido periódico de Schiff.

Não são freqüentes fibras necróticas ou em fagocitose e infiltrado inflamatório, quando presente, é mínimo. Fibrose endomisial pode ser mais pronunciada em pacientes mais idosos e com amiotrofia intensa. Fibras com aspecto de “comido de traça” podem ser eventualmente identificadas.

Na microscopia eletrônica podem ser vistas vesículas e corpos eletrodensos em posição subsarcolemal, provavelmente lisossomos, que, quando numerosos, resultam em aumento da fosfatase ácida na histoquímica.

Na forma congênita da DM, o aspecto do músculo é igualmente variável. Alguns podem ser normais, outros mostram preferencialmente atrofia de fibras do tipo I ou II e aumento dos núcleos internos. Chama a atenção sobretudo a hipoplasia do músculo, com fibras em número diminuído e contendo diâmetro reduzido, ocasionalmente com núcleo centralizado. Na histoquímica o mais característico é a falta de atividade da enzima oxidativa na periferia das fibras e a dificuldade na diferenciação dos tipos de fibras (HARPER & RÜDEL, 1994).

TOGHI et al., 1994, estudaram alterações histopatológicas no músculo bíceps braquial em relação à idade e grau de fraqueza muscular, em 64 pacientes com DM. Nos adolescentes que apresentavam manifestações leves da doença foi observada proporção normal de fibras, mas as fibras do tipo I e II tinham diâmetro menor que os controles, observação semelhante aos achados na DM1 congênita. Os autores chamaram a atenção para o fato relatado anteriormente por TANABE & NONAKA, 1987, de que este aspecto corresponderia a imaturidade do músculo e seria substituído posteriormente pelas anormalidades histológicas encontradas habitualmente nos pacientes adultos. A proporção de fibras do tipo I aumentou com a idade, possivelmente pela transformação de algumas fibras do tipo II em fibras do tipo I ou por perda seletiva de fibras do tipo II decorrente de infiltração gordurosa e fibrose. Fibras angulares com diâmetro reduzido eram, na sua maioria, fibras do tipo I (em contraste com a atrofia neurogênica em que a atrofia predomina nas fibras do tipo II) e diminuíam com a idade. Os autores concluíram que a progressão da atrofia e fraqueza, no decorrer da doença, provavelmente se deve ao predomínio de fibras do tipo I, à diminuição de fibras hipertróficas do tipo II e ao acúmulo de células adiposas e não ocorre pela presença de fibras angulares ou a pequenos grupos de atrofia.

Os fusos musculares podem apresentar anormalidades na DM (ENGEL & BANKER, 1994), tais como aumento do número das fibras intrafusais, que podem apresentar alterações degenerativas, como divisão, necrose e regeneração. Algumas cápsulas de fusos mostram fibrose. Estas anormalidades foram inicialmente identificadas por DENIEL & STRICH, 1964, que observaram, principalmente nos músculos das mãos, aumento do número de fibras intrafusais e redução de seus diâmetros em cinco pacientes. Foi sugerido por SWASH & FOX, 1975, que o número anormal de fibras devia-se à divisão destas e como esta alteração era mais proeminente nas regiões polares do fuso, poderia decorrer de injúria mecânica pela miotonia. Para outros autores (MAYNARD, COOPER, IONESCU, 1977), a atrofia de fibras intrafusais resultaria de interrupção do desenvolvimento do fuso.

Pesquisadores têm localizado a DMPK exclusivamente nas fibras musculares do tipo I, na junção neuromuscular e nos fusos musculares (VAN DER VEN et al., 1993; TACHI et al., 1995; UEDA et al., 1999).

Com o objetivo de compreender a base fisiopatológica da degeneração muscular na DM, UEDA et al., 1999, estudaram a quantidade de DMPK em fibras esqueléticas de portadores desta doença. Usaram a técnica de Western-blot e compararam a localização da DMPK com técnicas histológicas (histoquímica, imunohistoquímica e imunoeletromicroscopia). Análise pelo Western-blot mostrou redução severa da DMPK nas fibras musculares. As fibras DMPK-positivas mostraram típicas anormalidades patológicas, como atrofia do tipo 1, núcleos centrais, cadeias de núcleos e massas sarcoplasmáticas. Nas fibras musculares degeneradas, as estriações desapareciam; materiais irregulares, granulares DMPK-positivas apareciam no sarcoplasma. À imunoeletromicroscopia, a DMPK se localizou nas cisternas terminais do retículo sarcoplasmático (RS) das fibras musculares. Foram observados RS inchados,

DMPK-positivos, entre as miofibrilas normais em fase inicial de degeneração muscular. Estruturas intramembranasas com DMPK e acúmulo de mitocôndrias, de permeio às miofibrilas desorganizadas, foram encontradas nas fibras musculares que apresentavam degeneração mais acentuada. Para os autores, estas evidências indicam que o RS é o local primário de degeneração do músculo esquelético na DM e que desencadeante da degeneração poderia ser alteração do metabolismo intracelular do cálcio, devido à redução da DMPK. Alterações do cálcio intracelular vêm sendo demonstradas em estudos experimentais na DM (BENDERS et al., 1993; DAMIANI et al., 1995).

A biopsia muscular na DM está indicada principalmente em: 1) Pacientes com acometimento miopático clínico compatível com DM mas em quem a presença de miotonia é duvidosa ao exame; 2) Pacientes com miotonia clínica mas com mínima fraqueza ou atrofia muscular, para distinção com miotonia congênita, sobretudo na ausência de história familiar; 3) Crianças com a forma congênita, em quem a hipotonia e não a miotonia é o aspecto predominante, para diagnóstico diferencial com outras miopatias congênitas e com doenças do neurônio motor (HARPER & RÜDEL, 1994).

HISTOPATOLOGIA DO NERVO PERIFÉRICO NA DISTROFIA MIOTÔNICA

Nos estudos histopatológicos que foram realizados para verificar o envolvimento do sistema nervoso periférico nesta doença, nem sempre os resultados foram convergentes. Os primeiros indícios de possível NP na DM foram achados histológicos nas terminações nervosas, na junção neuromuscular e nos músculos (ALLEN et al., 1969; CACCIA et al., 1972; COERS et al., 1973; PARAMESH et al., 1975). Estes dados, associados às evidências clínicas, eletrofisiológicas e histológicas que vêm sendo acrescentadas à literatura médica, não deixam dúvidas de que a NP pode ocorrer na DM,

mas o significado e a natureza desta permanecem ainda não totalmente esclarecidos (CROS et al., 1988; MONDELLI et al., 1993).

POLLOCK & DICK, 1976, avaliaram a histologia do fascículo lateral do nervo peroneal profundo e do nervo fibular superficial, em quatro pacientes com DM que apresentavam VCN normais. Utilizaram a técnica de desfiamento, graduando as anormalidades de forma descritiva e através de técnicas morfométricas, comparadas a controles. Na DM, parâmetros como densidade de fibras mielínicas, distância internodal e frequência de fibras anormais não foram diferentes dos controles. A alteração mais frequente na DM foi remielinização segmentar, com incidência máxima de 12% e ovóides de mielina afetaram 1% das fibras nervosas. Uma possibilidade aventada para explicar a ausência de anormalidades significativas na DM foi o nervo escolhido para exame e a seleção dos pacientes.

O estudo de CROS et al., 1988, comparou biopsias do nervo sural de controles e de 13 pacientes com DM, selecionados aleatoriamente, utilizando morfometria e técnica de desfiamento. Na microscopia óptica houve redução da densidade de fibras mielínicas nos afetados, com perda preferencial de fibras mielínicas grossas na análise dos histogramas. Embora leve, esta anormalidade foi verificada em 85% dos pacientes. Na microscopia eletrônica os autores notaram áreas de desmielinização e, mais frequentemente, áreas de remielinização. Anormalidades axonais foram encontradas na maioria dos pacientes, mas em raras fibras. Os pacientes apresentaram densidade de fibras nervosas mielínicas significativamente reduzidas em relação aos controles. As fibras amielínicas não apresentaram alterações quanto a densidade e distribuição. Nos estudos por desfiamento, foram comuns espaçamento e enrugamento anormais da bainha de mielina. Alterações de remielinização foram também frequentes, caracterizadas por internodos com fina bainha de mielina, intercalados com internodos de diâmetro normal.

Poucas fibras mostraram aspectos de desmielinização e remielinização e de regeneração axonal. Foi concluído que a redução da densidade de fibras mielínicas com perda preferencial de fibras grossas seriam achados consistentes de axonopatia com desmielinização e remielinização secundárias.

Alguns dados permitiram também supor que a axonopatia se desenvolve lentamente na DM: grande número de fibras só exibiram enrugamento anormal da mielina; a desmielinização em curso foi bem mais rara que a remielinização, a degeneração axonal em curso foi raramente encontrada e a perda de fibras mielínicas permaneceu moderada (CROS et al., 1988). Estes autores também chamaram a atenção para anormalidades sensitivas e motoras no estudo de VCN, leves e consistentes com axonopatia primária. Não houve paralelo entre a gravidade da NP e o grau de miopatia e nenhum destes pacientes apresentou alteração sensitiva ao exame clínico.

MONDELLI et al., 1993, relataram os dados eletrofisiológicos em 24 pacientes com DM e, em dois, os aspectos histopatológicos de seus nervos surais. A densidade de fibras mielínicas foi normal, assim como a distribuição do diâmetro das fibras. Na microscopia óptica, foram indentificadas anormalidades compatíveis com atrofia axonal. A técnica de desfiamento mostrou raras fibras com sinais de desmielinização e remielinização segmentar e algumas fibras com bainhas de mielina excessivamente irregulares e enrugadas. Histogramas da distância internodal em função do diâmetro da fibra mostrou distâncias normais e reduzidas. O exame ultraestrutural confirmou a presença de atrofia axonal e o espessamento da bainha de mielina. Neste estudo não foi observada relação entre a gravidade da NP e a gravidade do acometimento muscular, em concordância com CROS et al., 1988. Não houve também correlação entre presença de NP com a duração da doença, idade de início, ou estado dos reflexos osteotendinosos.

FREITAS et al., 1996, descreveram também redução do número de fibras mielínicas nos nervos surais de 12 pacientes com DM. A neurocondução sensitivo-motora foi realizada em nove destes e cinco apresentaram anormalidades compatíveis com comprometimento axonal.

No estudo morfométrico de WANG & SCHRODER, 2000, comparando os surais e os músculos de 17 pacientes com DM1, 82% dos casos mostraram vários graus de redução da área da bainha de mielina; em 47%, de leve intensidade. Na biopsia muscular, seis pacientes apresentaram diâmetro médio das fibras muito reduzido e cinco destes apresentaram também, nos surais, redução da área da bainha de mielina em graus variados. A conclusão dos autores é de que haveria freqüentemente, mas não sempre, correlação entre a gravidade das alterações nos nervos periféricos e músculos. A gravidade da NP parece depender, em parte, da idade do paciente, gravidade e tempo de progressão da doença. A dificuldade para estimar o início e, portanto, a duração dos sintomas na DM1 seria a explicação provável para a discrepância dos dados da literatura, neste aspecto.

1.2.2.3. ELETRONEUROMIOGRAFIA

ELETROMIOGRAFIA NA DISTROFIA MIOTÔNICA

As miopatias e doenças do sistema nervoso periférico podem afetar tanto as características dos potenciais de unidade motora (P.U.Ms) quanto o padrão de recrutamento (DAUBE, 1994). Quando há atrofia de fibras musculares ou um número menor de fibras musculares na área de registro por inativação ou destruição de fibras individuais, o P.U.M ficará menor tanto na amplitude como na duração. A amplitude do

P.U.M reflete sobretudo os potenciais das fibras próximas à área de registro e a duração depende das fibras próximas e de algumas mais afastadas. Em geral, a amplitude e a duração diminuem paralelamente. Pelo fato das fibras musculares não dispararem sincronicamente, os potenciais tomam-se polifásicos. O número de picos se correlaciona habitualmente com o número de fases e portanto também aumenta nas miopatias.

Os P.U.Ms na DM são, na sua maioria, polifásicos breves e o padrão de recrutamento é chamado de paradoxal, característico das miopatias. Na DM estas anormalidades são encontradas sobretudo nos músculos extensores dos antebraços e tibial anterior (STREIB, 1987). Entretanto, potenciais com amplitude e duração aumentadas, habitualmente encontrados nos processos neurogênicos, também podem ocorrer (NAKASHIMA, TABUCHI, TAKAHASHI, 1983; UNCINE et al., 1990), se a densidade de fibras aumentar pela divisão de fibras ou regeneração e se a sincronia de disparo for mantida. Pode haver também variação da configuração do P.U.M, porque nem todas as fibras musculares individuais são ativadas sempre que a unidade motora é ativada. Se a miopatia é grave e destrói fibras musculares de unidades motoras inteiras o recrutamento pode diminuir, assim como nos processos neurogênicos.

Na DM, pode ser observada atividade de inserção da agulha-eletrodo (atividade produzida pela introdução ou movimento da agulha no músculo) aumentada. A obtenção de silêncio elétrico no repouso muscular é importante para excluir anormalidades pré-sinápticas que resultam em atividade contínua da fibra muscular (HARPER, 1979).

No repouso muscular, pode ser registrada atividade espontânea anormal. As fibrilações e ondas positivas são descargas regulares, espontâneas, a partir de fibras musculares individuais desnervadas (DAUBE, 1994). Ocorrem em fibras que não foram ainda reinervadas ou que perderam a sua inervação por mais de dez dias. São

encontradas em processos neurogênicos, nas doenças da junção neuromuscular e nas miopatias.

As descargas miotônicas são também uma forma de atividade espontânea do músculo. São geradas por fibras musculares individuais e têm dois tipos de morfologia, podendo ser positiva ou trifásica. Têm frequência rápida e variável, de 2 a 100 Hz e duração de 0.1 a 30 segundos, em torno da metade sendo mais longas que 2 segundos (STREIB & SUN, 1983). Mais comumente, elas desaceleram, mas podem também aumentar a sua frequência. Produzem som característico, descrito como "mergulho de bombardeiro". Podem ser registradas em diversas síndromes miotônicas, que incluem: DM; miotonias congênitas; paramiotonia congênita; paralisia periódica hipercalêmica; deficiência de maltase ácida; miopatia secundária ao hipotireoidismo (NIELSEN, FRISS, JOHNSON, 1982; KIMURA, 1989).

Embora estudos detalhados sobre a distribuição da miotonia elétrica (ME) na DM sejam escassos na literatura médica, presume-se que ela seja mais freqüente nos músculos distais (MONGIA & LUNDERVOLD, 1975), sobretudo nos músculos das mãos e nos músculos faciais (STREIB & SUN, 1983). Não raramente, os músculos proximais dos membros não apresentam estas descargas, que, em alguns pacientes, podem ser restritas a um ou poucos músculos (SUN & STREIB, 1983) ou estarem ausentes em portadores obrigatórios do gene da DM (PRYSE-PHILLIPS, JOHNSON, LARSEN, 1982; STREIB, 1987). Embora possa ser vista em recém-nascidos afetados pela forma congênita da DM, a miotonia é freqüentemente ausente antes dos 10 anos de idade (ROSSELLE et al., 1979; STREIB, 1987).

Quando difusa, a ME é facilmente reconhecida, mas quando é sutil ou limitada a poucos músculos, pode ser difícil de distinguir da atividade de inserção. Na EMG a

miotonia deve ser pesquisada em músculos proximais e distais dos quatro membros e músculos faciais (STREIB & SUN, 1983).

A ME esteve presente em todos os pacientes que apresentavam miotonia clínica nos estudos de PRYSE-PHILLIPS et al., 1982 e STREIB, 1987. Nos casos de DM típicos, o diagnóstico da doença pode ser sugerido com base nos dados clínicos. Entretanto, nas famílias acometidas pela DM, alguns autores encontraram ME em indivíduos assintomáticos e que apresentavam exame neurológico normal, sendo a EMG especialmente importante na avaliação diagnóstica destes indivíduos (BUNDEY, CARTER, SOOTHILL, 1970; POLGAR et al., 1972; SUN & STREIB, 1983).

Na DM a EMG pode ser de grande interesse também em outras situações: a) Para distinção da DM com miotonias congênitas, uma vez que a presença de potenciais de unidade motora miopáticos sugere o primeiro diagnóstico. Esta diferença, entretanto, pode não ser evidente nas fases iniciais da doença ou quando há acometimento leve; b) Para diferenciar DM de outras doenças neuromusculares que produzem rigidez muscular, como neuromiotonia. Nesta última, a EMG revela descargas espontâneas de alta frequência, até 300 HZ, com configuração variável e decremento, porém com som diferente daquele produzido pela descarga miotônica; c) Para auxiliar o diagnóstico na DM congênita, dado que a miotonia clínica em geral não é detectada no bebê. Realizando-se exame detalhado, é possível registrar descargas miotônicas já no período neonatal. (HARPER, 1979; KIMURA, 1989).

No estudo de STREIB & SUN, 1983, houve correlação positiva entre o grau de miotonia e o grau de fraqueza muscular, embora HARPER, 1979, chame a atenção para o fato de que a miotonia clínica possa ser dificilmente obtida em pacientes com amiotrofia intensa.

ASPECTOS ELETROFISIOLÓGICOS DA NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DISTROFIA MIOTÔNICA

As anormalidades da condução nervosa relacionam-se estreitamente às alterações estruturais dos nervos (KIMURA, 1989). A VCN é influenciada por múltiplas variáveis eletrofisiológicas, como idade, temperatura, altura e sexo (LANG et al., 1977; LUDIN & BEYLER, 1977; RIVNER et al., 1990; CAMPBELL & ROBINSON, 1993; LITCHY, 1997) e por fatores não fisiológicos que dependem das técnicas e equipamentos utilizados no exame (OH, 1993).

É bem conhecida a redução da VCN com o aumento da idade (CASEY & LE QUESNE, 1972; LANG et al. 1977) e com a diminuição da temperatura (DE JESUS, HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, BARCHI, 1973; BOLTON, SAWA, CARTER, 1981; DENYS, 1991; TROJABORG et al., 1992).

Várias observações de anormalidades eletrofisiológicas apoiam a existência de neuropatia periférica na DM (JAMAL et al., 1986; CROS et al., 1988; MONDELLI et al., 1993). Há muitos relatos de redução leve da VCN (CACCIA et al., 1972; PANAYIOTOPOULOS & SCARPALEZOS, 1976; OLSON et al., 1978; JAMAL et al., 1986; LOGULLO et al., 1992; VON GIESEN et al., 1994). Raramente tem sido descrita redução grave da VCN (BORENSTEIN et al., 1977; SPAANS et al., 1986).

Foi sugerido por SPAANS et al., 1986, que os pacientes de uma família que estudaram, que apresentavam redução intensa da VCN e, ocasionalmente, hipertrofia do nervo, fizessem parte de famílias com neuropatia hipertrófica (doença de Charcot-Marie-Tooth) associada. Entretanto, estudos genéticos posteriores nesta família (SPAANS, JENEKENS & BRUNNER, 1995) mostraram ligação no cromossomo 19 e a expansão CTG da DM e não confirmaram mutação no cromossomo 17.

Quando a miopatia é grave, a amplitude do potencial de ação muscular composto (PAMC) diminui, eventualmente dificultando a diferenciação entre o processo miopático e sua associação com NP. Latência distal (LD) motora prolongada e redução da VCM foram relatadas (McCOMAS et al., 1971; CACCIA et al., 1972; BALLANTYNE & HANSEN, 1975; PARAMESH et al., 1975; PANAYIOTOPOULOS & SCARPALEZOS, 1976; OLSON et al., 1978; MECHLER et al., 1982; JAMAL et al., 1986). Aumento da duração do PAMC também foi descrito (CACCIA et al., 1972; BALLANTYNE & HANSEN, 1975; PARAMESH et al., 1975; PANAYIOTOPOULOS & SCARPALEZOS, 1976).

A estimulação repetitiva revela decremento e reduz a amplitude do PAMC em grau leve a moderado com recuperação rápida (STREIB & SUN, 1982).

Anormalidades sensitivas leves vêm sendo descritas na DM (BORENSTEIN et al., 1977; OLSON et al., 1978; JAMAL et al., 1986; MONDELLI et al., 1993), sobretudo nos nervos surais: redução da amplitude dos potenciais, latências prolongadas e VCNs reduzidas. JAMAL et al., 1986, observaram anormalidades dos potenciais sensitivos surais em 17% dos pacientes e alterações no limiar sensitivo vibratório em 37%. Estas anormalidades indicam disfunção das fibras aferentes de grosso calibre (BUCHTHAL et al., 1984). Também no trabalho de JAMAL et al., 1986, o limiar sensitivo para frio e calor (no tornozelo e/ou punho) foi anormal em 83% dos pacientes, indicando que há envolvimento das vias aferentes sensitivas mediadas por fibras finas.

A investigação de CROS et al., 1988, em 13 pacientes com DM, submetidos à biopsia do nervo sural e eletroneuromiografia, evidenciou anormalidades sensitivas e motoras. Houve redução das VCNs, em grau leve, e LDs levemente prolongadas. O conjunto dos achados foram consistentes com axonopatia crônica de severidade moderada.

MONDELLI et al., 1993, investigou 24 pacientes com DM encontrando neuropatia axonal difusa, de leve intensidade em 46% deles. As anormalidades consistiram sobretudo em redução da amplitude do PAS e do PAMC. Para os autores, a redução da amplitude do PAMC pode ser, em parte, devido à atrofia muscular, mas esta não deve ser a única explicação, uma vez que a correlação atrofia muscular e redução da amplitude do PAMC não é estreita. É provável, portanto, presença associada de neuropatia axonal. Anormalidades histológicas nos nervos surais, em dois pacientes neste estudo, reforçaram esta hipótese. Não encontraram correlação das anormalidades de VCN com a idade do paciente, nem com a duração ou idade no início da DM, assim como JAMAL et al., 1986.

Já LOGULLO et al., 1992, examinaram 31 pacientes com DM e 16 de seus familiares e detectaram neuropatia sensitiva-motora em 45% dos pacientes. A presença de polineuropatia foi correlacionada com a idade do paciente, a gravidade e duração das manifestações clínicas da DM neste grupo.

Não houve paralelo entre o grau das anormalidades neuropáticas eletrofisiológicas e a gravidade do acometimento muscular no estudo de LOGULLO et al., 1992, reforçando observações anteriores (PANAYIOTOPOULOS & SCARPALEZOS, 1976; OLSON et al., 1978) de que a história natural da miopatia e da NP sejam independentes. No estudo morfométrico recente de WANG & SCHRODER, 2000, houve correlação freqüente, mas não invariável, entre a severidade das alterações nos nervos e nos músculos.

O tempo de condução motora central na DM foi avaliado através de estimulação magnética do cérebro em 15 pacientes (CRUZ MARTINEZ, 1992) e foi sempre normal.

1.2.3. ASPECTOS GENÉTICOS NA DISTROFIA MIOTÔNICA

Em 1992, o gene responsável pela DM1 foi identificado. Localizado no cromossomo 19q13, codifica a mionina-proteínaquinase (DMPK) (MAHADEVAN et al., 1992; FU et al., 1992; BROOK et al., 1992). O gene da DMPK normal contém uma sequência de repetições CTG que varia de 5 a 37 (BRUNNER et al., 1992; MEINER et al., 1995) e a mutação responsável pela DM1 é a expansão da sequência de repetições CTG, que varia de 50 a milhares de cópias (LAVEDAN et al., 1993).

Embora seja possível observar todas as variações de tamanho das expansões entre 9 a 18 repetições nos alelos, é observada distribuição trimodal nas populações européias, com alelo mais freqüente (em torno de 35%) sendo de 5 repetições. O segundo modo (aproximadamente 50%) consiste de três alelos com números de repetições sobretudo de 11, 12 e 13 e, menos freqüentemente, de 14. O último modo não tem um pico definido e compreende alelos com 19 repetições ou mais. Indivíduos assintomáticos ou minimamente afetados que tenham pequenas expansões, chamadas protomutações, com tamanho de aproximadamente 50 a 80 cópias, podem transmitir a mutação da DM1. Alelos com expansões entre 38 e 50 repetições, chamados de premutações, são raros, representando menos que 2%, mas novas protomutações ou mutações plenas da DM1 provavelmente surgem a partir destes (BARCELO et al., 1993). Estas protomutações podem ser herdadas de maneira relativamente estável se a transmissão é materna. Entretanto, a passagem através da herança paterna quase sempre resulta num aumento significativo do tamanho da expansão, até níveis observados na doença (BARCELO et al., 1993; YAMAGATA et al., 1998; MARTORELL et al., 2001). Para LAVEDAN et al., 1993, o padrão de instabilidade do tamanho da expansão entre as gerações independe do sexo e do tamanho da repetição CTG do

familiar afetado. Estes autores consideram que a expansão da repetição é a regra habitual quando esta é transmitida por ambos os sexos, mas os maiores incrementos entre as gerações, resultando em grandes expansões, são em geral mais freqüentes na transmissão materna que paterna.

É sugerido que a expansão da repetição CTG a partir de premutações na população normal seja a responsável pela manutenção da incidência da DM1 na população, uma vez que nesta doença há diminuição da fertilidade, que se acentua nas gerações sucessivas, pelo fenômeno de antecipação. Consequentemente, seria esperado que os alelos mutantes fossem sendo eliminados na população se não houvesse outro mecanismo para mantê-los (MARTORELL et al., 2001).

A DM1 parece ser causada por este mecanismo singular de mutação, a expansão de bases CTG no cromossomo 19q13, no gene que codifica a miotonina-proteinoquinase. MAHADEVAN et al., 1992, mostraram que 98% de 258 indivíduos com diagnóstico de DM apresentavam expansão CTG nesta região.

O fenômeno de antecipação, definido como a manifestação mais severa da doença nas gerações que se sucedem, se acompanha em geral de aumento da repetição de tripletos CTG (MAHADEVAN et al., 1992; TSILFIDIS et al., 1992; REDMAN et al., 1993; HARLEY et al., 1993; BRUNNER et al., 1993a; PASSOS-BUENO et al., 1995). Alterações como mutações de ponto, deleções ou inserções nunca foram descritas na DM. Isto implicaria que o paciente que não tem a expansão CTG não tem DM. No entanto, mais recentemente, uma família que apresentava sintomas indistinguíveis de DM apresentou ligação no cromossomo 3q e esta condição foi chamada de DM2 (THORTON et al., 1994 b; RICKER et al., 1994a; ROWLAND, 1994; ABBRUZZESE et al., 1996; RANUM et al., 1998; DAY et al., 1999). Posteriormente, foi descoberto que a PROMM tem ligação com a mesma região, no cromossomo 3 (MEOLA et al., 1986; RICKER, 1999;

THORTON & ASHIZAWA, 1999).

Apesar da mutação específica e do produto do gene que contém a mutação serem conhecidos, a patogênese molecular é ainda indeterminada.

A análise da expansão CTG apresenta sensibilidade e especificidade tal que a combinação dos métodos através da reação em cadeia da polimerase (PCR) e de Southern Blot pode detectar todas as mutações na DM1 sem falsos positivos (IDMC, 2000).

Para determinar o número de repetições CTG (ADAMS, 1999, THOMPSON et al., 1993) o DNA é inicialmente isolado do sangue. Segue-se análise através da reação em cadeia da polimerase ("polymerase chain reaction", PCR). A PCR baseia-se na amplificação enzimática de um fragmento de DNA, utilizando-se desencadeadores, oligonucleotídeos curtos próximos da sequência de repetições CTG que se hibridizam com os filamentos opostos da sequência alvo e desencadeiam a síntese da sequência alvo complementar pela enzima DNA-polimerase. Ciclos repetidos de desnaturação pelo calor, hibridização dos desencadeadores e síntese enzimática de DNA resultam na amplificação exponencial do DNA-alvo. O DNA é então separado através de eletroforese em gel de agarose e as seqüência menores migram adiante através do gel. O DNA é transferido para uma membrana de nylon e incubado com uma sonda radioativa, de forma que as distâncias percorridas pelas diferentes bandas correspondem ao número de repetições CTG nas seqüências originais.

A eletroforese em gel de agarose das seqüências amplificadas pela técnica de PCR é muito precisa para determinar as repetições normais ou moderadamente aumentadas. Se apenas uma banda aparece, indica que um dos cromossomos do paciente contém repetição CTG que é além da faixa detectável pelo método de PCR. Para confirmar a presença de repetições muito longas de tripletos, é empregado, então, o

método de Southern Blot. Neste, o DNA é digerido com uma enzima de restrição, separado através de eletroforese em gel agarose, transferido a uma membrana de nylon e exposto a uma sonda de oligonucleotídeos marcada radioativamente para detecção autoradiográfica. Como no teste de PCR, a posição de migração da banda reflete o tamanho da repetição.

A indicação da análise de DNA é para a confirmação do diagnóstico clínico de DM1, sendo especialmente útil na DM1 congênita, frente a um bebe hipotônico, quando a miotonia pode estar ausente clinicamente e na EMG. Tem grande valor também em familiares assintomáticos de pacientes com DM1 e que desejam conhecer o seu genótipo em relação à doença. Outra indicação é o teste pré-natal, quando um dos pais tem diagnóstico estabelecido de DM1, podendo ser feito no líquido amniótico, após quinze semanas de gestação ou na vilosidade coriônica, por volta da nona semana de gestação (ADAMS, 1999). Entretanto, como a correlação entre o tamanho da expansão e a gravidade dos sintomas não é absoluta, não é apropriado predizer o prognóstico baseado no tamanho da expansão (IDMC, 2000).

Vários aspectos genéticos vêm sendo investigados na DM1, mas principalmente, a correlação entre o tamanho da repetição CTG e a gravidade da doença (HUNTER et al., 1992; TSILFIDIS et al., 1992; HARLEY et al., 1993; JASPERT et al., 1995; GIORDANO et al., 1995; PASSOS-BUENO et al., 1995; GENARELLI et al., 1996; CHANG et al., 1998; GHAREHBAGHI-SCHNELL, 1998; KINOSHITA & HIROSE, 1999; MARCHINI et al., 2000). Entre outros aspectos pesquisados, incluem-se: a influência do sexo e tamanho da expansão CTG do familiar afetado para a prole (HARLEY et al., 1993; BRUNNER et al., 1993a); a proporção de ascendentes masculinos e femininos nas famílias com múltiplas gerações (BRUNNER et al., 1993a); o mecanismo e frequência da contração da expansão CTG entre as gerações (O'HOY et al., 1993; ASHIZAWA et al.,

1994; LOPEZ DE MUNAIN et al., 1996).

TSIFILDIS et al., 1992, determinaram o grau da expansão CTG em 272 portadores de DM1. As crianças que apresentaram a forma congênita da doença e suas mães tiveram em média, amplificações maiores de expansões CTG que a população com outras formas da DM1. Para os autores este dado, associado à tendência de haver aumento da repetição CTG nas gerações sucessivas de famílias estudadas, seria evidência de antecipação genética na transmissão da DM1.

Na DM o diagnóstico pode ser um desafio, eventualmente, naqueles casos afetados minimamente e nos familiares assintomáticos, sob risco de terem herdado a doença. REARDON et al., 1992, conduziram avaliação clínica e molecular em 83 pacientes com acometimento mínimo, divididos em 4 grupos: I, 42 indivíduos e II, 18 indivíduos que foram identificados clinicamente com e sem acometimento neuromuscular respectivamente; grupo III, 9 indivíduos com alta probabilidade de serem portadores do gene da DM1, porém com fenótipo normal; grupo IV, 14 pais assintomáticos de pacientes com diagnóstico de DM1 definido. As menores expansões foram detectadas no grupo IV, com variação de 53 a 60 repetições. O tamanho da expansão foi similar nos grupos com e sem miopatia (I e II), com variação entre 53 e 160. Nos pacientes do grupo III, as expansões detectadas pela técnica de PCR variaram de 70 a 230. No total, em 11 pacientes (grupo I = 2, grupo II = 2, grupo III = 2, grupo IV = 5) não foi detectada a expansão de tripletos. A DM com mínimos sintomas representa, portanto, um desafio diagnóstico. A análise molecular, associada com investigação clínica adequada, é valiosa na confirmação ou exclusão da DM com esta apresentação. Os autores alertam para o fato de que é preciso cautela na interpretação de sinais clínicos não específicos no paciente sob risco de ser portador do gene da DM, para não realizar um diagnóstico falso positivo. Neste estudo a EMG foi analisada em 20 pacientes e a sensibilidade deste

exame para o diagnóstico foi de 39%. Os pesquisadores enfatizam que estes dados se aplicam à população de estudo, com mínimo acometimento. A sensibilidade dos exames clínico, oftálmico e EMG, nos pacientes com 50% de risco de apresentarem a doença, tem sido estimada em torno de 90 a 92% na literatura médica (BRUNNER et al., 1991).

NOVELLI et al., 1993, realizaram a comparação entre genótipo e fenótipo de 116 portadores de DM1, pertencentes a 62 famílias italianas. Observaram correlação significativa entre a gravidade clínica e o número de repetições na região do gene da DMPK. Concluíram que a amplificação da repetição CTG é diretamente relacionada ao fenótipo na DM1 e que a análise de DNA permitiria informações quanto ao prognóstico da doença.

O estudo de PASSOS-BUENO et al., 1995, foi o primeiro a detalhar aspectos genéticos clínicos e a análise molecular na DM, em famílias brasileiras. Foram incluídos 235 pacientes, pertencentes a 41 famílias e as seguintes observações destacadas: a) A proporção de doentes de raça negra foi aparentemente menor que entre brancos e orientais. b) Houve mais homens afetados nas famílias estudadas, dado em acordo com BRUNNER et al., 1993a; c) Não houve diferença na taxa de infertilidade entre mulheres e homens, mas as mulheres tiveram 25% menos filhos. d) Houve aumento significativo no tamanho da expansão CTG nas gerações que se sucederam e este se correlacionou com a gravidade da doença. Embora tenha havido uma sobreposição no tamanho da expansão entre os quatro grupos clínicos estudados (acometimento leve, com mínimos sinais/sintomas; forma clássica, com início na adolescência ou no início da idade adulta; forma congênita e forma de início na infância), as maiores expansões foram observados nos pacientes que pertenciam aos dois últimos grupos. Não houve diferença no tamanho médio da expansão CTG, nos filhos de mães afetadas comparados com os filhos de pais afetados, como já havia sido observado por HARLEY et al., 1993. Entretanto, com

exceção de três casos que apresentaram a forma congênita, as maiores expansões foram transmitidas via paterna.

Na literatura há evidências de que a transmissão de grandes expansões via paterna raramente acarreta a forma congênita da DM (HARLEY et al., 1993; NEVILLE et al., 1994). São descritos casos, embora não numerosos, de redução no tamanho da expansão entre as gerações, mais freqüentemente na transmissão via paterna (O'HOY et al., 1993; REDMAN et al., 1993; HARLEY et al., 1993; BRUNNER et al., 1993a; ASHIZAWA et al., 1994; LOPEZ DE MUNAIN et al., 1996). No estudo de PASSOS-BUENO et al., 1995, um só caso de contração da expansão CTG foi notado e neste a transmissão foi via paterna. Foi descrita mutação reversa para um alelo de tamanho normal na DM1 (SHELBOURNE et al., 1992; BRUNNER et al., 1993a; BRUNNER et al., 1993b; O'HOY et al., 1993).

Na literatura permanece em debate se existe distorção de segregação da transmissão de tripletos CTG na DM1 e se esta se produziria através de algum dos sexos. CAREY et al., 1994 e GENARELLI et al., 1994, relataram que os alelos maiores seriam transmitidos mais frequentemente, com distorção significativa através da transmissão paterna. Já SHAW et al., 1995 e CHAKRABORTY et al., 1996, evidenciaram distorção de segregação específica de transmissões materna para os grandes alelos. MONCKTON et al., 1995 mostraram que na DM1 não existe produção preferencial de alelos longos no esperma, porém existe variação do tamanho da expansão CTG no esperma nestes pacientes.

MEINER et al., 1995, realizaram avaliação clínica e genética de 121 indivíduos pertencentes a 24 famílias com DM1. Além disto, foi feita análise do DNA leucocitário de outros 69 indivíduos (destes, 35 com diagnóstico definido, os demais, possíveis portadores) e de 100 indivíduos saudáveis. Na maior parte dos casos a análise molecular,

por PCR e Southern blot, confirmou o diagnóstico clínico. Em quatro casos com quadro clínico compatível com DM1 não foram demonstradas expansões CTG. As explicações aventadas é que estes pacientes seriam portadores da síndrome de PROMM ou apresentariam mosaicismo somático. Na maioria das famílias o fragmento se tomou maior nas gerações sucessivas, mas em quatro famílias foi notada contração e duas famílias mostraram estabilidade do tamanho da expansão de repetições CTG.

Analisando o tamanho da expansão CTG nos leucócitos em relação às formas clínicas, MEINER et al., 1995, verificaram que todos os pacientes com sintomas mínimos tinham expansões menores que 500. A DM clássica se associou com uma ampla variação do tamanho da expansão, de 600 a 5700. Dos sete pacientes que apresentavam a DM congênita, tres tinham grandes expansões (maiores que 5000), enquanto que quatro apresentaram expansões menores, encontradas na forma clássica. A correlação entre o tamanho da expansão e a gravidade dos sintomas não foi, portanto, absoluta. Este fato deve ser considerado sobretudo no diagnóstico pré-natal e ao tentar-se estabelecer a gravidade da doença baseada no tamanho da expansão. No caso mais extremo, a transmissão de um alelo contraído foi associado com a forma congênita da DM, observação semelhante a de COBO et al., 1993. Outra observação interessante verificada neste estudo foi a presença de heterogeneidade somática nos leucócitos com a técnica de Southern blot nos pacientes adultos que apresentavam a forma clássica ou que tinham a forma congênita, mas não nos neonatos que apresentavam esta última forma da DM1. Isto sugere que a heterogeneidade é estabelecida após o nascimento.

MARTORELL et al., 1995, não confirmaram correlação direta entre o tamanho da repetição CTG em 23 pacientes com DM1 e os sintomas clínicos. A observação principal neste estudo foi a de que o tamanho da repetição CTG nos leucócitos aumenta quando analisado novamente após um período de cinco anos, indicando instabilidade

mitótica da repetição ao longo do tempo. O aumento da repetição, entretanto, não parece ser um indicativo da progressão dos sintomas, mas a idade sim.

Com o objetivo de avaliar possível correlação entre os sintomas e o tamanho da expansão CTG nos leucócitos na DM1, JASPERT et al., 1995, submeteram 14 pacientes a exame clínico, psicológico, eletrofisiológico (quantificação de miotonia e eletrocardiograma), biopsia muscular (4 pacientes) e pesquisa de catarata em lâmpada de fenda. Para avaliação do grau de acometimento muscular, os pacientes foram classificados de acordo com a escala proposta por MATHIEU et al., 1992. Dos 14 pacientes, 10 apresentavam a forma clássica; um paciente apresentava alterações mínimas; um paciente a forma congênita e dois pacientes, a forma de início na infância. A avaliação do DNA foi realizada através das técnicas de PCR e Southern blot. A EMG foi realizada nos músculos tenares e a miotonia foi quantificada através de um procedimento padronizado utilizando um goniômetro no dedo médio e EMG de superfície do músculo flexor profundo dos dedos. Foi observada correlação significativa do tamanho da expansão com o grau de acometimento muscular e correlação inversa com a idade de início dos sintomas. Retardo mental e disfunção gonadal foi também mais frequente em pacientes com repetições CTG maiores. Outros sintomas porém, como miotonia, catarata, disfunção cardíaca não se correlacionaram com o grau da expansão. As possibilidades consideradas para explicar este fato foi a de mosaicismos somáticos, com expansões diferentes nos tecidos e expressão variável do gene da DM1. A falta de correlação com a miotonia foi interpretada por esta ser mascarada nos músculos da mão pela paresia dos músculos distais.

GENARELLI et al., 1996, realizaram estudo comparando o fenótipo e genótipo de 465 pacientes com DM1. Observaram três classes de subtipos clínicos, com uma distribuição que permitiu prever a probabilidade de um fenótipo baseado no número de

repetições CTG. A conclusão foi que a estimativa da expansão no DNA leucocitário é muito valiosa e precisa para determinação do prognóstico.

Foi demonstrado que o tamanho da expansão é maior no músculo que nos leucócitos (ANVRET et al., 1993; THORTON et al., 1994a). Não há evidências, entretanto, de que o tamanho da expansão no músculo seja um melhor indicador quanto ao prognóstico da doença que o tamanho da expansão nos leucócitos.

ZATZ et al., 1995, compararam o grau da expansão CTG no músculo a dos linfócitos em pacientes com idades e gravidade de acometimento diferentes, indo desde a forma congênita à forma com mínimos sinais. Observaram que o tamanho da expansão é muito maior no músculo esquelético em todos os pacientes analisados. Não houve, porém, correlação entre o tamanho da expansão CTG no músculo e a idade no início da doença, correlação que já haviam verificado quando analisaram a expansão nos leucócitos (PASSOS-BUENO et al., 1995). Foram observadas igualmente grandes expansões no músculo de todos os pacientes, independente da presença de fraqueza muscular. Estas observações fazem questionar o valor da análise das expansões CTG no músculo para predizer a gravidade do fenótipo.

Uma outra observação interessante de ZATZ et al., 1995 foi a de que a diferença entre o tamanho da expansão no músculo comparada com a dos leucócitos era menor nas crianças. Esta e as observações de MEINER et al., 1995, sugerem que a heterogeneidade somática tende a aumentar com a idade e atingir a estabilidade na idade adulta. No estudo de ANVRET et al., 1993, não houve aumento no tamanho da expansão CTG em biopsias musculares realizadas com intervalo superior a 15 anos, dado que reforça a possibilidade de que a heterogeneidade somática possa se estabilizar e questiona o valor preditivo do tamanho da expansão no músculo para o fenótipo.

A descoberta de que a expansão de tripletos CTG na DM é maior no músculo

que nos leucócitos levou ANSVED et al., 1997, a investigarem a variação do tamanho expansão, no músculo, de indivíduos não portadores desta doença. O número de repetições observadas, obtido através de biopsias percutâneas de 86 indivíduos, variou entre 5 e 28, ou seja, dentro da faixa de normalidade observada nos leucócitos, na população normal.

KINOSHITA et al., 1996, usaram análise por Southern blot para investigar as expansões em 22 tecidos obtidos em autópsia de um paciente com DM1. Entre o grupo de tecidos que apresentou expansões maiores que as observadas nos leucócitos estavam os do cérebro, pele, testículo, músculos (esquelético, liso, cardíaco), pâncreas e hipófise. Tecidos que apresentaram expansões pequenas, como cerebelo e órgãos hemato-linfóides, não costumam ser afetados na DM1. Outros tecidos, entretanto, cuja disfunção não se expressa usualmente na DM1, como pulmão, rim, fígado, glândulas tireóide, paratireóide e adrenal, tiveram também expansão maior que a dos leucócitos. Além disto, em músculos proximais e distais, que apresentam graus de acometimento clínico diferentes, as expansões foram similares. Concluíram que uma expansão grande pode ser necessária, mas não é suficiente para induzir a disfunção num determinado tecido.

LOPEZ DE MUNAIN et al., 1996, analisaram a presença de variações no tamanho da expansão CTG na DM1 entre as gerações, nos pares genitores-filhos. Para isto incluíram 90% de todos os descendentes (sintomáticos ou não), de um paciente com DM1. Contração da repetição CTG foi verificada em 14,1% dos pares e a repetição permaneceu inalterada em 7% dos pares. Nesta família foram encontrados indivíduos assintomáticos que apresentavam a expansão CTG e em alguns destes foi observada contração da repetição CTG. Em todos que apresentaram contração da repetição CTG, a transmissão havia sido via paterna.

KOCH et al., estimam entre 3 e 9% o risco de uma mulher heterozigota para

DM1 ter um bebê com a forma congênita da doença. Este risco passa a ser entre 20 e 37% se a mulher já teve um bebe com este problema. Além disto, o risco parece ser maior quando a doença na mãe é mais grave e a expansão CTG maior. Esta última correlação, entretanto, não é absoluta, como demonstrado por ASHIZAWA et al., 1994.

O'HOY et al., 1993, destacaram igualmente o fato de que o número de repetições CTG pode diminuir durante a transmissão do alelo anormal na DM1. Em um dos casos apresentados, a redução chegou à faixa de normalidade e se correlacionou com início mais tardio dos sinais clínicos da DM1 no paciente em causa.

A dificuldade em correlacionar os dados clínicos e moleculares na DM1 foi enfatizada também por GIORDANO et al., 1995, através da descrição de dois sujeitos. O primeiro apresentava um quadro clínico atípico, com acometimento predominante, grave, gastrointestinal e expansão pequena nos leucócitos (60 repetições CTG); o segundo, que apresentava expansão semelhante (60 repetições CTG nos leucócitos) e era assintomático.

No estudo de GHAREHBAGHI-SCHNELL et al., 1998, foram avaliados 57 indivíduos pertencentes a 8 famílias com DM1. A avaliação clínica foi baseada em escala de acometimento muscular e escore da somatória dos sintomas. Houve correlação positiva entre a análise molecular e estas duas graduações clínicas. Nestas famílias foi observada expansão, mas também contração do fragmento expandido, durante a transmissão de uma geração à outra.

Alguns trabalhos têm analisado a correlação entre o tamanho da repetição CTG e a gravidade de manifestações clínicas individuais nos pacientes com DM1.

KINOSHITA & HIROSE, 1999, realizaram, em 40 pacientes, avaliação muscular, endócrinológica, imunológica, intelectual, eletrofisiológica para a condução no feixe de His e índice de apnéia. O grau de acometimento muscular foi avaliado através de

escala de acometimento muscular, velocidade sacádica horizontal no eletronistagmograma, índice de miopatia estimado através de EMG quantitativa e função pulmonar. Houve correlação positiva entre o tamanho da expansão e cada um destes itens.

MARCHINI et al., 2000, investigaram 24 pacientes. Não houve correlação entre o número da expansão CTG nos leucócitos com a presença ou ausência de atrofia muscular, insuficiência respiratória, anormalidades cardíacas, diabetes, catarata, anormalidades do sono, esterilidade ou hipogonadismo. Correlação significativa, entretanto, foi encontrada com a idade de início da doença, grau de acometimento muscular, coeficiente intelectual e memória para fatos recentes. Concluíram que na DM1 o número de repetições CTG tem valor prognóstico somente para algumas das manifestações clínicas.

1.2.4. FISIOPATOLOGIA DA DISTROFIA MIOTÔNICA

O defeito genético da DM1 foi localizado no cromossomo 19q13, em 1992 (MAHADEVAN et al., 1992; FU et al., 1992; BROOK et al., 1992), na região 3-não transcrita do gene que codifica a DMPK. Trata-se de uma expansão instável de repetições de trinucleotídeos CTG, cujo tamanho pode variar de uma geração a outra e, no mesmo indivíduo, de uma célula à outra e nos diferentes tecidos (TSIFILDIS et al., 1992; ZATZ et al., 1995; KINOSHITA et al., 1996; LOPEZ DE MUNAIN et al., 1996).

Os mecanismos moleculares que levam à instabilidade dos tripletos permanecem desconhecidos, porém dois fatores que certamente a influenciam são o tamanho da repetição (quanto maior, mais instável) e a sua pureza (quando os tripletos são todos idênticos, a repetição será mais instável). Há indícios também de que a

expansibilidade das repetições de tripletos CTG/CAG é ligada ao ambiente genético destas, particularmente à riqueza GC da região em questão (BROCK, ANDERSON & MONCKTON, 1999). Outros mecanismos participam, como o efeito *cis* e *trans* da mutação, assim como mecanismos dependentes da transcrição.

In vitro, as repetições de tripletos formam estruturas secundárias do tipo “grampo de cabelos” que poderia, *in vivo*, perturbar a replicação do DNA e provocar mudanças no tamanho da repetição. Poderia, sobretudo, perturbar a progressão da polimerase bloqueando-a ou provocando a sua derrapagem dentro da repetição. Haveria, então, uma decalagem no momento da reassociação do filamento matriz e do filamento neo-sintetizado (SAMADASHWILY, RACA & MIRKIN, 1997).

Um outro modelo propõe que as expansões poderiam acontecer após deslocamento de um fragmento pelo fragmento em curso de síntese. Esta síntese deslocaria a extremidade 5' do fragmento precedente, que poderia dobrar sobre ele e formar uma estrutura como “grampo de cabelo”. Na medida em que a síntese prossegue, se a ligação acontecesse sem reparação, o resultado seria um aumento do tamanho da repetição (BAMBARA, MURANTE & HENRICKSEN, 1997).

A instabilidade da expansão CTG foi reproduzida recentemente no camundongo transgênico, portador de sequências genômicas humanas, clonados a partir de pacientes de uma família com DM1 (SEZNEC et al., 2000). Neste estudo foi notada instabilidade do tamanho da repetição entre as gerações, com forte tendência à expansão e, nos tecidos e esperma, aumento da instabilidade com a idade. Ficou demonstrado que a presença de sequência CTG de pelo menos 300 repetições influencia a expressão de genes próximos (efeito “*cis*”), como o DMPK e DMAHP/SIX, assim como acontece no homem. Foi mostrado, igualmente, que a diminuição da expressão do gene DMPK resulta da sequestração, no núcleo celular, do RNA mensageiro mutante, induzindo o efeito

“trans”, responsável por sintomas como a miotonia, como nos pacientes (SEZNEC et al., 2000).

A localização da expansão na região 3'UTR é um ponto importante a ser considerado na patogênese da DM1. Esta região, 3'UTR, tem papel essencial na regulação de eventos que se seguem à transcrição. Ela intervém nos processos de maturação, compactação, transporte e localização celular do RNA e tem papel na diferenciação celular, sobretudo no músculo. Estas funções se desenvolvem a partir de interações do RNA com algumas proteínas específicas, as quais seriam perturbadas pela presença das ampliações das repetições (RASTINEJAD & BLAU, 1993; AMACK et al., 1999).

Várias pesquisas mostraram haver correlação entre o grau da expansão da repetição de tripletos com o início mais precoce da doença e a sua gravidade (HUNTER et al., 1992; TSILFIDIS et al., 1992; HARLEY et al., 1993; JASPERT et al., 1995; PASSOS-BUENO et al. 1995; GENARELLI et al., 1996; GHAREHBAGHI-SCHNELL et al., 1998; KINOSHITA & HIROSE, 1999; MARCHINI et al., 2000). Entretanto, o mecanismo pelo qual a expansão CTG no gene provoca as manifestações da doença ainda é incompletamente conhecido e a natureza multisistêmica e a expressividade variável da doença é dificilmente explicada pelo defeito isolado no gene DMPK.

Em primeiro lugar, a mutação na DM1 é notável pela sua posição não habitual, uma vez que se localiza numa parte do gene da DMPK que não codifica proteína (MAHADEVAN et al., 1992; FU et al., 1992; BROOK et al., 1992). Para tentar explicar como uma mutação que não interrompe a sequência de codificação da DMPK pode ter um efeito tão marcante e grave, são postulados possíveis mecanismos moleculares complexos, ao nível da proteína, do DNA e do RNA.

A proteína codificada pelo gene da DM1 recebeu o nome de miotonina-proteinoquinase, uma vez que apresenta sequência homóloga com outras proteínas da família das proteinoquinas. Já foi também demonstrado, *in vitro*, que a proteína produzida pelo gene tem atividade tipo quinase (TIMCHENKO, PIZZUTTI, CASKEY, 1993). A proteína DMPK foi localizada no retículo endoplasmático de células epiteliais do cristalino humano. No músculo o retículo sarcoplasmático também apresentou resposta imunoreativa à DMPK (GOURDON, JUNIEN, ASHIZAWA, 1998).

Uma primeira questão é se a expansão de repetições aumentaria ou diminuiria a atividade da proteinoquinase. Várias doenças hereditárias causadas por repetições expandidas de trinucleotídeos envolvem perda da função das proteínas codificadas pelo gene, como a síndrome do X frágil. Já na doença de Kennedy e na doença de Huntington, há evidências de ganho de função das proteínas codificadas, que passariam a ser neurotóxicas.

O ganho de função na DM1 é improvável, uma vez que a repetição não é transcrita e portanto não é incorporada em uma proteína funcional. Camundongos que expressaram a DMPK em excesso desenvolveram cardiomiopatia, mas não os outros sintomas sistêmicos da DM1, incluindo miotonia nos músculos esqueléticos (JANSEN et al., 1996).

Por outro lado, por ser a DM1 doença autossômica dominante, os pacientes têm um alelo normal além do alelo doente. O máximo que poderia se esperar se o mecanismo fisiopatológico fosse simplesmente perda de função seria redução de 50% da atividade do produto do gene, que dificilmente explicaria a enorme variação da expressão clínica nesta doença (FISCHBECK, 1994).

Outros fatos contribuem para a compreensão de que a deficiência de DMPK, isoladamente, não deve ser o mecanismo fisiopatológico na DM1.

Estudos experimentais em camundongos deficientes em DMPK não reproduziram anormalidades fenotípicas da DM1 (JANSEN et al., 1996; REDDY et al., 1996). Os camundongos homozigotos para deficiência de DMPK apresentaram fraqueza leve e tardia, porém sem miotonia (JANSEN et al., 1996). Foi relatado por BERUL et al., 1999, entretanto, que camundongos deficientes em DMPK desenvolvem distúrbios da condução cardíaca similar aos encontrados nos pacientes com DM1, indicando que a redução nos níveis de DMPK pode ser responsável pelo fenótipo cardíaco na DM1.

Os estudos que compararam a expressão da DMPK, em pacientes portadores da DM1 e em não afetados, mostraram níveis aumentados (SABOURIN et al., 1993; LAURENT et al., 1997), reduzidos (HOFFMANN-RADVANYI et al., 1993; CARANGO et al., 1993; FU et al., 1993; KOGA et al., 1994; ERIKSSON et al., 1999) e inalterados (BHAGWATI, GHATPANDE, LEUNG, 1996).

Para ERIKSSON et al., 1999, os níveis significativamente reduzidos de DMPK nos músculos esqueléticos de portadores de DM1 comparados com controles portadores de outras miopatias na verdade expressariam níveis aumentados de DMPK nestes últimos, possivelmente associados a regeneração muscular.

Uma outra possibilidade é a de que ocorram diferentes padrões de expressão no locus genético da DM1 dependendo do momento do desenvolvimento, conforme sugerido pelo estudo de LAURENT et al., 1997. Estes relataram níveis aumentados de DMPK em amostras de músculos de crianças com a forma congênita da DM1 e postularam que isto poderia ser resultado de um atraso no desenvolvimento dos músculos destes pacientes.

Grande parte da controvérsia encontrada na literatura sobre a quantidade e localização tissular da proteína DMPK reside na dificuldade de serem obtidos anticorpos específicos para esta proteína, uma vez que existe forte homologia entre ela, suas

diferentes isoformas e as outras proteínas quinases. (SABOURIN et al., 1993; FU et al., 1993; KOGA et al., 1994).

Há evidências que a expansão CTG interfira na atividade da proteíno-quinase e cause fosforilação anormal de proteínas-alvo, as quais acarretariam as manifestações da DM1 (ROBERTS et al., 1997). Foram identificadas proteínas que se ligam especificamente com repetições de tripletos no DNA (TIMCHENKO et al., 1996a) e outras que se ligam com repetições de tripletos no RNA (TIMCHENKO et al., 1996a; TIMCHENKO et al., 1996b; TIMCHENKO et al., 1999).

Uma das proteínas que se liga ao CUG-RNA, CUG-BP/hNab50, se liga especificamente aos tripletos CUG encontrados no RNAm da DMPK, responsável pela DM1. Há estudos que sugerem que estas proteínas são envolvidas no processamento e/ou transporte nucleoplasmático do RNAm (TIMCHENKO et al., 1996b). Regiões expandidas de repetições CUG na DM1 poderiam alterar a função normal desta proteína (CUG-BP/hNab50).

Esta existe em duas formas, CUG-BP1 e CUG-BP2 (TIMCHENKO et al., 1996b), respectivamente formas hiper e hipofosforilada. A sua função é provavelmente controlada pela fosforilação, na qual a DMPK de alguma forma participaria. ROBERTS et al., 1997, mostraram, no paciente homozigoto para DM1 e no camundongo deficiente em DMPK, que a distribuição intracelular destas isoformas de proteínas é alterada na ausência de DMPK. Os dados destes autores mostraram que a DMPK fosforila as proteínas CUG-BP in vitro, sugerindo que o controle da localização nuclear destas proteínas é via fosforilação. No camundongo deficiente em DMPK foi demonstrado acúmulo da forma hipofosforilada da CUG-BP/hNab50 no núcleo.

Os pacientes com DM1 têm processamento anormal dos DMPK RNAs-m (WANG et al., 1995) e acúmulo dos DMPK mRNAs no núcleo (TANEJA et al., 1995;

DAVIS et al., 1997). ROBERTS et al., 1997, sugerem que o aumento da concentração nuclear da forma hipofosforilada da CUG-BP na DM1 é uma mudança que afetaria a expressão de outros RNAs-m que poderiam estar sob controle de CUG-BPs.

Recentemente TIMCHENKO et al., 2001, verificaram, em cultura de mioblastos, que as células normais acumulam a CUB- BP1 no citoplasma, que regula a proteína p 21 durante a diferenciação celular. Na DM, há incapacidade das células de acumularem CUBP1 no citoplasma, com conseqüente redução da p21 e alterações de outras proteínas responsáveis pela interrupção do ciclo celular durante a diferenciação.

No nível do DNA, a repetição CTG poderia alterar a estrutura da cromatina (GOURDON, JUNIEN, ASHIZAWA, 1998; WANG et al., 1994), alterar a transcrição da DMPK e SIX5 e interferir com genes vizinhos. Isto poderia afetar a quantidade ou a distribuição dos níveis da proteína.

Os nucleosomas, que formam o elemento estrutural básico dos cromossomos, interferem na repressão da transcrição. WANG et al., 1994, usaram microscopia eletrônica para examinar in vitro nucleosomas com DNA contendo tripletos CTG expandidos. Foi evidenciada maior eficiência na formação dos nucleosomas, indicando que, na presença de tripletos expandidos, a transcrição pode ser reprimida através da criação de nucleosomas estáveis.

Em torno do gene da DMPK existem seis diferentes genes, num intervalo de 200 kb. Destes, o DMWD (anteriormente chamado de N59), o DMPK e o SIX5/DMAHP ("DM locus-associated homeodomain protein") estariam mapeados num intervalo muito próximo, de 40 kb (SHAW et al., 1993; ALWAZZAN et al., 1998; ERIKSSON et al., 1999).

Os dados sobre a expressão do SIX 5 (denominado previamente DMAHP) são controversos. Três estudos relataram uma redução na expressão a partir do alelo contendo a expansão CTG (THORNTON et al., 1997, KLESERT et al., 1997; GENARELLI

et al., 1999). Um quarto estudo não mostrou diferença significativa na expressão de DMAHP e 59 na DM1 e nos controles (HAMSHERE et al., 1997).

THORNTON et al., 1997, examinaram os níveis dos transcritos SIX5/DMAHP alelos- específicos em culturas de mioblastos de indivíduos normais e de pacientes com DM1. Nos controles, os níveis de RNAm sintetizados por cada alelo SIX5/DMAHP era similar e nos pacientes com DM1 o nível era de aproximadamente 20% no alelo adjacente à expansão CTG em relação ao alelo normal.

KLESERT et al., 1997, quantificaram os níveis de RNA transcritos a partir do SIX5/DMAHP em cultura de fibroblasto a partir de biopsias de pele de quatro pacientes com DM1. Evidenciaram redução de até 30% em relação ao alelo normal.

Em oposição a estes estudos, HAMSHERE et al., 1997 relataram que não havia diferença significativa na expressão do RNA dos genes SIX5/DMAHP e DMWD em culturas de fibroblastos de controles e pacientes com DM1. Este grupo de pesquisadores, entretanto, utilizando posteriormente ensaio alelo-específico, que consideraram mais sensível, observaram redução do DMWD ao nível do RNA no alelo adjacente à repetição expandida (ALWAZZAN et al., 1999).

Tem sido demonstrado que o gene SIX5/DMAHP se expressa nos músculos esquelético e cardíaco, cérebro, células linfoblásticas e fibroblastos (BOUCHER et al., 1995), cerebelo, pulmão, aorta, tecido de condução cardíaca, fígado, pâncreas, tireóide (KORADE-MIRNICS et al., 1999). No camundongo, o padrão de expressão do SIX5/DMAHP (HEATH et al., 1997) foi consistente com os dados em humanos.

Dois estudos mais recentes sobre a expressão do SIX5/DMAHP são igualmente controversos (KORADE-MIRNICS et al., 1999, ERIKSSON et al., 1999):

KORADE-MIRNICS et al., 1999 avaliaram a atividade de transcrição alelo-específica do gene SIX5/DMAHP em biopsias de músculo esquelético e em tecidos de

autopsia de pacientes com DM1. Os resultados indicaram que a transcrição deste gene no músculo estava afetada pela presença do número de repetições CTG no gene DMPK. As maiores repetições reduziram a transcrição do SIX5/DMAHP em níveis de até 20% do normal. Em um paciente que apresentava expansão leve (90 repetições) a transcrição não foi alterada. Estes dados mostram, portanto, que as grandes expansões CTG no gene DMPK reprime a transcrição do gene SIX5/DMAHP no músculo. Além disto, foi observado que o efeito da presença da expansão CTG na transcrição do SIX5/DMAHP era tecido-específico, sendo a redução maior no músculo e fígado. Assim, a haploinsuficiência do SIX5/DMAHP poderia ter um papel na miopatia e no aumento da resistência à insulina na DM1.

No estudo de ERIKSSON et al., 1999, quando analisada a expressão dos genes N59, DMPK e o SIX5/DMAHP em amostras de músculo na DM foi observada que a expansão CTG em leucócitos se correlaciona inversamente com a expressão de DMPK e do N59, mas não com os níveis de SIX5/DMAHP. Esta ausência de correlação, associada ao fato de que o SIX5/DMAHP se expressa não só em pequena quantidade no músculo esquelético adulto, mas também de forma semelhante na DM1 e controles, tornaria improvável o modelo genético de interferência da expansão CTG com a expressão do SIX5/DMAHP como um mecanismo para a patologia molecular neste tecido (ERIKSSON et al., 1999).

Para explicar estas diferenças nos resultados foram considerados os métodos utilizados, as linhagens de células usadas e/ou as moléculas (RNA ou proteína) detectadas.

O gene SIX 5 é homólogo ao gene responsável pelo desenvolvimento do olho, o *sine oculis*, da *Drosophila*. É importante no sistema visual e poderia contribuir para o

desenvolvimento de catarata ou outras alterações oculares da DM1 (WINCHESTER et al., 1999; KLESERT et al., 2000).

KLESERT et al., 2000, mostraram, no camundongo homozigoto mutante para o SIX5, opacificações do cristalino mais freqüentes que nos controles. Estes camundongos, entretanto, não apresentaram anormalidades da função do músculo esquelético, sugerindo que a deficiência do SIX5 contribui para o desenvolvimento da catarata na DM1 e que a esta é uma doença multigênica.

O padrão de expressão do SIX 5 no olho normal do adulto relatado por WINCHESTER et al., 1999 se correlaciona com os locais de patologia ocular na DM1. No adulto foram detectados transcritos SIX5 na córnea, cristalino, corpo ciliar, nas camadas celulares da retina e na esclera. Não foi detectada expressão de SIX 5 em olhos fetais. Os transcritos DMPK foram detectados em olhos fetais e de adultos na córnea, úvea, camadas celulares da retina, nervo óptico e esclera. A proteína DMPK foi detectado no adulto, na retina, conjuntiva, corpo ciliar, esfíncter pupilar e nos vasos da úvea (WINCHESTER et al., 1999). Para estes autores, os padrões de expressão destes dois genes indicam a sua relativa contribuição na disfunção oftálmica na DM1. Além disto, a expressão do SIX5 e não da DMPK no cristalino do adulto aponta para participação da disfunção do SIX5 no desenvolvimento da catarata na DM1. A retinopatia pigmentar, por vezes encontrada na DM1, está possivelmente relacionada à disfunção da DMPK, uma vez que foi observado fenótipo similar a este tipo de retinopatia no camundongo transgênico com expressão aumentada da DMPK humana (DANESHVAR et al., 1997).

O produto do gene DMWD /N59 é uma proteína cuja função não é bem conhecida, porém ela se expressa principalmente no cérebro e testículos. A estrutura genômica e padrão de expressão do gene *dmwd*, anteriormente denominado DMR-N9, no camundongo (correspondente ao gene 59 em humanos) foi avaliada por JANSEN et al.,

1995. DMR-N9 RNAs-m foram detectados em tecidos neurais e testículos. O gene *dmwd* (DMR-N9) poderia, portanto, ter um papel sobre as manifestações mentais e infertilidade, observadas na DM (JANSEN et al., 1995).

ALWAZZAN et al., 1999, quantificaram o DMWD-RNA usando um ensaio alelo-específico, que foi aplicado para as frações nuclear e citoplasmática do RNA de fibroblastos de portadores de DM1. Encontraram, na fração citoplasmática (mas não na fração nuclear) destas células, redução de 20-50% no DMWD-RNA do alelo contendo a repetição expandida. Neste estudo não houve correlação óbvia entre o tamanho da expansão e o grau da redução dos níveis de DMWD-RNA, baseada na análise de apenas quatro amostras com grandes expansões.

O efeito *cis* e *trans* da mutação da DM foi demonstrado experimentalmente em cultura de mioblastos de camundongo (AMACK, PAGUIO & MAHADEVAN, 1999). Esse estudo evidenciou que a mutação da DM1 atua nos transcritos RNAm contendo a expansão, em *cis* para reduzir a produção de proteína e em *trans* como um inibidor da miogênese.

A expansão (CTG)_n mediará a redução da expressão da proteína DMPK através de retenção nuclear do RNAm (AMACK, PAGUIO & MAHADEVAN, 1999). No estudo de DAVIS et al., 1997, em fibroblastos de pacientes com DM1, encontraram que transcritos DMPK contendo (CUG>400) eram completamente retidos no núcleo, mas a retenção era incompleta com (CUG=150). HAMSHERE et al., 1997 não detectaram retenção nuclear dos transcritos contendo (CUG=80). Em cultura de mioblastos de camundongo, entretanto, AMACK, PAGUIO & MAHADEVAN, 1999, verificaram que a retenção nuclear dos transcritos começaria a partir de um limiar crítico, em torno de 57 repetições CTG. Acima de 400 repetições, todos os transcritos mutantes permaneceriam dentro do núcleo, assim como alguns transcritos normais, resultando em pelo menos 50%

de redução do RNAm da DMPK no citoplasma. Uma redução paralela da proteína é esperada. A diferença destas observações em fibroblastos e mioblastos se explica provavelmente pela maior expressão de DMPK nos últimos.

Tem sido relatado que a expressão aumentada do RNAm DMPK humano ou de camundongos inibe a diferenciação final dos mioblastos de camundongo em culturas de tecidos, efeito que se correlacionaria com um aspecto fenotípico relevante na forma congênita da DM1, o defeito na maturação do músculo (SABOURIN et al., 1997; BHAGWATI, SHAFIQ, XU 1999). Já AMACK et al., 1999, em cultura de mioblastos de camundongo, associaram o defeito na diferenciação de mioblastos com a presença da mutação da DM1 e não como aumento da expressão do RNAm DMPK. O RNAm contendo a mutação da DM1 poderia exercer o efeito em *trans* através da interação com outras proteínas que se ligam ao RNA, como a CUG-BP. Esta hipótese foi reforçada pelo estudo de SASAGAWA et al., 1999.

Um outro mecanismo suspeitado para explicar o efeito da mutação DM1 sobre o gene da DMPK concerne o efeito em *cis* sobre as diferentes isoformas do transcrito DMPK. VAN DER VEN et al., 1993 e DUNNE et al., 1996, observaram alteração na proteína de 64 kDa nos músculos de pacientes com acometimento muscular mais grave. Nos controles, a DMPK situa-se sobretudo ao nível das estruturas subsarcolemais, principalmente nas massas sarcoplasmáticas das fibras do tipo I dos músculos distais dos pacientes com DM1. O mais interessante desta observação é que atrofia de fibras do tipo I é observada com frequência no exame histológico nestes indivíduos. A atrofia preferencial nos músculos distais parece se correlacionar, portanto, com o nível elevado da isoforma 64 kDa que se acumula nos músculos distais afetados (DUNNE et al., 1996).

Em conclusão, a descoberta da mutação da DM1, em 1992, claramente redefiniu o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos na doença. Há evidências

crescentes que a DM1 é uma doença multigênica, com interferência nos genes DMPK, SIX5 e DMWD como consequência da expansão CTG no cromossomo 19. Entretanto, a fisiopatologia permanece incompletamente elucidada e novos estudos são necessários para estabelecer o papel biológico preciso destes genes e sua participação na DM1.

FISIOPATOLOGIA DA MIOTONIA NA DISTROFIA MIOTÔNICA

O mecanismo que gera miotonia da DM ainda não é totalmente esclarecido, mas há indícios de alterações na função dos canais lentos de potássio sensíveis a apamina (BEHRENS et al., 1994). Os canais de potássio sensíveis à apamina são responsáveis pela hiperpolarização tardia que acompanha os potenciais de ação em células excitáveis, como os miotubos e músculos desnervados. Estas células apresentam disparos repetitivos que são modulados por esta hiperpolarização. Em cultura de células musculares esqueléticas, esta hiperpolarização permite a ocorrência de descargas repetitivas após a despolarização porque aumentam a probabilidade dos canais de sódio se recuperarem da inativação. O mecanismo aventado por BEHRENS et al., 1994 para a participação dos canais lentos de potássio na produção de miotonia na DM é que a hiperpolarização induzida por estes canais, associado a um potencial de membrana de repouso mais despolarizado, poderia induzir a recuperação dos canais de sódio da inativação e permitir o desencadeamento do próximo potencial.

KIMURA et al., 2001, avaliaram a expressão de canais iônicos no músculo esquelético na DM, com ênfase na expressão do SK3 (canal de potássio de condutância lenta sensível à apamina e ativado pelo cálcio). Usaram a reação de PCR para transcriptase reversa e imunohistoquímica do músculo. O estudo compreendeu nove pacientes com DM1, quatro com esclerose lateral amiotrófica, cinco com polimiosite e

cinco controles normais. Mostraram que o anticorpo anti-SK3 marcou a membrana de fibras musculares de diâmetro normal na DM1 e não o fez nos controles. Nos indivíduos com DM1 não foi observada alteração na expressão de canais de sódio e cloro, cujas mutações genéticas podem causar miotonia. Concluíram que a elevação do mRNA do SK3 na DM1 não pode ser explicada por desnervação das fibras musculares e sugeriram que o aumento de SK3 nas fibras musculares de diâmetro normal poderia estar relacionada com o fenômeno miotônico.

SKUK et al., 1999, transplantaram mioblastos de pacientes com DM no músculo tibial anterior do camundongo SCID (imunodeficiência severa combinada). Após um a quatro meses, um número variável de fibras musculares humanas foram reconhecidas, através de anticorpos específicos para a distrofina humana, no músculo transplantado. A expansão CTG permanecia nestas fibras. Os músculos transplantados não apresentaram as características histológicas da DM, porém foram registradas descargas miotônicas típicas nestes músculos e estas eram inibidas pela apamina.

Outros estudos (FU et al., 1993, MONSEY et al., 2000) sugeriram alterações da atividade dos canais de sódio em músculos de pacientes com DM.

MONSEY et al., 2000, utilizando um modelo de camundongo com deficiência parcial ou completa de DMPK, conseguiram reproduzir a anormalidade no canal de sódio observada no homem, provendo uma evidência direta que a deficiência de DMPK participa na anormalidade do canal de sódio na DM1. HAYWARD et al., 2001, mostraram, em camundongos nos quais introduziram mutação do canal de sódio que corresponde à mutação da paralisia periódica hipercalêmica familiar, miotonia elétrica, fraqueza induzida pelo potássio e miopatia.

O mais provável é que uma combinação de alterações em vários canais iônicos esteja presente para explicar as alterações das propriedades elétricas da

membrana nesta doença. Foi observado, em culturas de fibras musculares de pacientes com DM1, que estas apresentam redução do potencial de membrana de repouso, com aumento das concentrações de sódio e cálcio e redução da condução do cloro (FRANKE, et al., 1990). Estas características poderiam ser atribuídas a vários fatores: 1) anomalias do funcionamento dos canais sódio-dependentes (RUDEL; RUPPERSBERG & SPITTELMEISTER et al., 1989; FRANKE et al., 1990); 2) anomalias no funcionamento dos canais de cálcio (JACOBS et al., 1991; BENDERS, WEVERS & VEERKAMP, 1996); 3) Redução do número de ATPase sódio/potássio, que contribuiria para forte aumento da concentração plasmática do potássio após esforço muscular que poderia ser responsável pela miotonia e redução da capacidade de trabalho reduzida nestes pacientes (WEVERS, et al., 1990); 4) redução do número das cálcio-ATPases do retículo sarcoplasmático, que contribuiria para relaxamento muscular anormal na DM1 (BENDERS, 1993; BENDERS, WEVERS & VEERKAMP, 1996).

A DMPK não é um canal iônico, mas tem papel na modulação de certos canais, através da sua função quinase. Entre eles estariam os canais de sódio do músculo esquelético (MONSEY et al., 1995; MONSEY et al., 2000) e canais cálcio-dependente (TIMCHENKO et al., 1995).

2. OBJETIVOS

GERAIS:

- 1) Descrever as observações na ENMG em uma população de sujeitos com diagnóstico clínico de DM1 (propósitos).
- 2) Descrever as observações na ENMG em uma população formada de familiares dos propósitos.
- 3) Descrever o tamanho da expansão de tripletos CTG, através da análise do DNA leucocitário, nas duas populações do estudo.

ESPECÍFICOS:

- 1) Avaliar a eficácia da EMG no diagnóstico de DM1.
- 2) Avaliar os músculos mais significativos para detecção de miotonia (primeiro interósseo dorsal, abdutor curto do polegar, abdutor do dedo mínimo, extensor comum dos dedos, bíceps braquial, deltóide, vasto lateral, tibial anterior, gastrocnêmio, extensor curto dos dedos, paraespinhais lombo-sacros, genioglosso, orbicular dos lábios), através da aplicação sistemática de protocolo na EMG.
- 3) Correlacionar as anormalidades na EMG (grau de miotonia) com a expansão de tripletos CTG nos leucócitos.

-
- 4) Correlacionar as anormalidades na EMG (grau de miotonia) com o grau de miopatia clínica, estimado através de escala de acometimento muscular.
 - 5) Correlacionar o grau de miopatia clínica, estimado através de escala de acometimento muscular, com a expansão de tripletos CTG nos leucócitos.
 - 6) Comparar o grau da expansão do DNA e o grau de miopatia com o tipo de herança (materna ou paterna).
 - 7) Avaliar as VCNs sensitivas e motoras e o reflexo H na população de estudo, em relação a dados de normatização definidos na literatura.
 - 8) Avaliar a frequência e as características de neuropatia periférica na DM1.

3. CASUÍSTICA

3.1. População de estudo:

Sujeitos com diagnóstico clínico de DM1 matriculados ou referidos ao Ambulatório de Doenças Neuromusculares da UNICAMP e seus familiares sob risco de serem portadores da doença.

A adesão à pesquisa foi voluntária e o propósito e seus familiares informados sobre a mesma, anteriormente à assinatura de termo de consentimento (ANEXO 1).

3.2. Critérios de inclusão:

Presença de miopatia clínica associada à miotonia e outros aspectos sistêmicos de DM1; indivíduos assintomáticos ou com mínimos sinais ou sintomas de DM1 pertencentes a famílias de afetados por DM1.

3.3. Critérios de exclusão:

Indisponibilidade para submeter-se à EMG e/ou à análise molecular para DM1 e neonatos com a forma congênita da DM1.

4. METODOLOGIA

4.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Quarenta e sete indivíduos submeteram-se à anamnese, exame clínico e neurológico de acordo com protocolo elaborado para o estudo (ANEXO 2). Esta avaliação e a EMG foram sempre realizadas pelo mesmo examinador, a autora, sem o conhecimento dos resultados do exame genético.

Os aspectos relativos ao acometimento sistêmico basearam-se nas respostas da anamnese e nos sinais observados ao exame clínico.

Os sujeitos do estudo foram classificados de acordo com a escala de acometimento muscular proposta por MATHIEU et al., 1992:

Grau 1 - sem acometimento muscular clínico (diagnóstico realizado após pela EMG, no exame de lâmpada de fenda para pesquisa de catarata ou pela análise de DNA)

Grau 2 - mínimos sinais (miotonia, amiotrofia de músculos mandibulares ou temporais, fraqueza facial, amiotrofia ou fraqueza de músculos faciais, ptose, voz anasalada, ausência de fraqueza em músculos distais, exceto fraqueza isolada do flexor dos dedos nos membros superiores)

Grau 3 - fraqueza em músculos distais (sem fraqueza de músculos proximais, exceto fraqueza isolada no tríceps braquial)

Grau 4 - fraqueza em músculos proximais de grau leve à moderado

Grau 5 - fraqueza proximal grave (confinado a cadeira de rodas para distâncias curtas e longas).

Foi utilizada graduação 0 (zero) no caso do indivíduo ser assintomático e ter todos os exames, no final da avaliação, normais.

De acordo com a forma clínica da DM, os sujeitos foram agrupados segundo BRUNNER et al., 1997, em:

-
1. Forma congênita
 2. Forma de início na infância
 3. Forma clássica, com idade de início da doença entre 10- 50 anos
 4. DM com mínimo acometimento

4.2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os exames de sangue, realizados pelo laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP, incluíram hemograma, creatinoquinase, lactato desidrogenase, alanina e aspartato aminotransferase, cálcio total, potássio, sódio, colesterol total, HDL e LDL, triglicérides, creatinina, uréia, glicose, T4-livre e TSH-US, dosagem de B12 e ácido fólico.

Os eletrocardiogramas (ECG) e ecocardiogramas foram realizados pela disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica.

4.3. BIOPSIA MUSCULAR

As biopsias foram retiradas sob anestesia local do músculo biceps braquial e congeladas, através da imersão do material em n-hexano (isopentano) previamente resfriado com nitrogênio líquido. Posteriormente foram submetidas às colorações/reações histoquímicas: **a)** Hematoxilina e Eosina (H&E), **b)** Tricrômio de Gomori modificado (TRI); **c)** "Oil Red O" (ORO), **d)** Adenosina Myofibrilar Trifosfatase (ATPase) em pH 9.4 e 4.6, **e)** Nicotinamida Adenina Dinucleotideo-Tetrazolium Redutase (NADH-TR), **f)** Succinato desidrogenase (SDH).

4.4. AVALIAÇÃO ELETRONEUROMIOGRÁFICA

4.4.1. Equipamento utilizado

Os exames foram realizados em aparelho NEUROPACK 2, da NIHON KOHDEN, com os seguintes parâmetros:

TABELA 1

	Filtros alta frequência	Filtros baixa frequência	Varredura	Sensibilidade	Duração / frequência do estímulo
EMG-AI e RE	5 K Hz	10 Hz	10 ms/div	100 μ V/div	
EMG-CL	5 K HZ	10 HZ	10 ms/div	500 μ V/div à 5 mV/div	
EMG-CM	5K HZ	10 HZ	100 ms/div	500 μ V/div à 5 mV/div	
VCS	3 K HZ	20 HZ	2 ms/div	10 a 20 μ V/div	0,1 - 0,2 ms / 1 HZ
VCM	3 KHZ	20 HZ	3 ms/div	1 a 5 mV/div	0,2 - 0,5 ms / 1 HZ
ONDAS F	3 K HZ	50 HZ	10 ms/div	500 μ V/div	0,2 - 0,5 ms / 1 HZ
REFLEXO H	3 K HZ	20 HZ	5 ms/div	500 μ V/div ou 1 mV/div	1 ms / 1 HZ

AI: Atividade de inserção da agulha-eletrodo; RE: repouso muscular; CL: contração muscular leve; CM: contração muscular máxima

4.4.2. Controle da temperatura

A temperatura foi controlada através de termômetro digital (Digi-Sense Thermistor da Cole-Palmer Instrument Company) e mantida acima de 32° C nos membros superiores e inferiores, durante a realização dos exames.

4.4.3. Redução da Impedância Pele-Eletrodo

a) Limpeza da pele

-
- b) Aplicação de gel nos eletrodos de registro e impedância mantida entre 5.000-10.000 Ohm

4.4.4. Eletrodos de registro

Para a EMG foi utilizada agulha monopolar descartável (Technomed Europe, Medical Diagnostic Accesories, tamanho 40 X 0,40 mm). Eletrodo de referência de superfície, da NIHON KOHDEN, NE 121J

No estudo da VCN foram usados eletrodos de registro de superfície da NIHON KOHDEN, modelos NM-450S e NM312S

4.4.5. Eletrodo terra

Utilizado modelo MEB 7102K, da NIHON KOHDEN

4.4.6. Eletrodo de estimulação

Utilizado modelo NM-420S, da NIHON KOHDEN

4.4.7. Fixação dos eletrodos de registro, realizada através de fita adesiva.

4.4.8. Posicionamento dos eletrodos e valores de referência utilizados

As técnicas para a determinação das VCNs e do reflexo H encontram-se no **ANEXO 3**. Os valores de referência foram considerados de acordo com KIMURA, 1989 e GARIBALDI, 1996 e estão no **ANEXO 4**.

4.4.9. Nervos avaliados no estudo da VC sensitiva

Nervos surais (direito e esquerdo), medianos e ulnar e radial direitos

4.4.10. Parâmetros avaliados no estudo da VC sensitiva

Latência sensitiva - medida em milisegundos do artefato de estímulo ao início da deflexão negativa do PAS

Amplitude do PAS - medida em microvolts da linha de base ao pico negativo

Duração do PAS- medida em milisegundos da deflexão inicial negativa à intersecção da fase descendente com a linha de base

Distância intereletrodo- medida em milímetros do centro do cátodo estimulador ao centro do eletrodo de registro ativo

Cálculo da VC sensitiva - obtida pela divisão da distância intereletrodo pela latência sensitiva, medida em metros por segundo.

4.4.11. Nervos avaliados no estudo da condução nervosa motora

Nervos fibulares, nervo tibial posterior esquerdo, nervos mediano e ulnar direitos. Em alguns pacientes foi avaliado também o nervo mediano esquerdo.

4.4.12. Parâmetros avaliados no estudo da condução nervosa motora

Latência distal -medida em milisegundos do artefato do estímulo ao início da deflexão negativa do PAMC

Duração do PAMC - medida em milisegundos da deflexão inicial negativa à intersecção da fase descendente com a linha de base

Amplitude do PAMC - medida em milivolts da linha de base ao pico negativo

Distância intereletrodo - medida em milímetros do centro do cátodo estimulador no ponto proximal de estímulo ao centro do cátodo estimulador no ponto distal de estímulo

Cálculo da VC motora - obtida pela divisão da distância intereletrodo pela diferença das latências motoras obtidas nas estimulações distal e proximal, medida em metros por segundo.

Latências das ondas F- foi considerada a menor latência, medida em milisegundos, observada entre cinco a dez ondas, com estímulo no punho ou tomazelo.

4.4.13. Reflexo de Hoffmann (H):

Estimulação dos nervos tibiais posteriores na fossa poplíteia, 20 cm proximal ao centro da fossa poplíteia; registro com eletrodos ativo e de referência colocados sobre o músculo sóleo.

Medida a latência, em milisegundos, do artefato de estímulo ao início da deflexão do reflexo H.

Medida a amplitude máxima da resposta H, em milivolts, da linha de base ao pico negativo.

4.4.14. EMG - músculos estudados

O protocolo de EMG estudou a distribuição da ME em 13 músculos: primeiro interósseo dorsal, abdutor curto do polegar, abdutor do dedo mínimo, extensor comum dos dedos, bíceps braquial, deltóide, vasto lateral, tibial anterior, gastrocnêmio, extensor curto dos dedos, paraespinhais lombo-sacros, genioglosso, orbicular dos lábios.

Foram exploradas várias áreas de cada músculo após inserção única da agulha-eletrodo, realizando-se movimentos bruscos, com o objetivo de aumentar a irritação da fibra muscular. Foi solicitado também ao paciente contrair de forma máxima cada músculo (exceto os paraespinhais lombo-sacros) quatro vezes.

A ME foi graduada de acordo com STREIB & SUN, 1983:

Grau 1 - breves grupos de ondas positivas seguindo-se ao movimento da agulha (interpretadas como inespecíficas)

Grau 2 - descargas miotônicas de mais de 0,5 segundo de duração em uma ou mais áreas do músculo

Grau 3 - descargas miotônicas na maioria dos pontos musculares onde foram colocadas as agulhas

Grau 4 - descargas miotônicas em cada movimento da agulha em todos os pontos musculares examinados

Baseado nesta escala, foram elaborados:

1) **Grau de ME para um músculo individual:** somatória dos graus divididos pelo número de vezes que o músculo foi examinado

2) **Grau total de miotonia para um indivíduo:** somatória dos graus de ME, dividido pelo número de músculos examinados.

Foi também analisado em que percentagem de indivíduos a ME foi detectada em cada um dos 13 músculos avaliados.

Os P.U.M.s foram avaliados da maneira convencional, na contração muscular voluntária leve e máxima, com o objetivo de detectar potenciais miopáticos e/ou neuropáticos.

No repouso muscular, foi pesquisada também a presença de potenciais espontâneos anormais, como fibrilações e ondas positivas isoladas.

4.5. ANÁLISE DO DNA LEUCOCITÁRIO

Realizado, em todos os 47 indivíduos, no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sob

responsabilidade da Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo.

Foram colhidos 20 ml de sangue venoso em tubos com EDTA. O DNA foi preparado a partir de leucócitos. O tamanho da expansão no triplete CTG foi analisado através de PCR-Elongase®, de acordo com WOODHEAD et al., 1986. As análises por PCR foram feitas em um volume de 30 µl, contendo 100 ng de DNA, 60 mM Tris-SO₄ (pH 9,1), 18 mM (NH₄)₂SO₄, 1,1 mM Mg SO₄, 10 mM dNTP mix, 10% dimetilsulfonamida (DMSO), 1 µl Elongase® (mistura de Taq e espécies de *Pyrococcus* GB-D DNA polimerases da Life Technologies, 10480-010), 0,2 µM de desencadeadores (primers) 101 and 102 (101: 5' - CTTCCCAGGCCTGCAGTTTGCCCATC - 3'; 102: 5'-GAACGGGGCTCGAAGGGTCTTG-TAGC 3'). PCR prosseguiu com aquecimento a 94°C por seis minutos, 65°C por um minuto, 72°C por um minuto e aí 30 ciclos de 94°C por um minuto, 65°C por um minuto, 72°C por um minuto. O produto amplificado (2 µl) foi misturado com 2 µl tampão de formamida, aquecido por 5 minuto a 100°C, submetida a eletroforese em 2% agarose gel, transferida à uma membrana de nylon e hibridizada com primer 101 marcado com a terminação 3'.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

- 1) Foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para verificar a homogeneidade da variável idade entre os diferentes níveis de acometimento muscular.
- 2) Análise descritiva através de medidas de posição e dispersão. Baseada no coeficiente de correlação linear de Spearman (não-paramétrico), para determinação das seguintes correlações na EMG:

-
- a) grau de ME com o grau de miopatia (avaliado clinicamente pela escala de MATHIEU et al., 1992) e grau de ME com a expansão de tripletos CTG nos leucócitos;
- b) grau de miopatia (avaliado clinicamente pela escala de MATHIEU et al., 1992) e grau de ME com a idade dos pacientes no momento da avaliação.
- 3) Análise descritiva para comparar o tamanho da expansão do DNA e o grau de miopatia com o tipo de herança (materna ou paterna).
Realizada através de tabela de frequência e medidas de posição e dispersão. Para comparação de medidas contínuas ou ordenáveis entre os dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.
- 4) Análise descritiva para comparar o grau de ME com o uso ou não de medicação para a miotonia, controlando para a idade e o grau de miopatia. Foi utilizada análise de covariância (ANCOVA).
- 5) Foram realizadas medidas de posição e dispersão para cada um dos parâmetros avaliados nos estudos da VCNs sensitivas e motoras e no estudo do reflexo H.
- 6) Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparar os parâmetros da VC sensitiva dos nervos surais entre os sexos.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS CLÍNICOS

Este estudo incluiu quarenta e sete sujeitos, pertencentes a 26 diferentes famílias, com idade média de 33, 9 anos ($\pm$ 13, 8 anos). Vinte e quatro eram do sexo feminino, com idade média de 36.9 anos e 23 do sexo masculino, com idade média de 30.8 anos. Quarenta e cinco eram da raça branca e dois (casos 16 e 35) da raça negra.

Os dados clínicos e os graus estimados de miopatia e miotonia estão apresentados no ANEXO 5. A identificação dos indivíduos em relação à sexo e altura está no ANEXO 6.

Em relação à forma clínica da doença, dois sujeitos (casos 11 e 46) eram assintomáticos; um (caso 2) era portador da forma congênita; quatro (casos 28, 29, 30, 34) da forma de início na infância; 27 da forma clássica (casos 1, 3, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 24, 25, 27, 31, 32, 35, 37, 38, 39, 41, 42, 45, 47) e 13 da forma com mínimo acometimento (casos 4, 5, 9, 10, 20, 21, 23, 26, 33, 36, 40, 43, 44).

Em 34 indivíduos, o diagnóstico de DM foi estabelecido clinicamente e em 13 (casos 4, 5, 9, 10, 11, 20, 21, 23, 36, 40, 43, 44, 46) era duvidoso, uma vez dois sujeitos eram assintomáticos e onze apresentavam leves sinais ou sintomas inespecíficos, como mialgia, leve dificuldade de aprendizagem, mínima atrofia dos músculos temporais. Além disto, os 13 não apresentavam miotonia de ação ou percussão. Em dois pacientes (casos 26 e 33) que apresentaram forma com mínimo acometimento foi possível diagnosticar clinicamente DM pela presença de miotonia clínica.

O grau comprometimento miopático, baseado na escala de MATHIEU et al., 1992, foi de 2,57 na média estatística, excluindo-se dois indivíduos que eram

assintomáticos e que tiveram análise do DNA normal (casos 11 e 46). Nenhum dos pacientes avaliados apresentou grau 5 de acometimento muscular de acordo com a escala utilizada.

O grau e a distribuição da fraqueza e atrofia muscular nos membros superiores e inferiores foi muito variável em todas as faixas etárias. Embora a escala de MATHIEU et al., 1992, não se baseie na presença de atrofia muscular apendicular e sim no déficit de força muscular, com exceção de um caso (24), todos em quem foi observada atrofia muscular nos membros superiores e/ou inferiores, tiveram grau de miopatia estimado em 3 ou 4 por esta escala (casos 1, 2, 3, 17, 18, 19, 27, 31, 35, 37, 38, 39, 41, 42, 47). A média de idade entre os pacientes que apresentaram atrofia muscular nos membros inferiores e/ou superiores foi de 40,4 anos.

Fraqueza dos músculos dos membros superiores e inferiores foi encontrada em 22 (46,8%) dos sujeitos; fraqueza do músculo esternocleidomastoídeo em 22 (46,8%), 5 deles com grau de miopatia estimado em 2 e nos demais, em 3 ou 4. Outros sinais de miopatia foram encontrados: semiptose bilateral, em 42,5% dos casos; atrofia dos músculos temporais, em 55,3% dos casos; disartria, em 44,6% dos casos.

Anormalidade dos reflexos osteotendinosos foi muito freqüente nesta série. Estes estavam diminuídos nos membros superiores em 21 casos (44,6%). Nos membros inferiores, o reflexo aquileu estava diminuído em 7 casos (14,8%), bilateralmente em 6 e unilateralmente em 1 e abolido em 21 casos (44,6%), bilateralmente. Neste último grupo a arreflexia do aquileu coexistiu com arreflexia patelar em 5 pacientes.

Quanto aos sintomas sensitivos, como parestesias, disestesias e hipoestesia, somente quatro pacientes (casos 15, 22, 38 e 43) os relataram. No exame neurológico, hipopalestesia foi constatada nos mesmos.

Acometimento sistêmico foi observado nos pacientes que apresentaram as formas congênita, de início na infância e clássica da doença e raramente naqueles com mínimo acometimento. Com exceção do caso 29, todos os indivíduos dos dois primeiros grupos apresentaram atraso do desenvolvimento neuromotor, com dificuldade de aprendizado significativa, impossibilidade de alfabetização ou escolaridade máxima até o primeiro grau. Em relação ao trabalho, encontravam-se desempregados ou trabalhavam de maneira informal com familiares. Entre os 25 pacientes que apresentavam a forma clássica, retardo mental foi observado em 8, com repercussão social semelhante. No grupo com mínimo acometimento foram anotados: calvície (caso 33); abortos de repetição (caso 9); catarata e bloqueio de ramo esquerdo (caso 43).

Hipersônia foi referida por 10 pacientes (2, 8, 15, 17, 19, 22, 24, 37, 41, 45). Um deles (caso 2), de 16 anos, apresentava a forma congênita da doença. Os demais apresentavam a forma clássica e idade variável entre 26 e 49 anos.

Oito sujeitos (17%) já haviam sido submetidos à cirurgia de catarata, sendo que no caso 4, esta foi unilateral e de origem traumática.

Anormalidades cardíacas foram detectadas no exame clínico, no ECG e/ou ecocardiograma em nove pacientes (casos 6, 17, 18, 19, 22, 27, 35, 39, 43) com idade variável entre 36 e 72 anos. Em quatro havia bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau (casos 18, 27, 35 e 39) e em dois pacientes além deste tipo de bloqueio havia hipertrofia do ventrículo esquerdo (casos 27 e 35). Foram diagnosticados bloqueio do ramo esquerdo e hipertrofia do ventrículo esquerdo no caso 43 e bloqueio do ramo direito no caso 6. Bradicardia sinusal foi detectada no caso 19 e extrasístoles atriais no caso 22. Em outro doente (caso 17) foi diagnosticado derrame pericárdico, que não vem sendo descrito como parte do acometimento multisistêmico da doença. Quatro eram sintomáticos, com queixa de dispnéia nos esforços leves a moderados (casos 17, 19, 27, 35).

Cinco pacientes (casos 19, 22, 27, 35, 38) apresentaram diabetes melito; nestes, excetuando-se o 27, foi confirmada NP na EMG.

Calvície foi observada em 15 pacientes (31,9%), sendo que destes, três eram do sexo feminino e mostraram alterações leves.

Outros tipos de acometimento foram menos prevalentes: Disfagia (casos 15, 17, 19, 27), atonia de esfíncter anal e colecistectomia por litíase biliar (caso 28); diarreia crônica (caso 24); abortos de repetição (casos 7, 9); hemorragia após parto (caso 45), infertilidade (caso 22), disfunção erétil (casos 17 e 38), luxação da articulação têmporo-mandibular (caso 42). Dois pacientes (3 e 17) apresentaram policitemia. Um paciente (caso 13) tinha antecedente de trombose venosa profunda no membro inferior direito e outro (caso 18) antecedente de soluços incoercíveis durante três semanas.

5.2. RESULTADOS LABORATORIAIS

Os dados relativos às análises sorológicas estão apresentadas no **ANEXO 7**.

Os valores de CK estavam elevados em 27 do grupo de 47 pacientes (57,4%; casos 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 22, 24, 25, 28, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 42 e 43), variando entre 167 e 896 UI/L, para normal até 145 UI/L para o sexo feminino e 170 UI/L para o sexo masculino. A desidrogenase láctica foi realizada em 33 pacientes, tendo sido anormal somente em 7 (21,2%; casos 2, 10, 11, 12, 14, 35, 37).

Valores elevados da glicemia de jejum foram detectados em 5 pacientes (10,6%; casos 19, 22, 27, 35, 38).

Hiperlipidemia foi detectada em 20 indivíduos de um total de 41 (48,7%; casos 3, 8, 14, 15, 16, 17, 19, 22, 24, 25, 27, 32, 33, 36, 38, 41, 43, 44, 46, 47).

Deficiência de ácido fólico foi observada em 2 casos (15, 37), sendo que em um deles (15) foi diagnosticada NP.

Em dois pacientes (3 e 17) foi observada policitemia. Nenhum dos dois tinha antecedente de tabagismo.

No caso 32, gestante de quatro meses no momento da avaliação inicial, foi vista anemia ferropriva leve, transitória.

Um paciente (19) apresentou valores aumentados de TSH-US e em três (12, 14, 47), os valores deste hormônio encontravam-se no limite superior da normalidade. Em todos eles, a dosagem simultânea de T4-L foi normal e nenhum manifestou hipotireoidismo clínico.

5.3. ELETROCARDIOGRAMAS

Foram analisados os eletrocardiogramas de 29 pacientes (**ANEXO 8**). Somente quatro eram sintomáticos, com queixa de dispnéia nos esforços leves a moderados (17, 19, 27, 35).

O exame foi anormal em 8 destes sujeitos (25,7%), tendo sido evidenciados: bradicardia sinusal no caso 19, extrasístoles atriais no caso 22; bloqueio de ramo direito no caso 6, hipertrofia do ventrículo esquerdo e bloqueio de ramo esquerdo no caso 43, bloqueio A-V de primeiro grau em 2 casos (18 e 39), hipertrofia do ventrículo esquerdo e bloqueio A-V de primeiro grau em 2 casos (27 e 35).

5.4. HISTOPATOLOGIA DO MÚSCULO

Os resultados da biopsia muscular, realizada em 9 pacientes, com idades entre 20 e 72 anos, estão no ANEXO 9.

As anormalidades mais prevalentes foram variação, em intensidade moderada, do diâmetro das fibras, atrofia predominante de fibras do tipo I, predomínio de fibras do tipo II, distribuição irregular das enzimas e presença de núcleos centrais. Estes, porém, não foram muito numerosos em qualquer das biopsias. Outras anormalidades descritas no músculo no DM1 foram mais raras: hipertrofia de fibras do tipo II, grumos de núcleos, cadeias nucleares e massas sarcoplasmáticas.

Não foram observadas fibras em anel, necrose, fagocitose, aumento do tecido conjuntivo, fibras em regeneração e infiltrado inflamatório nesta série. Não foram também encontradas anormalidades neurogênicas, como fibras angulares e agrupamento de tipos de fibras.

No caso 25, fibras com aspecto "ragged-red" no tricrômio, na NADH -TR e na SDH estavam presentes. Nesta paciente, a análise do DNA confirmou expansão de tripletos CTG que foi encontrada também na filha (caso 26). Segue-se ilustração da biopsia deste caso (Figura I).

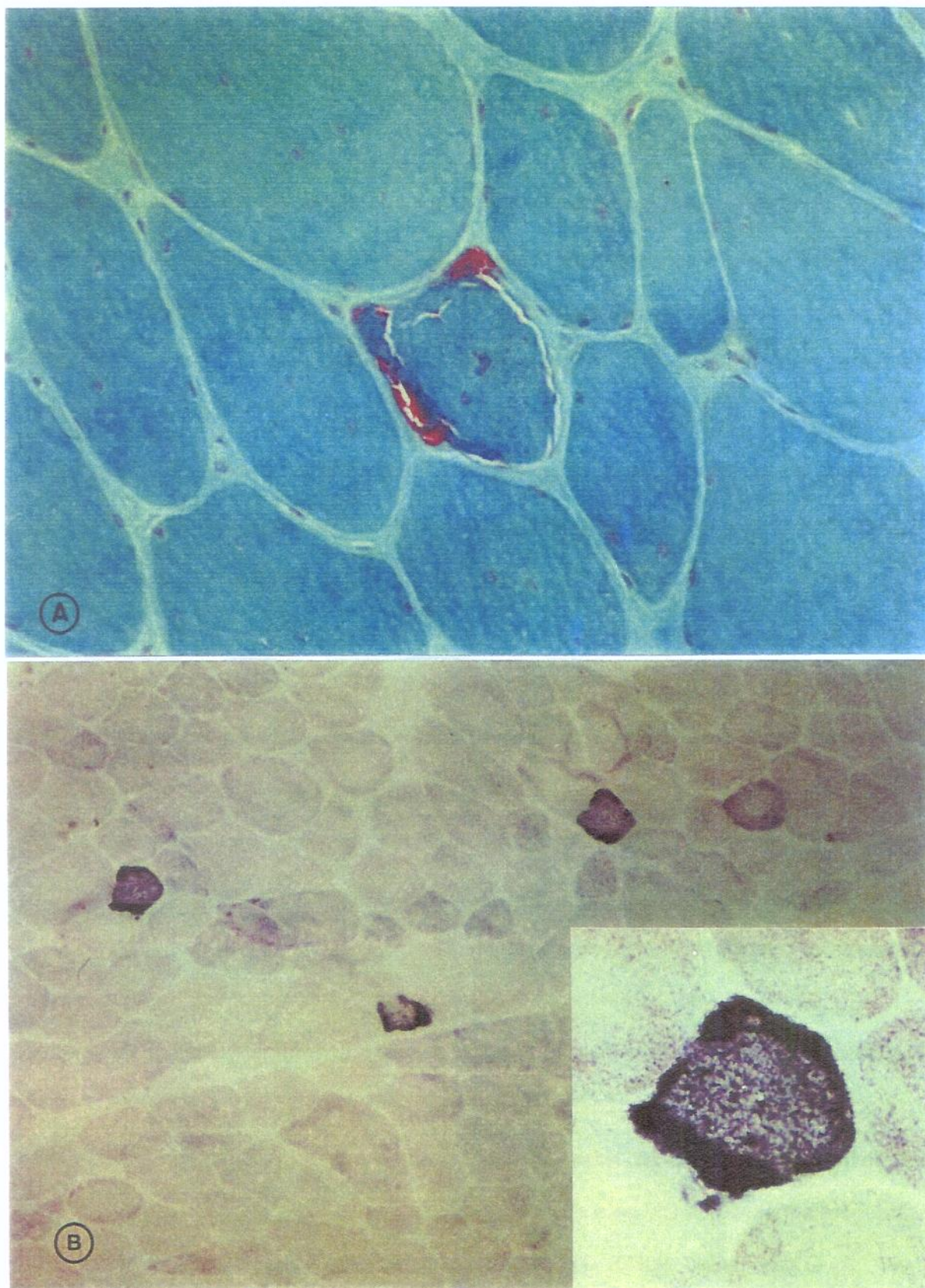


Fig.1. DM. A- Variação de diâmetro, núcleos centrais, uma fibra com aspecto ragged-red. TRI, X 400. B- Várias fibras com orlas subsarcolemais SDH-positivas. SDH, X 100. Inset, X 400.

5.5. ELETROMIOGRAFIA

A EMG evidenciou miopatia associada a miotonia em 44 indivíduos. ME foi registrada em todos os indivíduos (34) que apresentaram miotonia clínica. Nos outros 13 indivíduos do grupo (27,6%) em quem esta não foi observada, a EMG mostrou ME em 10 e foi normal nos casos 10, 11 e 46. Entre aqueles nos quais a EMG foi normal, nos casos 10 e 11, irmãos, o diagnóstico havia sido suspeitado porque apresentaram valores elevados da creatinoquinase e da desidrogenase láctica séricas. No caso 10 o diagnóstico foi confirmado pela análise do DNA leucocitário, que revelou expansão de tripletos CTG no cromossomo 19. No caso 11, a análise genética foi normal. DM não foi confirmada também no caso 46, que era assintomático e em quem os exames clínico-neurológico, dosagem das enzimas musculares, EMG e análise do DNA foram normais.

A eficácia da EMG para o diagnóstico de miopatia miotônica neste grupo foi, portanto, igual a 97,7%, uma vez que deixou de confirmar o diagnóstico somente no caso 10. Nos casos 11 e 46, a normalidade da EMG foi coerente com a normalidade das avaliações clínica e genética e estes foram considerados, frente a estes resultados, não-portadores da doença no final da avaliação.

Dos 47 indivíduos avaliados, 14 apresentaram a forma clínica da doença com mínimo acometimento; destes, oito tinham grau 1 e seis tinham grau 2 de acometimento muscular de acordo com a escala de MATHIEU et al., 1992. Neste subgrupo estava incluído o caso 10, único da nossa casuística em quem a EMG foi normal mas que recebeu o diagnóstico de DM pelo exame genético.

O grau médio de ME, utilizando-se a escala de STREIB & SUN, 1983, foi 1,59 por indivíduo. ME foi encontrada mais freqüentemente em músculos nas mãos (85 a 91%)

e no tibial anterior (81%) e a menor frequência foi notada no músculo deltóide (49%). Estes dados encontram-se detalhados na TABELA 2.

O grau de ME calculado para cada músculo individual, que expressa a frequência e intensidade da ME, também foi maior nos músculos da mão e no tibial anterior. A ME pode, entretanto, ser muito limitada. No caso 5, foi discreta nos músculos das mãos, porém foi freqüente e exuberante nos músculos orbicular dos lábios e genioglosso. No caso 23 a ME foi registrada somente nos músculos da mão.

TABELA 2: PORCENTAGEM DE ME E GRAU DE MIOTONIA PARA CADA MÚSCULO

MÚSCULO EXAMINADO	NÚMERO	% M E	GRAU ME
PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL	47	91	2, 61
ABDUTOR CURTO DO POLEGAR	47	91	2, 65
ABDUTOR DO DEDO MÍNIMO	47	85	2,44
EXTENSOR COMUM DOS DEDOS	46	74	1, 80
BÍCEPS BRAQUIAL	46	74	1, 69
DELTÓIDE	45	49	1, 06
TIBIAL ANTERIOR	47	81	1, 78
EXTENSOR CURTO DOS DEDOS	45	76	1, 40
GASTROCNÊMIO	45	65	1, 35
QUADRÍCEPS	45	49	0, 80
PARAVERTEBRAL LOMBO-SACRO	42	64	1, 23
GENIOGLOSSO	43	63	0, 86
ORBICULAR DOS LÁBIOS	43	65	0, 90

No ANEXO 10, encontram-se registros das anormalidades observadas na EMG neste grupo (Figuras 1 a 51). São ilustrados: atividade de inserção da agulha-eletrodo prolongada; descargas miotônicas (DCMs) espontâneas, no repouso; DCMs desencadeadas pela inserção da agulha-eletrodo e pela contração muscular; declínio progressivo das amplitudes e frequências dos potenciais (aspecto "waxing and waning"); DCM prolongada e de alta frequência; DCMs muito breves; DCMs com morfologia de

ondas positivas (simples ou com duplo pico); DCMs com morfologia de ondas negativas precedidas de breve deflexão inicial positiva; potenciais de unidade motora miopáticos e padrão de recrutamento miopático.

A apresentação da casuística em relação ao grau de ME, medicação em uso, grau de miopatia e o resultado do DNA encontra-se na Tabela 3.

TABELA 3: PACIENTES, GRAU DE MIOTONIA ELÉTRICA, GRAU DE MIOPATIA, USO DE MEDICAÇÃO E DNA

CASO	IDADE	ME	MEDICAÇÃO	GRAU MIO	DNA
1	44	2,53	(-)	4	10//150
2	16	2,25	(-)	4	10//200
3	54	2,38	(-)	4	5//200
4	21	0,92	(-)	2	15//250
5	13	0,53	(-)	1	15//250
6	43	1,07	Fenitoína	3	7//100
7	33	2,38	(-)	2	14//380
8	49	2,50	(-)	2	10//130
9	38	0,69	(-)	2	7//250
10	9	0	(-)	1	15//250
11	13	0	(-)	1	7//15
12	11	1,84	(-)	2	7//100
13	36	2,15	(-)	3	7//200
14	36	2,07	(-)	3	7//200
15	47	3,20	Fenitoína	4	7//220
16	31	1,30	(-)	1	5//200
17	46	2,15	CBZ	4	7//150
18	42	2,61	(-)	3	5//200
19	45	2,46	Fenitoína	3	5//200
20	27	0,15	(-)	1	5//200
21	20	0,46	(-)	1	5//100
22	40	2,15	CBZ	4	7//100
23	42	0,15	(-)	1	5//100
24	46	1,53	(-)	2	7//110
25	46	2,46	(-)	2	5//110
26	24	1,00	(-)	2	5//200
27	56	2,53	CBZ	3	5//390
28	20	1,07	CBZ	2	5//160
29	14	2,00	(-)	2	10//110
30	12	0,36	CBZ	3	5//110

31	27	1, 84	CBZ	3	7//110
32	23	2, 23	(-)	2	5//200
33	42	2, 15	(-)	2	5//200
34	20	1, 38	(-)	3	5//200
35	47	2, 15	Fenitoina	4	5//80
36	28	0, 30	(-)	2	7//150
37	29	2, 61	(-)	4	7//100
38	39	2, 07	(-)	4	5//200
39	36	2, 00	(-)	4	5//200
40	40	0, 60	(-)	1	5//200
41	35	3, 23	(-)	4	5//110
42	38	2, 61	CBZ	4	15//400
43	72	0, 76	(-)	2	5//24
44	48	0, 54	(-)	1	5//80
45	26	1, 10	(-)	3	5//80
46	24	0	(-)	0	5//30
47	47	2, 46	(-)	4	5//110

(CBZ: carbamazepina)

Houve correlação estatística significativa entre o grau de ME e o grau de miopatia clínica. Não houve, porém, correlação significativa entre a expansão CTG e o grau de ME e nem entre a expansão CTG e o grau de miopatia. O coeficiente de correlação estabelecido entre o grau de ME e a idade foi limítrofe para a correlação positiva e foi menos significativo na comparação entre o grau de miopatia e a idade do paciente.

Foi utilizada análise de covariância para comparação do grau de miotonia entre o uso ou não da medicação, controlando para a idade e o grau de miopatia. Não foram analisadas as variáveis dose e tempo de uso da medicação, porque estas informações não eram precisas na maioria dos relatos. Não houve significância estatística para o efeito da medicação após o ajuste para as covariáveis.

5.6. ELETRONEUROGRAFIA

Os resultados da eletroneurografia estão apresentados no **ANEXO 11**. Os resultados do estudo do reflexo H estão no **ANEXO 12**.

As medidas de posição e dispersão do estudo da VCM e VCS nos membros superiores e inferiores estão detalhados no **ANEXO 13** e foram próximas dos valores observados na literatura (KIMURA, 1989 e GARIBALDI, 1996; **ANEXO 4**), na população normal.

Nos nervos surais a análise das medidas de posição e dispersão foi realizada separadamente no sexo feminino e masculino. Utilizando-se o teste de Mann-Whitney, foi notada diferença significativa entre os sexos nas médias dos parâmetros latências, amplitudes e VCS à esquerda nestes nervos. Foram observadas latências mais prolongadas, amplitudes menores e VCs mais lentas no sexo masculino (**ANEXO 13**).

O estudo do reflexo H (**ANEXO 12**.) foi anormal em 25 sujeitos (53,1%): Onze (2, 5, 9, 15, 21, 31, 34, 41, 42, 43, 47) apresentaram respostas H com amplitudes reduzidas; cinco destes, que apresentaram amplitudes reduzidas uni ou bilateralmente, apresentaram também latências das respostas H prolongadas (15, 41, 42, 43, 47). Resposta H abolida bilateralmente foi evidenciada em 8 pacientes (1, 17, 19, 22, 25, 27, 38, 39) e unilateralmente em 6 (3, 6, 14, 18, 24, 35). Nestes últimos, sempre a resposta H presente no outro membro tinha amplitude reduzida. As medidas de posição e dispersão do Reflexo H estão detalhados no **ANEXO 13** e foram próximas dos valores observados na literatura (KIMURA, 1989; **ANEXO 4**).

A ENG detectou NP com acometimento difuso em 12 pacientes (23,5%, casos 1, 3, 8, 15, 18, 19, 22, 35, 38, 39, 42, 43) apresentados na **Tabela 4**, com idade entre 36 e 72 anos). Diabetes melito foi diagnosticado em quatro dos pacientes com NP (19, 22, 35, 38). No caso 15 foi detectada deficiência de ácido fólico. Nos demais, nenhuma outra etiologia para PN foi diagnosticada. Dez pacientes apresentaram axonopatia sensitivo-motora de grau leve à moderado e um destes (caso 22) tinha também síndrome do canal carpiano esquerdo. Um caso mostrou axonopatia motora leve (caso 39). Nestes pacientes a média de idade foi igual a 46,0 anos e o grau médio de miopatia, estimado pela escala de MATHIEU et al., 1992, de 3,5.

Em 23,4% dos indivíduos (casos 2, 7, 13, 17, 24, 27, 31, 32, 37, 41, 47) foi observada redução em graus variáveis das amplitudes do PAMC nos nervos fibulares e/ou medianos. Não é possível, entretanto, atribuir esta anormalidade isolada à presença de NP nestes pacientes, uma vez que ela pode ser secundária à miopatia. É importante destacar em todos estes pacientes a EMG nos músculos distais dos membros inferiores e superiores revelou padrão miopático. No caso 39, o exame foi compatível com axonopatia motora leve associada à miopatia, uma vez que foram registrados potenciais de unidade motora neuropáticos nos eletromiogramas dos músculos distais dos membros inferiores, além do padrão miopático. No estudo das VCMs, neste paciente, foi observada latência do potencial distal levemente prolongada no fibular direito e amplitudes dos PAMC reduzidas nos nervos fibulares, tibial posterior esquerdo e medianos.

TABELA 4: RESULTADOS ELETRONEUROGRÁFICOS EM INDIVÍDUOS COM NEUROPATIA PERIFÉRICA

PACIENTES DIABÉTICOS				
CASO	19	22	35	38
IDADE	45	40	47	39
Fib D LD	4,20	4,56	5,40	4,02
Fib D A	2,20	2,40	1,93	1,73
Fib D VC	40,2	42,0	42,0	37,6
Fib D OF	50,6	51,6	51,4	55,0
TP E LD	4,32	4,50	3,84	3,30
TP E A	5,00	6,00	3,80	1,53
TIB P E VC	39,2	40,7	42,7	34,5
TIB P E OF	53,6	51,8	57,0	55,8
MED D LD	3,06	3,72	3,30	3,54
MED D A	8,17	6,00	0,83	6,50
MED D VC	53,3	54,2	50,2	51,3
MED D OF	27,4	30,2	Ø	31,4
ULN D LD	2,76	2,04	2,76	2,58
ULN D A	10,0	7,17	3,33	11,7
ULNAR D VC	52,4	51,6	50,6	50,0
ULNAR D OF	30,0	29,4	35,6	29,6
MED E LD		4,80	3,12	3,78
MED E A		2,20	3,67	5,83
MED E VC		48,5	47,1	51,3
MED E OF		33,8	31,2	31,4
SENSITIVO				
MED LD	2,76	2,40	2,60	2,76
MED D A	35,3	30,3	36,0	17,3
MED D VC	53,3	52,1	57,7	56,2
ULNAR LD	2,44	2,56	2,44	2,40
ULN D A	33,3	23,7	30,7	13,3
ULN D VC	53,3	60,5	55,3	52,5
RAD D L	2,12	1,96	2,24	2,28
RAD D A	28,0	40,3	32,7	15,7
RAD D VC	59,0	66,3	60,3	57,0
SURAL D L	3,40	2,84	2,68	2,96
SURAL D A	13,0	14,3	10,5	7,67
SURAL D VC	45,6	52,8	52,2	47,3
SURAL E L	3,60	3,16	2,48	3,08
SURAL E A	12,0	13,3	14,0	7,00
SURAL D VC	40,3	49,1	50,4	45,6
Reflexo H D	Ø	Ø	Ø	Ø
Reflexo H E	Ø	Ø	33,6, A1	Ø

TABELA 4: RESULTADOS ELETRONEUROGRÁFICOS EM INDIVÍDUOS COM NEUROPATIA PERIFÉRICA

PACIENTES NÃO-DIABÉTICOS								
CASO	1	3	8	15	18	39	42	43
IDADE	44	54	49	47	42	36	38	72
Fib D LD	6,18	6,06	6,30	4,80	6,36	5,82	5,70	4,80
Fib D A	1,00	2,07	4,13	1,80	1,30	1,40	0,47	4,33
Fib D VC	41,7	29,6	42,0	38,3	30,5	47,0	31,5	40,8
Fib D OF	46,0	63,4	51,6	57,6	62,0	46,0	Ø	55,0
TP E LD	4,02	6,10	7,08	6,30	5,64	4,86	4,26	4,62
TP E A	11,5	5,33	9,50	5,73	7,00	4,27	0,93	10,8
TIB P E VC	42,0	33,1	44,7	39,4	34,8	48,4	35,1	40,6
TIB P E OF	48,4	64,0	54,2	59,4	62,2	44,4	57,8	55,4
MED D LD	2,52	3,36	3,72	3,90	3,78	3,06	3,48	3,36
MED D A	10,2	8,53	4,67	7,67	10,0	4,67	7,00	11,3
MED D VC	52,4	46,4	54,3	46,3	51,6	56,4	50,6	54,5
MED D OF	24,6	33,6	30,2	31,6	29,4	32,2	30,6	28,0
ULN D LD	2,28	3,30	3,48	3,48	2,76	2,46	2,82	2,70
ULN D A	5,33	7,67	7,17	8,83	10,5	4,93	7,93	7,83
ULNAR D VC	50,5	53,1	55,9	47,6	45,6	56,8	48,0	55,9
ULNAR D OF	27,2	26,4	30,6	30,4	33,2	27,6	31,2	27,0
MED E LD	2,76	3,12	3,54	3,78		3,00	3,60	
MED E A	7,33	6,50	5,33	5,17		4,93	5,93	
MED E VC	56,4	49,1	55,9	49,2		56,8	49,8	
MED E OF	26,8	32,0	29,0	37,0		27,6	32,4	
SENSITIVO								
MED D L	2,40	2,76	2,80	2,64	3,09	2,04	2,80	2,56
MED D A	62,7	48,7	27,3	42,0	44,7	72,7	58,0	19,3
MED D VC	56,3	47,1	55,4	53,0	48,7	61,3	53,6	56,6
ULNAR LD	1,96	2,56	2,68	2,48	2,72	1,96	2,60	2,36
ULN D A	32,0	27,3	11,3	42,7	26,0	50,0	44,7	17,3
ULN D VC	53,6	44,9	46,6	50,4	46,0	53,6	51,9	53,0
RAD D L	1,56	2,48	2,20	2,00	2,36	1,76	2,36	2,48
RAD D A	88,7	30,7	26,7	41,7	30,0	44,0	24,0	20,0
RAD D VC	60,9	46,4	59,1	52,5	53,0	54,0	43,2	54,4
SURAL D L	3,48	3,60	3,48	3,40	4,20	2,68	4,64	3,72
SURAL D A	50,0	21,3	16,7	20,0	13,0	24,0	18,0	3,33
SURAL D VC	44,5	38,9	43,1	41,2	35,7	48,5	37,7	43,0
SURAL E L	3,28	3,76	3,00	3,28	4,28	2,72	4,80	3,08
SURAL E A	29,3	17,3	24,7	25,3	15,3	27,0	18,1	5,92
SURAL D VC	44,2	38,6	43,3	41,2	49,1	46,0	37,5	45,5
Reflexo H D	Ø	Ø	NL	33,5 A ↓	33,2 A ↓	Ø	33,0 A ↓	33,9 A ↓
Reflexo H E	Ø	Ø	NL	32,6 A ↓	Ø	Ø	36,8 A ↓	33,8 A ↓

5.7. ASPECTOS GENÉTICOS E ANÁLISE DAS FAMÍLIAS

A distribuição dos sujeitos nas 26 famílias, em paralelo com a idade e forma clínica da doença, grau de ME, grau de miopatia, herança e resultados do DNA nos leucócitos estão na Tabela 5. Os heredogramas encontram-se no ANEXO 14 e a identificação dos indivíduos nas respectivas famílias está representada entre parênteses no texto que se segue.

TABELA 5: APRESENTAÇÃO DOS PACIENTES NAS FAMÍLIAS, COM REFERÊNCIA AOS HEREDOGRAMAS

CASO	IDADE	ME	GRAU MIO	DNA	F. CLÍNICA	FAMÍLIAS/ HEREDOGRAMAS	H
						1	
1	44	2, 53	4	10//150	CLASSICA	III 9	P
2	16	2, 25	4	10//200	CONGEN	IV 5	?
2	54	2, 38	4	5//200	CLASSICA	III 8	P
						2	
4	21	0, 92	2	15//250	MINIMO	III 3	M
5	13	0, 53	1	15//250	MINIMO	III 4	M
6	43	1, 07	3	7//100	CLASSICA	II 6	?
						3	
7	33	2, 38	2	14//380	CLASSICA	II 3	P
						4	
8	49	2, 50	2	10//130	CLASSICA	II 2	?
						5	
9	38	0, 69	2	7//250	MINIMO	II 1	?
10	9	0	1	15//250	MINIMO	III 3	M
11	13	0	1	7//15	ASSINT	III 2	M
						6	
12	11	1, 84	2	7//100	CLASSICA	III 1	P
13	36	2, 15	3	7//200	CLASSICA	II 1	M
14	36	2, 07	3	7//200	CLASSICA	II 3	M

						7	
15	47	3,20	4	7//220	CLASSICA	III 11	P
						8	
16	31	1,30	1	5//200	MINIMO	II 1	?
						9	
17	46	2,15	4	7//150	CLASSICA	II 3	P
						10	
18	42	2,61	3	5//200	CLASSICA	II 5	P
19	45	2,46	3	5//200	CLASSICA	II 4	P
20	27	0,15	1	5//200	MINIMO	II 6	P
21	20	0,46	1	5//100	MINIMO	III 3	P
						11	
22	40	2,15	4	7//100	CLASSICA	II 5	?
23	42	0,15	1	5//100	MINIMO	II 1	?
24	46	1,53	2	7//110	CLASSICA	III 1	?
						12	
25	46	2,46	2	5//110	CLASSICA	II 1	?
26	24	1,00	2	5//200	MINIMO	III 3	M
						13	
27	56	2,53	3	5//390	CLASSICA	II 11	?
						14	
28	20	1,07	2	5//180	INICIO INF	IV 2	P
						15	
29	14	2,00	2	10//110	INICIO INF	IV 4	M
						16	
30	12	0,38	3	5//110	INICIO INF	III 1	P
						17	
31	27	1,84	3	7//110	CLASSICO	III 2	M
						18	
32	23	2,23	2	5//200	CLASSICA	IV 1	M
33	42	2,15	2	5//200	MINIMO	III 1	M
34	20	1,38	3	5//200	INICIO INF	IV 3	M
						19	
35	47	2,15	4	5//80	CLASSICA	II 3	?
						20	
36	28	0,30	2	7//150	MINIMO	V 1	?
						21	
37	29	2,61	4	7//100	CLASSICA	II 2	?
						22	
38	39	2,07	4	5//200	CLASSICA	II 3	?
						23	
39	36	2,00	4	5//200	CLASSICA	III 8	M
						24	
40	40	0,60	1	5//200	MINIMO	III 1	M
						25	

41	35	3, 23	4	5//110	CLASSICA	III 6	P
42	38	2, 61	4	15//400	CLASSICA	III 16	M
43	72	0, 76	2	5//24	MINIMO	II 9	?
44	48	0, 54	1	5//80	MINIMO	III 18	M
45	26	1, 10	3	5//80	CLASSICA	IV 9	M
46	24	0	0	5//30	ASSINT	IV 11	M
						26	
47	47	2, 46	4	5//110	CLASSICA	III 9	P

ASSINT: assintomáticos; CONGEN: forma congênita; FCLINICA: formas clínicas da DM1; GRAU MIO: grau de miopatia; H: herança - Materna (M), Paterna (P) ou Indeterminada (?); INICIO INF: início na infância; ME: miotonia elétrica; MÍNIMO: DM1 com mínimo acometimento.

Em 18 pacientes a herança foi via materna, em 14 via paterna e não foi possível determinar a via de herança em 15. Em 2 sujeitos [caso 2 (IV.5) da família 1 e caso 36 (V.1) da família 20] a herança poderia ser paterna ou materna, uma vez que havia consanguinidade entre os progenitores e estes eram comprovadamente portadores da expansão pelo exame do DNA. Estes dois casos, entretanto, não foram homozigotos para a mutação da DM1.

Para comparar o grau da expansão do DNA e o grau de miopatia com a herança (materna ou paterna) foi utilizado o teste de Mann-Whitney (ANEXO 15). Não houve correlação positiva entre herança materna ou paterna e o tamanho da expansão. Não houve, igualmente, correlação entre o grau de miopatia e o tipo de herança.

Sete famílias foram representadas neste estudo pelo progenitor afetado e um ou mais de seus filhos doentes (famílias 1, 2, 5, 6, 12, 18, 25) e, nas famílias 20 e 22, foi realizada avaliação clínica e genética dos filhos (VI.2 e III.5), respectivamente, dos pacientes 36 (V.1) e 38 (II.3), que apresentaram a forma congênita da doença.

Nas famílias 1 e 18 o fenômeno de antecipação observado clinicamente não foi acompanhado de aumento da expansão. Na família 1, o filho [caso 2, (IV.5)],

apresentou a forma congênita da DM1 e os pais (III.8 e III.9), primos de primeiro grau, apresentavam a forma clássica.

Na família 5, uma terceira filha (III.1), com idade de 17 anos, foi avaliada clinicamente. O exame neurológico mostrou grau de acometimento muscular igual a 4 na escala de MATHIEU et al., 1992 e miotonia nas mãos. O valor da CK foi igual a 6000 UI/L. A análise do DNA leucocitário evidenciou expansão de 15//250, como a de um dos irmãos, caso 10 (III.3), com mínimo acometimento muscular.

Na família 6, pai [caso 13, (II.1)] e filho [caso 12, (III.1)] apresentavam a forma clínica clássica e foi observada contração da expansão (7//100 no filho e 7//200 no pai).

Nas famílias 2 e 12, foi observado aumento no tamanho da expansão CTG no DNA dos filhos avaliados [na família 2, casos 4, (III.3) e 5, (III.4); na família 12, caso 26, (III.3)] que, entretanto, mostraram grau de acometimento menor em relação às mães [casos 6, (II.6) e caso 25, (II.1)], respectivamente.

Foi possível avaliar clinicamente e realizar o exame molecular de sujeitos da família 20, que apresentavam diferentes formas de acometimento da DM: mínimo sintomas [mãe (IV.2) e o propósito, a paciente 36, (V.1)], de início na infância [irmão, (V.3)] e congênita [filho, (VI.2)]. Não foi observado paralelo entre a forma clínica da doença nesta família e o tamanho da expansão CTG para DM1 no DNA leucocitário (IV.2, DNA= 10//150; V.1, DNA= 7//150; V.3, DNA= 10//150; VI.2, DNA= 10//150).

O filho caçula (III.5) de um dos pacientes [38, (II.3)], família 22, apresentou hipotonia congênita. Os outros quatro filhos (III.1, III.2, III.3 e III.4), cujas idades variavam de 03 a 12 anos, eram assintomáticos. A análise do DNA leucocitário do bebê confirmou expansão de 7//200, como a do pai.

Na família 11, três irmãos com idades muito próximas mostraram graus variáveis de acometimento; mínimo [caso 23, (II.3)], moderado [caso 24, (II.1)] e grave [caso 22, (II.5)]. A análise do DNA leucocitário mostrou expansão semelhante nos três. Fato semelhante foi observado na família 10, embora nesta houvesse diferença maior de idade entre os irmãos mais acometidos [casos 18 (II.5) e 19 (II.4)] em relação à irmã com mínimos sintomas [caso 20 (II.6)].

Na família 25, dois primos com a forma clássica da DM1 e acometimento muscular grau 4 apresentaram expansões bastante distintas [caso 41 (III.6) = 5//110 e caso 42, (III.16) = 15//400]. Estes eram sobrinhos da paciente 43 (II.9), que apresentava forma de acometimento com mínimos sintomas, miopatia miotônica na EMG, leves alterações miopáticas na biopsia muscular e análise do DNA leucocitário, surpreendentemente, normal. A avaliação confirmou o diagnóstico de DM1 em seus descendentes: filha [caso 44, (III.18)], neta [caso 45, (IV.9)] e bisneto (V.1).

Nas famílias de pares pais-filhos foi observado, portanto, aumento do tamanho da expansão CTG (famílias 2, 12 e 25), contração do tamanho da expansão (família 6) e nas demais a expansão manteve-se inalterada (1, 18, 20 e 22). O aumento do tamanho da expansão CTG não se acompanhou de maior gravidade da doença na geração seguinte, em duas famílias em que foi observado, com a ressalva que por tratar-se de mães e filhas, as idades no momento do exame foram muito diferentes. Em algumas famílias (1, 10, 11, 18), indivíduos que apresentaram expansões semelhantes expressavam fenótipo muito variável.

Quando aplicada análise estatística, utilizando-se o coeficiente linear de Spearman, no nível 0,05, não houve correlação significativa entre o tamanho da expansão CTG no cromossomo 19 e o grau de miopatia.

A análise dos heredogramas, entretanto, revelou ter havido antecipação na maioria das 26 famílias, além de grande variação na expressão da doença:

Na família 1, o indivíduo (III.4) foi avaliado clinicamente e, assim como os casos 3 (III.8) e 1 (III.9) apresentava a forma clássica da DM, com grau 4 de miopatia segundo a escala de MATHIEU et al., 1992. Já na geração seguinte, os sujeitos (IV.4), (IV.5) e (IV.6) apresentavam formas congênita ou de início na infância, com retardo neuromotor e dificuldade de aprendizagem.

Na família 4, de acordo com relato do propósito [caso 8, (II.2)], portador da forma clássica de DM, seus sobrinhos, os sujeitos (III.1), (III.2), (III.4) e (III.5) apresentaram forma congênita ou de início na infância da DM, com retardo neuromotor e dificuldade de aprendizagem.

Na família 6, a mãe dos casos 13 e 14, representada como (I.2), submeteu-se à avaliação clínica e eletroneuromiográfica e apresenta DM com mínimo acometimento. Seus filhos [caso 13 (II.1) e caso 14 (II.3)] têm a forma clássica da DM. Sua neta (III.5), filha do caso 14, submeteu-se a esta mesma avaliação e apresenta forma de início na infância e dificuldade de aprendizagem.

Na família 9, de acordo com relato do propósito (II.3), sua irmã (II.10), passou a ter sintomas da doença somente na idade adulta, mas a filha dela, o sujeito (III.7), apresentou sintomas da doença já na infância, incluindo retardo neuromotor.

Na família 13, foi referido pelo propósito (II.11), acometido pela forma clássica da DM, que seus pais eram, aparentemente, normais, mas vários de seus irmãos faleceram logo após o nascimento (II.1, II.2, II.3, II.4, II.5, II.6). Outro irmão (II.8) teve morte súbita na idade adulta, atribuída à cardiopatia. A irmã (II.13) apresentava forma clássica da doença e sua filha (III.9) forma de início na infância.

Na família 14, o pai (III.1) do caso 28 (IV.2) era portador da forma clássica da DM; já no filho esta doença teve início na infância e determinou retardo neuromotor. Da mesma maneira, haviam sido examinados, na família 15, o tio (III.4) e a mãe (III.13) do propósito (IV.4) e, na família 16, o pai (II.1) do propósito (III.1). Nestas duas famílias os indivíduos da geração mais jovem apresentaram DM de início na infância, enquanto seus familiares apresentavam a forma clássica.

Na família 18, a mãe [caso 33, (III.1)] apresentou DM, forma com mínimo acometimento, mas sua filha [caso 32, (IV.1)] apresentou a forma clássica e o filho [caso 34, (IV.3)], forma de início na infância, com retardo neuromotor. Na neta de 5 anos (V.1), filha do caso 32, foi notado atraso leve do desenvolvimento neuromotor.

Na família 19, a filha (III.5) do propósito [caso 35, (II.3)], portador da forma clássica de DM, teve forma de início na infância.

Na família 20, descrita acima, o propósito [paciente 36, (V.1)] e seus pais (IV.1 e IV. 2), apresentavam DM com mínimo sintomas; seu irmão (V.3) forma de início na infância e seu filho (VI.2), a forma congênita.

Na família 22, comentada acima, foi feito diagnóstico de DM, forma congênita, no filho (III.5) do propósito (II.3), que apresentava a forma clássica da doença.

Na família 25, o fenômeno de antecipação ficou claramente demonstrado nos indivíduos 43, (II.9), em quem foi observada forma com mínimo acometimento; sua filha, caso 44, (III.18), também portadora da forma com mínimo acometimento; sua neta, caso 45, (IV.9), que apresentou a forma clássica e seu bisneto, (V.1), em quem foi diagnosticada forma de início na infância da doença.

5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados estão detalhados no ANEXO 15.

- 1) No teste de Kruskal-Wallis foi verificada homogeneidade da variável idade entre os diferentes níveis de acometimento muscular (p valor= 0,982).
- 2) Utilizando-se o coeficiente linear de Spearman (não-paramétrico):
 - 2.a) Houve correlação significativa (0,726), entre o grau de ME e o grau de miopatia clínica. Não houve, porém, correlação significativa entre a expansão CTG e o grau de ME (0,240) e nem entre a expansão CTG e o grau de miopatia (0,082).
 - 2.b) O coeficiente de correlação linear de Spearman estabelecido entre o grau de ME e a idade do paciente foi 0,474, ou seja, limítrofe para a correlação positiva e foi menor (0,337) na comparação entre o grau de miopatia e a idade do paciente.
- 3) Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar o grau da expansão do DNA e o grau de miopatia com a herança (materna ou paterna).
 - 3.a) Não houve correlação positiva entre herança materna ou paterna e o tamanho da expansão (p -valor igual a 0,6540, considerando apenas um filho na mesma família por sorteio).
 - 3.b) Não houve correlação entre o grau de miopatia e o tipo de herança (p -valor igual a 0,0925 considerando apenas um filho na mesma família por sorteio).
- 4) Foi utilizada análise de covariância (ANCOVA) para comparação do grau de miotonia entre o uso ou não da medicação, controlando para a idade e o grau de miopatia: Não houve significância estatística para o efeito da medicação após o ajuste para as covariáveis (p -valor=0,3147).

-
- 5) As medidas de posição e dispersão para os parâmetros avaliados nos estudos da VCNs sensitivas e motoras e no estudo do reflexo H foram próximas dos valores observados na literatura (KIMURA, 1989 e GARIBALDI, 1996), na população normal.
- 6) O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar os parâmetros da VC sensitiva dos nervos surais entre os sexos: Foi notada diferença significativa entre os sexos nas médias dos parâmetros latências (p-valor= 0,0233 para latência à direita; p-valor= 0,0314 para latência à esquerda), amplitudes (p-valor= 0,0042 para amplitude à direita e p-valor= 0,0069 para amplitude à esquerda) e VCS `à esquerda (p-valor= 0,0240) nestes nervos. Foram observadas latências mais prolongadas, amplitudes menores e VCS mais lentas no sexo masculino.

6. DISCUSSÃO

6.1. ASPECTOS CLÍNICOS

A DM1 é uma doença sistêmica, com fenótipo variável em que predomina a miopatia associada à miotonia (HARPER, 1989). O defeito genético básico relaciona-se a número anormal de repetições de trinucleotídeos CTG, no braço longo do cromossomo 19 (MAHADEVAN et al., 1992; FU et al., 1992; BROOK et al., 1992). Vários estudos estabeleceram relação entre o tamanho da expansão, a idade de início da doença e a gravidade das manifestações mórbidas (HARLEY et al., 1992; HARLEY et al., 1993; NOVELLI et al., 1993; JASPER et al., 1995; PASSOS-BUENO et al., 1995; GENARELLI et al., 1996; GHAREHBAGHI-SCHNELL et al., 1998; GARCIA-GOMEZ et al., 1999; KINOSHITA & HIROSE, 1999; MARCHINI et al., 2000).

A ENMG é, ainda nos dias atuais, importante instrumento para o diagnóstico, especialmente em indivíduos assintomáticos pertencentes a famílias de portadores de DM, nas crianças acometidas pela forma congênita da doença e na diferenciação com outras síndromes miotônicas (BUNDEY, CARTER, SOOTHILL, 1970; POLGAR et al., 1972; HARPER, 1979; SUN & STREIB, 1983; BRUNNER et al., 1997). O estudo da condução nervosa motora e sensitiva tem fornecido indícios da presença de neuropatia periférica na DM (CACCIA et al., 1972; PANAYIOTOPOULOS & SCARPALEZOS, 1976; OLSON et al., 1978; JAMAL et al., 1986; CROS et al., 1988; MONDELLI et al., 1993; LOGULLO et al., 1992).

Objetivamos, neste trabalho, correlacionar os aspectos fenotípicos miopáticos e genotípicos da DM1 com as observações na ENMG. Interessou-nos igualmente avaliar a eficácia deste exame no diagnóstico de DM1 e verificar a frequência e características de neuropatia periférica, definida na ENMG, nesta doença.

Nosso grupo incluiu indivíduos com diagnóstico clínico de DM e sujeitos assintomáticos ou com mínimos sinais, pertencentes a famílias de portadores de DM. Em 45 indivíduos foi diagnosticada DM1 ao final da avaliação clínica, laboratorial, eletroneuromiográfica e genética.

A expressão da miopatia foi muito variável em todas as faixas etárias. Foi observada fraqueza nos membros inferiores e superiores em 46,8% dos indivíduos, fraqueza do músculo esternocleidomastoídeo em 46,8%; semiptose bilateral; em 42,5%; atrofia dos músculos temporais, em 55,3% e disartria em 44,6%.

A fraqueza costuma ser proporcional à atrofia muscular (HARPER, 1989). Neste grupo, todos os pacientes, exceto um, em quem foi observada amiotrofia nos membros superiores e/ou inferiores, tiveram grau de miopatia estimado em 3 ou 4 pela escala de MATHIEU et al., 1992, embora esta se baseie não na presença de amiotrofia apendicular e sim no déficit de força muscular.

Na DM a miotonia é geralmente detectada ao exame clínico, sobretudo nas mãos e língua. Nos casos com mínimo acometimento, entretanto, ela pode ser muito sutil, limitada a poucos músculos ou ausente, mesmo em portadores obrigatórios do gene da doença (PRYSE-PHILLIPS, JOHNSON, LARSEN, 1982; STREIB, 1987).

No nosso estudo, a miotonia clínica não estava presente em 13 pacientes e em dois deles a EMG foi normal, não tendo demonstrado ME. O resultado da análise do DNA leucocitário confirmou a doença em um e foi normal no outro. Neste em quem DM1 foi diagnosticada, além da miopatia ser de grau muito leve, uma outra explicação possível para não ter sido encontrada miotonia clínica e ME foi a sua idade (9 anos). ROSSELLE et al., 1979 e STREIB, 1987, destacaram o fato da miotonia ser freqüentemente ausente antes dos 10 anos de idade, exceto em recém-nascidos afetados pela forma congênita da DM, em quem ela pode ser encontrada.

Segundo HARPER, 1979, quando há amiotrofia intensa, pode ser difícil obter miotonia clínica. Observamos miotonia clínica em todos os pacientes que apresentavam amiotrofia e grau de fraqueza muscular estimado, segundo a escala de MATHIEU et al., 1992, em 3 ou 4. É preciso observar, entretanto, que neste estudo, pacientes com grau 5 de acometimento muscular, segundo esta escala, não estiveram representados.

A expressão clínica variável da doença em todas as faixas etárias dificulta estabelecer o seu início preciso (MATHIEU et al., 1992). Optamos por classificar os pacientes pelo grau de miopatia e forma clínica da doença.

Para avaliação do grau de acometimento muscular utilizamos a escala proposta por MATHIEU et al., 1992, que considera o gradiente de acometimento muscular distal-proximal encontrado na DM1 e baseia-se estritamente no envolvimento muscular clínico, sem fazer referência ao impacto funcional da fraqueza. Este autor sugere a sua utilização, em detrimento de escalas funcionais, uma vez que nestas últimas pode haver interferências múltiplas e complexas, como sonolência diurna, nível educacional e personalidade.

Recentemente a confiabilidade desta escala na avaliação de pacientes com DM1 foi estabelecida por MATHIEU et al., 2001, que a comparou, em 55 pacientes, com outras formas de abordagem (Index do Estado Funcional, para acessar o estado funcional nas atividades diárias e Testes Funcionais Cronometrados para membros superiores e inferiores). Foi demonstrado que trata-se de uma escala simples, rápida e útil para monitorar a progressão da DM, estudar a história natural da doença e identificar grupos homogêneos de pacientes para ensaios clínicos.

Em publicação prévia, MATHIEU et al., 1992, relataram que na DM a fraqueza distal (grau 3) é identificada após nove a dez anos de evolução da doença; fraqueza proximal (grau 4) após 18 anos e fraqueza proximal intensa (grau 5) após 27 anos. Por

este motivo, os autores chamam a atenção para o fato de que a escala não é apropriada para medidas de eficácia em ensaios terapêuticos breves.

A utilidade desta escala foi evidenciada mais uma vez por MATHIEU et al., 1999, que relataram correlação significativa entre as taxas de mortalidade e os graus de acometimento muscular definidos por ela e estes também foram úteis para identificar pacientes com DM sob risco de desenvolver insuficiência respiratória crônica.

Em acordo com as observações destes autores, verificamos que a escala permitiu identificar diferenças significantes no grau de acometimento muscular entre os pacientes. Eles destacaram a dificuldade de se aplicar esta escala nos casos de DM1 congênita, pelo fato de que nestes a fraqueza e amiotrofia são habitualmente generalizadas. Um paciente com esta forma foi, entretanto, incluído no nosso estudo, uma vez que já se encontrava na adolescência e, para o examinador, o acometimento muscular que apresentavam permitia claramente classificá-lo como os demais.

Acometimento sistêmico foi mais prevalente nos pacientes que apresentaram as formas congênita, de início na infância e clássica da doença. Raramente esteve presente naqueles com acometimento mínimo. Como descrito por HARPER, 1979, catarata, hipersônia, retardo mental, diabetes, calvície e alterações cardíacas foram manifestações sistêmicas frequentes neste grupo.

6.2. ASPECTOS LABORATORIAIS

6.2.1. EXAMES SOROLÓGICOS E BIOPSIA MUSCULAR

No nosso estudo a creatinoquinase foi a enzima muscular que mais auxiliou o diagnóstico da DM1, tendo sido anormal em 27 pacientes, incluindo dois em quem a EMG

foi normal. Os aumentos dos valores séricos desta enzima foram leves a moderados, até cinco vezes em relação aos valores normais, em acordo com as observações de HARPER & RÜDEL, 1994.

A glicemia de jejum foi anormal em 5 pacientes (10,6%) e em quatro destes foi diagnosticada NP.

Hiperlipidemia foi frequente neste grupo (48,7%) e esteve presente em quatro dos sujeitos diabéticos. Esta observação é concordante com a literatura (FERNANDEZ REAL et al., 1999; SOHMIYA et al., 2000). Na DM vem sendo descrita síndrome metabólica que inclui resistência à insulina e hipertrigliceridemia, com hipersinsulinismo, aumento da massa gordurosa e diminuição da utilização periférica da glicose (MOXLEY III et al., 1981; SOHMIYA et al., 2000). Associação entre a atividade do sistema FNT ("Fator de necrose tumoral"), a resistência à insulina e a dislipidemia foi observada, embora não tenha sido ainda demonstrada ação direta do FNT na patogênese (FERNANDEZ REAL et al., 1999). O grau de hiperinsulinemia não depende da duração nem da gravidade da doença (MOXLEY III et al., 1981), mas correlaciona-se com o tamanho da expansão CTG (SOHMIYA et al., 2000). Recentemente SAVKUR, PHILIPS & COOPEER, 2001, confirmaram as observações de MORRONE et al., 1997, de que a resistência à insulina na DM1 ocorre por alteração na expressão do RNAm e da proteína do receptor à insulina, pela presença dos transcritos contendo a expansão CTG.

JOHANSSON et al., 2000, descreveram, em portadores de DM1, aumento da resposta ao ACTH e aumento do cortisol circulante. A reatividade das adrenais ao ACTH estaria correlacionada com o tamanho da expansão CTG no homem. O aumento da concentração do cortisol circulante e em tecidos alvos contribuiria para a síndrome metabólica na DM1, especialmente a resistência à insulina e a hipertrigliceridemia.

Nas biopsias musculares, o padrão de anormalidades encontrado foi semelhante ao destacado na literatura por SCHOCHET Jr., 1986 e HARPER & RÜDEL, 1994. As anormalidades mais prevalentes foram variação moderada do diâmetro das fibras, atrofia predominante de fibras do tipo I, predomínio de fibras do tipo II, distribuição irregular das enzimas e presença de núcleos centrais. Mais raramente, foram notados hipertrofia de fibras do tipo II, grumos de núcleos, cadeias nucleares e massas sarcoplasmáticas. Não foram observadas fibras em anel, descritas como numerosas e frequentes na DM (segundo DUBOWITZ & BROOKE, 1973, em até 70% das biopsias).

Em uma paciente foram detectadas freqüentes fibras com aspecto "ragged red". Fibras do tipo "ragged red" vêm sendo encontradas em biopsias musculares na DM com freqüência de 0,5 a 20% (ONO et al., 1986). Embora vários estudos tenham verificado anormalidades mitocondriais na DM (ARNAUDO et al., 1990; BRAIS et al., 1990), não foram demonstradas alterações ultraestruturais e nem genéticas nas mitocôndrias (GRIMBY et al., 1988 e VITA et al., 1993; THYAGARAJAN et al., 1993). Mutações no DNA mitocondrial foram aventadas como um mecanismo para explicar o padrão preferencial de herança materna na DM1 congênita, porém análises do DNA mitocondrial realizadas por POULTON et al., 1995 e THYAGARAJAN et al., 1991, em pacientes com a forma congênita da DM1, não trouxe evidências neste sentido. Uma explicação possível para a presença de alterações mitocondriais nos portadores de DM é que se relacionem ao processo de envelhecimento. Outra possibilidade seria que entre os portadores de miopatia com fenótipo de DM um pequeno subgrupo apresentaria doença mitocondrial (VITA et al., 1993).

6.2.2. CONTRIBUIÇÃO DA ELETROMIOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DA DM1

Na EMG, a ME esteve presente em todos os pacientes que apresentavam miotonia clínica, como relatado por PRYSE-PHILLIPS et al., 1982 e STREIB, 1987. Nos casos de DM típicos, os dados clínicos permitem fazer o diagnóstico. A sensibilidade dos exames clínico, oftálmico e EMG, nos pacientes com 50% de risco de apresentarem DM, tem sido estimada em torno de 90 a 92% (BRUNNER et al., 1991).

Dos 45 pacientes em que o diagnóstico de DM1 foi feito ao completarem toda a avaliação, miopatia associada a miotonia foi evidenciada na EMG em 44. Em dez pacientes (21,6%) o diagnóstico foi estabelecido através da EMG, realizada de maneira minuciosa de acordo com o protocolo, uma vez que os dados clínicos não permitiam afirmar em definitivo a presença da doença.

ME foi encontrada mais freqüentemente nos músculos das mãos (85 a 91%) e no tibial anterior (81%). Estes dados estão de acordo com STREIB & SUN, 1983. Estes autores observaram que a ME é também freqüente nos músculos faciais. Na presente investigação, a freqüência de ME foi de 63% no genioglosso e 65% no orbicular dos lábios. Não raramente, os músculos proximais dos membros não apresentam ME; no estudo, foi registrada ME em apenas 49% dos sujeitos no deltóide e em 49% no quadríceps, músculos onde a ME foi também menos abundante.

No presente estudo foi utilizado protocolo de EMG idêntico para pacientes e familiares sob risco de apresentarem a doença, que incluiu amostragem de músculos proximais e distais dos membros, de músculos faciais e dos paravertebrais lombo-sacros e os exames foram realizados pelo mesmo examinador. Estes fatos certamente contribuíram para a sensibilidade da EMG ser igual a 97,7% nos 45 pacientes do grupo inicial de 47 que ao final da avaliação clínica, eletrofisiológica, laboratorial e genética

tiveram o diagnóstico de DM1 estabelecido. Nos dois pacientes restantes, que eram assintomáticos, o diagnóstico de DM1 não foi confirmado após esta avaliação e eles foram, portanto, considerados não-portadores da doença.

REARDON et al., 1992, avaliando 20 pacientes com DM que apresentavam mínimo acometimento, relataram sensibilidade de 39% da EMG para o diagnóstico. Eles enfatizaram, entretanto, que estes dados se aplicavam à população avaliada, com mínimo acometimento. Além disso, os exames de EMG considerados não foram sistematizados na instituição onde o estudo foi realizado. Consequentemente, os pacientes não foram submetidos a um protocolo estabelecido, igual para todos.

A metodologia utilizada na realização da EMG deve ser a explicação também para a diferença da sensibilidade do exame para o diagnóstico no nosso grupo de pacientes com mínimos sintomas, em relação à relatada por REARDON et al., 1992. Dos 47 indivíduos avaliados, treze apresentaram a forma clínica da doença com mínimo acometimento, incluindo o único indivíduo da nossa casuística em quem a EMG foi normal e que teve, posteriormente, o diagnóstico de DM1 confirmado pelo exame genético.

Nesta investigação, houve correlação positiva entre o grau de miopatia e o grau de ME, como verificado anteriormente por STREIB & SUN, 1983, embora a escala de acometimento muscular clínica utilizada tenha sido diferente nos dois estudos.

A incidência de ME é muito variável nos diferentes relatos, sabe-se que ela aumenta com a idade (ROSSELLE et al., 1970; BUNDEY, CARTER, SOOTHILL, 1970; POLGAR et al., 1972). Neste estudo o coeficiente de correlação linear de Spearman estabelecido entre o grau de ME e a idade foi limítrofe para a correlação positiva.

Tivemos por objetivo, ao anexarmos nesta tese ilustrações dos registros obtidos nos nossos pacientes na EMG, poder contribuir, de maneira didática, com aqueles que realizam este exame e se interessam pelo tema. Isto nos pareceu necessário,

considerando que nos livros sobre eletrodiagnóstico nas patologias neuromusculares, o capítulo das miotonias em geral é tratado de forma resumida.

Não há dados na literatura médica sobre o efeito, no grau da ME, da medicação utilizada habitualmente na DM para reduzir a miotonia clínica. Utilizamos análise de covariância para comparação do grau de miotonia com uso ou não da medicação, controlando para a idade e o grau de miopatia. Não houve significância estatística para o efeito da medicação após o ajuste para as covariáveis. Não foram, entretanto, analisadas as variáveis dose e tempo de uso da medicação, porque estas informações não eram precisas na maioria dos relatos. Para avaliar as implicações deste dado no tratamento da DM1, novos estudos, que estabeleçam o tipo, dose e tempo do medicamentos usados são desejáveis.

6.2.3. CONTRIBUIÇÃO DA ELETRONEUROGRAFIA NA IDENTIFICAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DM1

Na DM, vários fatores dificultam estabelecer o diagnóstico clínico de neuropatia periférica (HARPER & RÜDEL, 1994): 1) Os reflexos osteotendinosos são frequentemente anormais, mesmo quando NP não é encontrada na avaliação eletrofisiológica. No grupo que estudamos, estavam diminuídos em 44,6% dos indivíduos nos membros superiores; diminuídos em 14,8% e abolidos em 44,6% nos membros inferiores; 2) A atrofia muscular pode dever-se à miopatia, que acomete preferencialmente músculos distais; 3) Sintomas sensitivos, subjetivos ou, no exame neurológico, hipopalestesia, são raras vezes referidos pelos pacientes. No nosso estudo apenas quatro o fizeram; nestes, NP foi confirmada na ENMG.

Para MESSINA et al., 1976, a ausência dos reflexos profundos não pode ser atribuída a alterações patológicas das fibras musculares intrafusais, mas sim à atrofia seletiva de fibras do tipo I, que participam das respostas reflexas profundas.

A ENG é fundamental no diagnóstico de NP na DM, que se expressa sobretudo como polineuropatia (HARPER, 1994). Redução das VCN motora e sensitiva, ondas F prolongadas, reflexo H abolido ou com latências prolongadas, redução das amplitudes dos potenciais sensitivos e motores têm sido descritos (CACCIA et al., 1972; PANAYIOTOPOULOS & SCARPALEZOS, 1976; OLSON et al., 1978; JAMAL et al., 1986; CROS et al., 1988; MONDELLI et al., 1993; LOGULLO et al., 1992).

A ENG detectou NP com acometimento difuso em 12 sujeitos (23,5%). Dez pacientes apresentaram axonopatia sensitivo-motora de grau leve a moderado e um tinha também síndrome do canal carpiiano esquerdo. Um caso mostrou axonopatia motora leve. A prevalência de NP no nosso grupo foi inferior à observada na investigação de MONDELLI et al., 1993, que encontrou neuropatia axonal difusa, de leve intensidade, em 46% dos seus pacientes e à verificada por LOGULLO et al., 1992, que detectaram neuropatia sensitiva-motora em 45% dos sujeitos. Estas diferenças provavelmente são devidas a fatores relativos à população estudada, como idade, duração e gravidade da doença e prevalência associada de diabetes melito e a fatores relacionados à ENG, como as técnicas utilizadas no estudo da condução nervosa e os valores de referência de normalidade considerados.

Para WANG & SCHRODER, 2000, a gravidade da NP depende, em parte, da idade do paciente, estágio da doença e seu tempo de progressão. Assim como estes autores, observamos que a média de idade do grupo de doentes com DM1 que apresentou NP foi superior à média do grupo sem NP (46,0 anos e 33,6 anos,

respectivamente). O grau médio de miopatia baseado na escala de MATHIEU et al., 1992 foi também diferente entre os dois grupos (3, 50 e 2, 57 respectivamente).

WANG & SCHRODER, 2000, entretanto, ressaltaram que o paralelo entre a gravidade das alterações nos nervos periféricos e músculos é frequente, porém não é absoluta. Nos estudos de CROS et al., 1988 e MONDELLI et al., 1993, não foi observada relação entre a gravidade da NP e a gravidade do acometimento muscular. De acordo com WANG & SCHRODER, 2000, a dificuldade para estimar o início e, conseqüentemente, a duração dos sintomas na DM, a seleção dos pacientes, a grande variabilidade da expressão clínica da doença e as diferentes maneiras usadas para graduação da miopatia são as explicações prováveis para a discrepância de informações da literatura, neste ponto.

No estudo da VCM, redução das amplitudes do PAMC nos nervos fibulares e/ou medianos como alteração isolada vem sendo descrita como frequente nos exames, tendo sido verificada em 23,4% dos indivíduos no nosso estudo. Ela é atribuída à atrofia preferencial dos músculos distais na DM. Quando a miopatia é mais grave a amplitude do PAMC diminui, podendo dificultar a diferenciação entre o processo miopático e sua associação com NP (KIMURA, 1989).

Nos nervos surais a análise das medidas de posição e dispersão foi realizada separadamente no sexo feminino e masculino. Foi notada leve diferença nas médias dos parâmetros latências e amplitudes nos nervos surais entre os sexos. No que diz respeito à VCS, a diferença foi estatisticamente significativa somente à esquerda. O motivo provável desta observação foi a maior prevalência de NP nos homens, no grupo estudado.

Para TROJABORG et al., 1992, não há diferença significativa da VCS entre os sexos, enquanto LANG et al., 1985 e FALCO et al., 1992, observaram que a VCS é mais rápida nas mulheres. Alguns autores relataram diferenças significativas na amplitudes dos

PAS entre os sexos, maior nas mulheres (FALCO et al., 1992; TROJABORG et al., 1992; GARIBALDI, 1996), que entretanto, não foram confirmadas por outros (STETSON et al., 1992). No que diz respeito às latências do PAS, FALCO et al., 1992, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres.

Estudos patológicos do nervo periférico também têm mostrado acometimento sensitivo (CROS et al., 1988; FREITAS et al., 1996), em oposição às observações anteriores de POLLOCK & DICK, 1976. As anormalidades são provavelmente primariamente axonais e não há paralelo absoluto com a gravidade do acometimento muscular (MONDELLI et al., 1993; WANG & SCHRODER, 2000). Embora a causa da polineuropatia permaneça incerta, ela é provavelmente parte do espectro multisistêmico da doença. Em alguns pacientes, diabetes melito pode estar associado (MONDELLI et al., 1993; HARPER & RÜDEL, 1994).

O tipo e a intensidade da NP observada nos nossos pacientes estão de acordo com os dados encontrados na literatura (CACCIA et al., 1972; PANAYIOTOPOULOS & SCARPALEZOS, 1976; OLSON et al., 1978; JAMAL et al., 1986; CROS et al., 1988; MONDELLI et al., 1993; LOGULLO et al., 1992). Em relação às possíveis etiologias da NP, diabetes melito foi diagnosticado em quatro pacientes e deficiência de ácido fólico em um. Nos demais, nenhuma outra causa foi identificada.

6.3. A EXPANSÃO CTG NO CROMOSSO 19 E O FENÓTIPO NA DM1

Embora tenha sido estabelecida correlação entre o tamanho da expansão com a idade de início da doença e a gravidade das manifestações mórbidas em diversos estudos (HARLEY et al., 1992; HARLEY et al., 1993; NOVELLI et al., 1993; JASPER et al., 1995; PASSOS-BUENO et al., 1995; GENARELLI et al., 1996; GHAREHBAGHI-

SCHNELL et al., 1998; GARCIA-GOMEZ et al., 1999; KINOSHITA & HIROSE, 1999; MARCHINI et al., 2000), foi demonstrada marcante sobreposição dos tamanhos dos tripletos em pacientes com fenótipos da doença diferentes (HARLEY et al., 1992; HARLEY et al., 1993, JASPERT et al., 1995; PASSOS-BUENO et al., 1995; HAMSHERE et al., 1999).

Entre os fatores que contribuem para a complexidade desta correlação, está a instabilidade somática da expansão CTG, cujo tamanho varia nos diferentes tecidos e num mesmo indivíduo em diferentes idades (ZATZ et al., 1995; WONG et al., 1995).

Não encontramos correlação positiva entre o tamanho da expansão CTG no cromossomo 19 nos leucócitos com o grau de ME, nem com o grau de acometimento muscular definido pela escala de MATHIEU et al., 1992.

Encontramos resultados estatísticos semelhantes quando a casuística contava com trinta e um indivíduos deste grupo e a correlação dos graus de miotonia e miopatia com a expansão CTG foi estabelecida em 26 deles (PFEILSTICKER et al., 2001). O número de indivíduos avaliados não pareceu, portanto, influenciar nossas observações neste sentido.

Da mesma forma, acreditamos que a utilização da escala de MATHIEU et al., 1992, para estabelecer o grau de miopatia clínica não pode justificar a ausência de paralelo, observado no nosso estudo, entre o fenótipo miopático e a expansão CTG no cromossomo 19. Correlação positiva entre o grau de acometimento muscular, estabelecido de acordo com a escala de MATHIEU et al., 1992 e o tamanho da expansão CTG nos leucócitos foi verificada por JASPERT et al., 1995, num grupo de 14 pacientes, incluindo um que apresentava DM congênita. Estes autores não encontraram, porém, correlação entre o tamanho da expansão e a miotonia, esta quantificada eletrofisiologicamente através de um goniômetro. A escala proposta por MATHIEU et al.,

1992, para acessar a gravidade da doença foi também utilizada em dois outros estudos de correlação entre o genótipo e fenótipo na DM1 (GENNARELLI et al., 1996; GHAREHBAGHI-SCHNELL et al., 1998). Assim como JASPERT et al., 1995, estes pesquisadores observaram paralelo entre estas duas variáveis.

A utilização do tamanho da expansão CTG no DNA leucocitário para estabelecer correlação com os diversos aspectos do comprometimento sistêmico na DM1 vem sendo validada em vários estudos (HARLEY et al., 1992; HARLEY et al., 1993; NOVELLI et al., 1993; JASPER et al., 1995; PASSOS-BUENO et al., 1995; GENARELLI et al., 1996; GHAREHBAGHI-SCHNELL et al., 1998; GARCIA-GOMEZ et al., 1999; MARCHINI et al., 2000).

Alguns estudos compararam as expansões CTG nos leucócitos e nos músculos (ANVRET et al., 1993; THORTON et al., 1994a; ASHIZAWA, DUBEL & HARATI, 1993; ZATZ et al., 1995). As expansões CTG são maiores no músculo esquelético que nos leucócitos (THORTON et al., 1994a), porém a fraqueza e a atrofia não estão relacionadas com o grau da expansão nos diferentes músculos (HEDBERG, ANVRET & ANSVED, 1999; ZATZ et al., 1995). Foi demonstrado que o tamanho da expansão é maior no músculo que nos leucócitos (ANVRET et al., 1993; THORTON et al., 1994a; ASHIZAWA, DUBEL & HARATI, 1993; ZATZ et al., 1995). O tamanho da expansão no músculo não parece ser, entretanto, um melhor indicador quanto ao prognóstico da doença que o tamanho da expansão nos leucócitos. ZATZ et al., 1995, não verificaram paralelo entre o tamanho da expansão CTG no músculo e a idade no início da doença, correlação que já haviam verificado quando analisada a expansão nos leucócitos (PASSOS-BUENO et al., 1995). Além disto, músculos com expansões semelhantes apresentavam graus de fraqueza distintos. KINOSHITA et al., 1996, observaram, com análise por Southern blot do DNA na autópsia de um paciente com

DM1, expansões similares em músculos proximais e distais, cujos graus de acometimento clínico são diferentes.

Acreditamos, entretanto, que em situações especiais, a análise do DNA no músculo pode ser importante, em função da instabilidade somática da expansão de tripletos. Um exemplo foi, neste estudo, a normalidade do DNA leucocitário em uma portadora obrigatória de DM1, considerando que tinha irmãos, sobrinhos e descendentes (filha, neta e bisneto) com diagnóstico molecular confirmado de DM1. Além disto, apresentava miopatia miotônica na EMG, mínimo acometimento clínico e leves alterações miopáticas na biopsia muscular. Nessa paciente, nossa investigação prosseguirá com análise da expansão no músculo para comparação.

Recentemente, os autores têm buscado correlações com aspectos específicos da doença, em especial no que se refere à miopatia (KINOSHITA & HIROSE, 1999; MARCHINI et al., 2000). Entre as observações destacadas por MARCHINI et al., 2000, na investigação de 24 pacientes, estão a falta de correlação entre o número da expansão CTG nos leucócitos com a presença ou ausência de atrofia muscular e a correlação positiva entre a idade de início da doença e o grau de acometimento muscular. Para estes autores, o número de repetições CTG tem valor prognóstico somente para algumas das manifestações clínicas na DM1.

Já KINOSHITA & HIROSE, 1999, encontraram, em 40 pacientes, correlação positiva entre o tamanho da expansão com o grau de miopatia e com alterações endócrinas, déficits cognitivos, anormalidades da condução no feixe de His e índice de apnéia.

As primeiras identificações da antecipação na DM foram descritas em 1911, por Greenfield e Fleischer. Só após longo debate na literatura, que considerava, de um lado, a existência de fato da antecipação; do outro, que esta seria um artefato na seleção

dos pacientes, HÖWELER et al., 1989, a confirmaram de maneira indiscutível. A identificação da mutação responsável pela DM trouxe evidências da origem molecular do fenômeno de antecipação na DM1 (ASLANIDIS et al., 1992; BROOK et al., 1992; FU et al., 1992; HARLEY et al., 1992; MAHADEVAN et al., 1992). Analisando os heredogramas das famílias deste estudo, verificamos antecipação na maioria delas.

Entretanto, nas sete famílias representadas por pares pais-filhos foi observado aumento do tamanho da expansão CTG em duas, contração do tamanho da expansão em uma e nas outras quatro a expansão manteve-se inalterada. O aumento do tamanho da expansão CTG não se acompanhou doença mais grave na geração seguinte, nas duas famílias em que foi observado, ressalvando-se, porém, a diferença de idade entre as pacientes no momento do exame por tratar-se de mães e filhas. Em outras quatro famílias, indivíduos que apresentaram expansões semelhantes expressaram fenótipo muito distintos.

A intrigante relação entre o tamanho da expansão e o grau de acometimento da doença é exemplificada no estudo de MEINER et al., 1995: Na maioria das famílias estudadas por estes autores, a expansão CTG aumentou nas gerações sucessivas, mas em quatro delas diminuiu e manteve-se inalterada em duas famílias. Analisando o tamanho da expansão CTG nos leucócitos em relação às formas clínicas, estes mesmos pesquisadores não encontraram correlação absoluta entre o tamanho da expansão e a gravidade dos sintomas. Em um caso, a transmissão de um alelo contraído foi associado com a forma congênita da DM, como já havia sido observado por COBO et al., 1993.

São descritos casos de redução no tamanho da expansão entre as gerações, mais freqüentemente na transmissão via paterna (O'HOY et al., 1993; REDMAN et al., 1993; HARLEY et al., 1993; BRUNNER et al., 1993b; ASHIZAWA et al., 1994; LOPEZ DE MUNAIN et al., 1996). Já foi inclusive descrita mutação reversa para um alelo de tamanho

normal na DM1 (SHELBOURNE et al., 1992; BRUNNER et al., 1993a; BRUNNER et al., 1993b; O'HOY et al., 1993).

LOPEZ DE MUNAIN et al., 1996, encontraram contração da repetição CTG em 14,1% dos pares genitores-filhos e a repetição manteve-se inalterada em 7% dos pares, em uma grande família com DM1. Em todos que apresentaram contração da repetição CTG, a transmissão havia sido via paterna, como observamos na família do nosso grupo em que esta ocorreu.

Na literatura há evidências de que a transmissão de grandes expansões via paterna raramente acarreta a forma congênita da DM (NEVILLE et al., 1994). No presente estudo um filho de um dos pacientes apresentou quadro clínico compatível com forma congênita da doença, embora o tamanho da expansão de tripletos CTG tenha sido semelhante nos dois.

Não houve, na nossa casuística, correlação entre o grau de miopatia e a herança (materna ou paterna). Não encontramos diferença estatística no tamanho da expansão CTG, nos filhos de mães afetadas comparados com os filhos de pais afetados, observação que foi de acordo com HARLEY et al., 1993 e de PASSOS-BUENO et al., 1995. Correlação positiva entre o tamanho da expansão e herança materna foi relatada por LAVEDAN et al., 1993.

PASSOS-BUENO et al., 1995, relataram, entretanto, que apesar da ausência de significância estatística, excetuando-se os casos com a forma congênita, as maiores expansões observadas foram transmitidas via paterna.

Tem sido descrito que as chamadas protomutações, expansões CTG com tamanho de aproximadamente 50 a 80 cópias, podem ser herdadas de maneira relativamente estável se a transmissão é materna. Nestes casos, quando a passagem é através de herança paterna, o tamanho da expansão quase sempre aumenta, até níveis

observados na doença (BARCELO et al., 1993; YAMAGATA et al., 1998; MARTORELL et al., 2001).

Para alelos com menos de 100 repetições CTG, as amplificações são mais importantes com transmissão via paterna; nas expansões maiores que 500 repetições CTG, observa-se o inverso: existe tendência à contração com transmissão via paterna, enquanto as amplificações continuariam ocorrer com transmissão via materna (BRUNNER et al., 1993; HARLEY et al., 1993; LAVEDAN et al., 1993; REDMAN et al., 1993; ASHIZAWA et al., 1994).

Estas observações resumiriam as duas características principais da herança na DM1, no que diz respeito ao sexo do progenitor afetado, que são: heranças paternas desencadeariam DM1 nas famílias; heranças maternas seriam responsáveis pela forma congênita da doença.

Em síntese, a literatura vem mostrando que: 1) O fenômeno de antecipação se acompanha do aumento do tamanho da expansão CTG nas gerações que se sucedem, porém não sempre; 2) A correlação entre expansões maiores de tripletos no cromossomo 19 com acometimento muscular e sistêmico mais grave é frequente mas não invariável. 3) A complexidade na relação entre estas variáveis é tal que, em casos individuais, o tamanho da repetição no teste genético não permite predizer o fenótipo (JASPERT et al., 1995; MEINER et al., 1995; IDMC, 2000). Os resultados do nosso estudo corroboram essas observações.

7. CONCLUSÕES

-
- 1) A EMG constitui um bom instrumento diagnóstico na DM1 e é especialmente útil na avaliação de indivíduos assintomáticos ou com mínimo acometimento, pertencentes a famílias de portadores da doença. Realizada de maneira detalhada, também auxilia na quantificação do grau do acometimento muscular. A eficiência diagnóstica deste exame para definição de miopatia miotônica foi de 97,7% no grupo estudado.
 - 2) A seleção e o número de músculos examinados na EMG é fundamental para o diagnóstico inequívoco de DM1 e deve incluir músculos proximais e distais dos quatro membros e músculos faciais, antes de ser concluído que não há ME. Encontramos ME mais frequentemente nos músculos das mãos e no tibial anterior.
 - 3) Indivíduos com acometimento mínimo ou assintomáticos pertencentes a famílias de portadores de DM1 devem ser submetidos a EMG, dosagem de enzimas musculares e exame genético (pesquisa de expansão CTG no cromossomo 19) antes de ser afastado este diagnóstico.
 - 4) Não foi observada correlação entre o tamanho da expansão de tripletos CTG nos leucócitos com o grau de ME na EMG, nem com o grau de miopatia expresso por escala de acometimento muscular. Não houve correlação positiva entre herança materna ou paterna e o tamanho da expansão no DNA leucocitário e não foi encontrada correlação entre o grau de miopatia e o tipo de herança. Acreditamos que estas observações devam ter implicações para o aconselhamento genético, não sendo possível, em casos individuais, predizer o grau de miopatia baseado na análise do DNA.

-
- 5) Houve correlação positiva entre o grau de miopatia e o grau de ME e não foi encontrada significância estatística do uso da medicação sobre o grau de ME, após ajuste para as covariáveis (idade e grau de miopatia).
 - 6) As medidas de posição e dispersão observadas no estudo das VCNs sensitivas e motoras e o reflexo H na nossa população de estudo foram semelhantes às definidas na literatura para indivíduos normais.
 - 7) A eletroneurografia detectou NP com acometimento difuso em 23,5% dos indivíduos do grupo. Na maioria, esta se expressou como axonopatia sensitivo-motora de grau leve a moderado. O tipo e a intensidade da NP observada nestes pacientes estão de acordo com a literatura.
 - 8) Dadas as limitações clínicas para estabelecer o diagnóstico de NP na DM1, o estudo das VCNs motora e sensitiva associado à pesquisa do reflexo H é um método diagnóstico fundamental para definição de neuropatia nestes doentes.

8. SUMMARY

In Myotonic Dystrophy (DM1), a relationship between the CTG repeat expansion in chromosome 19 and the disease severity, in its multisystemic aspects, has been reported in several studies. However, the disease is heterogeneous, with clinical variability for a given age and triplet size. The aims of this study were: to evaluate the efficacy of electromyography (EMG) in the diagnosis of DM1 and verify in which muscles electrical myotonia (ME) is more frequent; to verify whether ME correlated with the CTG repeats in leukocytes and with the degree of clinical myopathy; to correlate the CTG repeats with the degree clinical myopathy; to compare the triplet size and the degree of myopathy with parental inheritance; to access the conduction nerve studies parameters in this group and to verify the frequency and the characteristics of peripheral neuropathy in this disease. Forty seven patients were examined, including those who had clinical diagnosis of DM and asymptomatic individuals or with minimal signs, belonging to DM1 families. We used a specific muscular disability rating scale, based on the clinical muscular involvement and concordant with the usual distal to proximal progression of the muscular involvement in DM1. ME was also scored. Sensory and motor conduction velocity (CV) were studied in five nerves. Leukocyte DNA analysis by PCR technique was done in all subjects. DM1 was diagnosed in forty five cases by the end of our evaluation. In the other two cases, clinical examination, EMG and DNA analysis were normal, but in one of them, CK was slightly raised. EMG found myotonic myopathy in 44 cases. EMG demonstrated to be a good tool for diagnosis in DM1, and is specially important in asymptomatic individuals and in those with minimal signs from DM1 families. The efficacy of EMG in the diagnosis was found to be 97,7% in the group of 45 patients that had DM1 diagnosed by the end of evaluation. ME was encountered more frequently in hand muscles (85 to 91%) and in *tibialis anterior* (81%). The selection and number of muscles examined are fundamental for unequivocal EMG diagnosis, as the sensitivity of diagnosis by EMG may

vary according to these parameters and should include proximal and distal muscles of the limbs and facial muscles. The asymptomatic individuals and those with minimal signs from DM1 families should have EMG, creatine kinase blood level and molecular analysis for CTG repeat before the diagnosis is excluded. No significant correlation was found between EM scores and length of CTG expansions. No significant correlation was found between the degree of myopathy and length of CTG expansions. There was no significant correlation between maternal or paternal heritage and length of CTG expansions or the degree of myopathy. These observations are important for genetic counselling, since it is not possible to estimate the severity of DM1 myopathy based on DNA analysis. ME scores correlated significantly with the degree of clinical myopathy, expressed by a muscular disability scale. No significant difference was found in ME scores between patients taking or not antimyotonic drugs. The parameters observed on nerve conduction studies in this group were similar to that defined for normals in the literature. However, abnormal H reflex (in 53,1% of subjects) and reduction of PAMCs amplitudes in fibular and/or median nerves (in 23,4% of subjects) were more frequent. These observations may be due to the myopathy. Peripheral neuropathy have been reported as part of the clinical picture of DM1, more usually, as axonal polyneuropathy. Electroneurography (ENG) detected neuropathy in 12 cases (23,5%); most of them presented a mild to moderate sensory-motor axonal polyneuropathy. Four were diabetics and one had folic acid deficiency. In the others, no evident etiology was found. In our patients, the type and intensity of PN was similar to the encountered in the literature. ENG is essential to establish the diagnosis of peripheral neuropathy in DM1, due to the many difficulties of doing it exclusively on clinical basis.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ABBRUZZESE, C.; KRAHE, R.; LIGUORI, M.; TESSAROLO, D.; SICILIANO, M. J.; ASHIZAWA, T.; GIACANELLI, M. - Myotonic dystrophy phenotype without expansion of the (CTG)_n repeat: an entity distinct from proximal myotonic dystrophy (PROMM). **J. Neurol.**; **243**: 715-721, 1996.
- ABDALLA, J. A.; CASLEY, W. L.; COUSIN, H. K.; HUDSON, A. J.; MURPHY, E. G.; CORNELIS, F. C.; HASHIMOTO, L. and EBERS, G. C. - Linkage of Thomsen disease to the T-cell-receptor beta (TCRB) locus on chromosome 7q35. **Am. J. Hum. Genet.**; **51**, 579-584, 1992.
- ADAMS, C. - Molecular genetic testing for the inherited myopathies. 3 AC. 007 Course, "Molecular genetic testing for neurologic diseases", CD American Academy of Neurology. 51st Annual Meeting, Toronto, 1999.
- AKIGUCHI, I.; NAKANO, S.; SHINO, A.; KIMURA, R.; INUBUSHI, T.; HONDA, J.; NAKAMURA, H.; TANAKA, M.; OKA, N.; KIMURA, J. - Brain proton magnetic resonance spectroscopy and brain atrophy in myotonic dystrophy. **Arch. Neurol.**; **56**: 325-330, 1999.
- ALLEN, D. E.; JOHNSON, A. G.; WOOLF, A. L. - The intramuscular nerve endings in dystrophia myotonica-a biopsy study by vital staining and electron microscopy. **J. Anatomy**; **105**, 1-26, 1969.
- ALWAZZAN, M.; HAMSHERE, M. G.; LENNON, G.; BROOK, J. D. - Six transcripts map within 200 kilobasis of the myotonic dystrophy expanded repeat. **Mamm. Genome**; **9**: 485-487, 1998.
- ALWAZZAN, M.; NEWMAN, E.; HAMSHERE, M. G.; BROOK, J. D. - Myotonic dystrophy is associated with a reduced level of RNA from the DMWD allele adjacent to the expanded repeat. **Hum. Mol. Genet.**; **8**: 1491-1497, 1999.

-
- AMACK, J. D.; PAGUIO, A. P.; MAHADEVAN, M. S. - Cis and trans effects of the myotonic dystrophy (DM) mutation in a cell culture model. **Hum. Mol. Genet.**; **8**: 1975-1984, 1999.
- ANNANE, D.; DUBOC, D.; MAZOYER, B.; MERLET, P.; FIORELLI, M.; EYMARD, B.; RADVANYI, H.; JUNIEN, C.; FARDEAU, M.; GADJOS, P. - Correlation between myocardial glucose phosphorylation and the DNA mutation size in myotonic dystrophy. **Circulation**; **90**: 2629-2634, 1994.
- ANNANE, D.; FIORELLI, M.; MAZOYER, B.; PAPPATA, S.; EYMARD, B.; RADVANYI, H.; JUNIEN, C.; FARDEAU, M.; MERLET, P.; GADJOS, P.; SYROTA, A.; SANSOM, Y.; DUBOC, D. - Impaired cerebral glucose metabolism in myotonic dystrophy: a triplet-size dependent phenomenon. **Neuromuscul Disord**; **8**: 39-45, 1998.
- ANTONINI, G.; GIUBILEI, F.; MAMMARELLA, A.; AMICUCCI, P.; FIORELLI, M.; GRAGNANI, F.; MORINO, S.; CAESCHIN, P. V.; FRAGOLA, P. V.; GENARELLI, M. - Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: correlation with CTG repeats. **Neurology**; **55**: 1207-1209, 2000
- ANSVED, T.; EDSTROM, L.; GRANDELL, U.; HEDBERG, B.; ANVRET, M. - Variation of the CTG-repeat number of the DMPK gene in muscle tissue. **Neuromuscul. Disord.**; **7**: 152-155, 1997.
- ANVRET, M.; AHLBERGH, G.; GRANDELL, U.; HEDBERG, B.; JOHNSON, K.; EDSTROM, L. - Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy. **Hum. Mol. Genet.**; **2**: 1397-1400, 1993.
- ARNAUDO, E.; MITA, S.; KOGA, Y.; TRITSCHLER, H. J.; SHANSKE, S.; DiMAURO, S.; SCHON, E. A.; BROOKE, M.; SHOUBRIDGE, E.; KARPATI, G. - Mitochondrial DNA

-
- deletions in patients with progressive external ophtalmoplegia and features of myotonic dystrophy. **Neurology**; **40** ([suppl 1): 376, 1990.
- ASHIZAWA, T.; DUBEL, J. R.; HARATI, Y. - Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. **Neurology**; **43**: 2674-2678, 1993.
- ASHIZAWA, T.; ANVRET, M.; BAIGET, M.; BARCELO, J. M.; BRUNNER, H.; COBO, A. M.; DALLAPICCOLA, B.; FENWICK, R. G. JR.; GRANDELL, U.; HARLEY, H. - Characteristics os intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. **Am. J. Hum. Genet.**; **54**: 414-423, 1994.
- ASLANIDIS, C.; JANSEN, G.; AMEMIYA, C.; SHUTLER, G.; MAHADEVAN, M.; TSIFILDIS, C.; CHEN, C.; ALLEMAN, J.; WORMSKAMP, N. G.; VOOIJS, M.; BUXTON, J.; JOHNSON, K.; SMEETS, H. J. M.; LENNON, G. G.; CARRANO, A. V.; KORNELUK, R. G.; WIERINGA, B.; DE JOND, P. J. Cloning of the essencial myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. **Nature**; **355**: 548-551, 1992.
- AVRAHAMI, E.; KATZ, A.; BORSTEIN, N.; KORCZYN, A. D. - Computed tomographic findings of the brain and skull in myotonic dystrophy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; **50**: 435-438, 1987.
- BABUTY, D.; FAUCHIER, L.; TENA-CARBI, D.; PORET, P.; LECHE, J.; RAYNAUD, M.; FAUCHIER, J. P.; COSNAY, P. - It is possible to identify infrahissian cardiac abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods? **Heart**; **82**: 634-637, 1999.
- BALLANTYNE, J. P.; HANSEN, S. - A new method for estimation of motor units in a muscle. 2. Duchenne, limb-girdle and facioscapulohumeral and myotonic muscular dystrophies. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; **38**: 417-428, 1975.

-
- BAMBARA, R. A.; MURANTE, R. S.; HENRICKSEN, L. A. - Enzymes and reactions at the eukaryotic DNA replication fork. **J. Biol. Chem.**; **272**: 4647-4650, 1997.
- BARCELÓ, J. M.; MAHADEVAN, M. S.; TSILFIDIS, C.; MACKENZIE, A. E.; KORNEŁUK, R. G. - Intergenerational stability of the myotonic dystrophy protomutation. **Hum. Mol. Genet.**; **2**: 705-709, 1993.
- BEGIN, P.; MATHIEU, J.; ALMIRALL, J.; GRASSINO, A. - Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory muscle weakness in myotonic dystrophy. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**; **156**: 133-9, 1997.
- BEHRENS, M. I.; JALIL, P.; SERANI, A.; VERGARA, F.; ALVAREZ, O. - Possible role of apamin-sensitive K⁺ channels in myotonic dystrophy. **Muscle Nerve**; **17**: 1264-1270, 1994.
- BENDERS, A. A. G. M.; TIMMERMANS, J. A. H.; OOSTERHOF, A.; LAAK, H. T. J.; VAN KUPPEVELT, T. H. M. S. M.; WEVERS, R. A.; VEERKAMP, J. H. - Deficiency of Na⁺ / K⁺-ATPase and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in skeletal muscle and cultured muscle cells of myotonic dystrophy patients. **Biochem. J.**; **293**: 269-74, 1993.
- BENDERS, A. A. G. M.; WEVERS, R. A.; VEERKAMP, J. H. - Ion transport in human skeletal muscle cells: Disturbances in myotonic dystrophy and Brody's disease. **Acta Physiol Scand**; **156**: 355-367, 1996.
- BERUL, C. I.; MAGUIRE, C. T.; ARONOVITZ, M. J.; GREENWOOD, J.; MILLER, C.; GEHRMANN, J.; HOUSMAN, D.; MENDELSON, M. E.; REDDY, S. - DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. **J. Clin. Invest.**; **103**: R1-R7, 1999.
- BHAGWATI, S.; GHATPANDE, A.; LEUNG, B. - Normal levels of DM RNA and myotonin

-
- protein kinase in skeletal muscle from adult myotonic dystrophy (DM) patients. **Biochim. Biophys. Acta**, **1317**: 155-157, 1996.
- BHAGWATI, S.; SHAFIQ, S. A.; XU, W. - (CTG)_n repeats markedly inhibit differentiation of the C2C12 myoblast cell line: implications for congenital myotonic dystrophy. **Biochim. Biophys. Acta**, **1453**: 221-229, 1999.
- BIRD, T. D.; FOLLET, C.; GRIEP, E. - Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **46**: 971-980, 1983.
- BOLTON, C. F.; SAWA, G. M.; CARTER, K. - The effects of temperature on human compound action potentials. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **44**: 407-413, 1981.
- BORENSTEIN, S.; NOEL, P.; JACQUY, J.; FLAMENT-DURAND, J. - Myotonic dystrophy with nerve hypertrophy: report of a case with electrophysiological and structural study of the sural nerve. **J. Neurol. Sci.**, **34**: 87-99, 1977.
- BOUCHER, C. A.; KING, S. K.; CAREY, N.; KRAHE, R.; WINCHESTER, C. L.; RAHMAN, S.; CREAVIN, T.; MEGHJI, P.; BAILEY, M. E.; CHARTIER, F. L. - A novel homeodomain-encoding gene is associated with large CpG island interrupted by myotonic dystrophy unstable (CTG)_n repeat. **Hum. Mol. Genet.**, **4**: 1919-1925, 1995.
- BRAIS, B.; KARPATI, G.; DiMAURO, S.; SHOUBRIDGE, E. - Deletion of mitochondrial DNA detected using the polymerase chain reaction in skeletal muscle of patients with myotonic muscular dystrophy. **Neurology**, **40** (suppl 1): 376, 1990.
- BROCK, G. J.; ANDERSON, N. H.; MONCKTON, D. G. - Cis-acting modifiers of expanded CAG/CTG tripleat repeat expandability: associations with flanking GC content and proximity to CpG islands. **Hum. Mol. Genet**, **8**: 1061-1067, 1999.
- BROOK, J. D. - Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. **Nature**, **355**: 547-548, 1992.

-
- BROOK, J. D.; MCCURRACH, M. E.; HARLEY, H. G.; BUCKLER, A. J.; CHURCH, D.; ABURATANI, H.; HUNTER, K.; STANTON, V. P.; THIRION, J. D.; HUDSON, T. - Molecular basis of myotonic dystrophy. expansion of trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. **Cell**; **68**: 799-808, 1992.
- BRUMBACK, R. A. - Disturbed personality and psychosocial adjustment in myotonic dystrophy: relationship to intellectual/cognitive function and underlying affective disorder (depression). **Psychol. Rep.**; **60**: 783-796, 1987.
- BRUNNER, H. G.; BRUGGENWIRTH, H. T.; NILLESEN, W.; JANSEN, G.; HAMEL, B. C.; HOPPE, R. L.; de DIE, C. E.; HOWELER, C. J.; VAN OOST, B. A.; WIERINGA, B. - Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). **Am. J. Hum. Genet.**; **53**: 1016-1023, 1993a.
- BRUNNER, H. G.; JANSEN, G.; NILLESEN, W.; NELEN, M. R.; de DIE, C. E.; HOWELER, C. J.; van OOST, B. A.; WIERINGA, B.; ROPERS, H. H.; SMEETS, H. J. - Brief report: Reverse mutation in myotonic dystrophy. **N Engl J Med**; **328**: 476-480, 1993b.
- BRUNNER, H. G.; JENNEKENS, F. G. I.; SMEETS, H. J. M.; de VISSER, M.; WINTZEN, A. R. - Myotonic Dystrophy (Steinert's Disease). In: EMERY, A. E. H., ed. - **Diagnostic Criteria for Neuromuscular disorders**. 2 ed. London, Royal Society of Medicine Press, 1997. p. 27-29.
- BRUNNER, H. G.; NILLESEN, W.; VAN OOST, B. A.; JANSEN, G.; WIERINGA, B.; ROPERS, H. H.; SMEETS, H. J. - Presymptomatic diagnosis of myotonic dystrophy. **J. Med. Genet.**; **29**: 780-784, 1992.

-
- BRUNNER, H. G.; SMEETS, H. J. M.; NILLESEN W.; VAN OOST, B. A.; VAN DEN BIEZENBOS, J. B.; JOOSTEN, E. M.; PINCKERS, A. J.; HAMEL, B. C.; TEEUWES, A. G.; WIERINGA, B. - Myotonic dystrophy. Predictive value of normal results on clinical examination. **Brain**; **114**: 2303-2311, 1991.
- BUCHTHAL, F.; ROSENFALCK, P.; BEHSE, F. - Sensory potentials of normal and diseased nerves. In: P. J. Dyck, P. K. Thomas, E. H. Lambert and R. Bunge, ed. **Peripheral Neuropathy**, 2 ed. Philadelphia and London: W. B. Saunders, 1984. p. 981-1015.
- BUNDEY, S.; CARTER, C.; SOOTHILL, J. - Early recognition of heterozygotes for the gene of dystrophina myotonica. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; **33**: 279-293, 1970.
- BUXTON, J.; SHELBOURNE, P.; DAVIES, J.; JONES, C.; VAN TONGEREN, T.; ASLANIDIS, C.; de JONG, P.; JANSEN, G.; ANVRET, M.; RILEY, B.; WILLIAMSON, R.; JOHNSON, K. - Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. **Nature**; **355**: 547-548, 1992.
- CACCIA, M. R.; NEGRI, S.; PRETO PARVIS, V. - Myotonic dystrophy with neural involvement. **J. Neurol. Sci.**; **16**, 253-269, 1972.
- CAMPBELL, W. W & ROBINSON, L. R. - Deriving reference values in electrodiagnostic medicine. **Muscle Nerve**; **16**: 424-428, 1993.
- CARANGO, P.; NOBLE, J. E.; MARKS, H. G.; FUNANAGE, V. L. - Absence of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) mRNA as a result of a triplet repeat expansion in myotonic dystrophy. **Genomics**; **18**: 340-348, 1993.
- CAREY, N.; JOHNSON, K.; NOKELEINEN, P.; PELTONEN, L.; SAVONTAUS, M. L.; JUVONE, V.; ANVRET, M.; GRANDELL, U.; CHOTAI, K.; ROBERTSON, E. - Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus? **Nat. Genet.**; **6**:117-118, 1994.

-
- CARVALHO, K. A. T. - **Receptores de Insulina na Distrofia Miotônica Congênita em Cultura de Células Musculares**. São Paulo, 1994 [Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
- CASEY, E. & LE QUESNE, P. M. - Digital nerve action potentials in healthy subjects, and in carpal tunnel and diabetic patients. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; **35**: 612, 1972.
- CENSORI, B.; DANNI, M.; DEL PESCE, M.; PROVINCIALI, L. - Neuropsychological profile in myotonic dystrophy. **J Neurol**; **237**: 251-256, 1990.
- CHAKRABORTY, R.; STIVERS, D. N.; DEKA, R.; YU, L. M.; SHIVER, M. D.; FERELL, R. E. - Segregation distortion of the CTG repeats at the myotonic locus. **American Journal of Human Genetics**; **59**:109-118, 1996.
- CHANG, L.; ERNST, T.; OSBORN, D.; SELTZER, W.; LEONIDO-YEE, M.; POLAND, R. E. - Proton spectroscopy in myotonic dystrophy: correlation with CTG repeats. **Arch. Neurol.**; **55**: 305-311, 1998.
- CHIAPPETTA, A. L. M. L.; ODA, A. L.; ZANOTELI, E.; GUILHERME, A.; OLIVEIRA, A. S. B. - Disfagia orofaríngea na distrofia miotônica: Avaliação fonoaudiológica e análise nasofibrolaringoscópica. **Arq. Neuropsiquiatr.**; **29** (2-B): 394-400, 2001.
- CIRIGNOTTA, F.; MONDINI, S.; ZUCCONI, M.; BARROT-CORTES, E.; STURANI, C.; SCHIAVINA, M.; COCCAGNA, G.; LUGARES, E. - Sleep-related breathing impairment in myotonic dystrophy. **J. Neurol.**; **235**: 80-85, 1987.
- COBO, A. M.; BAIGET, M.; LOPEZ DE MUNAIN, A.; POZA, J. L.; JOHNSON, K. J. - Sex related difference in intergenerational expansion of myotonic dystrophy gene. **Lancet**; **341**: 1159, 1993.

-
- COERS, C.; TELERMAN-TOPPET, N.; GERARD, J. M. - Terminal innervation ratio in neuromuscular disease: II. Disorders of lower motor neuron, peripheral nerve and muscle. **Arch. Neurol.**; **29**: 215-222, 1973.
- CROS, D.; HARNDEN, P.; POUGET, J.; PELLISSIER, J. F.; GASTAUT, J. L.; SERRATRICE, G. - Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: a nerve biopsy study. **Ann. Neurol.**; **23**: 470-476, 1988.
- CRUZ MARTINEZ, A.; FERRE, M. T.; PEREZ CONDE, M. C. - Electrophysiological studies in myotonic dystrophy. **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.**; **24**: 523-535, 1984.
- DAMIAN, M. S.; SCHILLING, B.; BACHMANN, G.; SIMON, C.; STOPPLER, S.; DORNDORF, W. - White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? **Acta Neurol. Scand.**; **90**: 430-436, 1994.
- DAMIANI, E.; ANGELINI, C.; PELOSI, M.; SACCCHETTO, R.; BORTOLOSO, E.; MARGRETH, A. - Skeletal muscle sarcoplasmatic reticulum phenotype in myotonic dystrophy. **Neuromusc. Disord.**; **6**: 33-47, 1995.
- DANESHVAR, H.; DAMJI, K. F.; NARANG, M.; HILL, V.; WARING, J.; BROWNSTEIN, S.; KORNELUK, R. - Demonstration of a retinitis pigmentosa (RP) phenotype in adult transgenic mice over expressing the human myotonic dystrophy protein kinase (DMK). **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**; **38**: 1457, 1997.
- DAVIS, B. M.; McCURRACH, M.; TANEJA, K. L.; SINGER, R. H.; HOUSMAN, D. E. - Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**; **94**: 7388-7393, 1997.

-
- DAY, J. W.; ROELOFS, R.; LEROY, B.; PECH, I.; BENZOW, K.; RANUM, L. P. - Clinical and genetic characterization of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). **Neuromuscul. Disord.**; **9**: 19-27; 1999.
- DAUBE, J. R. - Electrodiagnosis of Muscle Disorders. In: Engel A. G. e Franzini-Armstrong C., ed - **Myology**. 2. ed. McGraw-Hill, New York, 1994. p. 764-794.
- DE JESUS, P. V.; HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; BARCHI, R. L. - The effect of cold on nerve conduction of human slow and fast nerve fibers. **Neurology**; **23**: 1182-1189, 1973.
- DENIEL, P. M.; STRICH, S. J. - Abnormalities in muscle spindles in dystrophia myotonica. **Neurology**; **14**: 310, 1964.
- DENYS, E. H. - The influence of temperature in clinical neurophysiology. **Muscle Nerve**; **14**: 795-811, 1991.
- DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H., ed. - **Muscle biopsy: A Modern Approach**. London, Saunders, 1973. 155p.
- DUNNE, P. W.; MA, L.; CASEY, D. L.; HARATI, Y.; EPSTEIN, H. F. - Localization of Myotonic Dystrophy Protein Kinase in skeletal muscle and its alteration with the disease. **Cell Motility and the Cytoskeleton**; **33**:52-63, 1996.
- EBERS, G. C.; GEORGE, A. L.; BARCHI, R. L.; TING-PASSADOR, S. S.; KALLEN, R. G.; LATHROP, G. M.; BECKMANN, J. S.; HAHN, A. F.; BROWN, W. F.; CAMPBELL, R. D and HUDSON, A. J. - Paramiotonia congênita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene. **Ann. Neurol.**; **30**: 810-816, 1991.
- ECKARDT, V. F. & NIX, W. - The anal sphincter in patients with myotonic muscular dystrophy. **Gastroenterology**; **100**: 424-30, 1991.

-
- ENGEL, A.; BANKER, B. - Basic reactions of muscle. In: ENGEL, A. G. and FRANZINI-ARMSTRONG, C., ed. - **Myology**. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994. p. 832-888.
- ERIKSSON, M.; ANSVED, T.; EDSTROM, L.; ANVRET M.; CAREY, N. - Simultaneous analysis of expression of the three myotonic locus genes in adult skeletal muscle samples: the CTG expansion correlates inversely with DMPK and 59 expression levels but not DMAHP levels. **Hum. Mol. Genet.**; **8**: 1053-1060, 1999.
- FALCO, F. J. E.; HENNESSEY, W. J.; BRADDOM, R. L.; GOLDBERG, G. - Standardized nerve conduction studies in the upper limb of the healthy elderly. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.**; **71**: 263-271, 1992.
- FERNANDEZ-REAL, J. M.; GUTIERREZ, C.; BROCH, M.; CASAMITJANA, R.; VENDRELL, J.; RICART, W. - Insulin response to intravenous glucose correlates with plasma levels of the tumor necrosis factor receptor-1. **Diabetes Care**; **22**: 868-870, 1999.
- FINSTERER, J.; GHAREHBAGHI-SCHNELL, E.; STOLLBERGER, C.; FHEODOROFF, K.; SEISER, A. - Relation of cardiac abnormalities and CTG-repeat size in myotonic dystrophy. **Clin. Genet.**; **59**: 350-355, 2001.
- FISCHBECK, K. H. - The Mechanism of Myotonic Dystrophy. **Ann. Neurol.**; **35**: 255-256, 1994.
- FONTAINE, B.; KHURANA, T. S.; HOFFMAN, E. P.; BRUNS, G. A. P.; HAINES, J. L.; TROFATTER, J. A.; HANSON, M. P.; RICH, J.; MACFARLAINE, H.; McKENNA YASEK, D.; ROMANO, D.; GUSELLA, J. F. AND BROWN Jr., R. H. - Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel α -subunit gene. **Science**; **250**, 1000-1002, 1990.
- FOSBERG H.; OLOFSSON B. O.; ERIKSON, A.; ANDERSON, S. - Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. **Br. Heart J.**; **63**: 119, 1990.

-
- FRANKE, C.; HATT, H.; IAIZZO, P. A.; LEHMANN-HORN, F. - Characteristics of Na⁺ channels and Cl⁻ conductance in resealed muscle fiber segments from patients with myotonic dystrophy. *J. Physiol.*; **425**:391-405,1990.
- FREITAS, G. R.; FREITAS, M. R. G.; NASCIMENTO, O. J. M. - Biópsia do nervo sural na distrofia muscular miotônica. *Arq. Neuropsiquiatr.*, **54**: 19-24, 1996.
- FU, Y. H.; FRIEDMAN, D. L.; RICHARDS, S.; PEARLMAN, J. A.; GIBBS, R. A.; PIZZUTTI, A.; ASHIZAWA, T.; PERRYMAN, M. B.; SCARLATO, G.; FENWICK, R. G. Jr.; CASKEY, C. T. - Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of of myotonic dystrophy. *Science*; **260**: 235-238, 1993.
- FU, Y. H.; PIZZUTTI, A.; FENWICK Jr, R. G.; KING, J.; RAJNARAYAN, S.; DUNNE, P. W.; DUBEL, J.; NASSER, G. A; ASHIZAWA, T.; DE JONG, P.; WIERINGA, B.; KORNELUK, R.; PERRYMAN, M. B.; EPSTEINS, H. F.; CASKEY, C. T. - An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*; **255**: 1256-1258, 1992.
- GARCIA-GOMES, T.; MAESTRE, J.; GARRIDO, M. L.; VILCHES, R.; FERNANDEZ, M. D.; MINGUEZ, A.; SERRANO, P. - Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy and prediction of clinical seriousness. *Rev. Neurol.*; **29**: 499-502, 1999.
- GARIBALDI, S. - **Condução nervosa do ramo dorsal do nervo ulnar. Valores de referência.** Campinas, 1996 [Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas].
- GARRON, D. C.; GLANTZ, R. H.; COMO, P. G.; BABCOCK, D.; WILSON, R. S.; SIEGEL, I. M. - Personality changes in myotonic dystrophy. *Neurology*; **36** (Suppl 1): 95, 1986.
- GEH, J. L & MOSS, A. L. - Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *Br. J. Plast. Surg.*; **52**: 143-145, 1999.

-
- GENARELLI, M.; DALLAPICCOLA, B.; BAIGET, M.; MARTORELL, L.; NOVELLI, G. -
Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus. **J Med Genet**; **31**: 980, 1994.
- GENARELLI, M.; NOVELLI, G.; ANDREASI, B. F.; MARTORELL, L.; CORNT, M.;
MENEGAZZO, E.; MOSTACCIUOLO, M. L.; MARTINEZ, J. M.; ANGELINI, C.;
PIZZUTI, A.; BAIGET, M.; DALLAPICCOLA, B. - Prediction of myotonic dystrophy
clinical severity based on th number of intragenic [CTG]_n trinucleotide repeats. **Am. J.
Med. Genet.**; **65**: 342-347, 1996.
- GENNARELLI, M.; PADOVANI, M.; AMICUCCI, P.; ANGELINI, C.; MENEGAZZO, E.;
ZELANO, G.; NOVELLI, G.; DALLAPICCOLA, B. - Reduction of the DM-associated
homeo domain protein (DMAHP)mRNA in different brain areas of myotonic dystrophy
patients. **Neuromusc. Disord.**; **9**: 215-219, 1999.
- GHAREHBAGHI-SCHNELL, E. B.; FINSTERER, J.; KORSCHINECK, I.; MAMOLI, B.;
BINDER, B. R. - Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. **Clin.
Genet.**; **53**: 20-26, 1998.
- GIORDANO, M.; De ANGELIS, M. S.; CANTELLO, R.; ABDIRISAK, N. A.; MUTANI, R.;
MOMIGLIANO RICHIARDI, P. - Problems arising in correlating clinical and molecular
data in myotonic dystrophy. **Clin. Genet.**; **47**: 302-304, 1995.
- GIUBILEI, F.; ANTONINI, G.; BASTIANELLO, S.; MORINO, S.; PAOLILLO, A.; FIORELLI,
M.; FERRETTI, C.; FIESCHI, C. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy.
J. Neurol. Sci.; **164**: 60-63, 1999.
- GLANTZ, R. H.; WRIGHT, R. B.; HUCKMAN, M. S.; GARRON, D. C.; SIEGEL, I. M. -
Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy.
Arch. Neurol., **45**: 36-37, 1988.

-
- GOMEZ, S. M.; FERNANDEZ, R. M.; FERNANDEZ, C. M.; NAVARRO, M. A.; MARTINEZ, M. A.; SOLER, R. J. - Study on growth hormone and insulin secretion in myotonic dystrophy. **Clin. Invest.**; **72**: 508-511, 1994.
- GOURDON, G.; JUNIEN, C.; ASHIZAWA, T. - Workshop report. AFM/MDA 1st International Myotonic Dystrophy Consortium. **Neuromuscul Disord**; **8**: 432-437, 1998.
- GRIGGS, R. C.; PANDYA, S.; FLORENCE, J. M.; BROOKE, M. H.; KINGSTON, W.; MILLER, J. P.; CHUTKOW, J.; HERR, B. E.; MOXLEY, R. T. 3rd. - Randomized controlled trial of testosterone in myotonic dystrophy. **Neurology**; **39**: 219-222, 1989.
- GRIMBY, G.; HEDBERG, M.; HENRIKSSON, K. G.; JOHANSSON, G.; WIGERSTAD-LOSSING, I.; SELLDEN, U.; ORNDAHL, G. - Muscle function and morphology in myotonic dystrophy. **Acta Med. Scand.**; **224**: 349-356, 1988.
- HAMSHERE, M. G.; HARLEY, H.; HARPER, P.; BROOK, J. D.; BROOKFIELD, J. F. - Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leucocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions. **J. Med. Genet.**; **36**: 59-61, 1999.
- HAMSHERE, M. G.; NEWMAN, E. E.; ALWAZZAN, M.; ATHWAL, B. S.; BROOK, J. D. - Transcriptional abnormality in myotonic dystrophy affects DMPK but not neighbouring genes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**; **94**: 7394-7399, 1997.
- HANSOTIA, P. & FRENS, D. - Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy. **Neurology**; **31**: 1336-1367, 1981.
- HARLEY, H. G.; BROOK, J. D.; FLOYD, J.; RUNDLE, S. A.; CROW, S.; WALSH, K. V.; THIBAUT, M. C.; HARPER, P. S.; SHAW, D. J. - Detection of linkage disequilibrium between the myotonic dystrophy locus and a new polymorphic DNA marker. **Am J Hum Genet**; **49**: 68-75, 1991.

-
- HARLEY, H. G.; BROOK, J. D.; RUNDLE, S. A.; CROW, S.; REARDON, W.; BUCKLER, A. J.; HARPER, P. S.; HOUSMAN, D. E.; SHAW, D. J. - Expansion of unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. **Nature**; **355**: 545-546, 1992.
- HARLEY, H. G.; RUNDLE, S. A.; MacMILLAN, J. C.; MYRING, J.; BROOK, J. D.; CROW, S.; REARDON, W.; FENTON, I.; SHAW, D. J.; HARPER, P. S. - Size of the unstable CTG sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. **Am. J. Hum. Genet.**; **52**: 1016-23, 1993.
- HARPER, P. S. - Myotonic dystrophy, the clinical picture. In: _____ - **Myotonic Dystrophy**. Philadelphia, Saunders, 1979: p. 14-36.
- HARPER, P. S. - The myotonic disorders. In: Walton J, ed. **Disordes of voluntary muscles**. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988. p. 569-587.
- HARPER, P. S. & RÜDEL, R. - Myotonic dystrophy. In: ENGEL, A. G. and FRANZINI-ARMSTRONG, C., ed. - **Myology**. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1994. p. 1192-1219.
- HAYWARD, L.; KIM, J. S.; JANG, G.; WU, F.; ASADA, C.; REID, V.; CROS, D. P.; HOFFMAN, E.; CANNON, S. C.; BROWN, R. H. - A Na channel mutation associated with hyperkalemic periodic paralysis causes myotonia, K-induced weakness and myopathy in mouse skeletal muscle. **Neurology**; **56** (suppl 3): A81, 2001.
- HEATH, S.; CARNE, S.; HOYLE, C.; JOHNSON, K.; WELLS, D. - Characterisation of the expression of mDMAHP, a homeodomain-encoding gene at the murine DM locus. **Hum. Mol. Genet.**; **6**: 651-657, 1997.
- HEDBERG, B.; ANVRET, M.; ANSVED, T. - CTG-repeat lenght in distal and proximal leg muscles of symptomatic and non symptomatic patients with myotonic dystrophy: relation to muscle strength and degree of hystopathological abnormalities. **Eur. J. Neurol.**; **6**: 341-346, 1999.
- HOFMANN-RADVANYI, H.; LAVEDAN, C.; RABES, J. P.; SAVOY, D.; DUROS, C.;

-
- JOHNSON, K.; JUNIEN, C. - Myotonic dystrophy: absence of the CTG enlarged transcript in congenital forms and low expression of the normal allele. **Hum. Mol. Genet.**; **2**: 1263-1266, 1993.
- HOWELER, C. J.; BUSCH, H. F.; GERAEDTS, J. P.; NIERMEIJER, M. F.; STAAL, A. - Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? **Brain**; **112**: 779-797, 1989.
- HUBER, S. J.; KISSEL, J. T.; SHUTTLEWORTH, E. C.; CHAKERES, D. W.; CLAPP, L. E.; BROGEN, M. A. - Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. **Arch. Neurol.**; **46**: 536-540, 1989 [see comments]
- HUDSON, A. J.; HUFF, M. W.; WRIGHT, C. G.; SILVER, M. M.; LO, TCY, BANERJEE, D. - The role of insulin resistance in the pathogenesis of myotonic muscular dystrophy. **Brain**; **10**: 469-488, 1987.
- HUNTER, A.; TSILFIDIS, C.; METTLER, G.; JACOB, P.; MAHADEVAN, M.; SURH, L.; KORNELUK, R. - The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy. **J. Med. Genet.**; **29**: 774-779, 1992.
- IDMC - THE INTERNATIONAL MYOTONIC DYSTROPHY CONSORTIUM – New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). **Neurology**; **54**: 1218-1221, 2000.
- JACOBS, A. E. M.; BENDERS, A. G. M.; OSSTERHOF, A.; VEERKAMP, J. H.; VAN MIER, P.; WEVERS, R. A.; JOOSTEN, E. M. G. - The calcium homeostasis and the membrane potential of cultured muscle cells from patients with myotonic dystrophy. **Biochim Biophys Acta**, **1096**:14-19, 1991.
- JAMAL, G. A.; WEIR, A. I.; HANSEN, S.; BALLANTYNE, J. P. - Myotonic dystrophy. A reassessment by conventional and more recently introduced neurophysiological

-
- techniques. **Brain**; **109**: 1279-1296, 1986.
- JANSEN, G.; BACHNER, D.; COERWINKEL, M.; WORMSKAMP, N.; HAMEISTER, H.; WIERINGA, B. - Structural organization and developmental expression of the mouse WD-repeat gene DMR-N9 immediately upstream of the myotonic dystrophy locus. **Hum. Mol. Genet.**; **4**: 843-852, 1995.
- JANSEN, G.; CROENEN, P. J.; BACHNER, D.; JAP, P. H.; COERWINCKEL, M.; OERLEMANS, F.; VAN DER BROCK, W.; GOHLSCH, B.; PETTE, D.; PLOMP, J. J.; MOLENAAR, P. C.; NEDERHOFF, M. G.; VAN ECHTELD, C. J.; DEKEER, M.; BERNIS, A.; HAMEISTER, H.; WIERINGA, B. - Abnormal myotonic dystrophy protein kinase levels produce only mild myopathy in mice. **Nature Genet.**; **13**: 316-324, 1996.
- JANSEN, G.; DE JONG, P. J.; AMEMIYA, C.; ASLANIDIS, C.; SHAW, D. J.; HARLEY, H. G.; BROOK, J. D.; FENWICK, R. KORNELUK, R. G.; TSIFILDIS, C. - Physical and genetic characterization of the distal segment of the myotonic dystrophy area on 19q. **Genomics**; **13**: 509-517, 1992.
- JASPER, A.; FAHSOLD, R.; GREHL, H.; CLAUS, D. - Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat. **J. Neurol.**; **242**: 99-104, 1995.
- JINNAI, K.; SUGIO, T.; MITANI, M.; HASHIMOTO, K.; TAKAHASHI, K. - Elongation of (CTG)_n repeats in myotonic dystrophy protein kinase gene in tumors associated with myotonic dystrophy patients. **Muscle & Nerve**; **22**: 1271-1274, 1999.
- JULIAN, C. G. & BOWERS, P. W. - A clinical review of 209 pilomatricomas. **J. Am. Acad. Dermatol.**; **39**: 191-195, 1998.
- JOHANSSON, A.; ANDREW, R.; FOSBERG, H.; CEDERQUIST, K.; WALKER, B. R.; OLSSON, T. - Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**; **86**: 4276-4283.

-
- JOHNSON, K.; SHELBOURNE, P.; DAVIES, J.; BUXTON, J.; NIMMO, E.; SICILIANO, M. J.; BACHINSKI, L. L.; ANVRET, M.; HARLEY, H.; RUNDLE, S. - A new polymorphic probe which defines the region of chromosome 19 containing the myotonic dystrophy locus. *Am J Hum Genet*; **46**: 1073-1081, 1990.
- KIMURA, J. - **Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice**. 2 ed. Philadelphia, F. A. Davis, 1989. 672p.
- KIMURA, T.; TAKAHASHI, M. P.; OKUDA, Y.; KAIDO, M.; FUJIMURA, H.; YANAGIHARA, T.; SAKODA, S. - The SK3 Expression in skeletal muscles from patients with myotonic muscular dystrophy type 1. *Neurology*; **56** (Suppl 3): A 61, 2001.
- KINOSHITA, M. & HIROSE, K. - Correlation between CTG tripleat repeat length and the extent of multisystemic disorders in myotonic dystrophy. *Nippon Rinsho*; **57**: 917-26, 1999 [abstract].
- KINOSHITA, M.; TAKAHASHI, R.; HASEGAWA, T.; KOMORI, T.; NAGASAWA, R.; HIROSE, K.; TANABE, H. - (CTG)(n) expansions in various tissues from a myotonic dystrophy patient. *Muscle Nerve*; **19**: 240-242, 1996.
- KLESERT, T. R.; OTTEN, A. D.; BIRD, T. D.; TAPSCOTT, S. J. - Trinucleotide repeat expansion at the myotonic dystrophy locus reduces expression of DMAHP. *Nat. Genet*; **16**: 402-406, 1997.
- KLESERT, T. R.; CHO, D. H.; CLARK, J. I.; MAYLIE, J.; ADELMAN, J.; SNIDER, L.; YUEN, E. C.; SORIANO, P.; TAPSCOTT, S. J. - Mice deficient in Six 5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. *Nat. Genet.*; **25**: 105-109, 2000.
- KOBAYASHI, T.; ASKANAS, V.; SAITO, K.; ENGEL, W. K.; ISHIKAWA, K. - Abnormalities of aneural and innervated cultured muscle fibers from patients with myotonic atrophy (dystrophy). *Arch. Neurol.*; **47**: 893-6, 1990.
- KOCH, M. C.; GRIMM, T.; HARLEY, H. G.; HARPER, P. S. - Genetic risks for children of

-
- women with myotonic dystrophy. **Am. J. Genet.**; **48**:1084-1091, 1991.
- KOCH, M. C.; RICKER, K.; OTTO, M.; GRIMM, T.; BENDER, K.; ZOLL, B.; HARPER, P. S.; LEHMANN-HORN, F.; RÜDEL, R.; HOFFMAN, E. P. - Linkage data suggesting allelic heterogeneity for paramyotonia congênita and hyperkalemic periodic paralysis on chromosome 17. **Hum. Genet.**; **88**, 71-71, 1991.
- KOCH, M. C.; STEINMEYER, K.; LORENZ, C.; RICKER, K.; WOLF, F.; OTTO, M.; ZOLL, B.; LEHMANN-HORN, F.; GRZESCHIK, K. H.; JENTSCH, T. J. - The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. **Science**; **257**, 797-800, 1992.
- KOGA, R.; NAKAO, Y.; KURANO, Y.; TSUKAHARA, T.; NAKAMURA, A.; ISHIURAA, S.; NONAKA, I.; ARAHATA, K. - Decreased myotonin-protein-kinase in skeletal and cardiac muscles in myotonic dystrophy. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**; **202**: 577-585, 1994.
- KORADE-MIRNICS, Z.; TARLETON, J.; SERVIDEI, S.; CASEY, R. R.; GENNARELLI, M.; PEGORARO, E.; ANGELINI, C.; HOFFMAN, E. - Myotonic dystrophy: tissue-specific effect of somatic CTG expansions on allele-specific DMAHP/SIX5 expression. **Hum. Mol. Genet.**; **8**: 1017-1023, 1999.
- LANG, H. A.; FORSSTRÖM, J.; BJÖRKQVIST, S. E.; KUUSELA, V. - Statistical variation of nerve conduction velocity. **J. Neurol. Sci.**; **33**: 229-241, 1977.
- LANG, A. H.; PUUSA, A.; HYNINEN, P.; KUUSELA, V.; JÄNTII, V.; SILLANPÄÄ, M. - Evolution of nerve conduction velocity in later childhood and adolescence. **Muscle Nerve**; **8**: 38-43, 1985.
- LAURENT, A.; COSTA, J. M.; ASSOULINE, B.; VOYER, M.; VIDAUD, M. - Myotonic dystrophy protein kinase gene expression in skeletal muscle from congenitally affected infants. **Ann. Genet.**; **40**: 169-174, 1997.

-
- LAVEDAN, C.; HOFFMANN-RADVANYI, H.; SHELBOURNE, P.; RABES, J. P.; DUROS, C.; SAVOY, D.; DEHAUPAS, I.; LUCE, S.; JOHNSON, K.; JUNIEN, C. - Myotonic dystrophy: size and sex dependent dynamics of CTG meiotic instability and somatic mosaicism. **Am. J. Hum. Genet.**; **52**: 875-883, 1993.
- LAZARUS, A.; VARIN, J.; OUNNOUGHENE, Z.; RADVANYI, H.; JUNIEN, C.; COSTE, J.; LAFORET, P.; EYMARD, B.; BECANE, H. M.; WEBER, S.; DUBOC, D. - Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. **Circulation**; **99**: 1041-1046, 1999.
- LECOINTE-BESANÇON, I.; LEROY, F.; DEVROEDE, G.; CHEVROLLIER, M.; LEBEURIER, F.; CONGARD, P.; ARHAN, P. - A comparative study of esophageal and anorectal motility in myotonic dystrophy. **Dig. Dis. Sci.**; **44**: 1090-1099, 1999.
- LIQUORI, C. L.; RICKER, K.; MOSELEY, M. L.; JACOBSEN, J. F.; KRESS, W.; NAYLOR, S. L.; DAY, J. W.; RANUM, L. P. - Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. **Science**; **293**: 864-867, 2001
- LITCHY, W. J. - Basic Approach to Electrodiagnosis of Neuromuscular Disorders, course 241 - "Clinical EMG", CD American Academy of Neurology 49 th Annual Meeting, 1997.
- LIVINGSTON, J. N.; MOXLEY III, R. T. - Myotonic dystrophy: Phenotype-genotype and insulin resistance. **Diabetes Rev.**; **2**: 29-42, 1994.
- LOGULLO, F.; CENSORI, B.; DANNI, M.; DEL PESCE, M.; DI BELLA, P.; PROVINCIALI, L. - Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electro-physiologcal and clinical features. **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.**; **32**: 515-520, 1992.
- LOPEZ DE MUNAIN, A.; COBO, A. M.; SAENZ, A.; BLANCO, A.; POZA, J. J.; MARTORELL, L.; MARTI-MASSO, J. F.; BAIGET, M. - Frequency of intergenerational

-
- contractions of the CTG repeats in myotonic dystrophy. **Genet. Epidemiol.**; **13**: 483-487, 1996.
- LUDIN, H. P. & BEYELER, F. - Temperature Dependence of Normal Sensory Nerve Action Potentials. **J. Neurol.**; **216**: 173-180, 1977.
- MAHADEVAN, M.; TSILFIDIS, C.; SABOURIN, L.; SHUTLER, G.; AMEMIYA, C.; JANSEN, G.; NEVILLE, C.; NARANG, M.; BARCELÓ, J.; O'HOY, K.; LEBLOND, S.; EARLE-MACDONALD, J.; DE JONG, P. J.; WIERINGA, B.; KORNELUK, R. G. - Myotonic dystrophy mutation: an stable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. **Science**; **255**: 1253-1255, 1992.
- MAMMARELLA, A.; PARADISO, M.; ANTONINI, G.; PAOLETTI, V.; DE MATTEIS, A.; BASILI, S.; DONNARUMMA, L.; LABBADIA, G.; DI FRANCO, M.; MUSCA, A. - Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy (Steinert's disease): a 13-year follow-up study. **Adv. Ther.**; **17**: 238-251, 2000.
- MANKODI, A.; LOGIGIAN, E.; CALLAHAN, L.; MACCLAIN, C; WHITE, R.; HENDERSON, D.; KRYM, M.; THORNTON, C. A. - Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing na expanded CUG repeat. **Science**; **289**: 1769-73, 2000.
- MANKODI, A.; LOGIGIAN, E.; ORIMO, S.; CALLAHAN, L.; THORNTON, C. A. - Transgenic model of myotonic dystrophy. **Neurology**; **54** (suppl 3): A458, 2000.
- 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.**; **57**: 74-82, 2000.
- MARCON, M.; BRIANI, C.; ERMANI, M.; MENEGAZZO, E.; IURILLI, V.; FELTRIN, G. P.; NOVELLI, G.; GENNARELLI, M.; ANGELINI, C. - Positive correlation of CTG expansion and pharyngoesophageal alterations in myotonic dystrophy patients. **Ital. J. Neurol. Sci.**; **19**: 75-80, 1998.

-
- MARTINELLO, F.; PIAZZA, A.; PASTORELLO, E.; ANGELINI, C.; TREVISAN, C. P. - Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy. **J. Neurol.**; **246**: 186-192, 1999.
- MARTORELL, L.; MARTINEZ, J. M.; CAREY, N.; JOHNSON, K. BIAGET, M. - Comparison of the CTG repeat length expansion and clinical progression of myotonic dystrophy over a five year period. **J. Med. Genet.**; **32**: 593-596, 1995.
- MARTORELL, L.; MONCKTON, D. G.; SANCHEZ, A.; LOPEZ DE MUNAIN, A.; BAIGET, M. - Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. **Neurology**; **56**: 328-335, 2001.
- MATHIEU, J.; ALLARD, P.; POTVIN, L.; PREVOST, C.; BEGIN, P. - A ten-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. **Neurology**; **52**: 1658-1662, 1999.
- MATHIEU, J.; BOIVIN, H.; MEUNIER, D.; GAUDREAU, M.; BEGIN, P. - Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. **Neurology**; **56**: 336-340, 2001.
- 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**; **42**: 203-208, 1992.
- MAYNARD, J. A.; COOPER, J. R.; IONESCU, V. V. : An ultrastructure investigation of intrafusal muscle fibers in myotonic dystrophy. **Virchows Arch [Pathol Anat]**; **373**: 1, 1977. [abstract]
- McCOMAS, A. J.; CAMPBELL, M. J.; SICA, R. E. P. - Electrophysiological study of dystrophia myotonica. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; **34**: 132-139, 1971.

-
- MECHLER, F.; CSENER, E.; FEKETE, I.; DIOSZEGHY, P. - Electrophysiological studies in myotonic dystrophy. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*; **22**: 349-356, 1982.
- MEINER, A.; WOLF, C.; CAREY, A.; OKITSU, A.; JOHNSON, K.; SHELBORNE, P.; KUNATH, B.; SAUERMANN, W.; THIELE, H.; KUPFERLING, P.; KUNERT, E. - Direct molecular analysis in the German population: important considerations in genetic counselling. *J. Med. Genet.*; **32**: 645-649, 1995.
- MELACINI, P.; VILLANOVA, C.; MENEGAZZO, E.; NOVELLI, G.; DANIELI, G.; RIZZOLI, G.; FASOLI, G.; ANGELINI, C.; BUJA, G.; MIORELLI, M.; DALLAPICCOLA, B.; DALLA VOLTA, S. - Correlation between cardiac involvement and CTG Trinucleotide Repeat Length in Myotonic Dystrophy. *JACC*; **25**: 239-45, 1995.
- MENDONÇA, L. I. Z. - **Avaliação da função cognitiva na distrofia miotônica. Análise de 32 casos.** 1989. (Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- MENDONÇA, L. I. Z. - **Contribuição para o estudo da distrofia miotônica. Análise de 58 casos.** 1983. (Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- MEOLA, G.; SANSONE, V.; PERANI, D.; COLLELUORI, A.; CAPPA, S.; COTELLI, M.; FAZIO, F.; THORTON, C. A. - Cognitive, brain MRI and PET studies in proximal myotonic myopathy and myotonic dystrophy. *Neurology*; **53**: 1042-1050, 1999.
- MEOLA, R. T.; SANSONE, V.; RADICE, S.; THORTON, C. A. - A family with unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies. *Neuromuscul. Disord.*; **6**: 143-150, 1996.
- MESSINA, C.; TONALI, P.; SCOPPETTA, C. - The lack of deep reflexes in myotonic dystrophy. *J. Neurol. Sci.*; **30**: 303-11, 1976.

-
- MISHRA, S. K. - **Historical aspects of myotonic disorders.** In _____ History of neuromuscular disorders AAN # 331: 13-19, 1995.
- MODELELL, I.; MEARIN, F.; BAUDET, J. S.; GAMEZ, J.; CERVERA, C.; MALAGELADA, J. R. - **Pharyngo-Esophageal Motility Disturbances in Patients with Myotonic Dystrophy.** *Scand. J. Gastroenterol.*; **34**: 878-882, 1999.
- MONDELLI, M.; ROSSI, A.; MALANDRINI, A.; DELLA PORTA, P.; GUAZZI, G. C. - **Axonal motor and sensory neuropathy in myotonic dystrophy.** *Acta Neurol. Scand.*; **88**: 141-148, 1993.
- MONGIA, S. K.; LUNDERVOLD, A. - **Electrophysiological abnormalities in cases of dystrophia myotonica.** *Eur Neurol*; **13**: 360-376, 1975.
- MONKTON, D. G.; WONG, L. J. C.; ASHIZAWA, K. T.; CASKEY, C. T. - **Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses.** *Hum. Mol. Genet.*; **4**: 1-8, 1995.
- MONSEY, J. P.; XU, P.; JOHN, J. E. 3rd; HORNE, L. T.; GILBERT, J.; ROSES, A. D.; MOORMAN, J. R. - **Modulation of skeletal muscle sodium channels by human myotonin protein kinase.** *J. Clin. Invest.*; **95**:2379-2384, 1995.
- MONSEY, J. P.; MISTRY, D. J.; AI, C. W.; REDDY, S.; MOORMAN, J. R. - **Skeletal muscle sodium channel gating in mice deficient in myotonic protein kinase.** *Hum. Mol. Genet.*; **9**: 2313-2320, 2000.
- MORRONE, A.; PERGORARO, E.; ANGELINI, C.; ZZAMMARCHI, E.; MARCONI, G.; HOFFMAN, E. P. - **RNA metabolism in Myotonic Dystrophy.** *J. Clin. Invest.*; **99**:1691-1698, 1997.

-
- MOXLEY III, R. T.; GRIGGS, R. C.; MARKESBERY, W. R.; VANGELDER, V. - Metabolic implications of distal atrophy. Carbohydrate metabolism in centro nuclear myopathy. **J. Neurol. Sci.**; **39**: 247-259, 1978.
- MOXLEY III, R. T.; LIVINGSTON, J. N.; LOCKWOOD, D. H.; GRIGGS, R. C.; HILL, R. L. - Abnormal regulation of monocyte insulin-binding affinity after glucose ingestion in patients with myotonic dystrophy. **Proc. Nat. Acad. Sci.**; **78**: 2567-2571, 1981.
- MOXLEY III, R. T.; KINGSTON, W. J.; GRIGGS, R. C.; LIVINGSTON, J. N. - Lack of rapid enhancement of insulin action after oral glucose challenge in myotonic dystrophy: **Diabetes**; **36**: 693, 1987.
- NAKASHIMA, K.; TABUCHI, Y.; TAKAHASHI, K. - The diagnostic significance of large action potentials in myopathy. **J. Neurol. Sci.**; **61**: 161, 1983.
- NEVILLE, C. E.; MAHADEVAN, M. S.; BARCELO, J. M.; KORNELUCK, R. G. - High resolution genetic analysis suggests one ancestral predisposing haplotype for the origin of the myotonic dystrophy mutation. **Hum. Mol. Genet.**; **3**: 45-51, 1994.
- NIELSEN, V. K.; FRISS, M. L.; JOHNSON, T. - Electromyographic distinction between paramyotonia congenita and myotonia congenita: Effect of cold. **Neurology**; **2**: 827-832, 1982.
- NORONHA, C. F.; DURO, L. A. A. - Orofacial evaluation with a punctuation scale in patients with myotonic dystrophy (Steinert's disease). **Arq. Neuropsiquiatr.**; **53** (3-a): 424-31, 1995.
- NOVELLI, G.; GENNARELLI, M.; MENEGAZZO, E.; MOSTACCIUOLO, M. L.; PIZZUTI, A.; FATTORINI, C.; TESSAROLO, D.; TOMELLERI, G.; GIACANELLI, M.; DANIELI, G. A. - (CTG)_n triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. **Biochem. Med. Metab. Biol.**; **50**: 85-92, 1993.

-
- OH, S. J. - Nonphysiological factors affecting nerve conduction. In: _____ - **Clinical electromyography nerve conduction studies**. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p. 277-296.
- O'HOY, K. L.; TSIFILDIS, C.; MAHADEVAN, M. S.; NEVILLE, C. E.; BARCELO, J.; HUNTER, A. G.; KORNELOUK, R. G. - Reduction in size of the myotonic dystrophy trinucleotide repeat mutation during transmission. **Science**; **259**: 809-812, 1993.
- OLSON, N. D.; JOU, M. F.; QUAST, J. E.; NUTTAL, F. Q. - Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy. **Arch. Neurol.**; **35**: 741-745, 1978.
- ONO, S.; KURISAKI, H.; INOUE, K.; MANNEN, T. - "Ragged red" fibers in myotonic dystrophy. **J. Neurol. Sci.**; **74**: 247-255, 1986.
- ONO, S.; KURISAKI, H.; SAKUMA, A.; NAGAO, K. - Myotonic dystrophy with alveolar hypoventilation and hypersomnia: a clinico-pathological study. **J. Neurol. Sci.**; **128**: 225-31, 1995.
- ONO, S.; TAKAHASHI, K.; JINNAI, K.; KANDA, F.; FUKUOKA, K.; KURISAKI, H.; MITAKE, S.; INAGAKI, T.; YAMANO, T.; SHIMIZU, N.; NAGAO, K. - Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. **Neurology**; **51**: 1121-1124, 1998.
- PANAYIOTOPOULOS, C. P. & SCARPELEZOS, S. - Dystrophia myotonica: peripheral nerve involvement and pathogenetic implications. **J. Neurol. Sci.**; **27**: 1-16, 1976.
- PARAMESH, K.; SMITH, B. H.; KALYANARAMAN, K. - Early onset myotonic dystrophy in association with polyneuropathy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; **38**, 1136-1139, 1975.
- PASSOS-BUENO, M. R.; CERQUEIRA, A.; VAINZOF, M.; MARIE, S. K.; ZATZ, M. - Myotonic dystrophy: genetic, clinical and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families. **J. Med. Genet.**; **32**: 14-18, 1995.

-
- PERINI, G.; MENEGAZZO, E.; ERMANI, M.; ERMANI, M.; ZARA, M.; GEMMA, A.; FERRUZA, E.; GENARELLI, M.; ANGELINI, C. - Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. **Biol. Psychiatry**; **46**: 425-431, 1999.
- PFEILSTICKER, B. H. M.; BERTUZZO, C. S.; NUCCI, A. - Electrophysiological evaluation in myotonic dystrophy: correlation with CTG length expansion. **Arq. Neuropsiquiatr**; **59 (2-A)**: 186-191; 2001.
- PINTO, F.; AMANTINI, A.; DE SCISCIOLO, G.; SCAIOLI, V.; FROSINI, R.; PIZZI, A.; MARCONI, G. - Electrophysiological studies of the visual system in myotonic dystrophy. **Acta Neurol. Scand.**; **76**: 351-358, 1987.
- PHILIPS, M. F.; STEER, H. M.; SOLDAN, J. R.; WILES, C. M.; HARPER, P. S. - Daytime somnolence in myotonic dystrophy. **J. Neurol.**; **246**: 257-282, 1999.
- POLGAR, J. G.; BRADLEY, W. G.; UPTON, A. R.; ANDERSON, J.; HOWAT, J. M.; PETITO, F.; ROBERTS, D.; SCOPA, J. - The early detection of dystrophia myotonica. **Brain**; **95**: 761-766, 1972.
- POLLOCK, M. & DYCK, P. J. - Peripheral nerve morphometry in myotonic dystrophy. **Arch. Neurol.**; **33**: 33-40, 1976.
- POULTON, J.; HARLEY, H. G.; DASMAHAPATRA, J.; BROWN, G. K.; POTTER, C. G.; SYKES, B. - Mitochondrial DNA does not appear to influence the congenital onset type of myotonic dystrophy. **J. Med. Genet.**; **32**: 732-735, 1995.
- PRYSE-PHILLIPS, W.; JOHNSON, G. J.; LARSEN, B. - Incomplete manifestation of myotonic dystrophy in a large kinship in Labrador. **Arch. Neurol.**; **11**: 582-591, 1982.
- PTÁČECK, L. J.; TAWIL, R.; GRIGGS, R. C.; MEOLA, G.; MCMANIS, P.; BAROHN, R. J.; MENDELL, J. R.; HARRIS, C.; SPITZER, R.; SANTIAGO, F.; LEPPERT, M. F. - Sodium channel mutations in acetazolamide-reponsive miotonia congenita, paramiotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis. **Neurology**; **44**, 1500-

1503, 1994.

- PTÁČEK, L. J.; TRIMMER, J. S.; AGNEW, W. S.; ROBERTS, J. W.; PETAJAN, J. H.; LEPPERT, M. - Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis map to the same sodium-channel locus. **Am. J. Hum. Genet.**; **49**, 851-854, 1991.
- RANUM, L. P.; RASMUSSEN, P. F.; BENZOW, K. A.; KOOB, M. D.; DAY, J. W. - Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. **Nat. Genet.**; **19**: 196-198, 1998.
- RASTINEJAD, F.; BLAU, H. M. - Genetic complementation reveals a novel regulatory role for 3' untranslated regions in growth and differentiation. **Cell**; **72**:903-917, 1993.
- REARDON, W.; HARLEY, H. G.; BROOK, J. D.; RUNDLE, S. A.; CROW, S.; HARPER, P. S.; SHAW, D. J. - Minimal expression of myotonic dystrophy: a clinical and molecular analysis. **J. Med. Genet.**; **29**: 770-773, 1992.
- REDDY, S.; SMITH, D. B.; RICH, M. M.; LEFEROVICH, J. M.; REILLY, P.; DAVIS, B. M.; TRAN, K.; BRONSON, R.; CROS, D.; BALICE-GORDON, R. J.; HOUSMAN, D. - Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy. **Nature Genet.**; **13**: 325-335, 1996.
- REDMAN, J. B.; FENWICK, R. G.; FU, Y. H.; PIZZUTI, A.; CASKEY, T. - Relationship between parental trinucleotide CTG repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. **JAMA**; **269**: 1960-1965, 1993.
- RICKER, K. - Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. **J. Neurol.**; **246**: 334-338, 1999.
- RICKER, K.; GRIMM, T.; KOCH, M. C.; SCHNEIDER, C.; KRESS, W.; REIMERS, C. D.; SCHULTE-MATTTLER, W.; MUELLER-MYSHOK, B.; TOYKA, K. V.; MUELLER, C. R. - Linkage of proximal myotonic dystrophy to chromosome 3q. **Neurology**; **52**: 170-171, 1999.

-
- RICKER, K.; KOCH M. C.; LEHMANN-HORN, F.; PONGRATZ, D.; OTTO, M.; HEINE, R.; MOXLEY III, R. T. - Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. **Neurology**; **44**: 1448-1452, 1994a.
- RICKER, K.; KOCH, M.; LEHMANN-HORN, F.; PONGRATZ, D.; SPEICH, N.; REINERS, K.; SCHNEIDER, C.; MOXLEY, R. T. 3rd. - Proximal myotonic myopathy-clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy. **Arch. Neurol.**; **52**: 25-31, 1995.
- RICKER, K.; MOXLEY, R. T.; HEINE, R.; LEHMANN-HORN, F. - Myotonia fluctuans. A third type of muscle sodium channel disease. **Arch. Neurol.**; **51**, 1095-1102, 1994b.
- RIVNER, M. H.; SWIFT, T. R.; CROUT, B. O; RHODES, K. P. - Toward more rational nerve conduction interpretations: the effect of height. **Muscle Nerve**; **13**: 232-239, 1990.
- ROBERTS, R.; TIMCHENKO, N. A.; MILLER, J. W.; MILLER, J. W.; REDDY, S.; CASKEY, C. T.; SWANSON, M. S.; TIMCHENKO, L. T. - Altered phosphorylation and intracellular distribution of a (CUG)_n triplet repeat RNA-binding protein in patients with myotonic dystrophy and in myotonin protein kinase knockout mice. **Proc Natl Acad Sci USA**; **94**: 13221-13226, 1997.
- RONNBLOM, A.; ANDERSSON, S.; DANIELSSON, A. - Mechanisms of diarrhoea in myotonic dystrophy. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**; **10**: 607-610, 1998.
- RONNBLOM, A.; DANIELSSON, A.; EL-SALHY, M. - Intestinal and endocrine cells in myotonic dystrophy: an immunocytochemical and computed image analytical study. **J. Intern. Med.**; **245**: 91-7, 1999.
- RONNBLOM, A.; FOSBERG, H.; DANIELSSON, A. - Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. **Scand. J. Gastroenterol.**; **31**: 654-657, 1996.

-
- ROOHI, F.; LIST, T.; LOVELACE, R. E. - Slow motor nerve conduction in myotonic dystrophy - **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.**; **21**: 97-105, 1981.
- ROSSELLE, N.; STEVENS, A.; SONCK, W.; BONNE, M. H.; FAES, H. - An electromyographic study of multiple cases of myotonia atrophica in the same family. **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.**; **10**: 415-424, 1970.
- ROWLAND, L. P. - Thorton-Griggs-Moxley disease: myotonic dystrophy type 2. **Ann. Neurol.**; **36**: 803-804, 1994. [Letter]
- RUDEL, R.; RUPPERSBERG, J. P.; SPITTELMEISTER, W. - Abnormalities of the fast sodium current in myotonic dystrophy, recessive generalized myotonia and adynamia epysodica. **Muscle Nerve**; **12**: 281-287, 1989.
- SABOURIN, L. A.; MAHADEVAN, M. S.; NARANG, M.; LEE, D. S.; SURH, L. C.; KORNELUCK, R. G. - Effect of the myotonic dystrophy (DM) mutation on mRNA levels on the DM gene. **Nature Genet.**; **4**: 233-2238, 1993.
- SABOURIN, L. A.; TAMAI, K.; NARANG, M.; KORNELUK, R. G. - Overexpression of 3'-untranslated region of the myotonic dystrophy kinase cDNA inhibits myoblast differentiation *in vitro*. **J. Biol. Chem.**; **272**: 29626-29635, 1997.
- SAMADASHWILY, G. M.; RACA, G.; MIRKIN, S. M. - Trinucleotide repeats affect DNA replication in vivo. **Nat Genet**; **17**:298-304, 1997.
- SAKAKIBARA, R.; HATTORI, T.; TOJO, M.; YAMANISHI, T.; YASUDA, K.; HIRAYAMA, K. - Micturitional disturbance in myotonic dystrophy. **J. Auton. Nerv. Syst.**; **52**: 17-21, 1995.
- SASAGAWA, N.; TAKAHASHI, N.; SUZUKI, K.; ISHIURA, S. - An expanded CTG trinucleotide repeat causes trans RNA interference: a new hypothesis for the pathogenesis of myotonic dystrophy. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**; **14**: 76-80, 1999.

-
- SAVKUR, R. S.; PHILIPS, A. V.; COOPEER, T. A. - Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. **Nat Genet**; 29:40-47, 2001.
- SCHOCHET JR, S. - Myotonic dystrophy and the genetic myotonias. In: **Diagnostic pathology of Skeletal Muscle and Nerve**. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Connecticut, 1986
- SEZNEC, H.; LIA-BALDINI, A. S.; DUROS, C.; FOUQUET, C.; LACROIX, C.; HOFMANN-RADVANYI, H.; JUNIEN, C.; GOURDON, G. - Transgenic mice carrying large human genomic sequences with expanded CTG repeat mmimic closely the DM CTG repeat intergenerational and somatic instability. **Hum. Mol. Genet.**; 9: 1185-94, 2000.
- SHAW, D. J.; McCURRACH, M.; RUNDLE, S. A.; HARLEY, H. G.; CROW, S. R.; SOHN, R.; THRION, J. P.; HAMSHERE, M. G.; BUCKLER, A. J.; HARPER, P. S.; HOUSMAN, D. E.; BROOK, J. D. - Genomic organization and transcriptional units at the myotonic dystrophy locus. **Genomics**; 18: 673-679, 1993.
- SHAW, D. J.; MEREDITH, A. L.; BROOK, J. D.; SARFARAZI, M.; HARLEY, H. G.; HUSON, S. M.; BELL, G. I.; HARPER, P. S. - Linkage relationships of the insulin receptor gene with the complement component 3, LDL receptor, apolipoprotein C2 and myotonic dystrophy loci on chromosome 19. **Hum. Genet.**; 74: 267-269, 1986.
- SHAW, D. J.; MEREDITH, A. L.; SARFARAZI, M.; HUSON, S. M.; BROOK, J. D.; MYKLEBOST, O.; HARPER, P. S. - The apolipoprotein CII gene: subchromosomal localisation and linkage to the myotonic dystrophy locus. **Hum. Genet.**; 70: 271-3, 1985.
- SHELBOURNE, P. W.; WINQVIST, R.; KUNERT, E.; DAVIES, J.; LEISTI, J.; THIELE, H.; BACHMANN, H.; BUXTON, J.; WILLIAMSON, B.; JOHNSON, K. - Unstable DNA may

-
- be responsible for the incomplete penetrance of the myotonic dystrophy phenotype. **Hum Mol Genet**; 1: 467-473, 1992.
- SHUTLER, G.; KORNEŁUK, R. G.; TSIFILDIS, C.; MAHADEVAN, M.; BAILLY, J.; SMEETS, H.; JANSEN, G.; WIERINGA, B.; LOHMAN, F.; ASLANIDIS, C. - Physical mapping and cloning of the proximal segment of the myotonic dystrophy gene region. **Genomics**; 13: 518-525, 1992.
- SKUK, D.; FURLING, D.; BOUCHARD, J. P.; GOULET, M.; ROY, B.; LACROIX, Y.; VILQUIN, J. T.; TREMBLAY, J. P.; PUYMIRAT, J. - Transplantation of human myoblasts in SCID mice as a potential muscular model for myotonic dystrophy. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**; 58: 921-931, 1999.
- SMEETS, H. J.; HERMENS, R.; BRUNNER, H. G.; ROPERS, H. H.; WIERINGA, B. - Identification of variable simple sequence motifs in 19q13. 2-qter: markers for the myotonic dystrophy locus. **Genomics**; 9: 257-263, 1991.
- SOHMIYA, M.; YAMAGUCHI, K.; KOSHIMURA, K.; KATO, Y. - A case of myotonic dystrophy (MD) associated with glucose-induced hyperinsulinemia followed by hypoglycemia and increased number of cytosine-thymine guanine (CTG) trinucleotide repeats in MD gene. **Endocr J**; 47: 277-283, 2000.
- SPAANS, F.; JENNEKENS, F. G. I.; BRUNNER, H. - Polyneuropathy as predominant manifestation of myotonic dystrophy. **Muscle Nerve**; 18: 251-252, 1995.
- SPAANS, F.; JENNEKENS, F. G. I.; MIRANDOLLE, J. F.; BIJLSMA, J. B.; De GAST, G. C. - Myotonic dystrophy associated with hereditary motor and sensory neuropathy. **Brain**; 109, 1149-1168, 1986.
- STETSON, D. S.; ALBERS, J. W.; SILVERSTEIN, B. A.; WOLFW, R. A. - Effects os age, sex and anthropometric factors on nerve conduction measures. **Muscle Nerve**; 15, 1095-1104, 1992.

-
- STREIB, E. W. - Differential diagnosis of myotonic syndromes. **Muscle Nerve**; 10: 603-615, 1987.
- STREIB, E. W. & SUN, S. F. - EMG in detection of heterozygote carriers of recessive generalized myotonia. **Muscle Nerve**; 5: 179-180, 1982.
- STREIB, E. W. & SUN, S. F. - Distribution of electrical myotonia in myotonic muscular dystrophy. **Ann. Neurol.**; 14: 80-82, 1983.
- SUGINO, M.; OHSAWA, N.; ITO, T.; ISHIDA, S.; YAMASAKI, H.; KIMURA, F.; SHINODA, K. - A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. **Neurology**; 51: 586-589, 1998.
- SUN, S. F.; STREIB, E. W. - Myotonic dystrophy: limited electromyographic abnormalities in two definite cases. **Clin. Genet.**; 23: 111-114, 1983.
- SUZUMURA, A.; YAMADA, H.; MATSUOKA, Y.; SOBUE, I. - Immunoglobulin abnormalities in patients with myotonic dystrophy. **Acta Neurol. Scand.**; 74: 132-139, 1986.
- SWASH, M. & FOX, K. P. - Abnormal intrafusal muscle fibers in myotonic dystrophy: A study using serial sections. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; 39: 91, 1975.
- TACHI, N.; KOZUKA, N.; OHYA, K.; CHIBA, S.; KIKUCHI, K. - Expression of myotonic dystrophy protein kinase in biopsied muscles. **J. Neurol. Sci.**; 132: 61-64, 1995.
- TANABE, Y. & NONAKA, I. - Congenital myotonic dystrophy. Changes in muscle pathology with ageing. **J. Neurol. Sci.**; 77: 59-68, 1987.
- TANEJA, K. L.; McCURRACH, M.; SCHALLING, M.; HOUSMAN, D.; SINGER, R. H. - Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. **J. Cell Biol.**; 128: 995-1002, 1995.

-
- TEVAANWERK G. J. M.; STRICKLAND, K. P.; LIN, C. H.; HUDSON, A. J. - Studies on insulin resistance and insulin receptor binding in myotonia dystrophica. **J. Clin. Endocrinol.**; **49**: 216-22, 1979.
- THOMPSON, M. W.; McINNES, R. R.; WILLARD, H. F. - Instrumentos da Genética molecular humana. In: _____ - **Genética Médica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993: p. 78-80. Título Original em inglês: THOMPSON & THOMPSON: Genetics in Medecine, Philadelphia Saunders, 1991.
- THORNTON, C. A. & ASHIZAWA, T. - Getting a grip on the myotonic dystrophies. **Neurology**; **52**, 12-13, 1999.
- THORNTON, C. A.; GRIGGS, R. C.; MOXLEY, R. T. - Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. **Ann. Neurol.**; **35**: 269-272; 1994b.
- THORNTON, C. A.; JOHNSON, K.; MOXLEY, R. T. III - Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. **Ann. Neurol.**; **35**: 104-107, 1994a.
- THORNTON, C. A.; WYMER, J. P.; SIMMONS, Z.; McCLAIN, C.; MOXLEY, R. T. - Expansion of the myotonic dystrophy CTG reduces expression of the flanking DMAHP gene. **Nature Genet.**; **16**: 407-409, 1997.
- THYAGARAJAN, D.; BYRNE, E.; NOER, S.; LERTRIT, P.; UTTHANOPHOL, P.; KAPSA, R.; KAPSA, R.; MAZURKI, S. - Mitochondrial DNA sequence analysis in congenital myotonic dystrophy. **Ann. Neurol.**; **30**: 724-727, 1991.
- THYAGARAJAN, D.; BYRNE, E.; NOER, S.; LERTRIT, P.; UTTHANOPHOL, P.; KAPSA, R.; KAPSA, R.; MAZURKI, S. - Significance of mitochondrial DNA deletions in myotonic dystrophy. **Acta Neurol. Scand.**; **87**: 32-36, 1993.
- TIMCHENKO, L. T. - Myotonic dystrophy: the role of RNA CUG repeats. **Am. J. Hum. Genet.**; **64**: 360-364, 1999.

-
- TIMCHENKO, L. T.; MILLER, J.; TIMCHENKO, N. A.; DeVORE, D. R.; DATAR, K. V.; LIN, L.; ROBERTS, R.; CASKEY, C. T.; SWANSON, M. S. - Identification of a (CUG)_n triplet repeat RNA-binding protein and its expression in myotonic dystrophy. **Nucleic Acid Res.**, **24**: 4407-4414, 1996b.
- TIMCHENKO, L.; MONCKTON, D. G.; CASKEY, C. T. - Myotonic dystrophy: an unstable CTG repeat in a protein kinase gene. **Semin. Cell Biol.**; **6**: 13-19, 1995.
- TIMCHENKO, L. T.; PIZZUTTI, A.; CASKEY, C. T. - Identification of an in vitro substrate for recombinant myotonin protein kinase. **Am. J. Hum. Genet.**; **53**: 734, 1993 [Suppl]
- TIMCHENKO, L. T.; TIMCHENKO, N. A.; CASKEY, C. T.; ROBERTS, R. - Novel proteins with binding specificity for DNA CTG repeats and RNA CUG repeats: implications for myotonic dystrophy. **Hum. Mol. Genet.**, **5**: 115-121, 1996a.
- TIMCHENKO, N. A.; IAKOVA, P.; CAI, Z. J.; SMITH, J. R.; TIMCHENKO, L. T. - Molecular basis for impaired muscle differentiation in myotonic dystrophy. **Mol Cell Biol.**; **21**: 6927-6938, 2001.
- TOHGI, H.; KAWAMORITA, A.; UTSUGISAWA, K.; YAMAGATA, M.; SANO, M. - Muscle histopathology in myotonic dystrophy in relation to age and muscular weakness. **Muscle Nerve**; **17**: 1037-1043, 1994.
- TROJABORG, W. T.; MOON, A.; ANDERSEN, B. B.; TROJABORG, N. S. - Sural nerve conduction parameters in normal subjects related to gender, temperature and height: a reappraisal **Muscle Nerve**; **15**: 666-671, 1992.
- TSILFIDIS, C.; MACKENZIE, A. E.; METTLER, G.; BARCELO, J.; KORNELUK, R. G. - Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. **Nature Genet.**; **1**: 192-195, 1992.
- UDD, B.; KRAHE, R.; WALLGREN-PETTERSSON, C.; FALCK, B.; KALIMO, H. - Proximal myotonic dystrophy - a family with autosomal dominant muscular dystrophy,

-
- cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? **Neuromuscul Disord**; **7**: 217-228, 1997.
- UEDA, H.; SHIMOKAWA, M.; YAMAMOTO, M.; KAMEDA, N.; MIZUSAWA, H.; BABA, T.; TERADA, N.; FUJI, Y.; OHNO, S.; ISHIURA, S.; KOBAYASHI, T. - Decreased expression of myotonic dystrophy protein kinase and desorganization of sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle fo myotonic dystrophy. **J. Neurol. Sci.**; **162**: 38-50, 1999.
- UNCINI, A.; LANGE, D. J.; LOVELACE, R. E. - Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: Quantitative study with pathological correlation. **Muscle Nerve**; **13**: 263, 1990
- VAN DER MECHÈ, F. G. A.; BOGAARD, J. M.; VAN DER SLUYS, J. C. M.; SCHIMSHEIMER, R. J.; VERVERS, C. C. M.; BUSCH, H. F. M. - Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; **57**: 628-8, 1994.
- VAN DER VEN, P. F. M.; JANSEN, G.; VAN KUPPEVELT, T. H.; PERRYMAN, M. B.; LUPA, M.; DUNNE, P. W.; TER LAAK, H. J.; JAP, P. H. K.; VEERKAMP, J. H.; EPSTEIN, H. E.; WIERINGA, B. - Myotonic dystrophy kinase is a component of neuromuscular junctions. **Hum. Mol. Genet.**; **2**: 1889-1894, 1993.
- VAN HILTEN, J. J.; KERKHOF, G. A.; VAN DIJK, J. G.; DUNNEWOLD, R.; WINTZEN, A. R. - Disruption of sleep-wake rhythmicity and daytime sleepiness in myotonic dystrophy. **J. Neurol. Sci.**; **114**: 68-75, 1993.
- VITA, G.; TOSCANO, A.; PRELLE, A.; BORDONI, A.; CHECARELLI, N.; BRESOLIN, N.; MESSINA, C. - Muscle mitochondria investigation in myotonic dystrophy. **Eur. Neurol.**; **33**: 423-427, 1993.
- VANIER, T. M. - Dystrophia myotônica in childhood. **Br. Med. J.**; **2**: 1284, 1960.

-
- VLACHOPAPADOPOULOU, E.; ZACHWIEJA, J. J.; GERTNER, J. M.; MANZIONE, D.; BIER, D. M.; MATTHEWS, D. E. SLONIM, A. E. - Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy - a clinical research center study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**; **80**: 3715-3723, 1995.
- VON GIESEN, H. J.; STOLL, G.; KOCH, M.; BENECKE, R. - Mixed axonal-demyelinating polyneuropathy as predominant manifestation of myotonic dystrophy. **Muscle Nerve**; **17**: 701-703, 1994.
- WANG, Y. H.; AMIRHAERI, S.; KANG, S.; WELLS, R. D.; GRIFFITH, J. D. - Preferential nucleosome assembly at DNA triplet repeats from the myotonic dystrophy gene. **Science**; **265**: 669-71, 1994.
- WANG, J. F.; PERGORARO, E.; MENEGAZZO, E.; GENARELLI, M.; HOOP, R. C.; ANGELINI, C.; HOFFMAN, E. P. - Myotonic dystrophy: evidence for a possible dominant-negative RNA mutation. **Hum. Mol. Genet.**; **4**: 599-606, 1995.
- WANG, J. F. & SCHRODER, J. M. - Comparative morphometric evaluation of peripheral nerves and muscle fibers in myotonic dystrophy. **Acta Neuropathol.**; **99**: 39-47, 2000.
- WEVERS, R. A.; JOOSTEN, M. G.; VAN DE BIEZENBOS, J. B.; THEEWES, G. M.; VEERKAMP, J. H. - Excessive plasma K⁺ increase after ischemic exercise in myotonic muscular dystrophy. **Muscle Nerve**, **13**:27-32, 1990.
- WIGG, C. M. D. & DURO, L. A. A. - Estudos através de exames psicológicos em pacientes com distrofia miotônica. **Arq. Bras. Psicol.**; **47**: 92-101, 1995a.
- WIGG, C. M. D. & DURO, L. A. A. - Estudo psicológico longitudinal na distrofia miotônica. **Arq. Neuropsiquiatr.**; **53**: 749-754, 1995b.

-
- WIGG, C. M. D. & DURO, L. A. A. - The Kohs' blocks test as an important instrument to investigate the visuo-spatial impairments in myotonic dystrophy. **Arq Neuropsiquiatr**; **57**: 547-555, 1999.
- WINCHESTER, C. L.; FERRIER, R. K.; SERMONI, A.; LARK, B. J.; JOHNSON, K. J. - Characterization of the expression of DMPK and SIX5 in the human eye and implications for pathogenesis in myotonic dystrophy. **Hum. Mol. Genet.**; **8**: 481-492, 1999.
- WONG, L. J.; ASHIZAWA, T.; MONCKTON, D. G.; CASKEY, C. T.; RICHARDS, C. S. - Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. **Am. J. Human. Genet.**; **56**: 114-122, 1995.
- WOODHEAD, J. L.; FALLON, R.; FIGUERED, H.; LONGDALE, J.; MALCOM, A. D. - Alternative methodology of gene diagnosis. In: Davies K. E., ed. **Human genetic diseases: a practical approach**. IRL Press, Oxford, 1986: 51-64.
- WOODWARD, J. B. III; HEATON, R. K.; SIMON, D. B.; RINGEL, S. P. - Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. **J. Clin. Neuropsychol.**; **4**: 335-342, 1982.
- YAMAGATA, H.; KINOSHITA, M.; KOMORI, T.; KONDO, I.; MIKI, T. - Molecular analysis of two pre-mutations in myotonic dystrophy. **Clin Genet**; **54**: 354-357, 1998.
- ZATZ, M.; PASSOS-BUENO, M. R.; CERQUEIRA, A.; MARIE, S. K.; VAINZOF, M.; PAVANELLO, R. C. - Analysis of the CTG repeat in skeletal muscle of young and adult myotonic dystrophy patients: when does the expansion occur? **Hum. Mol. Genet.**; **4**: 401-406, 1995.
- ZIFKO, U. A.; HAHN, A. F.; REMTULLA, H.; GEORGE, C. F.; WIHLIDAL, W.; BOLTON, C. F. - Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy. **Brain**; **119**: 1911-1922, 1996.

10. ANEXOS

ANEXO 1



UNICAMP

Consentimento Pós-informação para participação em pesquisa médica

PESQUISA: Avaliação eletrofisiológica na distrofia miotônica

RESPONSÁVEIS: Dra. Beatriz Helena Miranda Pfeilsticker

Profa. Dra. Anamarli Nucci

Prof. Dra. Carmem Sivia Bertuzzo Martins

Nome do paciente _____

HC _____ - RG: _____ Expedido por _____

Endereço: _____ Tel. _____

Grau de parestesico (se menor) _____

Documento comprobatório _____

O sr.(A sra.) está sendo convidado a participar da pesquisa acima citada, como parte de um projeto de estudo da doença distrofia miotônica.

A distrofia miotônica é uma doença que se manifesta de modo variável, em geral, comprometendo os músculos esqueléticos, levando a fraqueza e dificuldade para descontraí-los. Há casos em que esses sintomas são muito discretos. Em certos casos a doença se manifesta por sinais pouco significativos para alguns pacientes, como calvice precoce. Outros pacientes mostram a doença em suas formas mais severas, com comprometimento de vários órgãos, além dos músculos.

A doença é considerada hereditária, transmitida de geração a geração, através de uma alteração no cromossomo 19. Avanços científicos recentes estão sendo discutidos e aplicados à distrofia miotônica, entre eles, conhecimentos em bio-

logia e genética moleculares. Entretanto, o diagnóstico da doen-

Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 1170

Telefone: PABX (0192) 39-1301
Teleco. (019) 1160



UNICAMP

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO
EM PESQUISA MÉDICA

continuação 1

ça pode ser suspeitado, por médico experiente, através de dados clínicos. Completa-se o diagnóstico com dosagens enzimáticas musculares, eletroneuromiografia, pesquisa de catarata por lâmpada de fenda e biopsia muscular.

Para avaliar a extensão e severidade da doença, num determinado momento da vida do paciente, poderão ser indicadas outras avaliações clínicas e ou laboratoriais, como por exemplo: dosagens hormonais, eletrocardiograma, entre outras.

Numa mesma família pode haver indivíduos afetados com diferentes apresentações da doença, tanto mais graves, quanto mais leves. Dados referentes a Genética Molecular auxiliam na orientação aos pacientes e familiares.

Estamos convidando para participar da pesquisa:
Grupo 1: pessoas que já se submeteram a exame clínico ou laboratorial e receberam o diagnóstico de distrofia miotônica e que voluntariamente decidirem entrar no grupo.

Grupo 2. familiares dessas pessoas, em risco da doença e que voluntariamente desejam se submeter às indicações dos pesquisadores, respeitadas possíveis limitações numéricas de amostragem.

Participar da pesquisa significa submeter-se a:

1. Detalhado exame clínico e neurológico, antes do exame eletro neuromiográfico.
2. Exame eletroneuromiográfico, executado por médico experiente na área. O exame é realizado em aparelho especial (eletromiôgráfo) que registra os potenciais elétricos de músculos e nervos. Para isso, uma agulha-eletródo deve ser inserida nos músculos e estímulos elétricos são feitos em nervos dos

Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 1170
13100 Campinas SP Brasil

Telefone: PABX (0192) 39-1201
Telex: (019) 1150



CONSENTIMENTO PÓS- INFORMAÇÃO PARA PARTICI-
PAÇÃO EM PESQUISA MÉDICA

continuação 2

UNICAMP

membros superiores e inferiores.

O exame eletroneuromiográfico é habitualmente bem tolerado pela maioria das pessoas que a ele recorrem durante a fase de diagnóstico de uma doença neuromuscular. Entretanto, o sr (a sra.) poderá solicitar a interrupção do mesmo, caso julgue o procedimento acima de sua capacidade de tolerância. Não há perigo em relação a agulha-eletródo, pois a que utilizamos no HC Unicamp é do tipo descartável e de fino calibre para poupar os pacientes de desconforto.

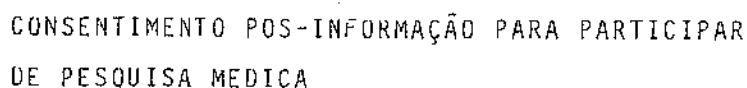
3. Biópsia muscular: será indicada em pelo menos uma pessoa de cada família, em fase de diagnóstico da distrofia miotônica. O exame é realizado em centro cirúrgico ambulatorial, sob anestesia local (adultos), com a retirada de pequeno fragmento de músculo, sendo que esse é analisado em histopatologia e histoquímica.
4. Coleta de sangue para exames de laboratório, para a qual o jejum é indicado.
5. Coleta de sangue para exame de Genética Molecular, o qual será processado pela Prof. Dra. Carmem SB Martins, com normas operacionais sob sua responsabilidade.
6. Exame oftalmológico para avaliação de catarata.
7. Exame eletrocardiográfico rotineiro e, se necessário, de acordo com a clínica, outros exames cardiológicos.

Sua participação na pesquisa é voluntária. Mesmo ao assinar esse termo de consentimento para participar, o sr.(a sra.) estará livre para retirar-se a qualquer tempo, o que não implicará em nenhuma penalidade ou perda de benefícios a

que tem direito como usuário da HC da Unicamp. De maneira

Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 1170
13100 Campinas SP Brasil

Telefone: PABX (0192) 24-1301
Telex: (019) 11150



continuação 3

A responsabilidade do sr. (sra.) é de comparecer às consultas marcadas e aos exames laboratoriais acima referidos.

O sr. (A sra.) poderá fazer perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar da pesquisa, ou a qualquer momento, e receberá os esclarecimentos necessários referentes aos vários aspectos da pesquisa, riscos, benefícios, andamento de seus exames, resultados.

Os resultados de seus exames poderão ser publicados, em caráter científico, mas sua identidade será mantida em sigilo. Os dados referentes aos seus exames e resultados constarão de seu prontuário médico no HC Unicamp, podendo ser consultados pelo Comitê de Ética e por autoridades de saúde.

A equipe da pesquisa estará a disposição para eventuais contatos fora dos agendamentos, pelos telefones: Ramais 7694 (Eletromiografia) e 7994 (Ambulatorio de Neurologia). O telefone da secretaria do Comitê de Ética é

Tendo lido e entendido o presente termo, e, todas as dúvidas e informações esclarecidas a contento, consinto em participar da pesquisa e abaixo assino.

Campinas, de de 1997.

Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 1170
13100 Campinas SP Brasil

Telephone: PA8X (0192) 39-1301
Telex: (019) 1150

ANEXO 2

PROTOCOLO PARA Distrofia Miotônica

NOME:

DATA NASCIM:

IDADE:

HC:

SEXO:

PROFISSÃO:

ESCOLARIDADE:

ESTADO CIVIL:

INÍCIO /TIPO SINTOMAS:

SINTOMAS NEUROMUSCULARES:

MIOTONIA	SIM	NÃO
FRAQUEZA MUSC.	SIM	NÃO
FRAQUEZA MUSC. FACIAL	SIM	NÃO
PTOSE	SIM	NÃO
FRAQUEZA ECM	SIM	NÃO
FRAQUEZA CINT. PELV.	SIM	NÃO
FRAQUEZA CINT. ESCAP.	SIM	NÃO
FRAQUEZA M. DISTAIS	SIM	NÃO

OBSERVAÇÕES:

OUTROS SINTOMAS NEUROLÓGICOS (ALTERAÇÕES SENSITIVAS?):

SINTOMAS SISTÊMICOS:

DIST. DEGLUTIÇÃO	SIM	NÃO
DIST. CARDÍACOS	SIM	NÃO
DIST. CEREBRAIS	SIM	NÃO
ALT. ENDÓCRINAS	SIM	NÃO
ALT. OFTÁLMICAS	SIM	NÃO
CALVÍCIE	SIM	NÃO

OBSERVAÇÕES/ OUTROS:

ANTECEDENTES:

ETILISMO:

AGROTÓXICOS:

MEDICAÇÃO (EM USO E QUE TENHA USADO COM FREQUÊNCIA):

FAMILIARES PORTADORES DE DM:

EXAME NEUROLÓGICO:

FRAQUEZA MUSC:DISTRIBUIÇÃO/GRAU

MSD

DELTÓIDE

BÍCEPS

TRÍCEPS

EXTENSOR DOS DEDOS

ABDUTOR CURTO DO POLEGAR

FLEXOR PROF. DOS DEDOS

SUPRAESPINHOSO

BRAQUIORRADIAL

MSE

DELTÓIDE

BÍCEPS

TRÍCEPS

EXTENSOR DOS DEDOS

ABDUTOR CURTO DO POLEGAR

FLEXOR PROF. DOS DEDOS

SUPRAESPINHOSO

BRAQUIORRADIAL

MID

ILIOPSOAS

QUADRÍCEPS

TIBIAL ANTERIOR

EXTENSOR CURTO DOS DEDOS

M. POST. DA COXA

MIE

ILIOPSOAS

QUADRÍCEPS

TIBIAL ANTERIOR

EXTENSOR CURTO DOS DEDOS

M. POST. DA COXA

ESTERNOCLEIDOMASTOIDEO

MIOTONIA: DISTRIBUIÇÃO; DE AÇÃO/PERCUSSÃO (MÃOS e LÍNGUA)

SENSIBILIDADE (VIBRATÓRIA, TÁTIL/DOLOROSA)

REFLEXOS OSTEOTENDINOSOS

RC PLANTAR:

PROVAS CEREBELARES:

PARES CRANIANOS:

EXAMES REALIZADOS ANTERIORMENTE

1) ENZIMAS MUSCULARES:

CPK:

LDH:

TGO/TGP:

ALDOLASE:

2)BIOPSIA MUSCULAR	SIM	NÃO
AUMENTO N. CENTRAIS	SIM	NÃO
CADEIAS NUCLEARES	SIM	NÃO
FIBRAS ANULARES	SIM	NÃO
MASSAS SARCOPLASMÁTICAS	SIM	NÃO
ATROFIA DO TIPO 1	SIM	NÃO
FUSOS MUSCULARES (Nº AUMENTADO)	SIM	NÃO
INERVAÇÃO TERMINAL	SIM	NÃO
HIPERTROFIA FIBRAS TIPO II	SIM	NÃO
AUMENTO FIBROSE	SIM	NÃO
FIBRAS MOTH-EATEN	SIM	NÃO
OBSERVAÇÕES:		

3)ENMG:

4)BIOPSIA NERVO SURAL:

PROTOCOLO PARA DISTROFIA MIOTÔNICA

NOME:

DATA NASC:

IDADE:

HC:

SEXO:

ALTURA:

TEMPERATURA:

ELETRONEUROMIOGRAFIA

MÚSCULO	REPOUSO					CONTRAÇÃO LEVE E MODERADA			CONTR. MÁX.	OBS. (amp. máx)
	AI	FIB	OP	FASC	Outras	AMP mv	DUR ms	PM		
1: Interósseo dorsal										
Abdutor curto do polegar										
Abdutor do 5: dedo										
Extensor dos dedos										
Bíceps braquial										
Deltóide										
Orbicular dos lábios										
Tibial anterior										
Quadríceps										
Ext. Curto dos dedos										
Gastrocnêmio										
Paravert.lombo-sacros										
Língua										

A: aumentada; N: normal; AI: atividade de inserção; PB: potenciais polifásicos breves; AMP: amplitude; PL: potenc. polifásicos longos; AN: anormal; PN: pot. neuropáticos (gigantes); D: direito; PM: potenc. de unidade motora; DAF: descargas de alta frequência; PIP: padrão de interf. paradoxal; DIM: diminuída; R: rarefeito (+ A ++++); DM: descargas miotônicas; T/B: PMs trifásicos ou bifásicos; DUR: duração; E: esquerdo; OP: ondas positivas; FASC: fasciculações; POLIF L: aumento leve de polif.; FIB: fibrilações; POLIF M: aumento mod.de polif.; POLIF: PMs na sua maioria polif.
Exame realizado com agulha monopolar

MIOTONIA /GRAUS

	1	2	3	4
1: INTERÓSSEO DORSAL				
ABDUTOR CURTO DO POLEGAR				
ABDUTOR DO DEDO MÍNIMO				
EXTENSOR DOS DEDOS				
BÍCEPS BRAQUIAL				
DELTOÍDE				
ORBICULAR DOS LÁBIOS				
TIBIAL ANTERIOR				
QUADRÍCEPS				
EXTENSOR CURTO DOS DEDOS				
GASTROCNÊMIO				
PARAVERT. LOMBO-SACROS 0				
LÍNGUA				

ESTUDO DA VELOCIDADE DE CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA

NERVO	LD (ms)	A (MV)	D MS	LP MS	DIST MM	VCM M/S	F MS
FIBULAR D TORNOZELO -CAB. FIBULA							
FIBULAR E TORNOZELO -CAB. FIBULA							
TIBIAL P. E TORNOZELO F. POPLITEA							
MEDIANO D PUNHO-COTOVELO							
MEDIANO E PUNHO-COTOVELO							
ULNAR D PUNHO-COTOVELO							

LD: latência distal; LP: latência proximal; VCM: velocidade de condução nervosa motora; AMP d: amplitude do potencial distal; AMP p: amplitude do potencial proximal; DUR: duração dos potenciais; F: latências das ondas f.

Amplitudes: linha de base -pico negativo

ESTUDO DA VELOCIDADE DE CONDUÇÃO NERVOSA SENSITIVA

NERVO	LD (ms)	A	D	AP	DIST	VCS
MEDIANO D PUNHO-INDEX						
ULNAR D PUNHO-5º DEDO						
RADIAL D						
SURAL D						
SURAL E						

LD: latência distal; LP: latência proximal; VCM: velocidade de condução nervosa sensitiva; AMP d: amplitude do potencial distal; AMP p: amplitude do potencial proximal; DUR: duração dos potenciais.

Amplitudes: linha de base -pico negativo.

Obs: radial: estimulação no 1/3 distal do antebraço; registro com eletrodos de superfície no dorso da mão, entre 1º e 2º metacarpos.

REFLEXO H:

ESQ: LAT M:

LAT. H:

DIR: LAT M:

LAT H

ANEXO 3

ESTUDOS DA CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA E SENSITIVA - POSICIONAMENTO DOS ELETRODOS

VELOCIDADE DE CONDUÇÃO NERVOSA SENSITIVA

1) NERVO RADIAL SUPERFICIAL (Método antidrômico)

Posição do paciente: mão estendida, com a palma para baixo.

Eletrodo de registro ativo: colocado na região dorsolateral da mão sobre o nervo radial superficial, quando ele cruza o tendão do músculo extensor longo do polegar.

Eletrodo de registro de referência: 3 cm distal ao eletrodo ativo.

Eletrodo de estimulação: posicionado sobre o bordo radial do antebraço, com cátodo em torno de 14 cm do eletrodo de registro ativo.

2) NERVO ULNAR (Método antidrômico)

Posição do paciente: mão estendida, com a palma para cima.

Eletrodo de registro ativo: colocado na falange proximal do quinto dedo.

Eletrodo de registro de referência: 3 cm distal ao eletrodo ativo.

Eletrodo de estimulação: posicionado no punho, com o cátodo distal, sobre o nervo ulnar, em torno de 13 cm do eletrodo ativo.

3) NERVO MEDIANO (Método antidrômico)

Posição do paciente: mão estendida, com a palma para cima.

Eletrodo de registro ativo: colocado na falange proximal do segundo dedo.

Eletrodo de registro de referência: 3 cm distal ao eletrodo ativo.

Eletrodo de estimulação: posicionado no punho, com o cátodo distal, sobre o nervo mediano em torno de 14 cm do eletrodo ativo.

4) NERVO SURAL (Método antidrômico)

Posição do paciente: decúbito ventral, com o pé suspenso sobre o bordo da mesa de exame.

Eletrodo de registro ativo: colocado atrás do maléolo lateral.

Eletrodo de registro de referência: 3 cm distal ao eletrodo ativo.

Eletrodo de estimulação: posicionado no terço distal da perna em torno de 14 cm proximal ao eletrodo de registro ativo.

VELOCIDADE DE CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA

1) NERVO MEDIANO

Posição do paciente: braço estendido, palma para cima.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo abdutor curto do polegar.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo, na articulação metacarpo-falangeana.

Eletrodo de estimulação: posicionado distalmente na região palmar do punho, entre os tendões dos músculos flexor radial do carpo e palmar longo, com o cátodo em torno de 7 cm proximal ao eletrodo de registro ativo e, proximalmente, na fossa antecubital, sobre a artéria braquial.

Onda F do nervo mediano

Posição do paciente: braço estendido, palma para cima.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo abdutor curto do polegar.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo, na articulação metacarpo-falangeana.

Eletrodo de estimulação: posicionado na região palmar do punho, entre os tendões dos músculos flexor radial do carpo e palmar longo, com o cátodo em torno de 7 cm proximal ao eletrodo de registro ativo.

2) NERVO ULNAR

Posição do paciente: braço estendido, palma para cima.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo abdutor do V dedo.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo, sobre a articulação metacarpo-falangeana.

Eletrodo de estimulação: posicionado distalmente na região palmar do punho, justo ao tendão do músculo flexor ulnar do carpo, com o cátodo em torno de 7 cm proximal ao eletrodo de registro ativo e, proximalmente, cátodo posicionado 2-3 cm acima do cotovelo.

Onda F do nervo ulnar

Posição do paciente: braço estendido, palma para cima.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo abductor do V dedo.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo, sobre a articulação metacarpo-falangeana.

Eletrodo de estimulação: posicionado na região palmar do punho, justo ao tendão do músculo flexor ulnar do carpo, com o cátodo em torno de 7cm proximal ao eletrodo ativo.

3) NERVO FIBULAR

Posição do paciente: decúbito dorsal.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo extensor curto dos dedos.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo.

Eletrodo de estimulação: distalmente no tornozelo, cerca de 8 cm proximal ao eletrodo de registro ativo, em posição ligeiramente lateral ao tendão do tibial anterior; proximalmente no joelho, posterior à cabeça da fibula.

Onda F do nervo fibular

Posição do paciente: decúbito dorsal.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo extensor curto dos dedos.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo.

Eletrodo de estimulação: no tornozelo, cerca de 8 cm proximal ao eletrodo de registro ativo, em posição ligeiramente lateral ao tendão do tibial anterior, com cátodo proximal.

4) NERVO TIBIAL POSTERIOR

Posição do paciente: decúbito ventral.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo abductor do hálux.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo, sobre a articulação metatarso-falangeana do hálux.

Eletrodo de estimulação: distal no tornozelo, cerca de 9 cm proximal ao eletrodo de registro ativo, em posição ligeiramente posterior ao maléolo medial e proximalmente na fossa poplíteica.

Onda F no tibial posterior

Posição do paciente: decúbito ventral.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo abdutor do hálux.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo, sobre a articulação metatarso-falangeana do hálux.

Eletrodo de estimulação: distal no tornozelo, cerca de 9 cm proximal ao eletrodo de registro ativo, em posição ligeiramente posterior ao maléolo medial, com cátodo proximal.

REFLEXO DE HOFFMANN (REFLEXO H)

Posição do paciente: decúbito ventral.

Eletrodo de registro ativo: posicionado sobre o músculo sóleo, cerca de 20 cm da fossa polítea.

Eletrodo de registro de referência: 4 cm distal ao eletrodo ativo,

Eletrodo de estimulação: na fossa poplítea, estimulação submáxima do nervo tibial posterior.

ANEXO 4

VALORES DE REFERÊNCIA DA CONDUÇÃO NERVOSA SENSITIVA, MOTORA E REFLEXO H

VCM: (KIMURA, 1989)

NERVO MEDIANO

LOCAL DE ESTIMULAÇÃO	AMPLITUDE (MV)	LATÊNCIA (MS)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
PUNHO	7.0 ± 3.0	3.49 ± 0.34 (4.2)	57.7 ± 4.9 (48)

1. Média $\pm$ desvio padrão em 122 nervos de 61 pacientes, 11-74 anos (média 40), sem evidências de doença dos nervos periféricos.
2. Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
3. Limites inferiores da normalidade: calculado como -2 desvios padrões

NERVO ULNAR

LOCAL DE ESTIMULAÇÃO	AMPLITUDE (MV)	LATÊNCIA (MS)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
PUNHO	5.7 ± 2.0	2.59 ± 0.39 (3.4)	58.7 ± 5.1 (49)

1. Média $\pm$ desvio padrão em 130 nervos de 65 pacientes, 13-74 anos (média 39), sem evidências de doença dos nervos periféricos.
2. Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
3. Limites inferiores da normalidade: calculado como -2 desvios padrões

NERVO FIBULAR

LOCAL DE ESTIMULAÇÃO	AMPLITUDE (MV)	LATÊNCIA (MS)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
TORNOZELO	5.1 ± 2.3	3.77 ± 0.86 (5.5)	48.3 ± 3.9 (40)

1. Média $\pm$ desvio padrão em 120 nervos de 60 pacientes, 16-86 anos (média 41), sem evidências de doença dos nervos periféricos.
2. Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
3. Limites inferiores da normalidade: calculado como -2 desvios padrões

NERVO TIBIAL POSTERIOR

LOCAL DE ESTIMULAÇÃO	AMPLITUDE (MV)	LATÊNCIA (MS)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
TORNOZELO	5.8 ± 1.9	3.96 ± 1.00 (6.0)	48.5 ± 3.6 (41)

1. Média ± desvio padrão em 118 nervos de 59 pacientes, 11-78 anos (média 39), sem evidências de doença dos nervos periféricos.
2. Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
3. Limites inferiores da normalidade: calculado como -2 desvios padrões

LATÊNCIA: (ms), medida no início da deflexão da resposta evocada

AMPLITUDE = amplitude (mV) da resposta evocada, medida da linha de base até o pico negativo.

VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (m/s), medida entre punho e cotovelo (n. ulnar e mediano) e entre tornozelo e joelho (n.fibular e tibial posterior)

ONDAS F EM INDIVÍDUOS NORMAIS

NÚMERO DE NERVOS TESTADOS	LOCAL DO ESTÍMULO	LATÊNCIA DA ONDA F (MS)
122 NERVOS MEDIANOS (61 INDIVÍDUOS)	PUNHO	26.6 ± 2.2 (31)
130 NERVOS ULNARES (65 INDIVÍDUOS)	PUNHO	27.6 ± 2.2 (32)
120 NERVOS FIBULARES (60 INDIVÍDUOS)	TORNOZELO	48.4 ± 4.0 (56)
118 NERVOS TIBIAIS POSTERIORES (59 INDIVÍDUOS)	TORNOZELO	47.7 ± 5.0 (58)

1. Média ± desvio padrão nos mesmos pacientes das tabelas 1, 2, 3 e 4
2. Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
3. Limites inferiores da normalidade: calculado como -2 desvios padrões

VCS: (KIMURA, 1989 E GARIBALDI, 1996)

(KIMURA)

NERVO MEDIANO

LOCAL DE ESTIMULAÇÃO	AMPLITUDE (µV)	LATÊNCIA (MS)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
PUNHO	38.5 ± 15.6	2.84 ± 0.34 (3.5)	56.2 ± 5.8 (44)

1. Média $\pm$ desvio padrão em 122 nervos de 61 pacientes, 11-74 anos (média 40), sem evidências de doença dos nervos periféricos.
2. Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
3. Limites inferiores da normalidade: calculado como -2 desvios padrões

(KIMURA)

NERVO ULNAR

LOCAL DE ESTIMULAÇÃO	AMPLITUDE (μ V)	LATÊNCIA (MS)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
PUNHO	35.0 $\pm$ 14.7	2.54 $\pm$ 0.29 (3.1)	54.8 $\pm$ 5.3 (44)

1. Média $\pm$ desvio padrão em 130 nervos de 65 pacientes, 13-74 anos (média 39), sem evidências de doença dos nervos periféricos.
2. Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
3. Limites inferiores da normalidade: calculado como -2 desvios padrões

(KIMURA)

NERVO RADIAL

LOCAL DE ESTIMULAÇÃO	AMPLITUDE (μ V)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
ANTEBRAÇO DISTAL	13 $\pm$ 7.5	58.0 $\pm$ 6.0

1. Média $\pm$ desvio padrão

(GARIBALDI)

NERVO SURAL

SEXO	ESTÍMULO	REGISTRO	LATÊNCIA (MS)	AMPLITUDE (μ V)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
FEMININO	1/3 DISTAL PERNA	MALÉOLO LATERAL	2.75 $\pm$ 0.34	25.2 $\pm$ 4.53	51.6 $\pm$ 4.2
MASCULINO	1/3 DISTAL PERNA	MALÉOLO LATERAL	2.75 $\pm$ 0.34	27.2 $\pm$ 5.4	53.7 $\pm$ 3.7

1. Média $\pm$ desvio padrão em 52 indivíduos do sexo masculino e 51 do sexo feminino, 20-70 anos, sem evidências de doença dos nervos periféricos.

LATÊNCIA: (ms), medida no início da deflexão da resposta evocada

AMPLITUDE = amplitude (μV) da resposta evocada, medida da linha de base até o pico negativo.

VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (m/s), divisão da distância intereletrodo pela latência sensitiva

(KIMURA, 1989)

REFLEXO H (HOFFMANN), NERVOS TIBIAIS POSTERIORES:

AMPLITUDE MV	DIFERENÇA ENTRE LADOS MV	LATENCIA MS	DIFERENÇA ENTRE LADOS MS
2.4 $\pm$ 1.4	1.2 $\pm$ 1.2	29.5 $\pm$ 2.4 (35)	0.6 $\pm$ 0.4 (1.4)

- 1) Média $\pm$ desvio padrão em 59 pacientes, 11-78 anos (média 39), sem evidências de doença dos nervos periféricos.
- 2) Limites superiores de normalidade: calculado como + 2 desvios padrões
- 3) Amplitudes: linha de base-pico negativo
- 4) Latência medida no início da resposta evocada

ANEXO 5

DADOS CLÍNICOS E GRAUS ESTIMADOS DE MIOPATIA

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	F	M	M	M	F	F	F	M	F	M
Idade	44	16	54	21	13	43	33	49	38	9
Forma	Clas	Cong	Clas	Minimo	Minimo	Clas	Clas	Clas	Minimo	Minimo
Grau Miopatia	4	4	4	2	1	3	2	2	2	1
Miotonia Clin	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N
Rot Ms	Dim	Dim	Dim	Ni	Ni	Ni	Dim	Dim	Ni	Ni
Rot Mi	Aq Ab	Aq Ab	Aq Ab	Ni	Ni	Aq Dim	Dim	Aq Ab	Ni	Aq Dim
Sensibilidade	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni
Fraqueza Ecm	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N
Amiotrofia Ms	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N
Amiotrofia Mi	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N
Ptose	S	N	S	N	N	S	N	S	S	N
Atrofia Temp	S	S	S	N	N	S	S	S	S	N
Fraqueza Face	S	S	S	S	N	N	N	S	N	N
Disartria	S	S	S	S	N	N	N	S	N	N
Catarata	N	N		S Traum	N	N	N	N	N	N
Hipersônia	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N
Retardo Mental	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N
Outros							Abort		Abort	
G. I.	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Calvície	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N
Neuropatia Periférica	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N
Cardio	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni

DADOS CLÍNICOS E GRAUS ESTIMADOS DE MIOPATIA

CASO	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Sexo	M	M	M	M	F	F	M	M	M	F
Idade	13	11	36	36	47	31	46	42	45	27
Forma	Assint	Clas	Clas	Clas	Clas	Clas	Clas	Clas	Clas	Mínimo
Grau Miopatia	1	2	3	3	4	1	4	3	3	1
Miotonia Clin	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N
Rot Ms	NI	Dim	Dim	Dim	Dim	Dim	Dim	Dim	NI	NI
Rot Mi	NI	Aq Dim	Aq Ab	Aq Ab	Aq Dim	Aq Esq Dim	Aq Ab	Aq Ab	Aq Ab	NI
Sensibilidade	NI	NI	NI	NI	Dim Mi	NI	NI	NI	NI	NI
Fraqueza Ecm	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N
Amiotrofia Ms	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N
Amiotrofia Mi	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N
Ptose	N	N	N	S	N	N	S	S	S	N
Atrofia Temp	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N
Fraqueza Face	N	N	N	S	S	N	S	S	S	N
Disartria	N	N	N	S	N	N	S	S	S	N
Catarata	N	N	N	N	S Bilat	N	N	S	S	N
Hipersonia	N	N	N	N	S	N	S	N	S	N
Retardo Mental	N	S Leve	N	N	N	N	S Leve	S Leve	S Moder	N
Outros	Ctgc Febr		Typ				N	Solu	Diab Disp	N
G. I	N	N	N	N	Disfag Leve	N	Dist Com D.E	N	Dist	N
Calvície	N	N	S	S	N	N	S	S	S	N
Neuropatia Periférica	N	N	S	N	N	N	N	S	S	N
Cardio	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Der. Peric/ Disp	Bav 1°	Disp	

DADOS CLÍNICOS E GRAUS ESTIMADOS DE MIOPATIA

Caso	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Sexo	F	M	F	F	F	F	F	M	F	M
Idade	20	40	42	46	46	24	56	20	14	12
Forma	Mnimo	Clas	Minimo	Clas	Clas	Minimo	Clas	Inic Inf	Inic inf	Inic Inf
Grau Miopatia	1	4	1	2	2	2	3	2	2	3
Miotonia Clin	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S
Rot Ms	NI	Dim	NI	Dim	NI	NI	NI	NI	NI	Dim
Rot Mi	NI	P/Aq Ab	NI	P/Aq Ab	Aq Ab	NI	Aq Ab	NI	NI	NI
Sensibilidade	NI	Hipop Leve	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Fraqueza Ecm	N	S Severa	N	S Leve	N	N	S Leve	N	N	N
Amiotrofia Ms	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
Amiotrofia Mi	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N
Ptose	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N
Atrofia Temp	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N
Fraqueza Face	N	S	N	S	N	N	S	N	N	S
Disartria	N	S	N	N	N	N	N	S	N	S
Catarata	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N
Hipersônia	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N
Retardo Mental	N	N	N	N	N	N	N	S	N	S
Outros	N	Infert Diab	N	N	N	N	Diab Disp	N	N	N
G.I.	N	N	N	Diar Cron	N	N	Dist	Atonia A/Colec	N	N
Calvície	N	S	N	N	N	N	S Leve	N	N	N
Neuropatia Periférica	N	S	N	N	N	N	S	N	N	N
Cardio	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Bav 1º/Sobr. Ve/Disp	NI	NI	NI

DADOS CLÍNICOS E GRAUS ESTIMADOS DE MIOPATIA

Caso	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Sexo	M	F	F	M	M	F	M	M	F	F
Idade	27	23	42	20	47	26	29	39	36	40
Forma	Clas	Clas	Minimo	Inic Inf	Clas	Minimo	Clas	Clas	Clas	Minimo
Grau Miopatia	3	2	2	3	4	2	4	4	4	4
Miotonia Clin	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N
Rot Ms	NI	NI	NI	Dim	Dim	NI	NI	Dim	Dim	NI
Rot Mi	NI	NI	NI	Dim	P/Aq Ab	NI	NI	P/Aq Ab	P/Aq Ab	NI
Sensibilidade	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Hipo-Parest	NI	NI
Fraqueza Ecm	S	N	S Leve	N	S	N	S	S Leve	S	N
Amiotrofia Ms	S	N	N	N	S	N	S	S	S	N
Amiotrofia Mi	S	N	N	N	S	N	S	S	S	N
Plose	N	N	N	N	S	N	S	S	N	N
Atrofia Temp	S	N	N	N	S	N	S	S	S	N
Fraqueza Face	S	S	N	N	S	N	S	S	S	N
Disartria	S	N	N	S	S	N	S	N	S	N
Catarata	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Hipersonia	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N
Retardo Mental	S	N	N	S	N	N	S	N	S	N
Outros	N	N	N	N	Diab	N	N	Diab De	N	N
G. I.	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Calvície	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N
Neuropatia Periferica	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N
Cardio	NI	NI	NI	NI	Bav 1°/Hipert. Ve/Disp	NI		NI	Bav 1°	

DADOS CLÍNICOS E GRAUS ESTIMADOS DE MIOPATIA

Caso	41	42	43	44	45	46	47
Sexo	M	M	F	F	F	M	F
Idade	35	38	72	48	26	24	47
Forma	Clas	Clas	Mínimo	Mínimo	Clas	Assint	Clas
Grav. Miopatia	4	4	2	1	3	0	4
Miotonia Clin	S	S	N	N	S	N	S
Rot Ms	Ab	Dim	NI	NI	NI	NI	NI
Rot Mi	Aq Ab	Aq Ab	Aq Ab	NI	NI	NI	Aq Ab
Sensibilidade	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Fraqueza Ecm	S	S Severa	S Leve	N	N	N	S Severa
Amiotrofia Ms	S	S	N	N	N	N	S
Amiotrofia Mi	S	S	N	N	N	N	S
Ptose	N	S	S	N	S	N	S
Atrofia Temp	N	S	S	S	S	N	S
Fraqueza Face	S	S	N	N	S	N	N
Disartria	S	S	N	N	S	N	S
Catarata	N	N	S	N	N	N	S
Hipersonia	S	N	N	N	S	N	N
Retardo Mental	N	N	N	N	N	N	N
Outros	N	Lux. Atm	N	N	Hemo Pp	N	N
G. I.	N	N	N	N	N	N	N
Calvice	S Leve	S	N	N	N	N	S Leve
Neuropatia Periférica	N	S	S	N	N	N	N
Cardio	NI	NI	Hiper Ve/ Bloq Ramo	NI	NI	NI	NI

ABORT: Abortos de repetição; AMIOTROFIA MS: Amiotrofia nos membros superiores; AMIOTROFIA MI: Amiotrofia nos membros inferiores; AQ AB: Aquileus abolidos; AQ DIM: Aquileus diminuídos; ASSINT: Assintomático; ATONIA E.A: Atonia do esfíncter anal na infância; ATROFIA TEMP: Amiotrofia músculos temporais; BAV 1º: Bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau; BILAT: Bilateral; BLOQ RAMO: Bloqueio de ramo; CARDIO: Sintomas cardíacos

CALVICE: CATARATA: Catarata uni ou bilateral; COLEC: Colectomia por litise biliar; CON: Constipação intestinal; CRIPT: Criptorquia; CTCG FEBR: Antecedente de crise tônico clônica febril; DE: Disfunção erétil; DER PERIC: Derrame pericárdico; DIAB: Diabetes melito; DIAR. CRON.: Diarréia crônica; DIM: Diminuído; DIM MI: Diminuída nos membros inferiores; DISART: Disartria; DISF: Disfagia; DISP: Dispneia; ESQ: Esquerdo; FRAQUEZA ECM: Fraqueza nos esternocleidomastoídeos; FRAQUEZA FACE: Fraqueza em músculos faciais; FORMA: Forma clínica da DM; G. I.: Sintomas gastrointestinais; GRAU MIOPATIA: Grau de miopatia; HEMO PP: Hemorragia uterina pós-parto; HIPER VE: Hipertrofia concêntrica no ecocardiograma; HIPOP: Hipopalestesia leve distal mmii; HIPOPALEST: Hipopalestesia em pés e mãos.

HIPERSONIA: INFERT: Infertilidade; LUX ATM: Luxação de ATM; MIOTONIA CLIN: Miotonia no exame clínico; N: Não.

NEUROPATIA PERIFÉRICA: NL: Normal; P/AQ AB: Patelares e aquileus abolidos.

RETARDO MENTAL: ROT MS: Reflexos osteotendinosos nos membros superiores; ROT MI: Reflexos osteotendinosos nos membros inferiores; S: Sim; SENSIBILIDADE: Exame clínico de sensibilidade; SOBR. VE: Sobrecarga do ventrículo esquerdo; SOLU: Soluções incoercíveis (Caso 18, durante 20 dias, aos 40 anos); TRAUM: Traumática; TVP: Trombose venosa profunda

ANEXO 6

IDENTIFICAÇÃO DOS INDIVÍDUOS EM RELAÇÃO AO SEXO E À ALTURA

CASO	SEXO	IDADE	ALTURA (cm)
1	F	44	153
2	M	16	163
3	M	54	170
4	M	21	172
5	F	13	152
6	F	43	154
7	F	33	152
8	M	49	171
9	F	38	155
10	M	9	138
11	M	13	164
12	M	11	147
13	M	36	173
14	M	36	171
15	F	47	158
16	F	31	152
17	M	46	168
18	M	42	174
19	M	45	170
20	F	27	159
21	F	20	160
22	M	40	175
23	F	42	160
24	F	46	161
25	F	46	150
26	F	24	156
27	F	56	155
28	M	20	172
29	F	14	151
30	M	12	158
31	M	27	173
32	F	23	158
33	F	42	157
34	M	20	164
35	M	47	171
36	F	28	158
37	M	29	169
38	M	39	168
39	F	36	154
40	F	40	164
41	M	35	170
42	M	38	172
43	F	72	159
44	F	48	157
45	F	26	160
46	M	24	178
47	F	47	155

ANEXO 7

RESULTADO DOS EXAMES LABORATORIAIS, DESTACANDO-SE AS ANORMALIDADES

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SEXO	F	M	M	M	F	F	F	M	F	M
IDADE	44	16	54	21	13	43	33	49	38	9
CK	318	698	152	111	191	88,0	222	243	105	188
LD		484	380	327	365	268	436		251	532
ALT	33		75	16	13	12	17	28	14	16
AST	34		61	21	22	21	29	33	17	30
GLI	85	92	99	88		85	78	94	86	91
COL T	203	152	281	160		191	148	324	171	
LDL		60		64		68	81	230	99	
HDL	62	63	37	87		101	56	48	54	
TRIGL	101	54	412	43		109	57	229	92	
T4L	1, 23	1, 28	1, 32	1, 23		1, 19		1, 26	1, 08	
TSH	3, 65	2, 56	1, 63	4, 12		4, 50		3, 16	2, 95	
U	25		33	39		21	51			
CREAT	0, 81	0, 77	1, 07	0, 86		0, 62	0, 82		0, 89	
SOD		148	144			139	142	146		
POT		3, 6	5, 2			4, 6	4, 0	4, 6		
B12						683				
AC F						5, 95				
HG	13, 9	15, 5	18, 92	15, 9		12, 8	14, 8	16, 6	13, 0	13, 8
HT	43, 9	46, 1	57, 8	48, 4		46, 0	42, 8	50, 6	43, 6	41, 5
VOcm	88, 8	88, 6	97, 3	91, 4		92, 2	89, 0	96, 2	86, 3	82, 4

CASO	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
SEXO	M	M	M	M	F	F	M	M	M	F
IDADE	13	11	36	36	47	31	46	42	45	27
CK	423	133	499	319	243	81	203	236	201	112
LD	510	495		542		328	278		371	315
ALT	15	28			44		28	35	22	14
AST	30	34			61		27	29	20	18
GLI	85	79	101	91	90	91	89	96	121	90
COL T	182	154	187	202	238	331	292	192	315	175
LDL	112	91		115	130	58	184			
HDL	57	41		58	47		64			
TRIGL	64	109	178	43	307	97	218	114	721	114
T4	7, 99							9, 60		
T4L		1, 16	1, 27	1, 44		1, 09	1, 31		1, 01	1, 26
TSH	1, 2	5, 78	4, 20	5, 68		2, 33	0, 69	3, 32	8, 14	0, 87
U	29		25	44	23	24	22	32		23

CREAT	0,80		0,84	0,87	0,91	0,70	0,69	0,92		0,80
SOD	138	143	142	142	146	136	140	145		140
POT	4,1	4,3	5,3	5,1	5,5	4,3	5,2	4,6		4,4
B12				478	254	388				
AC F				5,08	2,98	4,10				
HG	14,1	13,3	15,2	15,2	14,3	14,4	19,8	15,7	14,1	13,5
HT	43,9	38,7	44,4	44,9	41,5	42,9	59,3	47,6	41,2	42,3
VCm	81,9	86,4	88,9	91,0	90,0	93,6	89,6	90,3	97,0	87,0

CASO	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
SEXO	F	M	F	F	F	F	F	M	F	M
IDADE	20	40	42	46	46	24	56	20	14	12
CK	74	408	63	740	172	118	115	283	80	106
LD	277	424	169				373	388	303	443
ALT	16	26	22	37	24	20	32	32	18	15
AST	9	29		39	31	26	33	33	9,0	22
GLI	94	164	75	81	86	80	179	93	94	93
COL T	150	285		213	203	175	307	150	181	182
LDL	98	31		135	107		197			
HDL	42	176		38	71		70			
TRIGL	52	390		332	120	95	199	235	103	109
T4L	1,09	1,24		0,9	1,10	1,18	1,11	1,35	1,00	1,01
TSH	2,59	1,41		2,45	1,27	2,44	1,21	2,98	1,71	2,30
U	25	21		27	18	26	26	39	27,0	0,58
CREAT	0,73	0,52		0,82	0,49	0,74	0,80	0,80	0,76	10,0
SOD	140	144		140	141	143	140	142	147	141
POT	4,3	4,7		4,4	4,6	4,5	5,0	5,0		
B12	378		502							
AC F	7,2		5,6							
HG	12,5	15,2	13,3	12,8	13,3	13,8	15,6	16,7	13,5	13,3
HT	38,0	44,0	40,0	40,0	38,0	42,7	48,0	50,0	40,8	41,0
VCm	90,4	91,0	93,0	93,0	90,8	92,1	94,0	91,0	92,6	93,1

CASO	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
SEXO	M	F	F	M	M	F	M	M	F	F
IDADE	27	23	42	20	47	23	29	39	36	40
CK	235	305	60	239	178	236	896	70	156	51,0
LD	439	432	266	344	452	323	468	279		308
ALT		16		24	25	20	35	18		18
AST		26		3	28	19	41	37		23
GLI	90	92	95	88	156	87	78	410	92	92
COL T	189	212	233	186		254	145	195		203
LDL		121	143	135		157	95			133
HDL		49	35	42		49	41			52
TRIGL	130	211	273	50		238	60	253		89
T4L		0,78	1,03	1,26		1,18		1,24	1,17	1,30

TSH		4,48	0,90	2,10		1,85		0,66	2,20	1,53
U		8,0	28	26		92	18	20	14	34
CREAT		0,61	0,71	0,70		0,67	0,90	0,8	0,38	0,58
SOD		139	138	143		140	142	136	140	135
POT		4,4	4,3	5,0		4,7	3,5	5,2	4,7	4,4
B12							219			
AC F							2,79			
HG	13,5	10,9	13,2	16,1	13,5	12,6	15,0	16,9	11,8	12,3
HT	47,3	33,8	39,0	46,8	43,0	37,4	45,1	49,1	35,0	37,4
VCm	92,0	88,7	91,4	91,0	94,0	88,8	93,1	89,7	92,7	84,0

CASO	41	42	43	44	45	46	47
SEXO	M	M	F	F	F	M	F
IDADE	35	38	72	48	26	24	47
CK	386	285	167	120	70	120	110
LD	426						404
ALT	17		19	3	17		33
AST	23		26	18	22		29
GLI	93	79	81	70	76	88	101
COL T	256		210	206	167	333	231
LDL	175		130	108	107	218	137
HDL	41		56	82	51	75	63
TRIGL	200		75	43	67	170	154
T4					7,19		
T4L	1,08		1,04	1,11		1,31	1,26
TSH	0,99		1,76	2,75	2,73	1,46	5,57
U	28		24	34	29	41	34
CREAT	0,62		0,94	0,97	0,89	1,11	0,50
SOD	144		142			139	145
POT	3,9		4,70			4,30	4,60
B12			470	410	678	615	
AC F			8,10	7,60	13,7	6,7	
HG	15,3	14,0	14,3	13,0	12,9	15,7	15,0
HT	44,4	48,5	44,2	40,7	39,2	47,0	44,8
VCm	94,0	92,0	88,2	90,0	83,3	86,1	92,6

LEGENDAS E REFERÊNCIAS DE NORMALIDADE: (Laboratório de Patologia Clínica do HC UNICAMP):
AC F: ÁCIDO FÓLICO (3.2 A 9.0 ng/ml); ALT: ALANINA AMINOTRANSFERASE (7 A 33 UI/L); AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (10 A 35 U/L); B12: B12 SÉRICA (202 a 900 pg/ml); CK: CREATINOQUINASE (H: <170 UI/L; M: <145 UI/L); COL T: COLESTEROL TOTAL (desejável < 200 mg/dl); CREAT: CREATININA (0.6 a 1.2 mg/dl); GLI: GLICEMIA DE JEJUM (75 A 115 mg/dl); HDL: COLESTEROL HDL (desejável > 60 mg/dl); HG: HEMOGLOBINA (12-16 g/dl)
HT: HEMATÓCRITO (37-47%); LD: LACTATO DESIDROGENASE (150 A 450 UI/L); LDL: COLESTEROL LDL (desejável < 130 mg/dl); POT: POTÁSSIO (3.6 a 4.8 mEq/L); SOD: SÓDIO (135 a 144 mEq/L); T4: TIROXINA TOTAL (5, 1-14, 1 µg/dl); T4L: T4 LIVRE (0,74 a 2,10 ng%); TRIGL: TRIGLICÉRIDES (desejável < 200 mg/dl); TSH-US: TSH ULTRA SENSÍVEL (0.38 a 6.15 µUI / ml); VCm: VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO (81-99)µ3.

ANEXO 8

RESULTADO DOS ELETROCARDIOGRAMAS, DESTACANDO-SE AS ANORMALIDADES

CASO	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEXO	F	M	M	M	F	F	F	M	F
IDADE	44	16	54	21	13	43	33	49	38
ECG						BLOQ RAMO DIR		NL	NL

CASO	10	11	12	13	14	15	16	17	18
SEXO	M	M	M	M	M	F	F	M	M
IDADE	9	13	11	36	36	47	31	46	42
ECG	NL			NL		NL		NL	BAV 1°

CASO	19	20	21	22	23	24	25	26	27
SEXO	M	F	F	M	F	F	F	F	F
IDADE	45	27	20	40	42	46	46	24	56
ECG	BRAD S	NL		EXTRAS ATR.		NL	NL		BAV 1°/HIPERT VE

CASO	28	29	30	31	32	33	34	35	36
SEXO	M	F	M	M	F	F	M	M	F
IDADE	20	14	12	27	23	42	20	47	28
ECG	NL		NL	NL	NL		NL	BAV 1°/HIPERT VE	

CASO	37	38	39	40	41	42	43	44	45
SEXO	M	M	F	F	M	M	F	F	F
IDADE	29	39	36	40	35	38	72	48	26
ECG	NL	NL	BAV 1°		NL	NL	BLOQ RAMO ESQ/HIPERT VE	NL	NL

CASO	46	47
SEXO	M	F
IDADE	24	47
ECG	NL	

BAV 1°: bloqueio atrio-ventricular de 1° grau; BLOQ RAMO DIR: bloqueio de ramo direito; BLOQ RAMO ESQ: bloqueio de ramo esquerdo; BRAD S: bradicardia sinusal; ECG: eletrocardiograma; EXTRAS ATR.: extrasístoles atriais; HIPERT VE: hipertrofia do ventrículo esquerdo

ANEXO 9

BIOPSIAS MUSCULARES

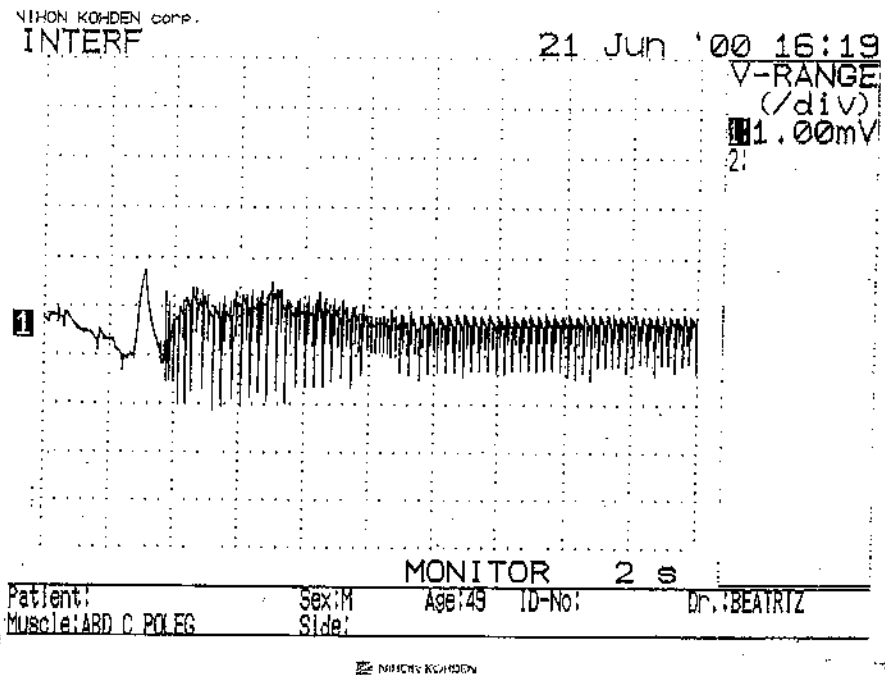
Caso	8	13	16	19	22	25	28	35	43
Idade	43	36	31	45	40	46	20	47	72
Varição Diâmetro das Fibras	Leve	Moder	Leve	Severa	Severa	Moder	Moder	Severa	Leve
Aumento núcleos centrais	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Grupos de núcleos	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Cadeias nucleares	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Massas sarcoplasmáticas	N	N	N	N	N	N	S	S	S
Fibras anulares	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Atrofia fibras tipo I	S	S	N	S	S	S	S	N	N
Hipertrofia fibras do tipo II	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Fibras angulares	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Fibras "moth-eaten"	N	Core	N	S	Dist Ir Enz	N	S	N	S
Fibras "ragged- red"	N	N	N	N	N	S*	N	N	N
Fusos musculares anormais	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Fibras em regeneração	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Fibras necróticas	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Fagocitose	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltrado inflamatório	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Aumento tecido conjuntivo	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Gotículas de lipídios	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Vacúolos	N	S	N	N	N	N	N	N	N
Predomínio De Um Tipo de Fibra	Tipo II	N	N	N	Tipo II	N	Tipoll	N	Tipo I
Agupamento de tipos de Fibras	N	N	N	N	N	N	N	N	N

CORE: Distribuição irregular das enzimas, com palidez na região central e aumento da atividade enzimática ao redor; DIST IR ENZ: Distribuição irregular das enzimas nas fibras do tipo II; N: Não; S: Sim.

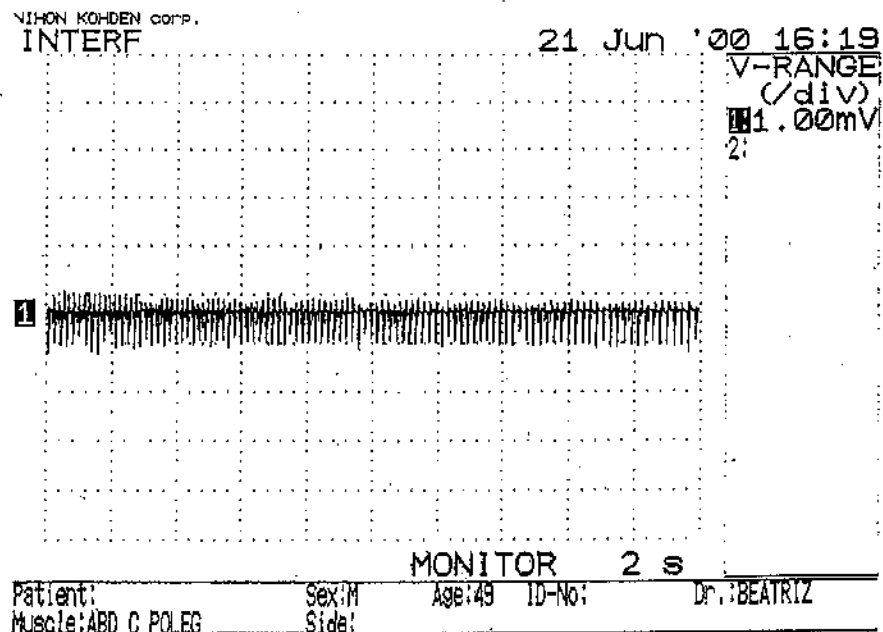
*Fibras com aspecto ragged red", observadas no tricrômio, na NADH -TR e na SDH

ANEXO 10

REGISTROS NA EMG NA DM1



1. E 2. DESCARGA MIOTÔNICA (DCM), DESENCADEADA PELA INSERÇÃO DA AGULHA - ELETRODO. ASPECTO "WAXING AND WANING" (DECLÍNIO PROGRESSIVO DAS AMPLITUDES E FREQUÊNCIAS DOS POTENCIAIS) Caso 8



NIHON KOHDEN corp.

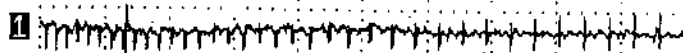
INTERF

26 Jan '00 17:10

V-RANGE
(div)

1 500µV

2



MONITOR 1 s

Patient:
Muscle: TRICEPS D

Sex: F
Side: dir

Age: 23 ID-No:

Dr.: BEATRIZ

NIHON KOHDEN

3. FINAL DA DCM: ONDAS POSITIVAS, SEGUIDAS POR ONDAS NEGATIVAS PRECEDIDAS POR BREVE DEFLEXÃO INICIAL POSITIVA. Caso 32

Dra B. PFEILSTICKER

INTERF

25 Jul '00 15:57

V-RANGE
(div)

1 500µV

2



MONITOR 1 s

Patient:
Muscle: AB C POLGAR

Sex: F

Age: 31 ID-No:

Dr.: BEATRIZ

NIHON KOHDEN

4. DCM ESPONTÂNEA NO REPOUSO MUSCULAR: ONDAS NEGATIVAS PRECEDIDAS POR BREVE DEFLEXÃO INICIAL POSITIVA, SEGUIDAS POR ONDAS POSITIVAS. Caso 16

NIHON KOHDEN corp.
INTERF

2 Aug '00 16:05

V-RANGE
(/div)
1 200µV
2

1

MONITOR 5 s
Patient: Sex:F Age:13 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle: Side:dir

Orb lab

NIHON KOHDEN

5. E 6. DCM DE ALTA FREQUÊNCIA E MUITO PROLONGADA. MÚSCULO ORBICULAR DOS LÁBIOS. Caso 5

NIHON KOHDEN corp.
INTERF

2 Aug '00 16:03

V-RANGE
(/div)
1 200µV
2

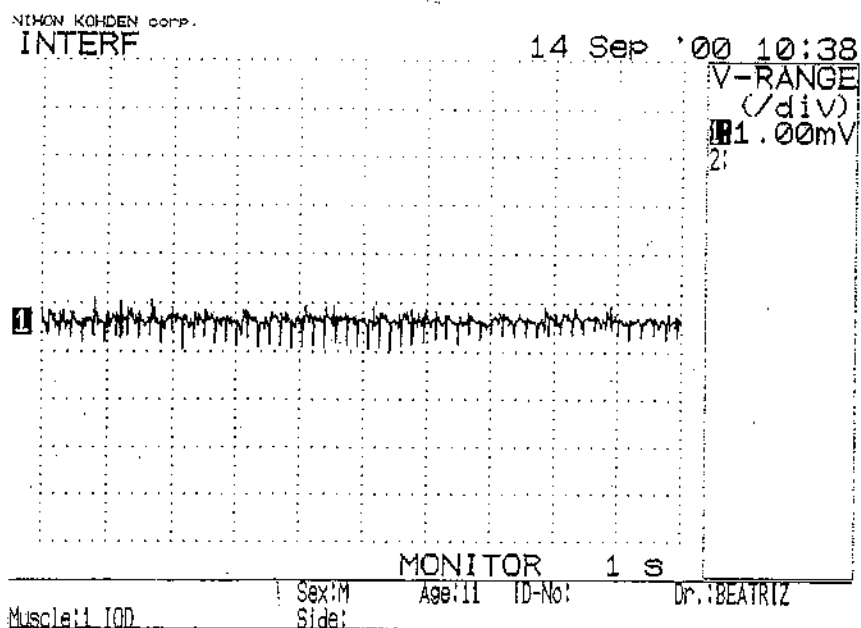
1

MONITOR 5 s
Patient: Sex:F Age:13 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle: Side:dir

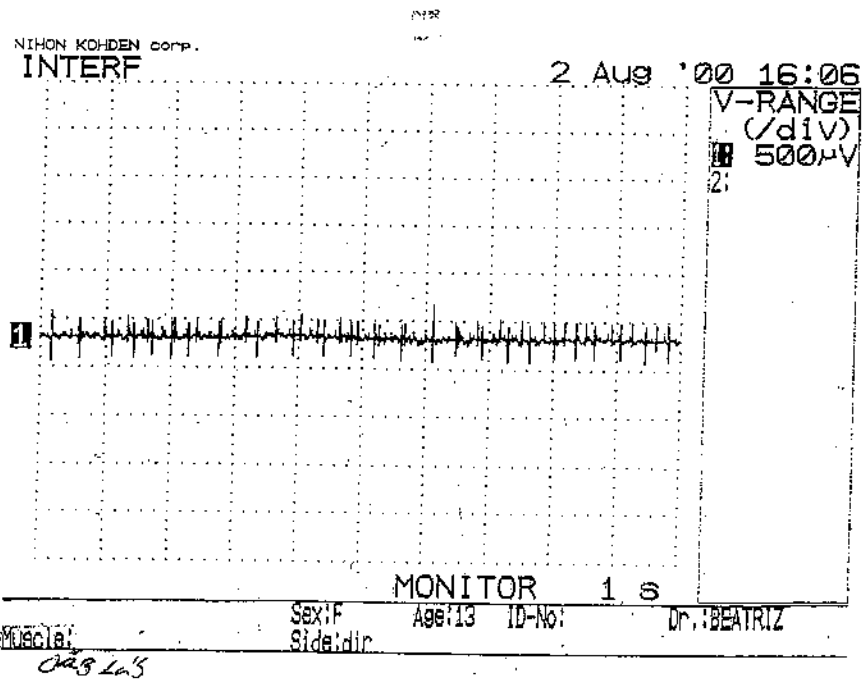
Orb lab

NIHON KOHDEN

FINAL DA DCM :



7. INTEROSSEO DORSAL.. Caso 12

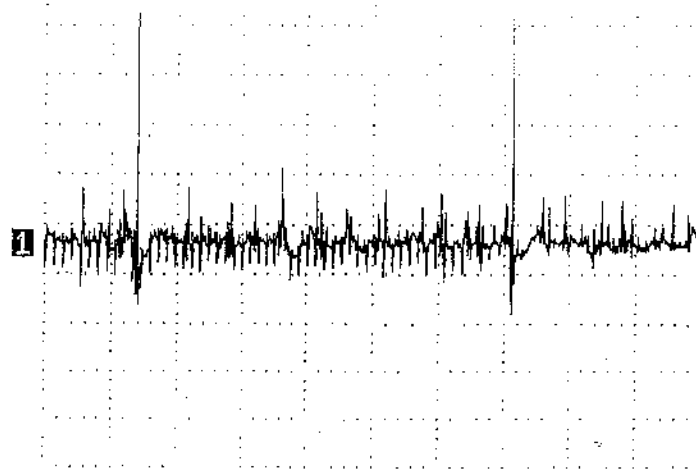


8. MÚSCULO ORBICULAR DOS LÁBIOS. Caso 5

NIHON KOHDEN corp.
INTERF

13 Oct '99 16:36

V-RANGE
(/div)
1 500 μ V
2



MONITOR 1 s

Patient: Sex:M Age:47 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle:BICEPS D Side:dir

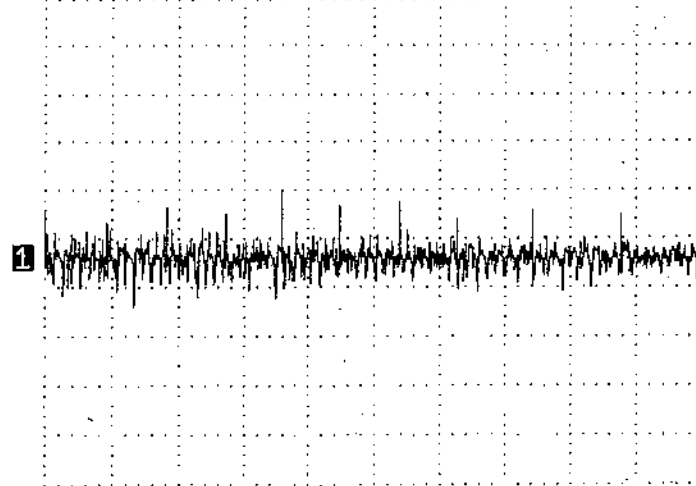
Event/trace FQW110-3-150

9. DCM REGISTRADA NO BÍCEPS BRAQUIAL, DESENCADEADA POR CONTRAÇÃO MUSCULAR LEVE. Caso 35

NIHON KOHDEN corp.
INTERF

24 Jul '00 10:51

V-RANGE
(/div)
1 500 μ V
2



MONITOR 1 s

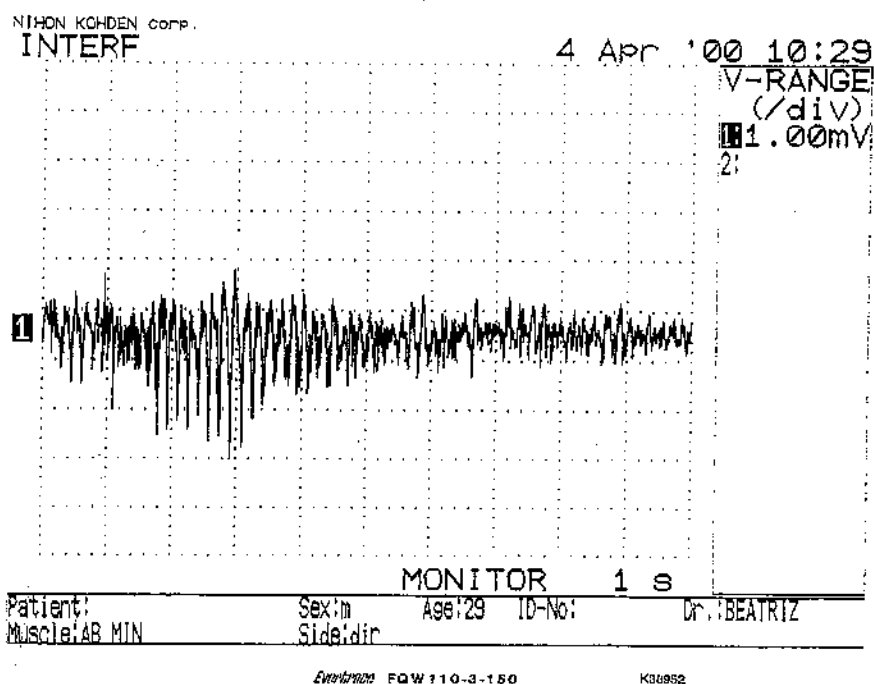
Patient: Sex:M Age:54 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle:QUADRICEPS D Side:

Event/trace FQW110-3-150

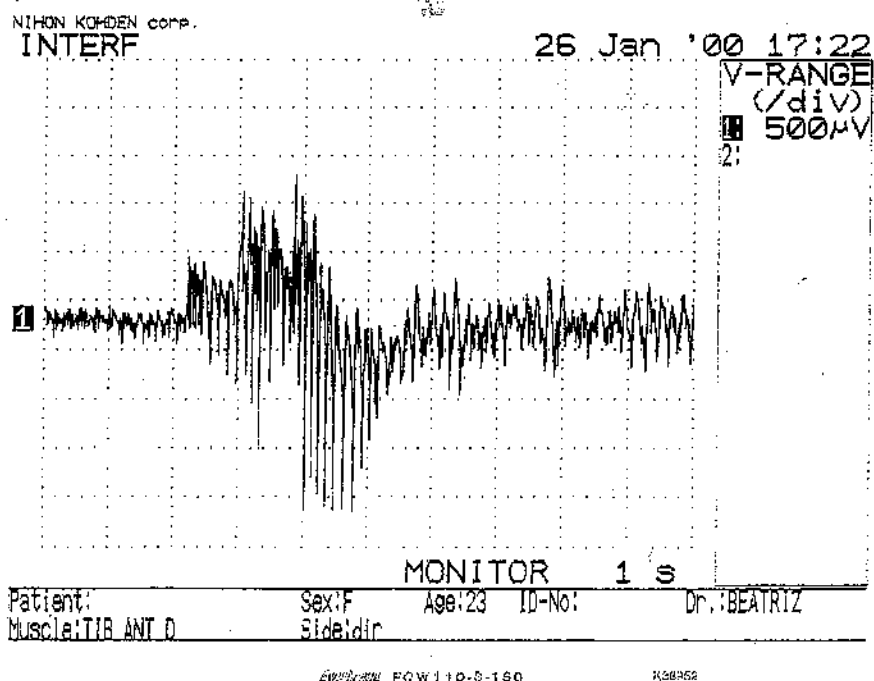
K05052

10. FINAL DE UMA DCM. MÚSCULO QUADRÍCEPS. Caso 3

FINAL DE UMA DCM SEGUIDA POR OUTRA, DESENCADEADA PELO MOVIMENTO DA AGULHA-ELETRODO



11. MÚSCULO ABDUTOR DO DEDO MÍNIMO. Caso 37

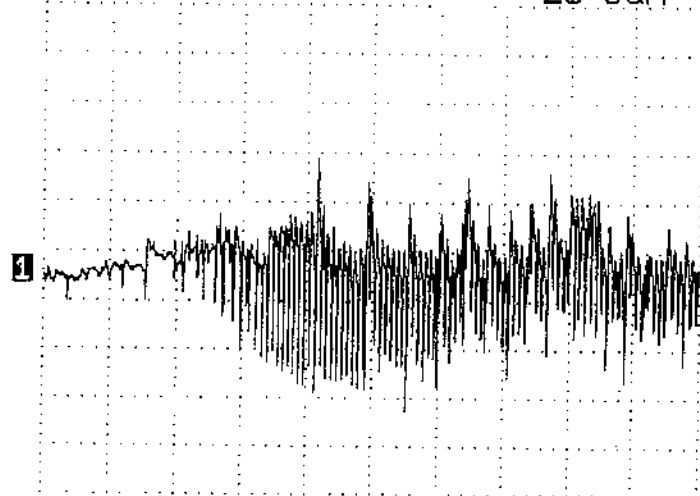


12. MÚSCULO TIBIAL ANTERIOR. Caso 32

NIHON KOHDEN CORP.
INTERF

26 Jan '00 17:10

V-RANGE
(/div)
1 500 μ V
2



MONITOR 1 s

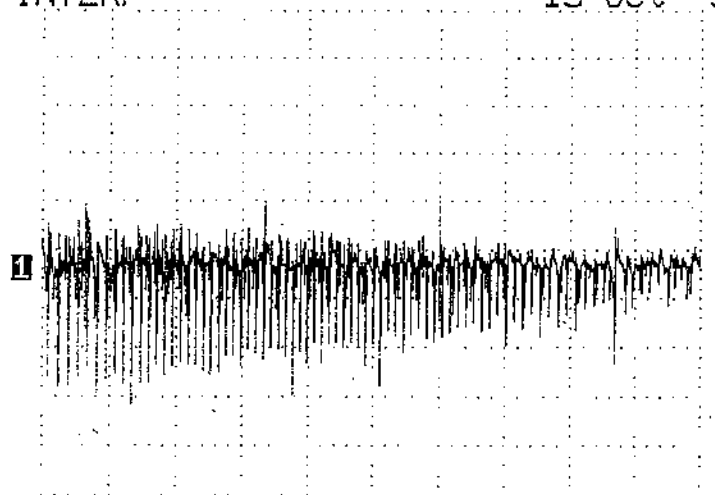
Patient: Sex:F Age:23 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle:TRICEPS D. Side:dir

13. DCM APÓS CONTRAÇÃO MUSCULAR. MÚSCULO TRÍCEPS. Caso 32

NIHON KOHDEN CORP.
INTERF

15 Oct '97 16:40

V-RANGE
(/div)
1 200 μ V
2



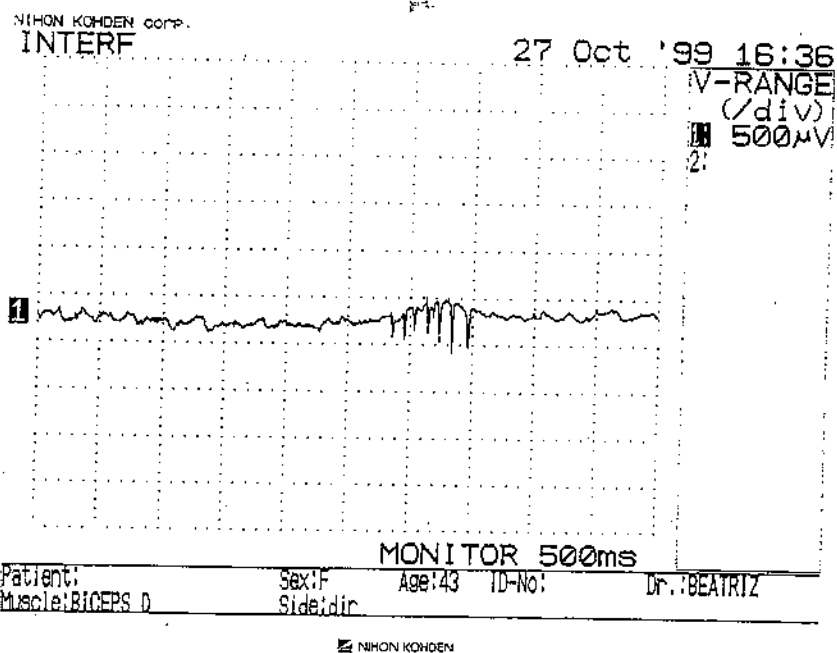
MONITOR 1 s

Patient: Sex:M Age:35 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle: Side:dir

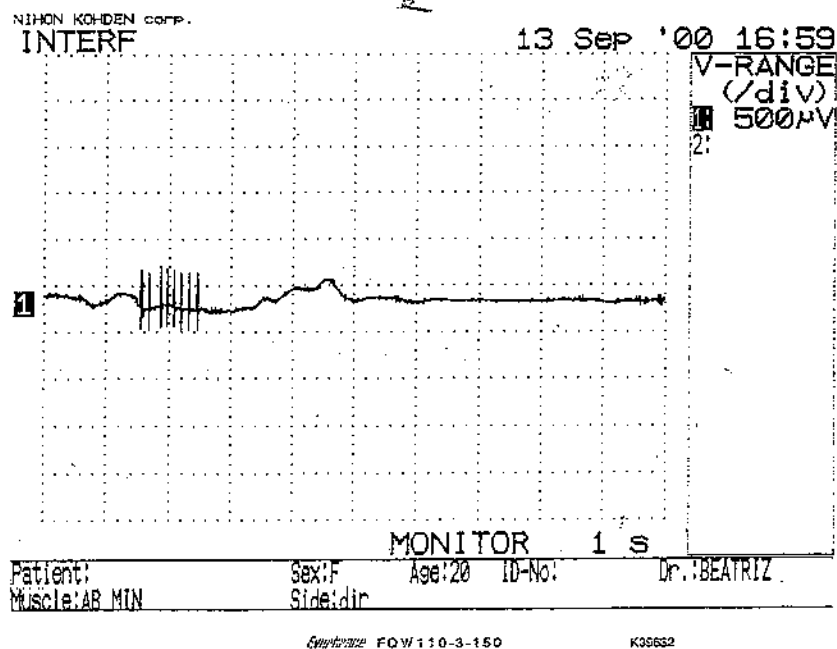
NIHON KOHDEN

14. DCM. ASPECTO "WAXING AND WANING". MÚSCULO TRÍCEPS. Caso 41

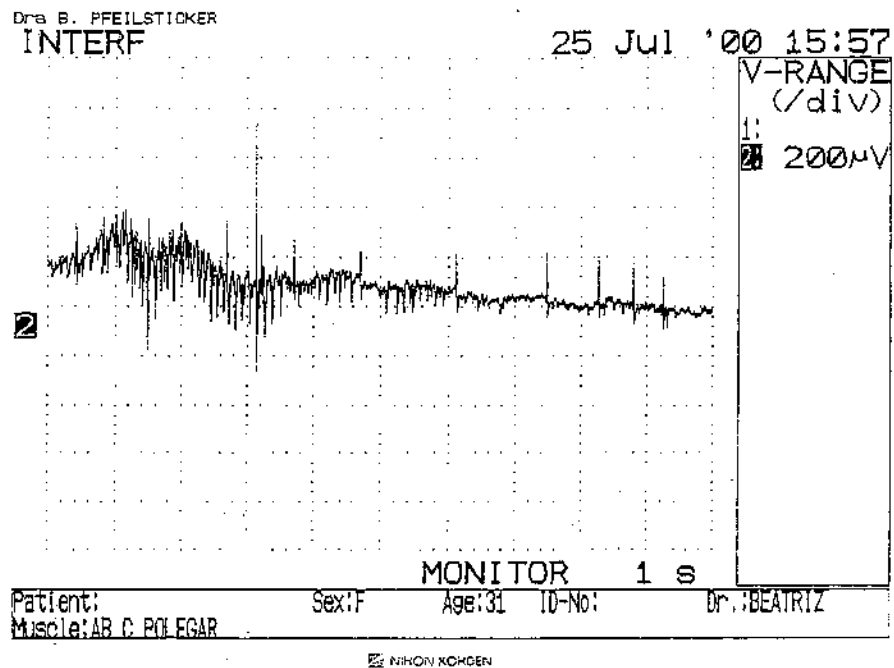
DCM MUITO BREVE (GRAU 1 DE STREIB, 1983)



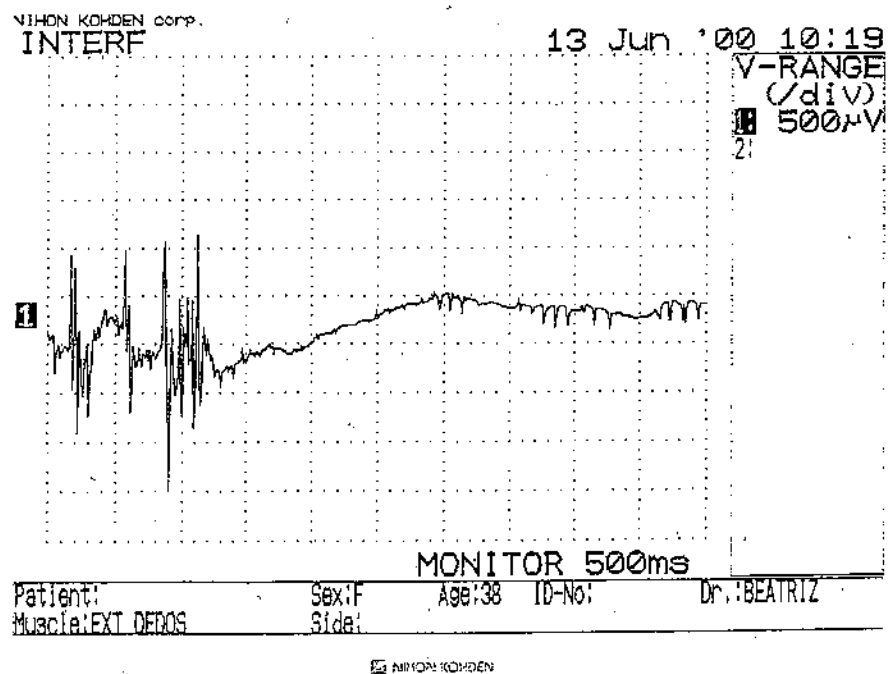
15. ONDAS POSITIVAS, MÚSCULO BÍCEPS BRAQUIAL. Caso 6



16. ONDAS NEGATIVAS, PRECEDIDAS POR BREVE DEFLEXÃO INICIAL POSITIVA. MÚSCULO ABDUTOR DO DEDO MÍNIMO. Caso 21



17. DCM BREVE APÓS INSERÇÃO DA AGULHA-ELETRODO. MÚSCULO ABDUTOR CURTO DO POLEGAR. Caso 16

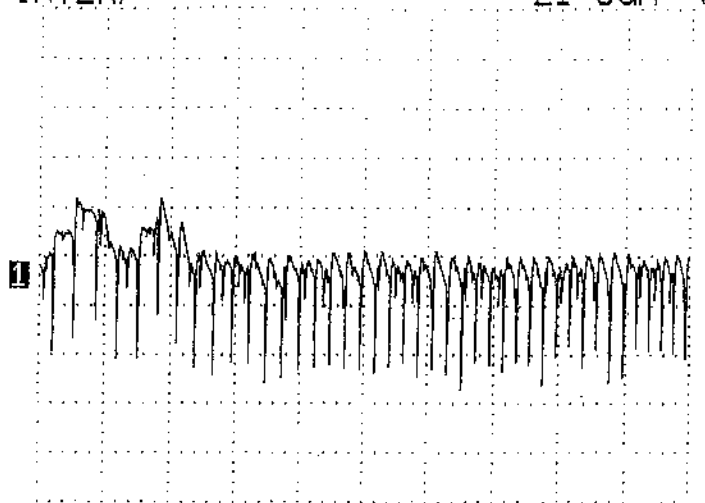


18. ATIVIDADE DE INSERÇÃO DA AGULHA-ELETRODO PROLONGADA. Caso 9

NIHON KOHDEN corp.
INTERF

21 Jun '00 16:17

V-RANGE
(/div)
1.00mV
2:



MONITOR 1 s

Patient: Sex:M Age:49 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle: Side:ESQ

T13 A

NIHON KOHDEN corp.

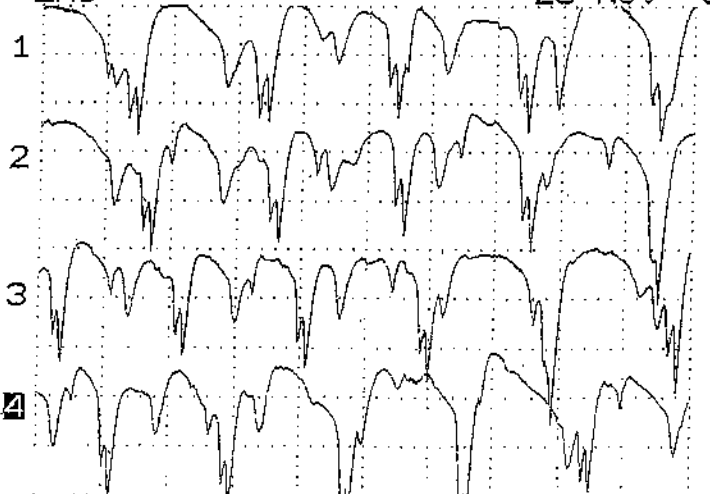
19. DCM COM MORFOLOGIA DE ONDAS POSITIVAS. MÚSCULO TIBIAL ANTERIOR. Caso 8

NIHON KOHDEN corp.

EMG

29 Nov '99 11:29

V-RANGE
(/div)
1: 200μV
2:



STORED
DATE:
TIME:
H:

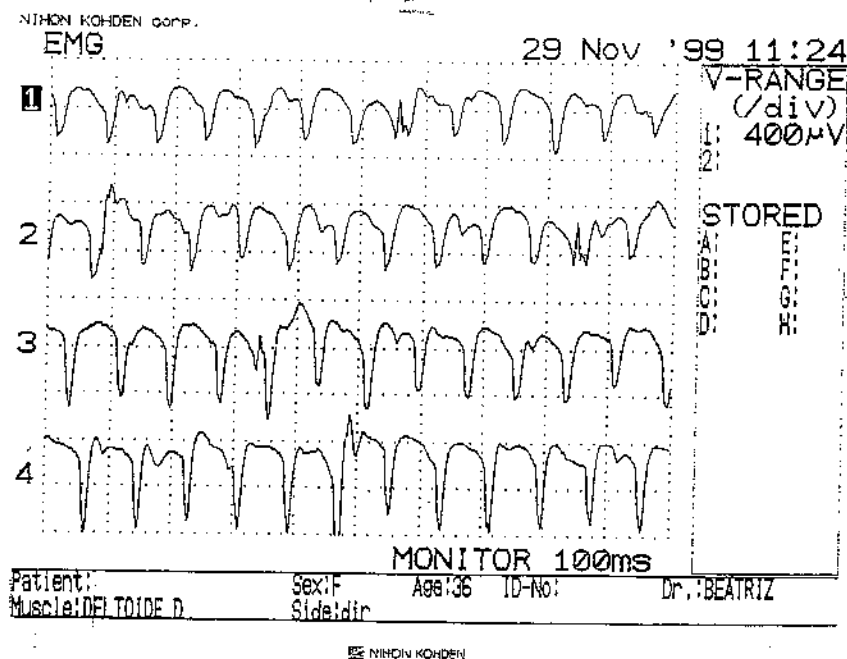
MONITOR 100ms

Patient: Sex:F Age:35 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Muscle:TRICEPS D Side:dir

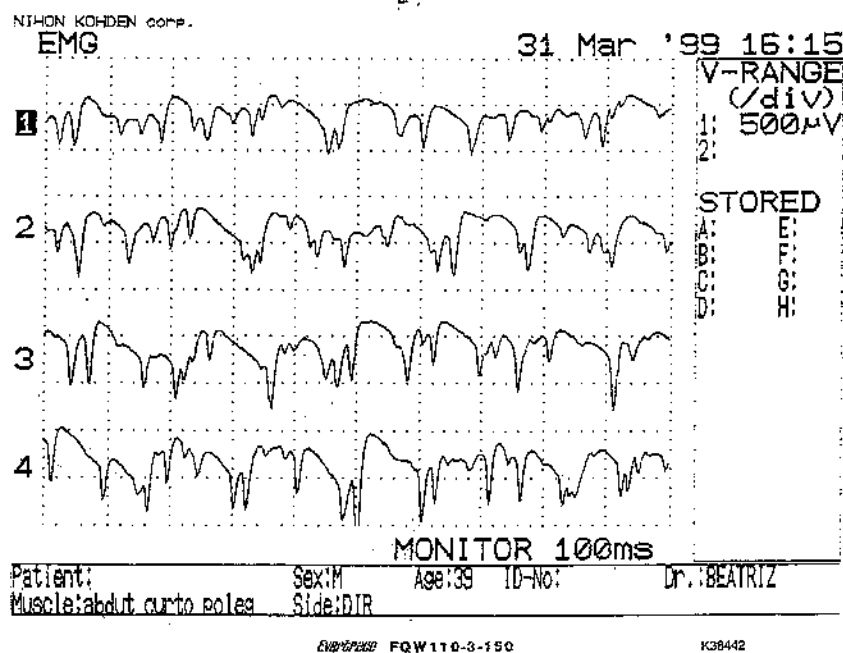
NIHON KOHDEN corp.

20. DCM COM MORFOLOGIA DE ONDAS POSITIVAS SIMPLES E ONDAS POSITIVAS COM DUPLO PICO. MÚSCULO TRÍCEPS. Caso 38

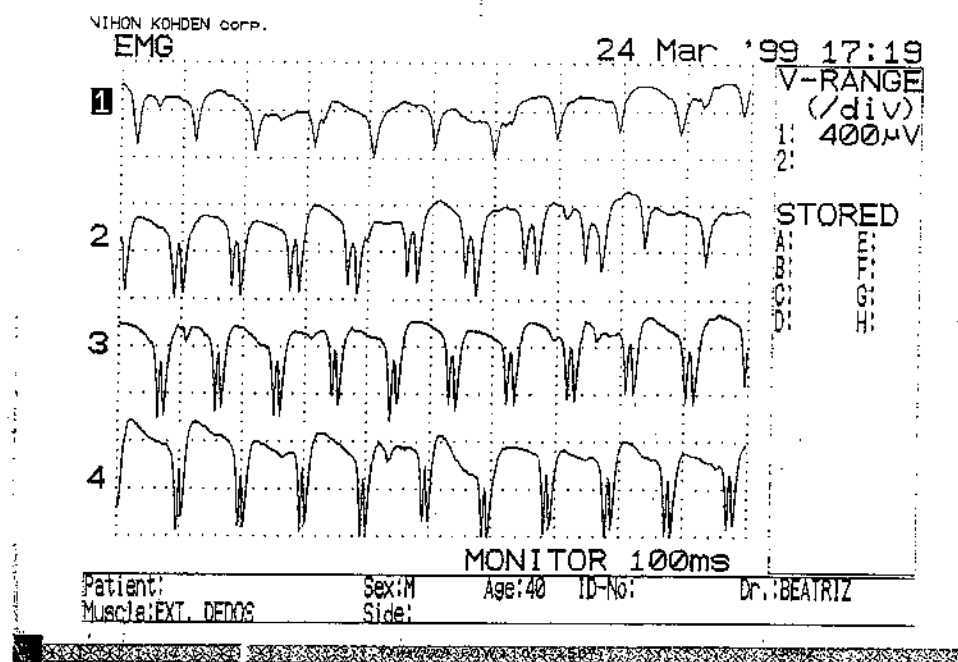
DCM , COM MORFOLOGIA DE ONDAS POSITIVAS. ASPECTO "WAXING AND WANING"



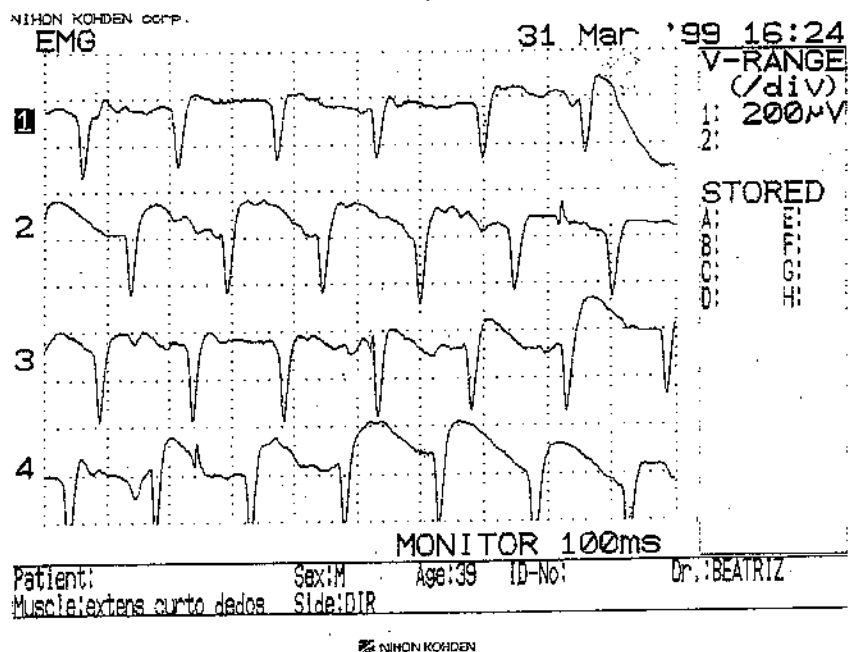
21. MÚSCULO DELTOÍDE. Caso 39



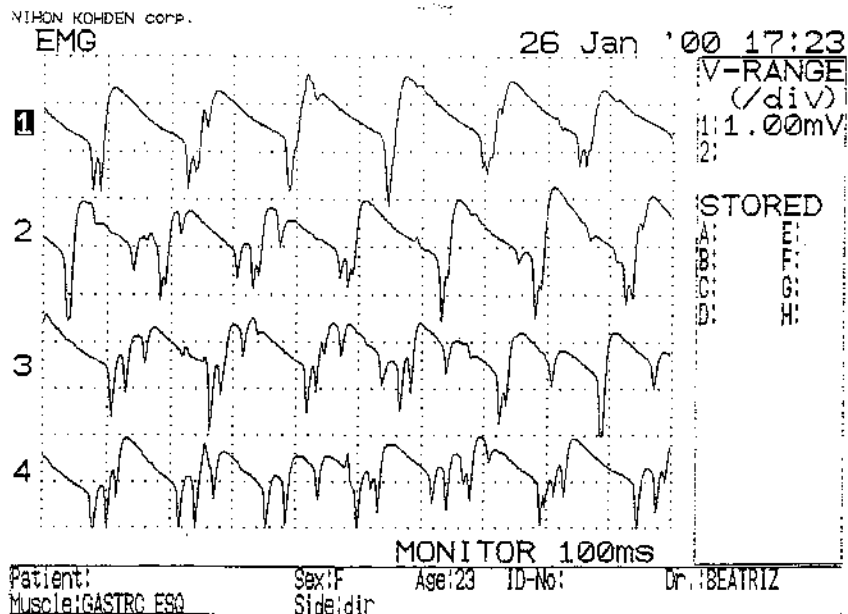
22. MÚSCULO ABDUTOR CURTO DO POLEGAR. Caso 38



23. DCM, COM MORFOLOGIA DE ONDAS POSITIVAS, INICIALMENTE COM DUPLO PICO SEGUIDAS DE ONDAS POSITIVAS SIMPLES. MÚSCULO EXTENSOR DOS DEDOS. Caso 22

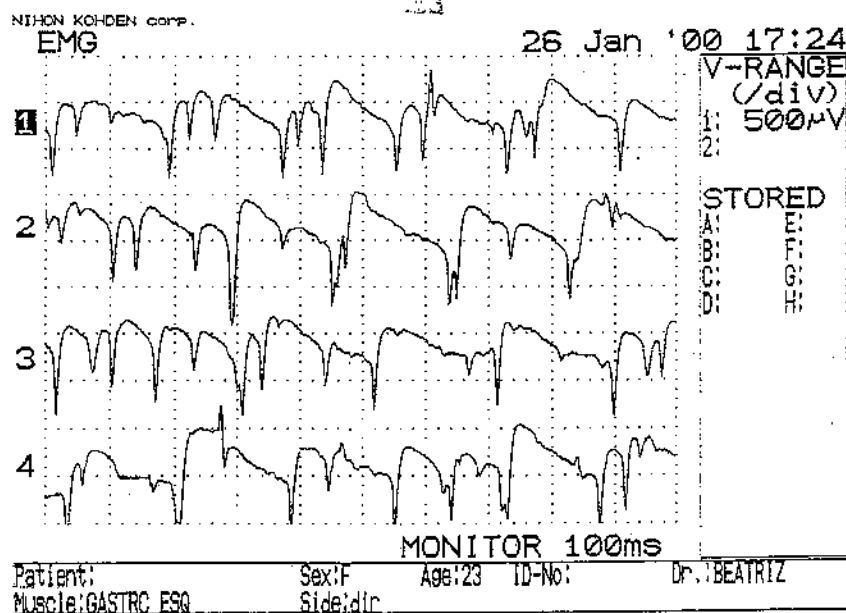


24. DCM, MORFOLOGIA DE ONDAS POSITIVAS SIMPLES. Caso 38



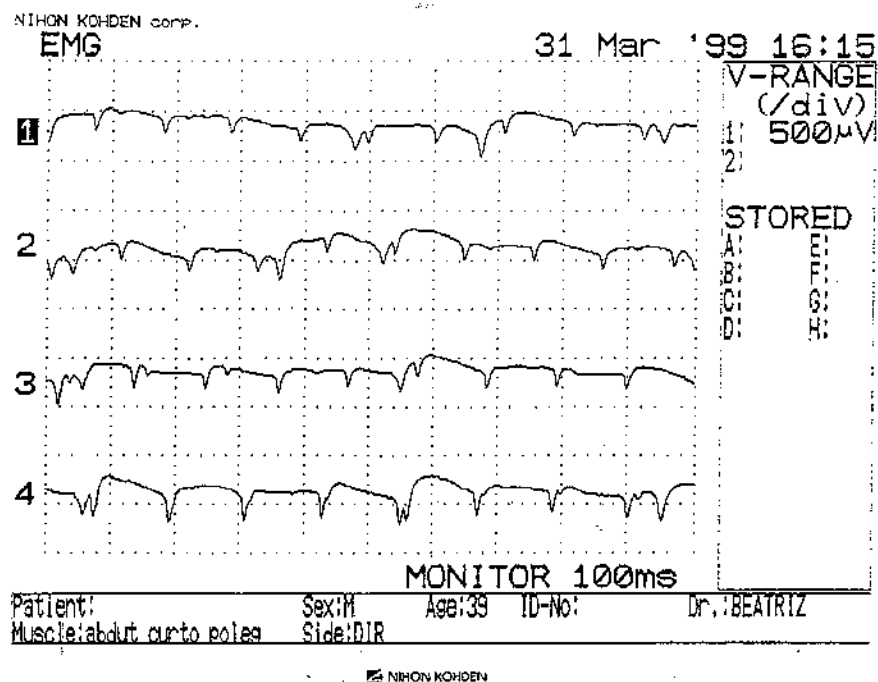
NIHON KOHDEN

25. E 26. DCM: ONDAS POSITIVAS, COM MORFOLOGIA E FREQUÊNCIA VARIÁVEIS. MÚSCULO GASTROCNÊMIO. Caso 32

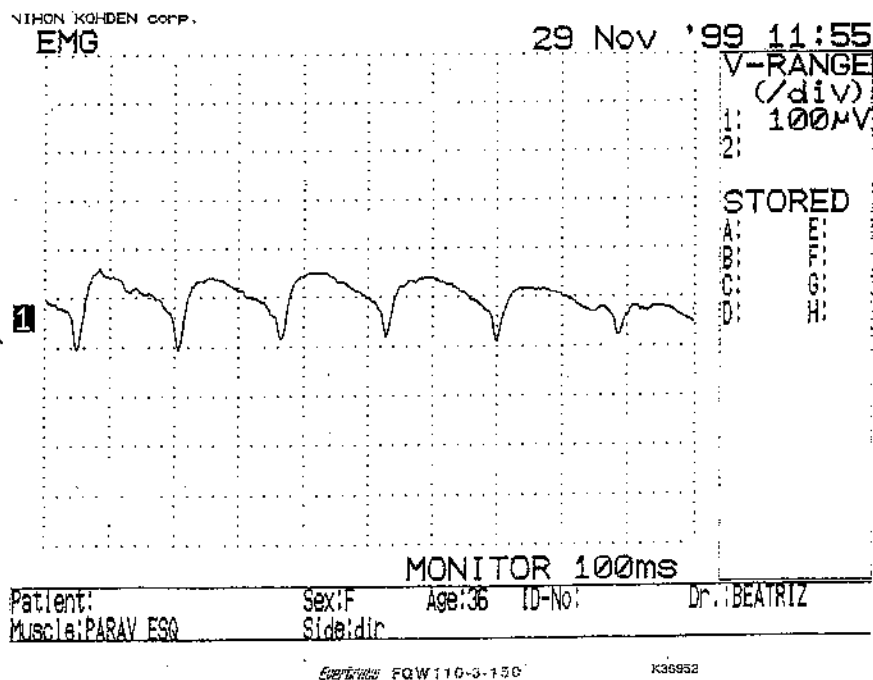


Exerçício FOW 110-3-150

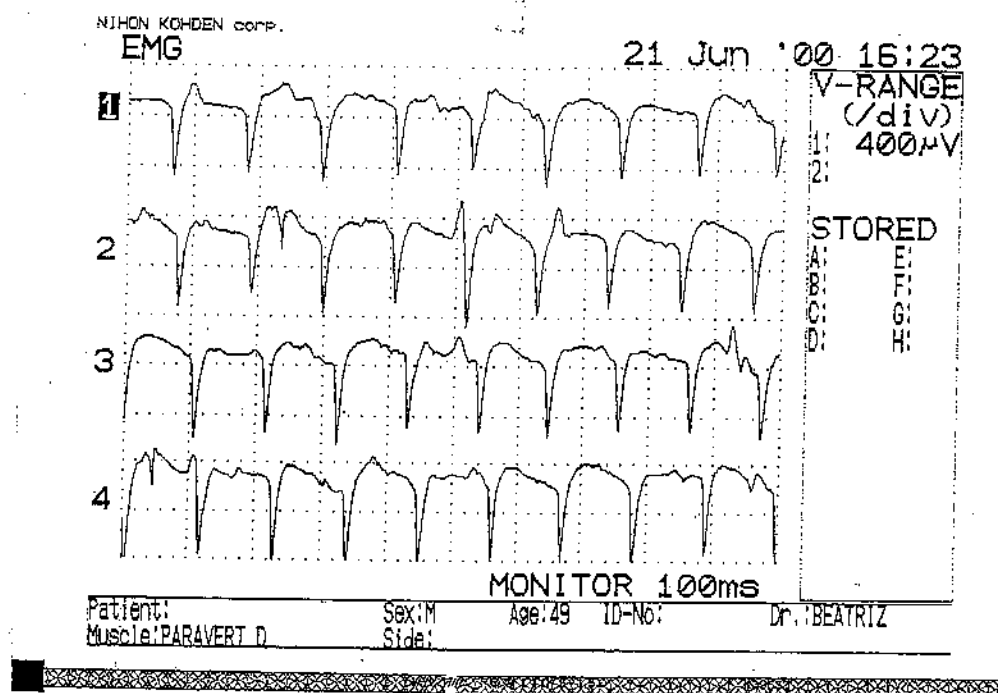
K38952



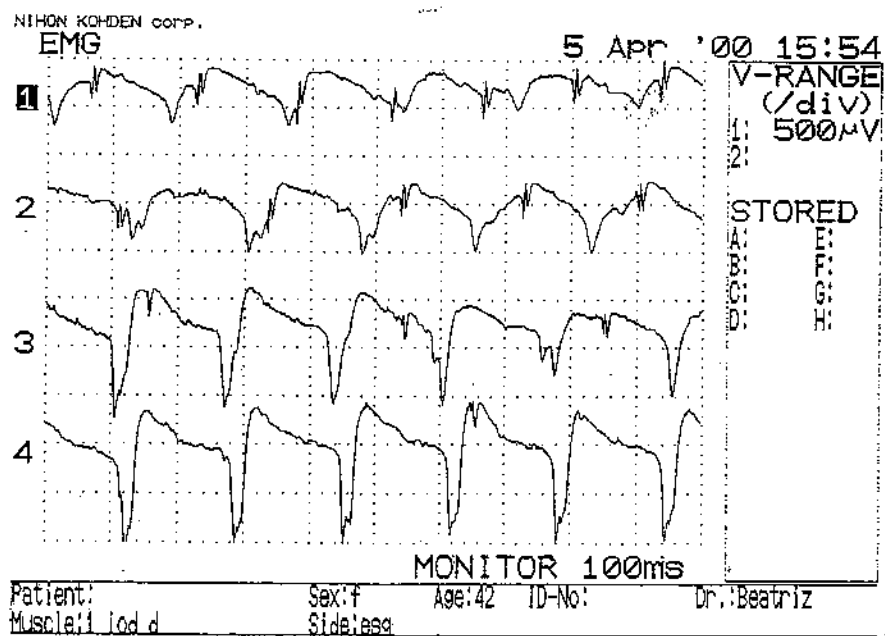
27. INÍCIO ESPONTÂNEO DE UMA DCM. MÚSCULO ABDUTOR CURTO DO POLEGAR. Caso 38



28. FINAL DE UMA DCM.MÚSCULOS PARAVERTEBRAIS LOMBO-SACROS. Caso 39



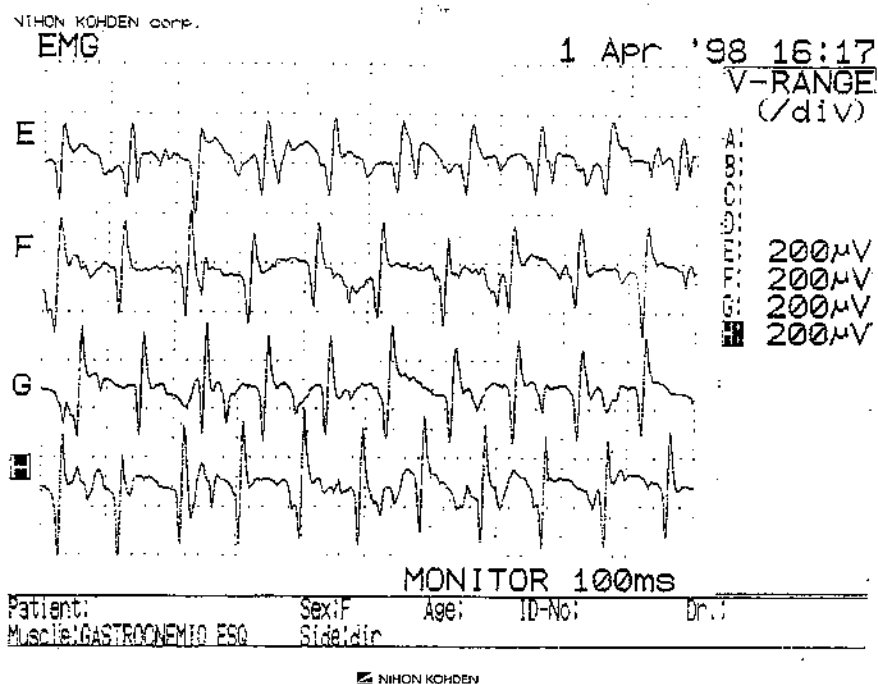
29. DCM.MÚSCULOS PARAVERTERBRAIS LOMBO-SACROS. Caso 8



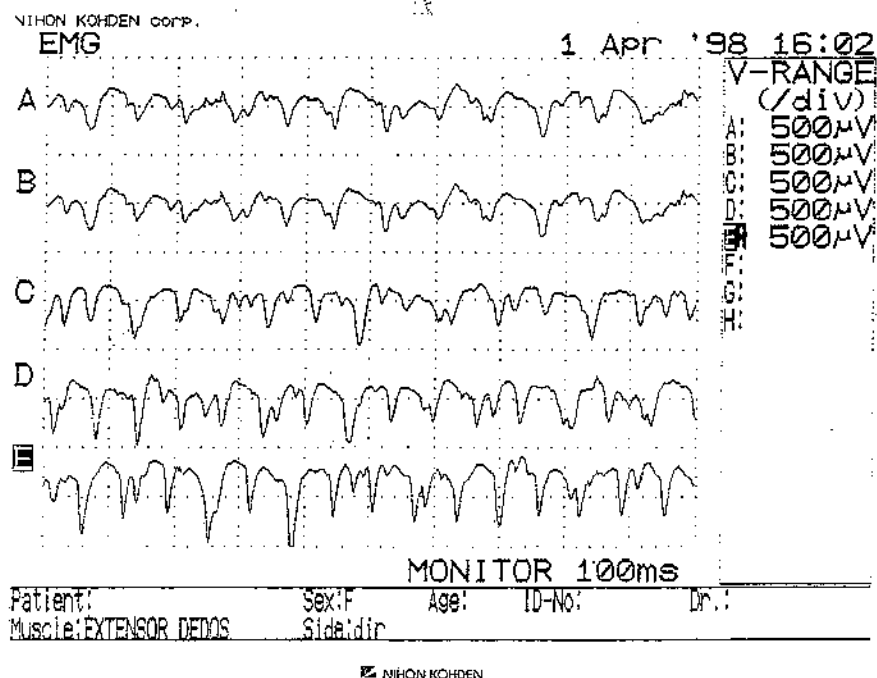
Empire FQW110-3-150

K38952

30. DCM.MÚSCULO PRIMEIRO INTERÓSSIO DORSAL.Caso 33



31. DCM: ONDA NEGATIVA PRECEDIDA POR BREVE DEFLEXÃO POSITIVA. MÚSCULO GASTROCNÊMIO. Caso 47



32. INÍCIO DE UMA DCM ESPONTÂNEA, COM MORFOLOGIA DE ONDAS POSITIVAS. MÚSCULO EXTENSOR DOS DEDOS. Caso 47

NIHON KOHDEN corp.

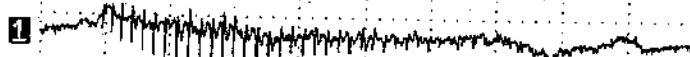
INTERF

30 Oct '00 10:33

V-RANGE
(/div)

1.00mV

2:



MONITOR 1 s

Patient:
Muscle: AB MIN

Sex: M
Side:

Age: 36 ID-No:

Dr.: BEATRIZ

33. DCM BREVE ESPONTÂNEA. MÚSCULO ABDUTOR DO DEDO MÍNIMO. Caso 14

NIHON KOHDEN corp.

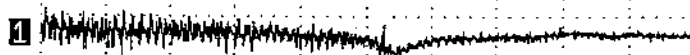
INTERF

30 Oct '00 10:31

V-RANGE
(/div)

1.00mV

2:



MONITOR 1 s

Patient:
Muscle: 1 ID

Sex: M
Side:

Age: 36 ID-No:

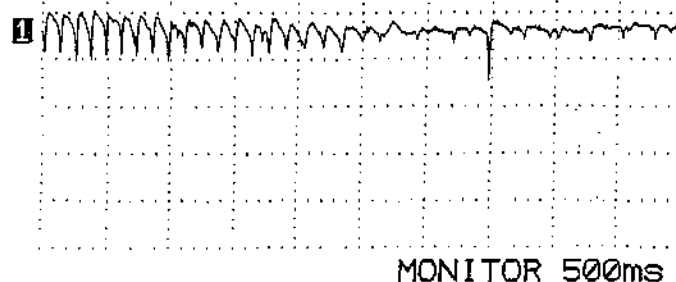
Dr.: BEATRIZ

34. FINAL DA DCM. MÚSCULO 1° INTERÓSSEO DORSAL. Caso 14

NIHON KOHDEN corp.
INTERF

14 Oct '98 16:23

V-RANGE
(/div)
500µV
2



MONITOR 500ms

Patient: Muscle:biceps d Sex:F Age:56 ID-No: Dr.:beatriz
Side:esq

Evergreen FQW110-3-150

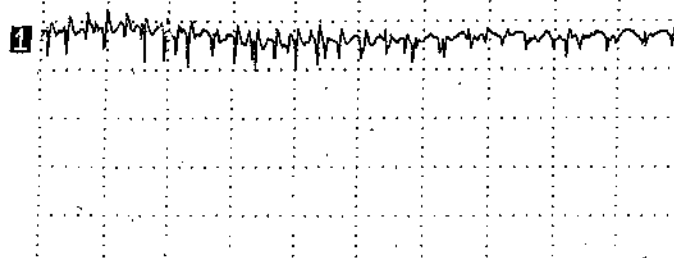
K3732

35. E 36. FINAL DA DCM. MÚSCULOS BÍCEPS (Caso 27) E EXTENSOR DOS DEDOS (Caso 29)

NIHON KOHDEN corp.
INTERF

29 Jul '98 15:46

V-RANGE
(/div)
500µV
2



MONITOR 500ms

Patient: Muscle:EXT DEDOS Sex:F Age:14 ID-No: Dr.:BEATRIZ
Side:dir

Evergreen FQW110-3-150

K3732

NIHON KOHDEN corp.

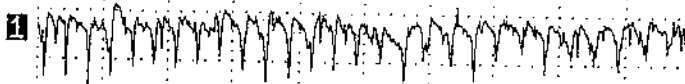
INTERF

14 Oct '98 16:27

V-RANGE
(/div)

1 500µV

2



MONITOR 500ms

Patient: Sex: f Age: 56 ID-No: Dr.: beatriz
Muscle: extensor. dedos Side: esq

NIHON KOHDEN

37. E 38. FINAL DA DCM. MÚSCULOS EXTENSOR DOS DEDOS (Caso 27) E ABDUTOR CURTO DO POLEGAR (Caso 13)

NIHON KOHDEN corp.

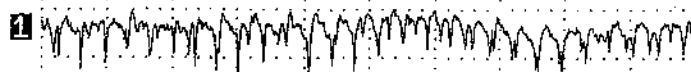
INTERF

24 Feb '99 16:55

V-RANGE
(/div)

1 500µV

2



MONITOR 500ms

Patient: Sex: M Age: 36 ID-No: Dr.: BEATRIZ
Muscle: ABDUTOR C. POLEG Side: dir

NIHON KOHDEN

NIHON KOHDEN corp.

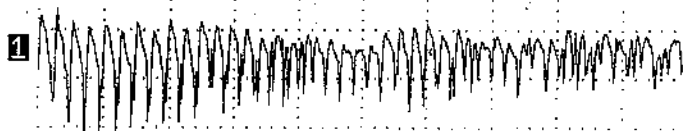
INTERF

15 Apr '98 16:30

V-RANGE
(/div)

500μV

2



MONITOR 500ms

Patient:

Sex:M

Age:46

ID-No:

Dr.:BEATRIZ

Muscle:1: IOD

Side:dir

39. E 40. FINAL DA DCM. MÚSCULO PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL (Casos 17 e 24)

NIHON KOHDEN corp.

INTERF

11 Aug '99 15:31

V-RANGE
(/div)

500μV

2



MONITOR 500ms

Patient:

Sex:F

Age:46

ID-No:

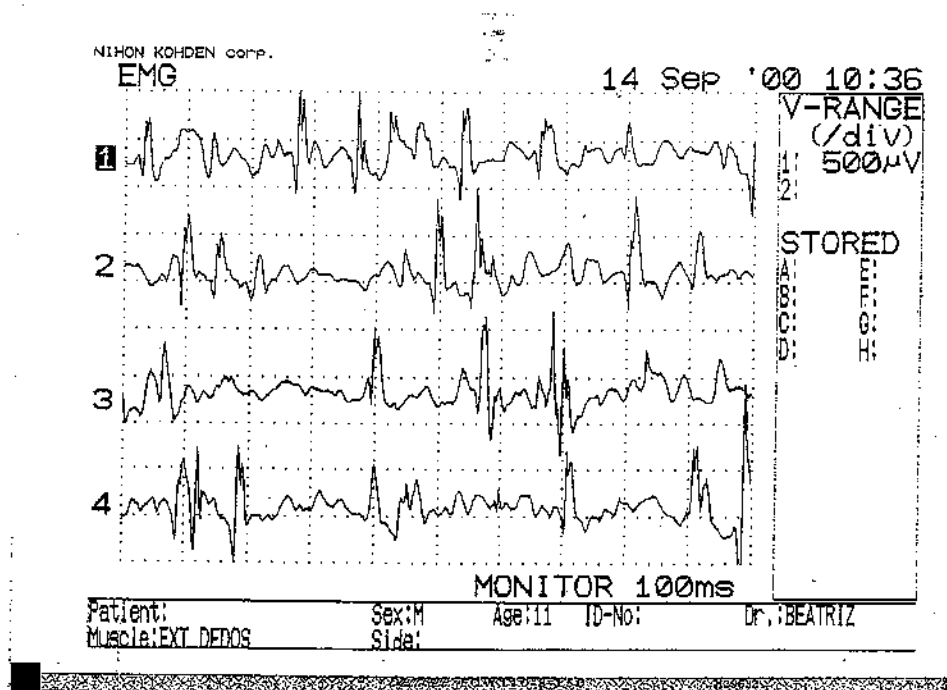
Dr.:BEATRIZ

Muscle:1: IOD

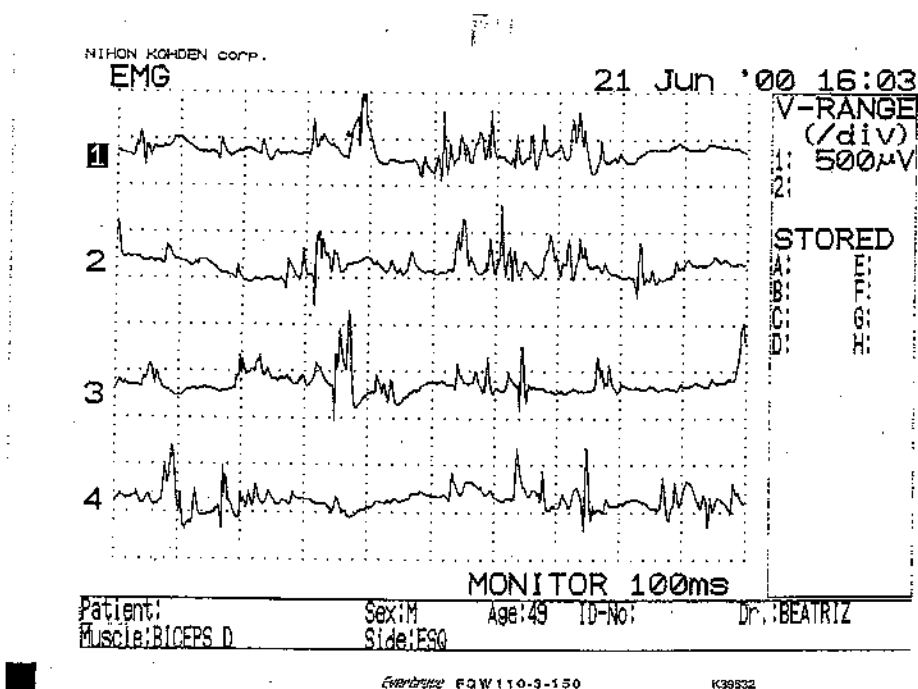
Side:esq

NIHON KOHDEN

POTENCIAIS MIOPÁTICOS (POLIFÁSICOS BREVES COM AMPLITUDES REDUZIDAS)

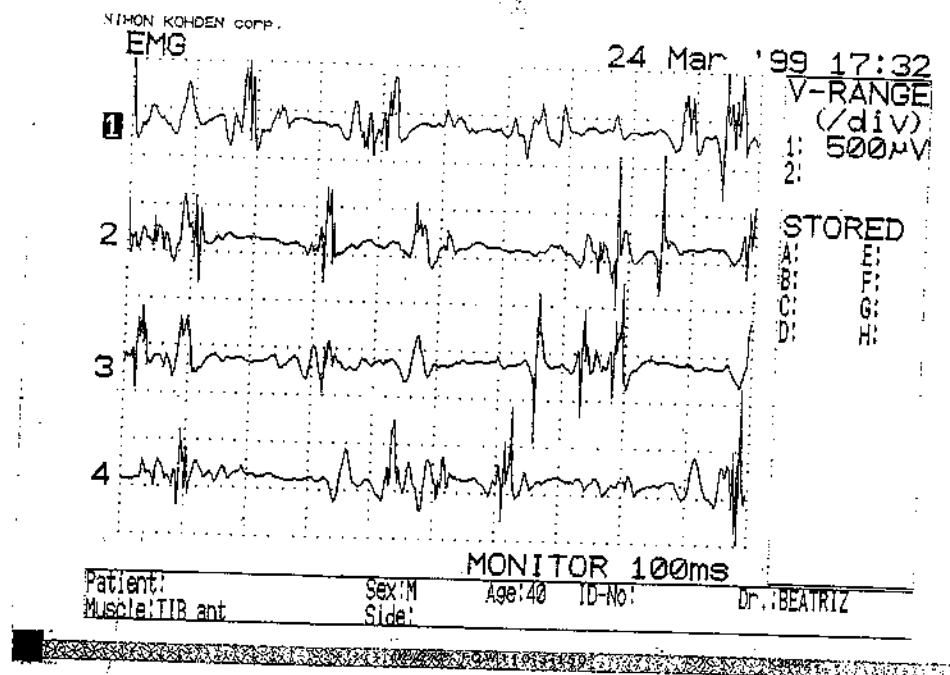


41. MÚSCULO EXTENSOR DOS DEDOS. Caso 12

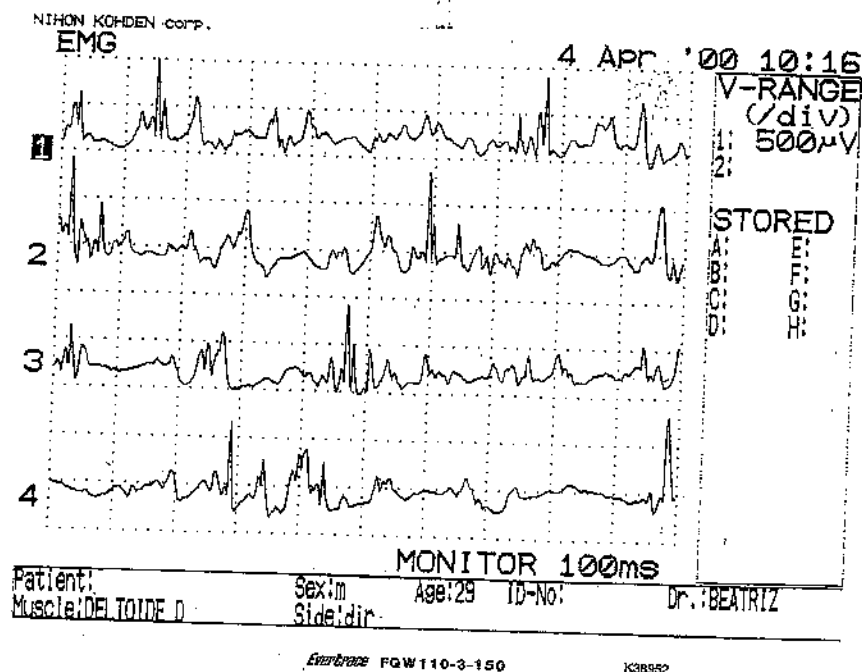


42. MÚSCULO BÍCEPS. Caso 8

POTENCIAIS MIOPÁTICOS (POLIFÁSICOS BREVES COM AMPLITUDES REDUZIDAS)

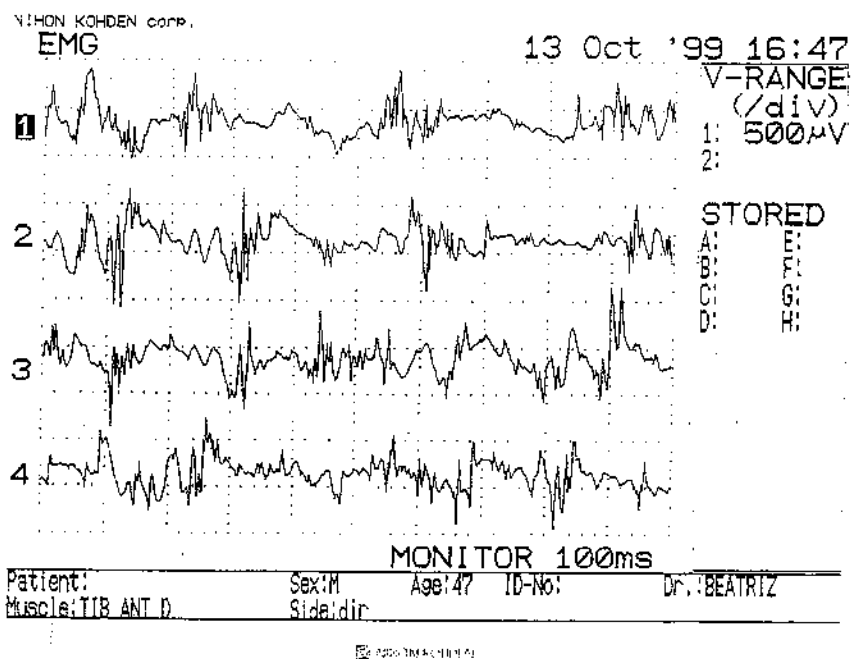


43. TIBIAL ANTERIOR: Caso 22

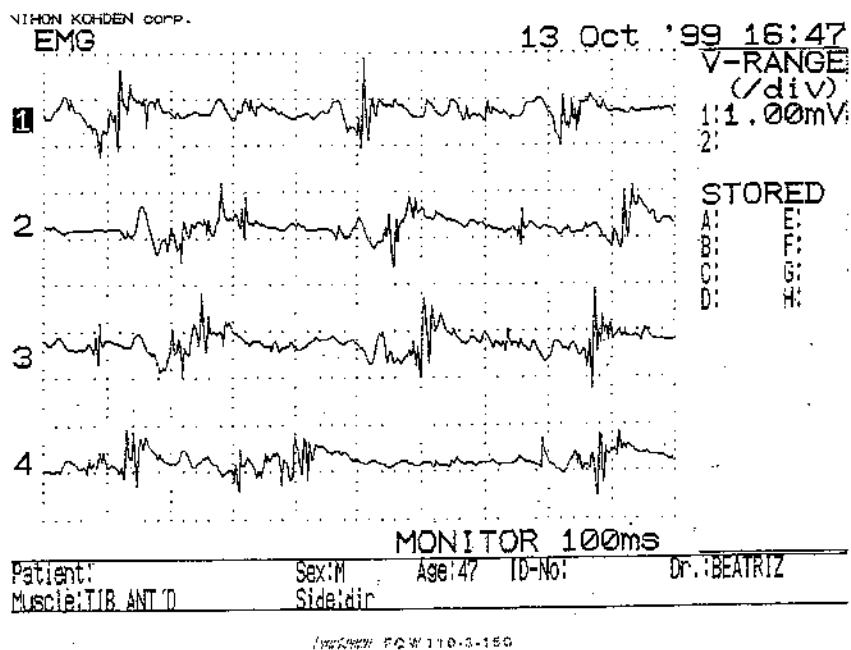


44. DELTOÍDE. Caso 37

POTENCIAIS MIOPÁTICOS (POLIFÁSICOS BREVES COM AMPLITUDES REDUZIDAS)

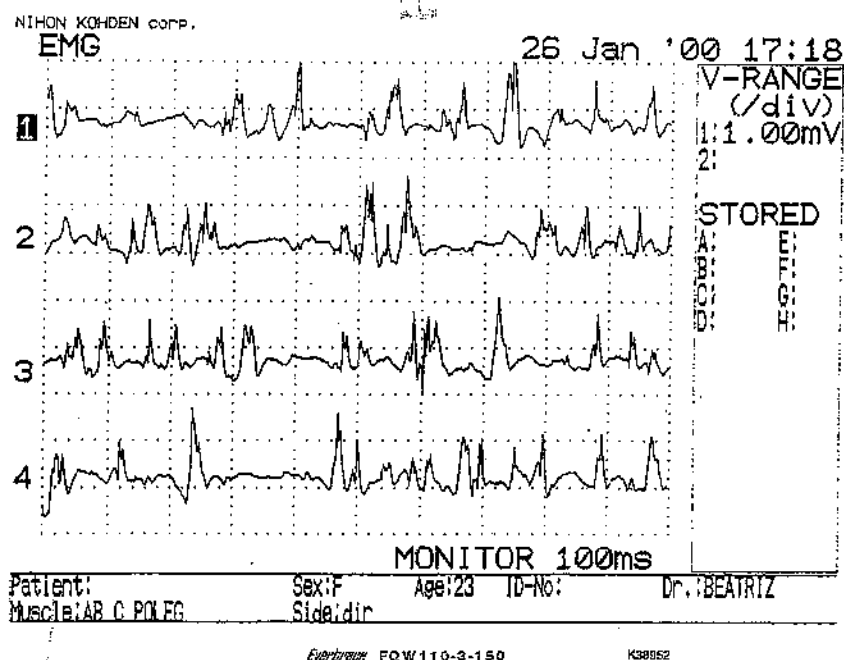


45. TIBIAL ANTERIOR. Caso 35

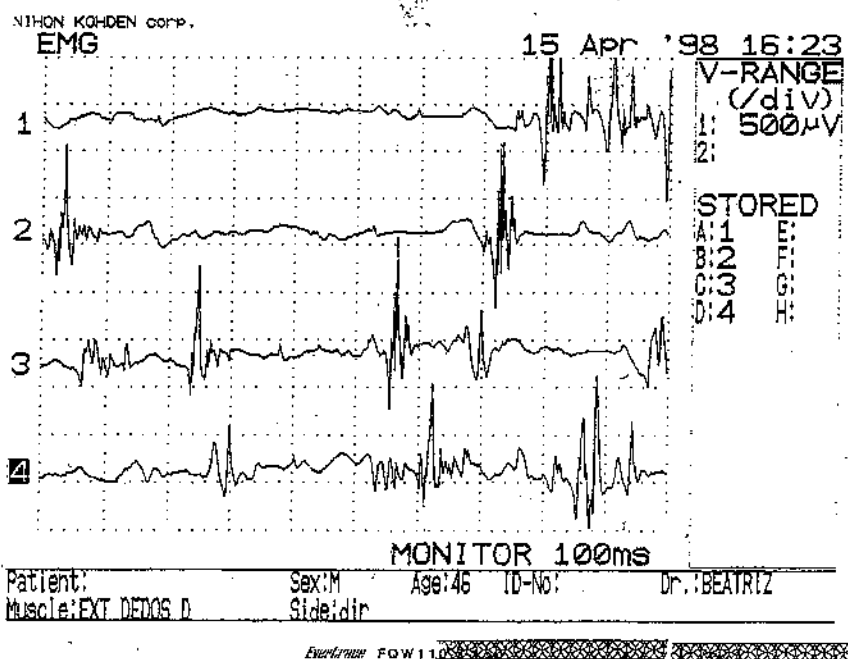


46. TIBIAL ANTERIOR. Caso 35

POTENCIAIS MIOPÁTICOS (POLIFÁSICOS BREVES COM AMPLITUDES REDUZIDAS)

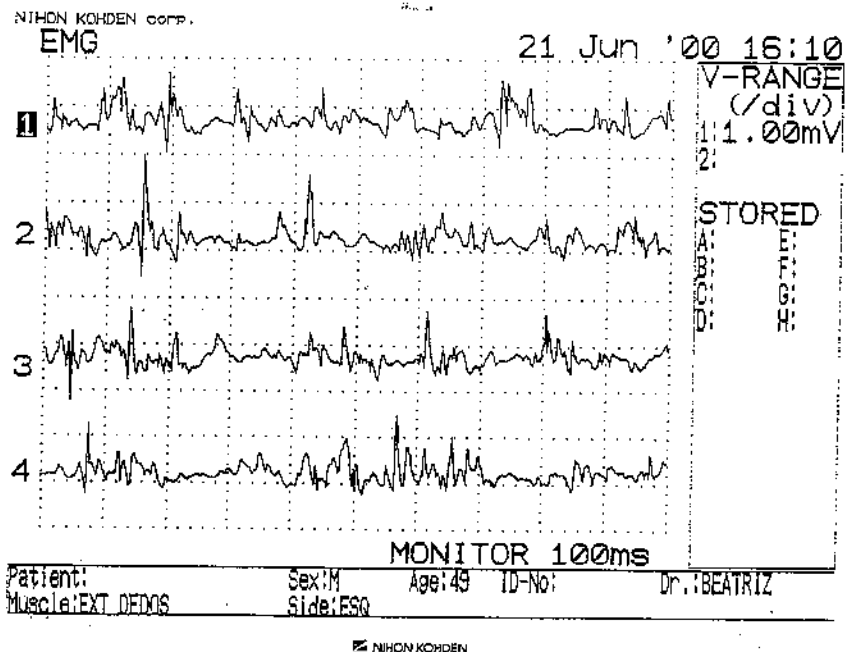


47. ABDUTOR CURTO DO POLEGAR. Caso 32

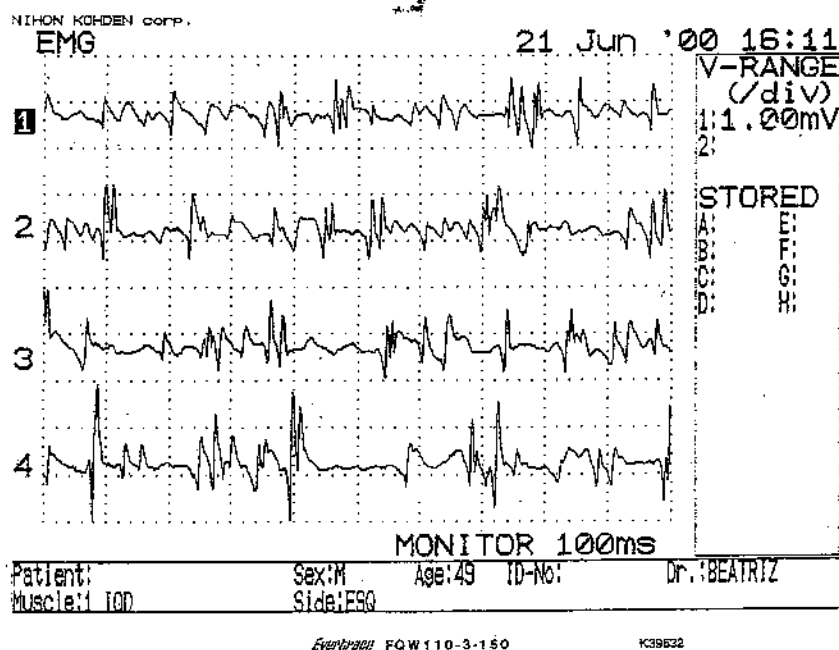


48. EXTENSOR DOS DEDOS. Caso 17

POTENCIAIS MIOPÁTICOS (POLIFÁSICOS BREVES COM AMPLITUDES REDUZIDAS)



49. EXTENSOR DOS DEDOS. Caso 8



50. PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL. Caso 8

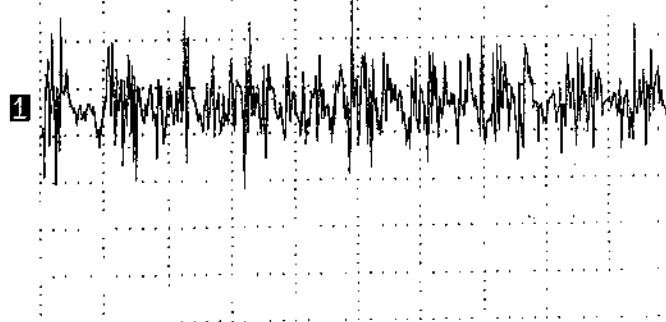
INTERF

29 Nov '99 11:45

V-RANGE
(/div)

500μV

21



MONITOR 500ms

Patient:	Sex: F	Age: 36	ID-No:	Dr.: BEATRIZ
Muscle: TIB P D	Side: dir			

Dr. Robert A. H. Thompson

51. CONTRAÇÃO VOLUNTÁRIA LEVE. PADRÃO DE RECRUTAMENTO MIOPÁTICO. Caso 39

ANEXO 11

RESULTADOS DA ELETRONEUROGRAFIA

VCM NOS MEMBROS INFERIORES: NERVOS FIBULAR DIREITO E TIBIAL POSTERIOR ESQUERDO

CASO	IDADE	FIB D LD	FIB D A	FIB D VC	FIB D OF	TP E LD	TP E A	TP E VC	TP E OF
1	44	6,18	1,00	41,7	46,0	4,02	11,5	42,0	48,4
2	16	5,82	2,20	45,2	50,2	4,50	10,2	48,3	43,6
3	54	6,06	2,07	29,6	63,4	6,10	5,33	33,1	64,0
4	21	4,68	4,40	43,6	51,4	5,46	11,0	43,2	49,4
5	13	4,20	4,00	51,2	41,6	4,14	11,5	52,2	42,8
6	43	3,66	5,13	47,5	45,2	3,72	10,7	47,4	48,6
7	33	3,54	2,47	50,6	39,0	3,30	14,3	54,5	40,6
8	49	6,30	4,13	42,0	51,6	7,08	9,50	44,7	54,2
9	38	3,96	6,73	45,3	46,2	4,50	9,50	44,2	47,4
10	9	3,30	5,87	52,6	34,6	4,02	14,5	50,8	34,8
11	13	4,56	7,83	46,4	46,4	5,16	10,0	43,0	48,6
12	11	2,76	3,80	54,3	38,6	3,42	8,83	52,8	36,4
13	36	3,84	2,20	42,5	50,8	4,56	7,83	44,9	51,4
14	36	4,50	9,83	42,9	48,6	3,96	13,8	46,6	46,0
15	47	4,80	1,80	38,3	57,6	6,30	5,73	39,4	59,4
16	31	3,54	5,53	51,2	40,6	4,38	11,3	51,7	43,0
17	46	3,18	4,87	44,5	48,2	3,36	5,00	50,1	51,4
18	42	6,36	1,30	30,5	62,0	5,64	7,00	34,8	62,0
19	45	4,20	2,20	40,2	50,6	4,38	5,00	39,2	53,6
20	27	5,04	3,27	51,4	56,4	4,44	14,2	50,1	45,8
21	20	3,60	5,87	46,8	42,0	4,56	13,3	51,4	45,6
22	40	4,56	2,40	42,0	51,6	4,50	6,00	40,7	51,8
23	42	3,66	5,00	50,0	41,8	4,32	9,67	55,0	40,6
24	46	4,50	3,53	48,8	44,0	4,62	5,67	50,4	46,6
25	46	3,90	2,40	45,7	41,4	4,56	9,17	45,9	48,2
26	24	3,06	4,80	53,6	40,4	3,84	12,0	54,3	44,0
27	56	4,92	2,53	41,4	49,8	4,74	1,47	42,8	50,6
28	20	3,42	4,53	46,7	43,2	5,16	7,17	52,0	42,6
29	14	3,24	5,87	50,8	43,2	3,06	10,3	46,4	43,0
30	12	3,60	4,13	45,7	44,6	4,50	6,67	44,5	49,2
31	27	5,8	4,87	45,5	46,6	4,98	13,2	49,8	47,2
32	23	3,06	2,33	49,1	43,8	4,08	10,7	43,8	49,0
33	42	3,12	6,67	54,3	37,6	3,24	15,3	54,7	43,2
34	20	2,88	4,53	50,0	43,0	3,78	6,50	57,0	47,8
35	47	5,40	1,93	42,0	51,4	3,84	3,80	42,7	57,0
36	28	3,24	5,80	51,1	41,0	4,14	8,83	51,2	46,6

37	29	4,44	0,30	42,6	NAO OBT	4,08	20,2	49,6	46,8
38	39	4,02	1,73	37,6	55,0	5,22	5,00	37,5	61,2
39	36	5,82	1,40	47,3	46,0	4,86	4,27	48,4	44,4
40	40	3,96	4,13	46,7	50,8	4,02	7,50	48,5	52,4
41	35	4,68	2,20	47,4	49,0	4,38	2,87	49,2	50,2
42	38	5,70	0,47	31,5	49,4	4,26	0,93	35,1	57,8
43	72	4,80	4,33	40,8	55,0	4,62	10,8	40,6	55,4
44	48	5,70	6,27	41,6	50,0	3,78	13,2	42,3	46,4
45	26	4,08	4,73	46,0	45,8	4,20	5,83	45,8	45,6
46	24	3,48	6,13	47,9	50,0	3,96	10,0	48,3	47,8
47	47	4,68	2,60	43,5	54,2	4,98	5,20	42,0	54,8

FIB D LD: fibular direito - latência distal (ms); FIB D A: fibular direito- amplitude (mV); FIB D VC: fibular direito- velocidade de condução nervosa (m/s); FIB D OF: fibular direito- latência da onda F (ms); TIB P E LD: tibial posterior esquerdo- latência distal (ms); TIB P E A: tibial posterior esquerdo- amplitude (mV); TIB P VC: tibial posterior esquerdo - velocidade de condução nervosa (m/s); TIB P E OF: tibial posterior esquerdo - latência da onda F (ms).

VCM NOS MMII - NERVO FIBULAR ESQUERDO

CASO	IDADE	FIB E LD	FIB E A	FIB E VC	FIB E OF
1	44	5,10	1,93	39,3	49,8
2	16	5,22	4,87	48,9	42,6
3	54	5,82	2,50	33,2	64,8
4	21	4,68	5,40	43,8	52,0
5	13	3,78	4,87	46,6	44,0
6	43	3,72	5,93	46,1	45,2
7	33	2,76	3,93	49,5	37,4
8	49	5,76	6,60	42,0	53,0
9	38	4,44	11,0	45,5	50,6
10	9	3,66	6,20	52,6	34,6
11	13	4,26	5,60	45,5	47,4
12	11	2,76	4,33	53,1	38,0
13	36				
14	36	5,64	0,63	38,4	52,2
15	47	6,10	3,33	36,3	55,6
16	31	3,30	5,73	47,1	42,8
17	46				
18	42				
19	45				
20	27				
21	20	3,00	7,67	46,3	45,2
22	40				
23	42	3,54	6,20	51,6	43,6
24	46	3,96	0,77	44,9	48,8
25	46				
26	24	3,36	6,07	55,6	40,4
27	56	4,08	2,13	42,3	49,6

28	20	3,54	11,0	47,2	44,2
29	14				
30	12				
31	27				
32	23	2,66	3,00	48,2	46,4
33	42	2,64	6,67	52,5	37,0
34	20	3,24	5,13	54,7	42,8
35	47	4,40	2,80	41,1	53,0
36	28	3,42	6,00	46,9	42,1
37	29	4,38	7,33	49,2	44,0
38	39	3,30	1,53	34,5	55,8
39	36	5,04	2,53	38,0	49,0
40	40	4,08	4,40	49,7	50,6
41	35				
42	38				
43	72	5,04	6,40	44,7	52,4
44	43	4,40	8,47	45,2	45,8
45	26	4,56	4,33	42,3	48,6
46	24	3,96	5,73	48,8	48,6
47	47				

FIB E LD: fibular esquerdo- latência distal (ms); FIB E A: fibular esquerdo- amplitude (mV); FIB E VC: fibular esquerdo- velocidade de condução nervosa (m/s); FIB E OF: fibular esquerdo- latência da onda F (ms)

VC SENSITIVA NOS MEMBROS INFERIORES - NERVOS SURAIS

CASO	IDADE	SEXO	S D L	S D A	S D VC	S E L	S E A	S E VC
1	44	F	3,48	50,0	44,5	3,28	29,3	44,2
2	16	M	2,92	19,3	51,4	2,24	30,0	51,3
3	54	M	3,60	21,3	38,9	3,76	17,3	38,6
4	21	M	3,04	10,7	49,3	2,96	20,7	47,3
5	13	F	2,56	26,0	50,8	2,76	28,0	48,9
6	43	F	2,20	22,7	56,0	2,12	31,3	56,0
7	33	F	2,48	22,7	52,4	2,16	19,7	57,9
8	49	M	3,48	16,7	43,1	3,00	24,7	43,3
9	38	F	2,96	34,0	49,0	2,60	40,0	50,0
10	9	M	2,20	28,7	58,8	2,28	29,3	54,8
11	13	M	3,28	18,3	45,7	2,84	24,0	47,5
12	11	M	1,64	26,0	62,5	2,04	34,7	56,4
13	36	M	3,04	19,3	49,3	2,72	26,0	49,6
14	36	M	2,88	46,3	50,3	2,48	46,0	52,4
15	47	F	3,40	20,0	41,2	3,28	25,3	41,2
16	31	F	2,44	68,3	55,3	2,16	61,7	55,6
17	46	M	2,52	22,3	55,6	2,48	18,3	60,5
18	42	M	4,20	13,3	35,7	4,28	15,3	37,4
19	45	M	3,40	13,0	45,6	3,60	12,0	40,3
20	27	F	2,64	20,3	53,0	2,40	18,7	56,3
21	20	F	2,40	39,3	50,0	2,60	42,0	50,0

22	40	M	2,64	14,3	52,8	3,16	13,3	49,1
23	42	F	2,16	20,7	55,6	2,24	25,0	58,0
24	46	F	2,56	22,0	52,7	2,56	22,7	54,7
25	46	F	2,32	53,3	53,3	2,96	46,7	50,7
26	24	F	2,32	29,3	56,0	2,20	48,0	59,1
27	56	F	3,00	32,0	48,3	2,96	25,0	52,4
28	20	M	2,92	29,7	49,0	2,60	22,7	50,0
29	14	F	2,36	44,7	56,0	2,28	49,3	57,0
30	12	M	3,36	17,7	47,6	2,68	17,0	52,2
31	27	M	2,84	23,0	51,1	2,80	23,0	50,0
32	23	F	2,96	16,0	50,7	2,68	16,0	54,1
33	42	F	2,40	34,0	56,3	2,24	39,3	53,6
34	20	M	2,76	21,3	52,5	2,44	22,3	55,3
35	47	M	2,68	10,5	52,2	2,48	14,0	50,4
36	28	F	2,48	46,7	52,4	1,96	58,0	53,6
37	29	M	2,60	20,0	51,9	2,80	29,9	48,2
38	39	M	2,96	7,67	47,3	3,08	7,00	45,6
39	36	F	2,68	24,0	48,5	2,72	27,0	46,0
40	40	F	2,44	16,0	53,3	2,48	18,0	54,4
41	35	M	2,60	21,3	53,8	2,92	18,0	47,9
42	38	M	4,64	18,0	37,7	4,80	25,0	37,5
43	72	F	3,72	3,33	43,0	3,08	5,92	45,5
44	48	F	3,04	19,3	49,3	2,64	28,7	49,2
45	26	F	2,40	30,7	54,2	2,24	38,7	53,6
46	24	M	3,00	14,3	51,7	3,00	14,7	48,3
47	47	F	3,36	15,0	47,6	2,84	20,0	49,3

SDL: sural direito - latência do PAS (ms); SDA: sural direito - amplitude do PAS (μ V); SD VC: sural direito- velocidade de condução nervosa (m/s); SEL: sural esquerdo - latência do PAS (ms); SEA: sural esquerdo - amplitude do PAS (μ V); SE VC: sural esquerdo- velocidade de condução nervosa (m/s).

ESTUDO DA VCM MEMBROS SUPERIORES: NERVO MEDIANO DIREITO

CASO	IDADE	MED D LD	MED D A	MED D VC	MED D OF
1	44	2,52	10,2	52,4	24,6
2	16	3,12	10,0	56,7	26,4
3	54	3,36	8,53	46,4	33,6
4	21	3,60	10,3	55,6	28,2
5	13	2,94	12,2	59,3	21,8
6	43	3,42	8,33	58,1	28,2
7	33	2,76	9,67	60,3	22,6
8	49	3,72	4,67	54,3	30,2
9	38	3,54	16,7	57,5	26,6
10	9	2,82	16,2	59,3	21,0
11	13	3,30	12,5	54,8	26,8
12	11	3,30	8,00	59,3	22,4
13	36	3,78	9,17	54,6	29,2
14	36	3,84	11,5	50,8	27,0

15	47	3,90	7,67	46,3	31,6
16	31	3,06	13,8	61,5	24,2
17	46	3,36	5,33	60,3	26,4
18	42	3,78	10,0	51,6	29,4
19	45	3,06	8,17	53,3	27,4
20	27	3,30	8,33	58,5	24,2
21	20	3,12	8,00	66,4	24,8
22	40	3,72	5,00	54,2	30,2
23	42	2,88	13,0	57,2	24,2
24	46	3,24	10,3	57,1	27,2
25	46	3,66	8,50	53,0	25,2
26	24	3,24	9,50	60,0	24,8
27	56	3,66	7,50	52,1	30,0
28	20	3,66	8,17	56,8	26,2
29	14	3,12	15,0	61,8	24,6
30	12	3,42	7,67	55,6	29,2
31	27	3,72	3,27	53,6	28,6
32	23	2,70	11,0	59,9	25,4
33	42	3,00	5,83	61,0	22,4
34	20	2,94	10,3	61,3	25,8
35	47	3,30	0,87	50,2	NAO OBT
36	28	3,00	12,8	59,0	24,2
37	29	3,24	12,5	58,3	24,0
38	39	3,54	6,50	51,3	31,4
39	36	3,06	4,67	56,4	32,2
40	40	3,06	9,00	58,3	26,8
41	35	2,88	5,13	58,7	24,4
42	38	3,48	7,00	50,6	30,6
43	72	3,36	11,3	54,5	28,0
44	48	3,36	12,5	67,2	26,8
45	26	3,12	11,5	56,7	25,4
46	24	3,06	9,67	63,1	27,8
47	47	3,36	6,83	53,7	28,8

MED D LD: mediano direito - latência distal (ms); MED D A: mediano direito- amplitude (mV); MED D VC: mediano direito- velocidade de condução nervosa (m/s); MED D OF: mediano direito- latência da onda F (ms)

ESTUDO DA VCM MEMBROS SUPERIORES: NERVO ULNAR DIREITO

CASO	IDADE	ULN D LD	ULN D A	ULN D VC	ULN D OF
1	44	2,28	5,33	50,5	27,2
2	16	3,00	6,83	56,8	26,6
3	54	3,30	7,67	46,6	32,0
4	21	3,06	8,33	57,5	27,8
5	13	2,40	9,50	67,0	22,6
6	43	2,88	8,33	59,5	25,0
7	33	2,52	8,50	62,9	23,4
8	49	3,48	7,17	55,9	30,6

9	38	2,82	12,0	60,5	29,2
10	9	2,52	8,50	60,5	20,4
11	13	2,82	7,67	54,1	29,0
12	11	2,16	6,17	66,3	21,4
13	36	3,42	4,67	50,5	30,6
14	36	2,94	10,7	51,3	26,4
15	47	3,48	8,83	47,6	30,4
16	31	2,16	7,17	53,3	25,8
17	46	2,58	7,50	56,8	26,2
18	42	2,76	10,5	45,6	33,2
19	45	2,76	10,0	52,4	30,0
20	27	3,12	10,0	59,2	26,4
21	20	2,28	8,83	63,6	26,4
22	40	2,04	7,17	51,6	29,4
23	42	2,64	7,50	62,5	24,8
24	46	2,40	5,60	53,9	27,4
25	46	2,40	8,50	59,7	25,3
26	24	2,34	8,83	61,8	24,2
27	56	2,46	5,67	56,8	27,6
28	20	2,94	10,8	54,7	29,0
29	14	2,28	9,67	62,2	25,0
30	12	2,70	7,00	53,6	25,8
31	27	3,30	4,13	61,3	26,2
32	23	2,28	6,00	56,4	25,5
33	42	2,04	9,17	62,1	22,6
34	20	2,46	6,67	63,1	26,4
35	47	2,76	3,33	50,6	35,6
36	28	1,98	9,17	57,2	26,0
37	29	2,52	10,8	57,6	24,4
38	39	2,58	6,67	50,0	29,6
39	36	2,10	3,33	56,9	25,4
40	40	2,28	7,33	62,5	28,4
41	35	2,52	3,73	54,1	30,8
42	38	2,82	7,93	48,0	31,2
43	72	2,70	7,83	55,9	27,0
44	48	2,46	11,7	57,8	24,2
45	26	2,34	9,83	56,8	25,8
46	24	2,28	9,83	62,5	28,6
47	47	2,94	7,17	55,9	29,8

ULNAR D LD: ulnar direito - latência distal (ms); ULNAR D A: ulnar direito- amplitude (mV); ULNAR D VC: ulnar direito- velocidade de condução nervosa (m/s); ULNAR D OF: ulnar direito- latência da onda F (ms)

ESTUDO DA VCM MEMBROS SUPERIORES: NERVO MEDIANO ESQUERDO

CASO	IDADE	MED E LD	MED E A	MED E VC	MED E OF
1	44	2,76	7,33	56,4	26,8
2	16	3,60	8,33	60,4	26,2
3	54	3,12	6,50	49,1	32,0
4	21	3,60	11,0	59,4	27,2
5	13	3,30	9,67	61,4	21,4
6	43	3,24	8,67	52,7	25,4
7	33	2,40	8,00	61,7	21,8
8	49	3,54	5,33	55,9	29,0
9	38	3,30	14,7	60,8	25,0
10	9	3,00	14,3	63,3	20,8
11	13	3,12	10,7	54,8	26,8
12	11	2,88	10,3	64,5	20,6
13	36	3,24	8,50	51,9	30,6
14	36	3,96	5,33	55,2	27,4
15	47	3,78	5,17	49,2	37,0
16	31	3,66	12,2	62,5	24,5
17	46	2,70	5,50	54,4	28,6
18	42				
19	45				
20	27	2,94	9,63	64,2	23,2
21	20	2,10	11,3	62,2	24,2
22	40	4,80	2,20	48,5	33,8
23	42	2,88	12,0	60,1	22,8
24	46	3,12	8,00	54,3	25,6
25	46	2,94	8,17	59,7	25,3
26	24	3,30	11,2	64,8	23,8
27	56	3,72	7,17	51,4	28,6
28	20	3,54	7,83	58,2	25,2
29	14	3,00	15,2	59,1	24,8
30	12	3,24	5,33	53,8	25,2
31	27	3,60	2,93	59,2	28,0
32	23	2,70	11,3	60,3	25,4
33	42	2,88	7,71	60,6	23,8
34	20	2,76	8,83	63,1	24,6
35	47	3,12	3,87	47,1	31,2
36	28	2,76	14,2	57,7	24,4
37	29	2,94	18,8	62,9	23,4
38	39	3,78	5,83	51,6	28,2
39	36	3,00	4,93	57,8	32,0
40	40	3,00	8,33	61,8	26,6
41	35	3,18	5,00	60,9	25,0
42	38	3,60	5,93	49,8	33,4
43	72				
44	48				
45	26				

46	24				
47	47	3,30	11,0	56,8	25,6

MED E LD: mediano esquerdo- latência distal (ms); MED E A: mediano esquerdo- amplitude (mV); MED E VC: mediano esquerdo- velocidade de condução nervosa (m/s); MED E OF: mediano esquerdo- latência da onda F (ms)

VC SENSITIVA MEMBROS SUPERIORES: NERVOS MEDIANO E ULNAR DIREITOS

CASO	IDADE	MD L	MD A	MD VC	U D L	U D A	U D VC
1	44	2,40	62,7	56,3	1,96	32,0	53,6
2	16	2,60	81,7	51,9	2,48	54,0	50,4
3	54	2,76	48,7	47,1	2,56	27,3	44,9
4	21	2,88	33,3	52,1	2,40	35,3	54,2
5	13	2,24	62,7	55,8	1,92	45,3	59,9
6	43	2,32	56,7	56,2	2,16	42,0	55,6
7	33	2,16	52,0	57,9	1,72	58,3	64,0
8	49	2,80	27,3	55,4	2,68	11,3	46,6
9	38	2,72	52,0	53,3	2,52	54,7	52,3
10	9	2,36	52,7	55,1	2,12	30,7	51,9
11	13	2,96	42,0	52,4	2,60	35,3	51,9
12	11	2,04	59,3	61,3	1,72	39,3	61,0
13	36	2,80	29,0	53,6	2,24	28,3	55,8
14	36	2,60	53,3	53,8	2,48	34,7	52,4
15	47	2,64	42,0	53,0	2,48	42,7	50,4
16	31	2,44	68,3	55,3	2,16	61,7	55,6
17	46	2,36	60,0	61,4	2,12	49,3	59,0
18	42	3,08	44,7	48,7	2,72	26,0	46,0
19	45	2,76	35,3	53,3	2,44	33,3	53,3
20	27	2,56	44,7	58,6	2,28	29,3	57,0
21	20	2,40	42,7	58,3	1,88	50,0	63,8
22	40	2,40	36,3	52,1	2,56	23,7	60,5
23	42	2,44	56,0	57,4	2,00	30,0	62,5
24	46	2,44	42,0	53,3	2,12	10,0	56,6
25	46	2,52	37,3	53,6	2,24	54,0	53,6
26	24	2,60	102,0	53,8	2,00	81,7	57,5
27	56	2,64	31,3	58,7	2,04	40,7	66,2
28	20	2,60	74,7	55,8	2,40	48,0	52,4
29	14	3,12	15,0	61,8	2,46	22,8	56,7
30	12	2,72	33,3	63,3	2,20	27,0	52,3
31	27	2,84	38,7	52,8	2,40	43,3	54,2
32	23	2,20	39,3	65,9	1,92	44,0	57,3
33	42	2,12	40,0	61,3	1,80	57,3	61,1
34	20	2,20	56,7	61,4	1,80	44,7	58,3
35	47	2,60	36,0	57,7	2,44	30,7	55,3
36	26	2,36	58,7	55,1	2,00	49,3	60,0
37	29	2,40	72,7	56,3	2,40	57,3	52,1
38	39	2,76	17,3	56,2	2,40	13,3	52,1

39	36	2,04	72,7	61,3	1,96	50,0	53,3
40	40	2,40	33,3	62,5	2,04	27,9	61,3
41	35	2,40	56,0	62,5	1,92	30,0	65,1
42	38	2,80	58,0	53,6	2,60	44,7	51,9
43	72	2,56	19,3	56,6	2,36	17,3	53,0
44	48	2,64	56,7	53,0	2,40	46,0	52,1
45	26	2,40	46,0	54,2	2,12	45,3	56,6
46	24	2,24	40,7	64,7	2,08	32,7	64,9
47	47	2,64	59,3	54,9	2,48	52,7	50,4

MDL: mediano direito - latência do PAS (ms); MDA: mediano direito - amplitude do PAS (μ V), linha de base-pico negativo; MDVC: mediano direito- velocidade de condução nervosa (m/s); UDL: ulnar direito - latência do PAS (ms); punho-dedo mínimo; UDA: ulnar direito - amplitude do PAS (μ V); linha de base-pico negativo; UDVC: ulnar direito- velocidade de condução nervosa (m/s)

VC SENSITIVA MEMBROS SUPERIORES: NERVOS RADIAL DIREITO E MEDIANO ESQUERDO

CASO	IDADE	R D L	R D A	R D VC	ME L	ME A	ME VC
1	44	1,56	88,7	60,9	2,24	83,3	60,3
2	16	2,24	46,0	55,8	2,48	76,7	54,4
3	54	2,48	30,7	46,4	2,76	36,7	48,9
4	21	2,28	35,3	54,2	2,88	50,0	52,1
5	13	1,80	72,0	55,6	2,28	91,7	57,0
6	43	2,00	81,3	60,0	2,28	76,7	59,2
7	33	1,96	53,3	63,8			21,8
8	49	2,20	26,7	59,1	2,76	26,6	54,3
9	38	2,28	63,0	57,0	2,56	56,7	54,7
10	9	1,92	36,0	54,7	2,08	68,3	57,7
11	13	2,20	50,0	54,5	2,88	43,3	53,8
12	11	1,84	50,0	62,5	2,00	58,0	60,0
13	36	1,92	33,0	67,7	2,76	35,3	56,2
14	36	2,24	47,3	55,8	2,68	52,7	54,1
15	47	2,00	41,7	52,5	2,88	60,7	53,8
16	31	1,72	57,3	66,9	2,68	34,7	52,2
17	46	1,84	51,3	62,5			
18	42	2,36	30,0	53,0			
19	45	2,12	28,0	59,0			
20	27	2,32	41,7	58,2			
21	20	1,72	46,0	66,9	2,24	64,0	60,3
22	40	1,96	40,3	66,3	2,88	28,7	48,6
23	42	1,72	44,0	64,0	2,56	59,3	54,7
24	46	1,96	23,3	63,8	2,32	53,3	58,2
25	46	2,12	72,0	56,6	2,28	53,3	57,0
26	24	2,12	83,3	63,7	2,48	127,0	56,5
27	56	2,08	45,0	57,7			
28	20	1,88	57,7	63,8			
29	14	1,96	25,0	62,2	2,20	24,8	59,1

30	12	2,44	24,7	53,3			
31	27	2,20	25,0	59,1			
32	23	1,68	29,3	71,4	2,24	47,3	64,7
33	42	1,52	57,3	69,1	2,28	42,3	57,0
34	20	1,84	44,0	62,5	2,12	54,7	61,3
35	47	2,24	32,7	60,3			
36	28	1,64	56,7	61,0	2,24	64,0	62,5
37	29	2,28	53,3	57,0	2,28	86,7	59,2
38	39	2,28	15,7	57,0			
39	36	1,76	44,0	54,0	2,20	62,7	59,1
40	40	1,52	55,3	72,4	2,20	42,7	61,4
41	35	2,04	39,3	61,3			
42	38	3,36	24,0	43,2			
43	72	2,48	20,0	54,4			
44	48	2,00	47,3	62,5			
45	26	2,12	46,3	59,0			
46	24	1,80	31,0	69,4			
47	47	1,92	36,0	65,1			

MEL: mediano esquerdo - latência do PAS (ms); MEA: mediano esquerdo - amplitude do PAS (μV), linha de base-pico negativo; MEVC: mediano esquerdo - velocidade de condução nervosa (m/s); RDL: radial direito - latência do PAS (ms), punho-dorso da mão; RDA: radial direito - amplitude do PAS (μV), linha de base-pico negativo; RDVC: radial direito- velocidade de condução nervosa (m/s).

ANEXO 12

RESULTADOS DO REFLEXO DE HOFFMANN

REFLEXO DE HOFFMANN - NERVOS TIBIAIS POSTERIORES

CASO	IDADE	LAT M D	LAT H D	AMP H D	LAT M E	LAT H E	AMP H E
1	44	4,20	N OBT	N OBT	3,90	N OBT	N OBT
2	16	4,50	25,0	1,2	4,60	26,6	0,3
3	54	6,60	N OBT	N OBT	6,00	37,4	0,3
4	21	5,20	29,7	4,0	4,90	29,6	4,2
5	13	4,00	27,3	0,2	3,90	26,6	0,3
6	43	4,80	N OBT	N OBT	4,10	29,8	0,6
7	33	4,30	25,2	1,5	4,10	24,7	1,8
8	49	4,80	31,3	2,5	4,90	31,3	1,8
9	38	4,40	27,9	0,5	4,60	27,6	0,4
10	9	3,30	20,1	3,0	3,30	20,6	3,5
11	13	4,50	27,9	2,8	4,70	27,7	2,3
12	11	3,70	22,4	3,2	3,50	22,1	2,4
13	36	5,50	31,7	2,2	5,60	31,2	1,4
14	36	4,60	32,0	0,1	5,20	N OBT	N OBT
15	47	5,40	33,5	0,2	4,70	32,6	0,3
16	31	4,40	25,8	1,37	49,0	26,5	3,27
17	46	4,70	N OBT	N OBT	4,70	N OBT	N OBT
18	42	6,20	N OBT	N OBT	5,40	33,4	0,8
19	45	4,20	N OBT	N OBT	4,60	N OBT	N OBT
20	27	4,00	28,6	1,2	4,80	28,3	1,5
21	20	4,20	28,3	0,2	4,20	27,2	0,2
22	40	5,50	N OBT	N OBT	4,70	N OBT	N OBT
23	42	4,20	25,8	2,2	4,40	25,5	2,6
24	46	5,00	31,8	0,2	4,70	N OBT	N OBT
25	46	4,50	N OBT	N OBT	4,50	N OBT	N OBT
26	24	4,20	25,8	2,5	4,40	26,2	2,0
27	56	4,50	N OBT	N OBT	4,30	N OBT	N OBT
28	20	4,40	26,4	4,2	3,50	26,7	4,5
29	14	4,10	27,2	2,5	3,80	26,6	2,0
30	12	4,00	27,8	3,0	4,20	26,1	3,5
31	27	4,60	29,1	1,2	5,30	29,4	0,5
32	23	4,50	28,3	3,2	5,30	29,0	2,5
33	42	3,80	25,5	1,8	4,10	26,4	1,2
34	20	5,10	27,0	0,6	4,70	28,4	0,4
35	47	5,20	N OBT	N OBT	5,30	33,6	0,15
36	28	4,60	26,8	4,0	4,30	26,7	3,5
37	29	4,40	28,2	2,2	4,80	28,4	2,0

38	39	5,40	N OBT	N OBT	5,80	N OBT	N OBT
39	36	4,70	N OBT	N OBT	4,00	N OBT	N OBT
40	40	4,90	30,8	4,0	4,80	31,1	2,5
41	35	5,40	31,8	0,20	5,80	32,0	0,25
42	38	5,30	36,8	0,30	5,90	33,0	0,20
43	72	4,60	33,9	0,47	4,20	33,8	0,57
44	48	5,20	27,8	5,0	4,00	27,5	3,5
45	24	5,10	27,8	5,0	5,20	27,8	3,0
46	24	5,30	30,2	4,3	4,90	29,9	3,9
47	47	4,15	33,0	0,15	4,10	33,9	0,10

NOBT: resposta H não obtida; LAT M D: latência da resposta M direita (ms); LAT H D: latência da resposta H direita (ms); AMP H D: amplitude máxima da resposta H direita (mV); LAT M E: latência da resposta M esquerda (ms); LAT H E: latência da resposta H esquerda (ms); AMP H E: amplitude máxima da resposta H esquerda (mV).

ANEXO 13

MEDIDAS DE DISPERSÃO PARA VELOCIDADE DE CONDUÇÃO NERVOSA E SENSITIVA E PARA O REFLEXO H

Medidas de posição e dispersão da VC sensitiva membros superiores – nervos mediano e ulnar direitos.

		MDL	MDA	MDVC	UDL	UDA	UDVC
N	Valid	47	47	47	47	47	47
	Missing	0	0	0	0	0	0
Mean		2,5311	48,3915	56,2255	2,7004	38,8102	53,6143
Median		2,5600	46,0000	55,4000	2,2400	40,7000	54,2000
Std. Deviation		,2564	17,2070	4,0360	3,2748	15,2125	11,3540
Minimum		2,04	15,00	47,10	1,72	2,28	2,30
Maximum		3,12	102,00	65,90	24,60	81,70	66,20

Medidas de posição e dispersão da VC sensitiva membros superiores – nervos radial direito e mediano esquerdo.

		RDL	RDA	RDVC	MEL	MEA	MEVC
N	Valid	47	47	47	29	29	30
	Missing	0	0	0	18	18	17
Mean		3,3226	44,2936	58,6787	2,8869	58,5000	54,5267
Median		2,0000	44,0000	59,1000	2,3200	56,7000	56,7500
Std. Deviation		8,7807	16,8983	10,2424	2,3837	21,1958	9,2925
Minimum		1,52	15,70	3,00	2,00	26,60	21,80
Maximum		62,20	88,70	72,40	15,20	127,00	64,70

Medidas de posição e dispersão da VC sensitiva membros inferiores – nervos surais, segmentado por sexo.

SEXO	Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum	p-valor*
F	IDADE	24	36.96	13.67	13.00	39.00	72.00	
M	IDADE	23	30.83	13.68	9.00	35.00	54.00	0.1567
F	SDL	24	2.70	0.44	2.16	2.52	3.72	
M	SDL	23	3.03	0.60	1.84	2.92	4.64	0.0233
F	SDA	24	29.60	14.70	3.33	25.00	68.30	
M	SDA	23	19.69	8.05	7.67	19.30	46.30	0.0042
F	SDVC	24	51.23	4.21	41.20	52.40	56.30	
M	SDVC	23	49.21	6.19	35.70	50.30	62.50	0.1730
F	SEL	24	2.56	0.37	1.96	2.58	3.28	
M	SEL	23	2.93	0.65	2.04	2.80	4.80	0.0314
F	SEA	24	31.85	13.96	5.92	28.35	61.70	
M	SEA	23	21.97	8.52	7.00	22.30	46.00	0.0069
F	SEVC	24	52.14	4.70	41.20	53.60	59.10	
M	SEVC	23	48.43	5.88	37.40	49.10	60.50	0.0240

* Teste de Mann-Whitney

Medidas de posição e dispersão da VCM membros superiores – nervo mediano direito.

		MEDDLD	MEDDA	MEDDVC	MEDDOF
N	Valid	47	47	47	46
	Missing	0	0	0	1
Mean		3,2847	9,2464	56,5723	26,7130
Median		3,3000	9,1700	56,8000	26,5000
Std. Deviation		,3302	3,2725	4,4620	2,9037
Minimum		2,52	,87	46,30	21,00
Maximum		3,90	16,70	67,20	33,60

Medidas de posição e dispersão da VCM membros superiores – nervo ulnar direito.

		ULNDLD	ULNDA	ULNDVC	ULNDOF
N	Valid	47	47	47	47
	Missing	0	0	0	0
Mean		2,6234	7,9055	56,6787	27,1660
Median		2,5200	7,9300	56,8000	26,4000
Std. Deviation		,3926	2,1201	5,2183	3,0618
Minimum		1,98	3,33	45,60	20,40
Maximum		3,48	12,00	67,00	35,60

Medidas de posição e dispersão da VCM membros superiores – nervo mediano esquerdo.

		MEDELD	MEDEA	MEDEVVC	MEDEOF
N	Valid	41	41	41	41
	Missing	6	6	6	6
Mean		3,2049	8,7420	57,5488	26,4683
Median		3,1200	8,3300	59,1000	25,4000
Std. Deviation		,4700	3,5913	4,9345	3,6402
Minimum		2,10	2,20	47,10	20,60
Maximum		4,80	18,80	64,80	37,00

Medidas de posição e dispersão da VCM membros inferiores – nervos fibular direito e tibial posterior esquerdo.

		FIBDLD	FIBDA	FIBDVC	FIBDOF	TPELD	TPEA	TPEVC	TPEOF
N	Valid	47	47	47	46	47	47	47	47
	Missing	0	0	0	1	0	0	0	0
Mean		4,3251	3,8747	45,2745	47,3826	4,4409	8,9845	46,4447	48,6213
Median		4,2000	4,1300	45,7000	46,5000	4,3800	9,5000	46,6000	47,6000
Std. Deviation		1,0018	2,0293	5,7005	6,1967	,7911	3,9604	5,6809	6,2314
Minimum		2,76	,30	29,60	34,60	3,06	,93	33,10	34,80
Maximum		6,36	9,83	54,30	63,40	7,08	20,20	57,00	64,00

Medidas de posição e dispersão da VCM membros inferiores – nervo fibular esquerdo.

		FIBELD	FIBEA	FIBEVC	FIBEOF
N	Valid	34	34	34	34
	Missing	13	13	13	13
Mean		4,1124	5,0238	45,5765	46,9971
Median		4,0200	5,2650	46,2000	46,9000
Std. Deviation		,9472	2,4899	5,5487	6,2019
Minimum		2,64	,63	33,20	34,60
Maximum		6,10	11,00	55,60	64,80

Medidas de posição e dispersão do reflexo de Hoffmann – nervos tibiais posteriores.

		LATMD	LATHD	AMPHD	LATME	LATHE	AMPHE
N	Valid	47	35	35	47	37	37
	Missing	0	12	12	0	10	10
Mean		4,6840	28,5571	2,0340	4,6298	28,8432	1,7686
Median		4,6000	27,9000	2,2000	4,7000	28,3000	1,8000
Std. Deviation		,6333	3,3259	1,5507	,6437	3,4234	1,3520
Minimum		3,30	20,10	,10	3,30	20,60	,10
Maximum		6,60	36,80	5,00	6,00	37,40	4,50

ANEXO 14

HEREDOGRAMAS

Heredogramas das famílias estudadas, construídos conforme informações dos pacientes.

Círculos = mulheres

Quadrados = homens

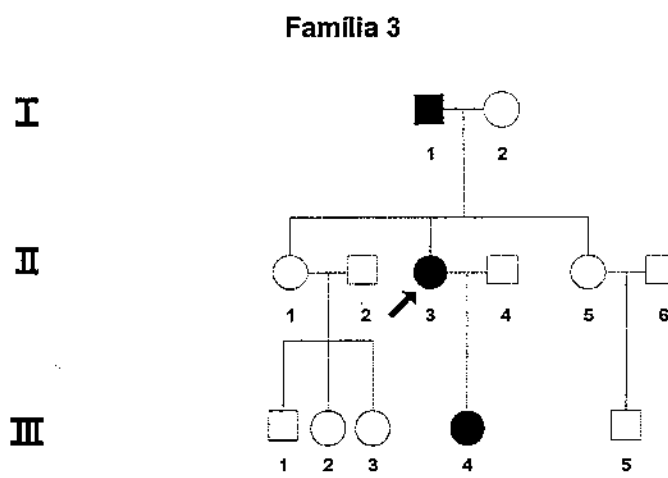
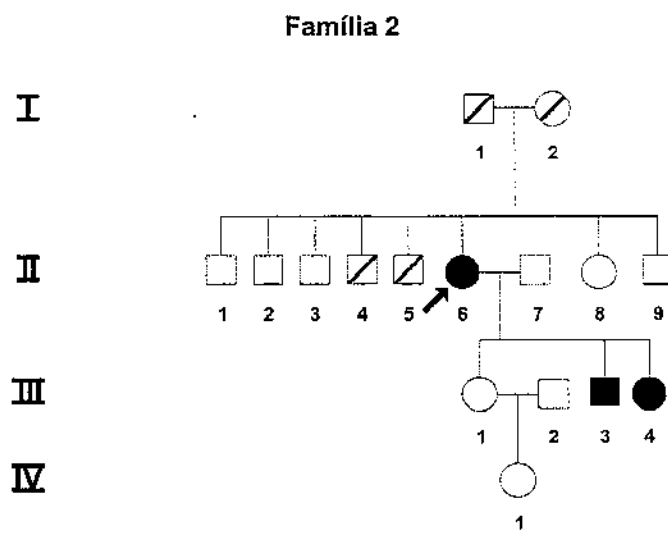
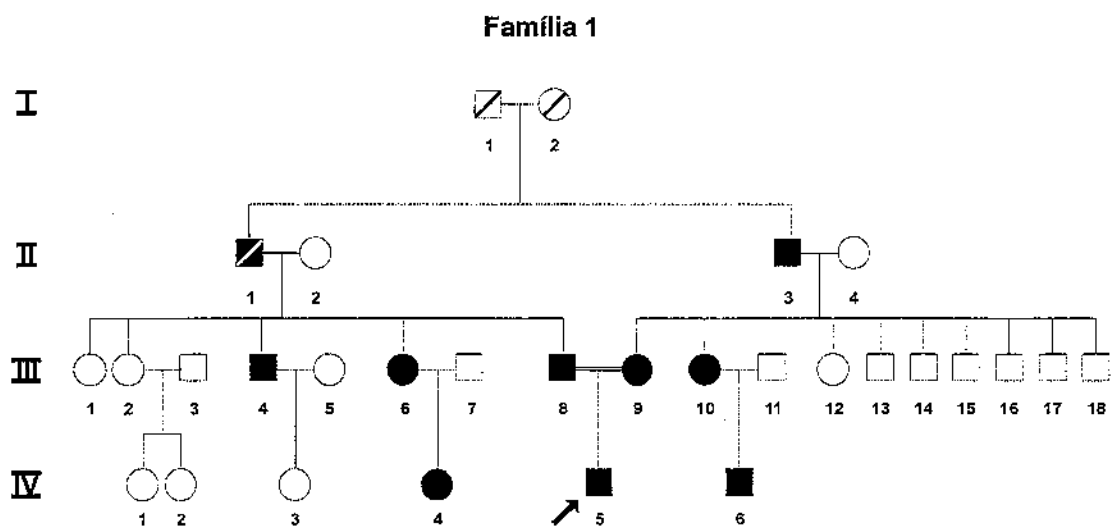
Losangos = sexo não declarado

Círculos e quadrados preenchidos = mulheres e homens afetados por DM

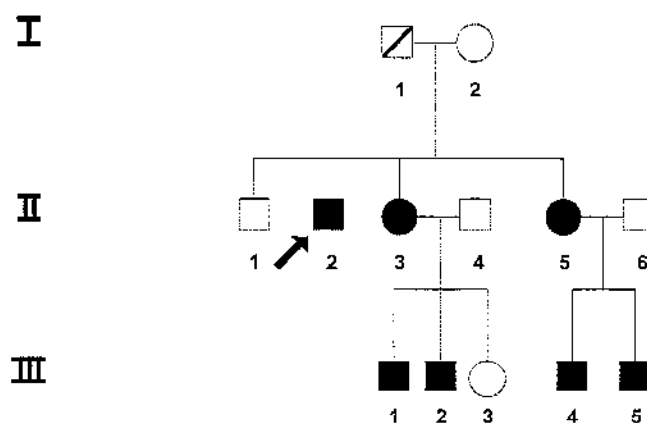
Linha diagonal através de um símbolo = indivíduos falecidos

Linha dupla = casamento consanguíneo

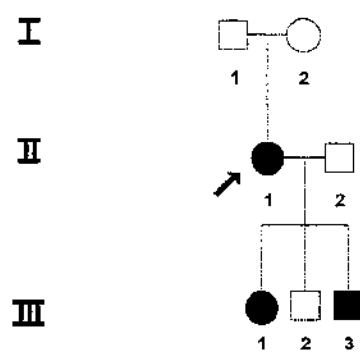
Seta = propósito



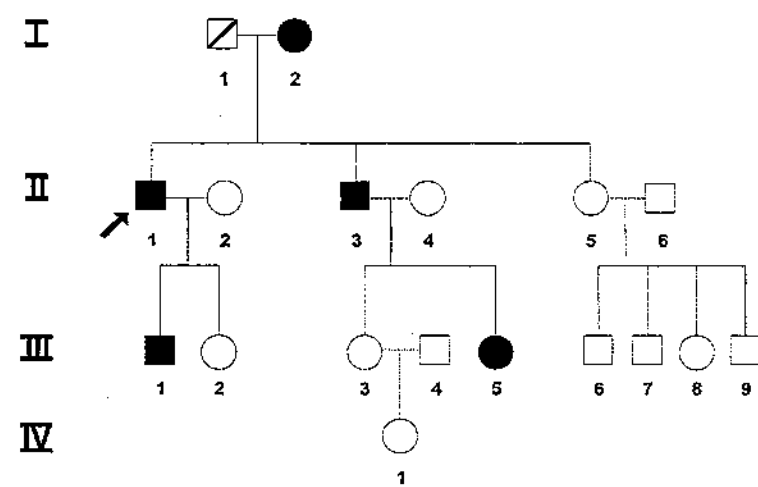
Família 4



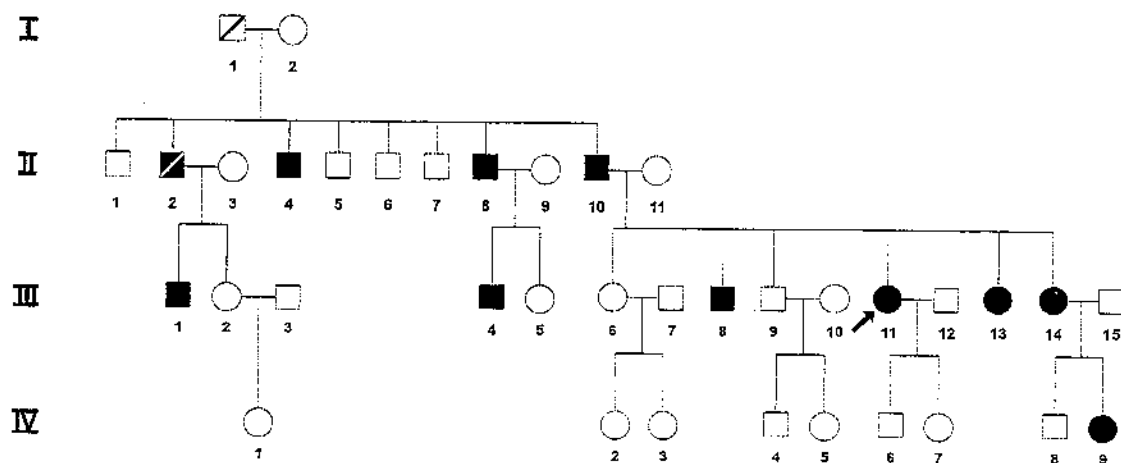
Família 5



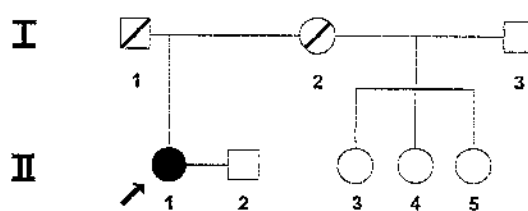
Família 6



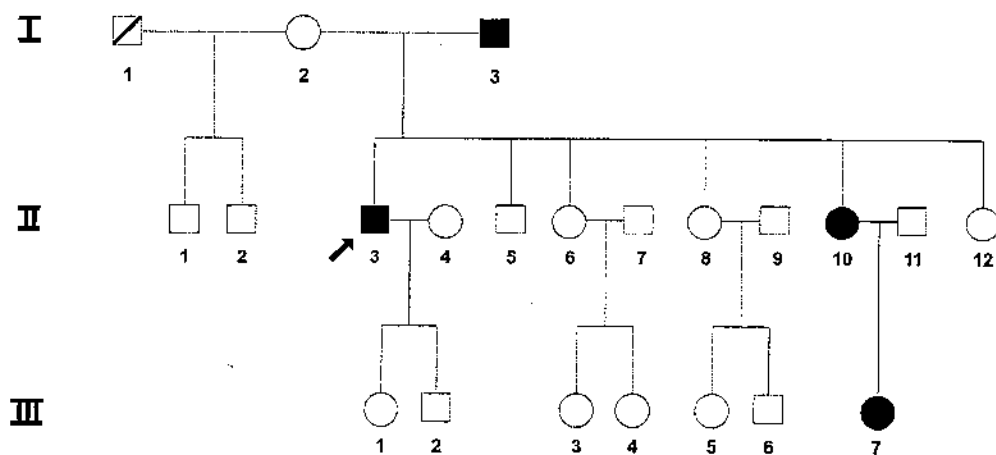
Família 7

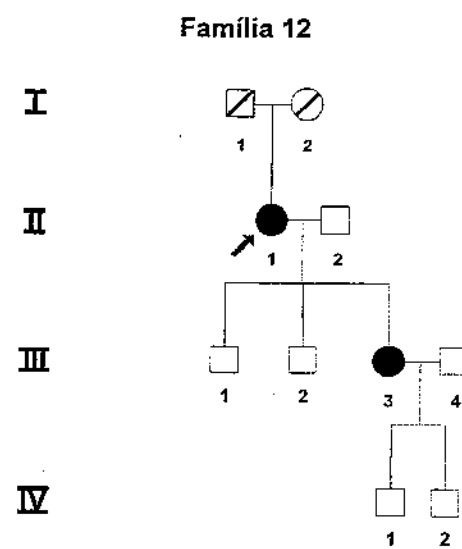
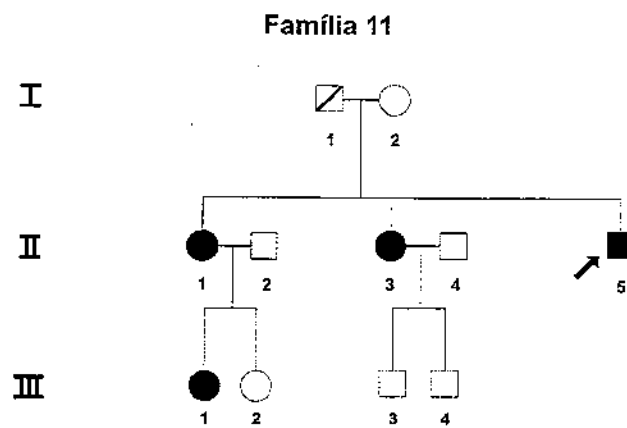
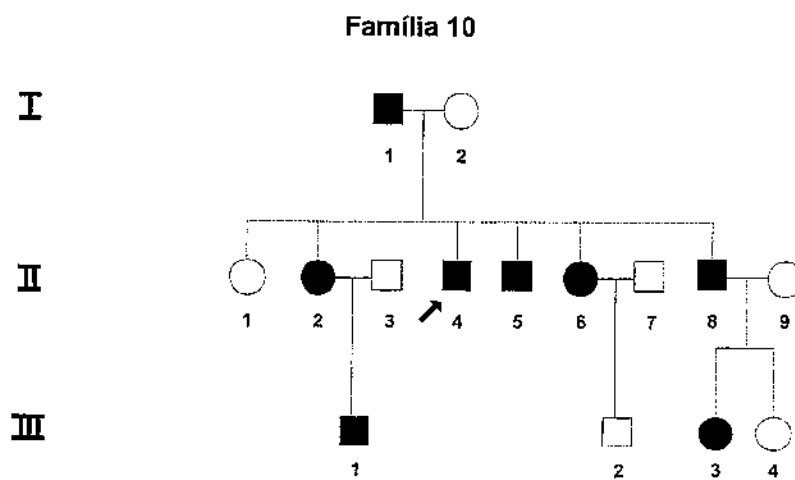


Família 8

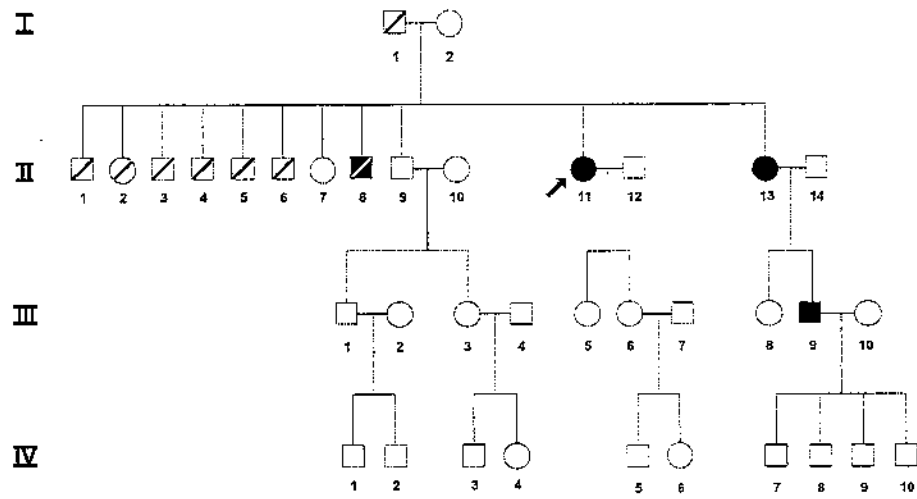


Família 9

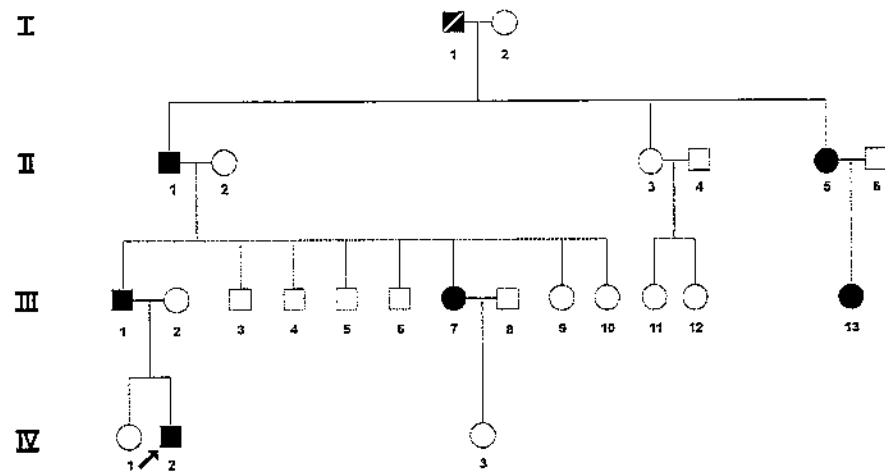




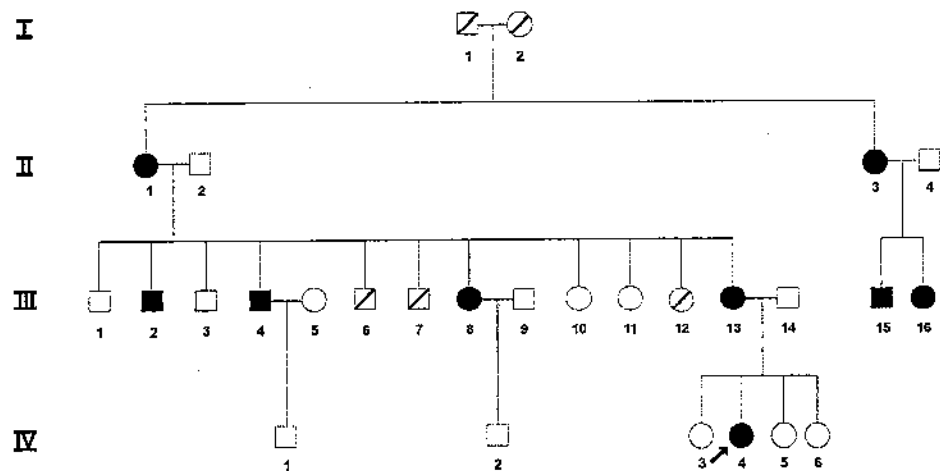
Família 13



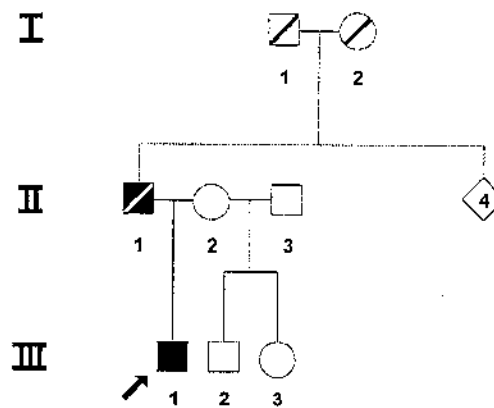
Família 14



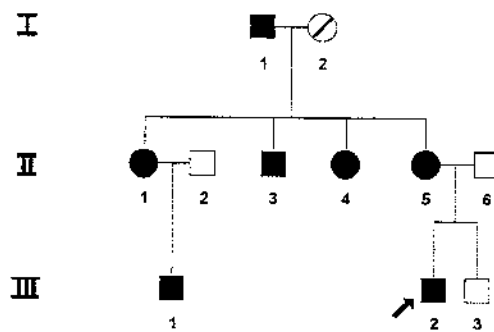
Família 15



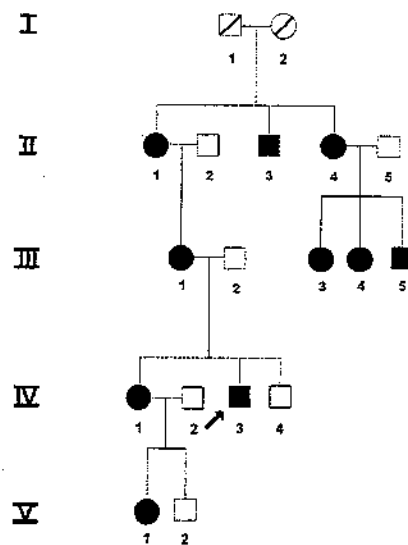
Família 16

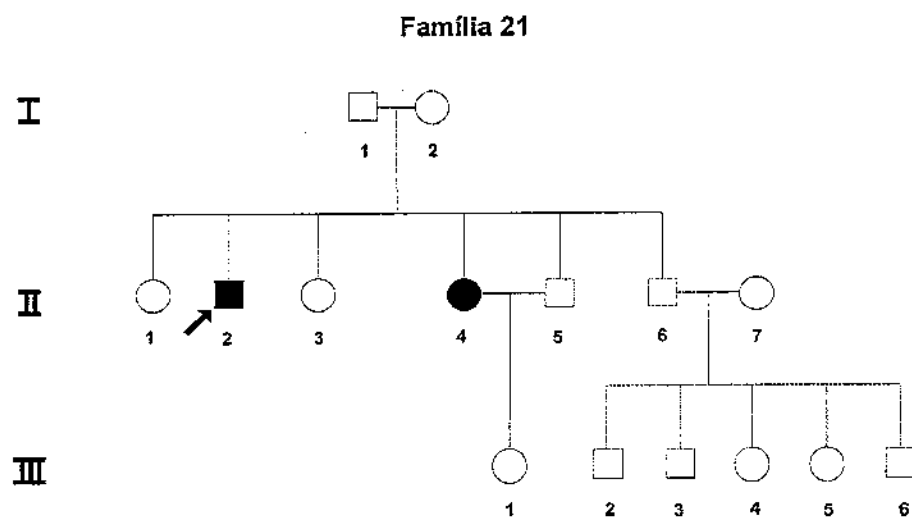
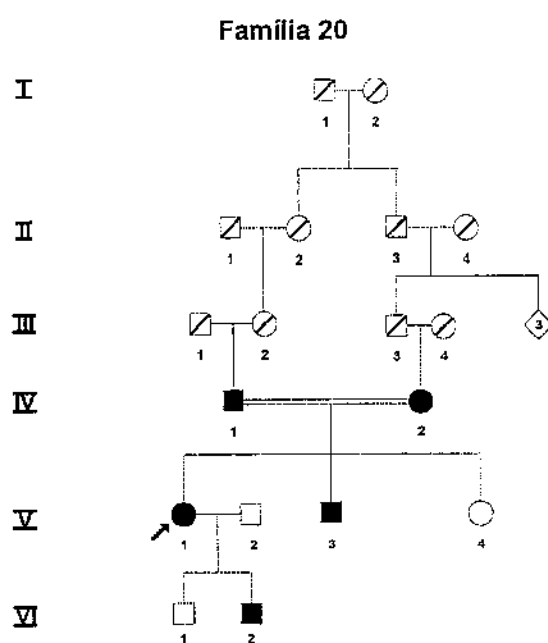
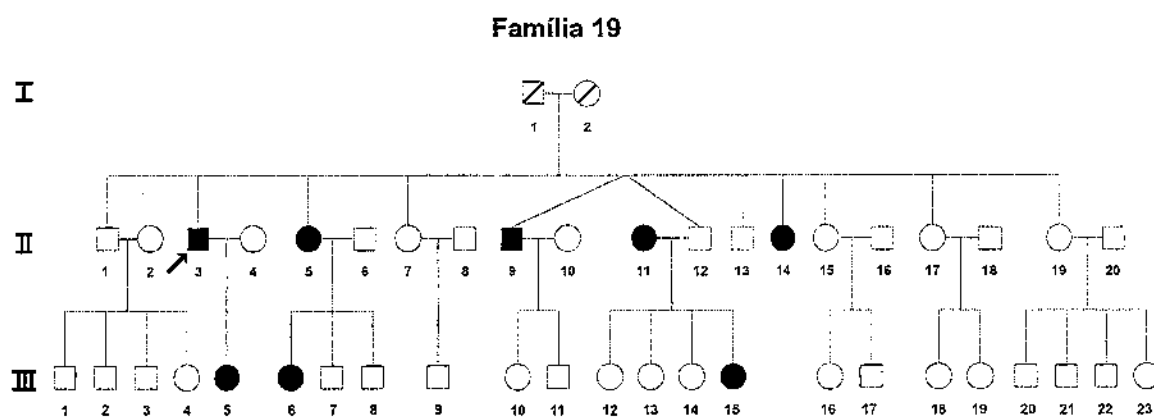


Família 17

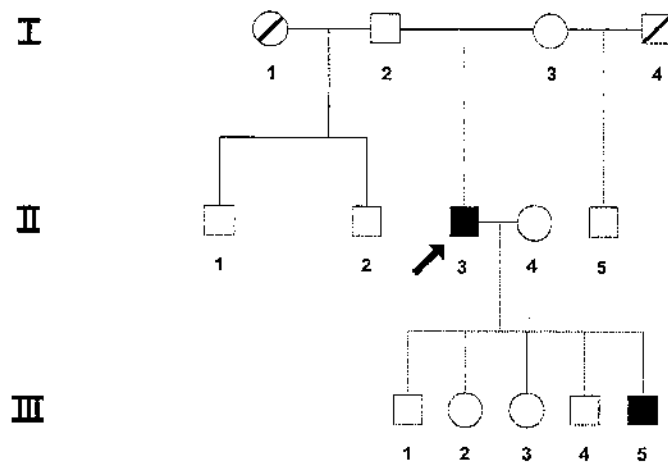


Família 18

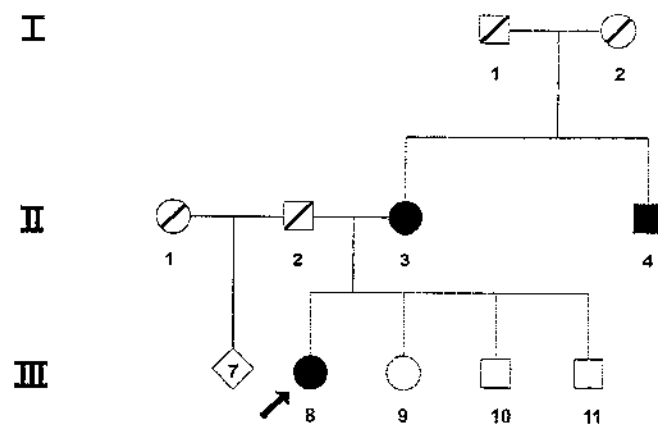




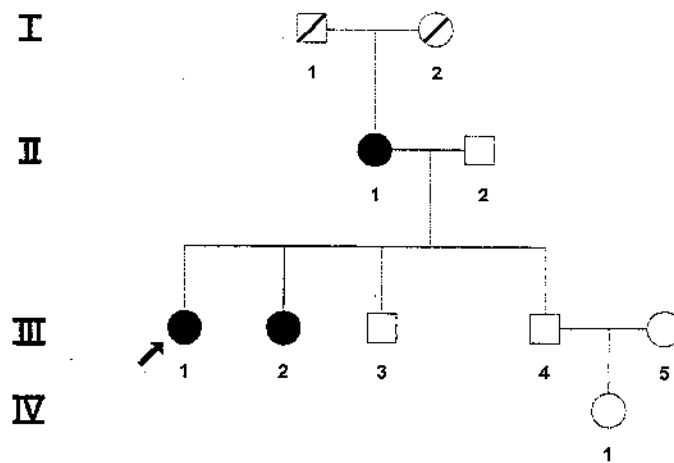
Família 22



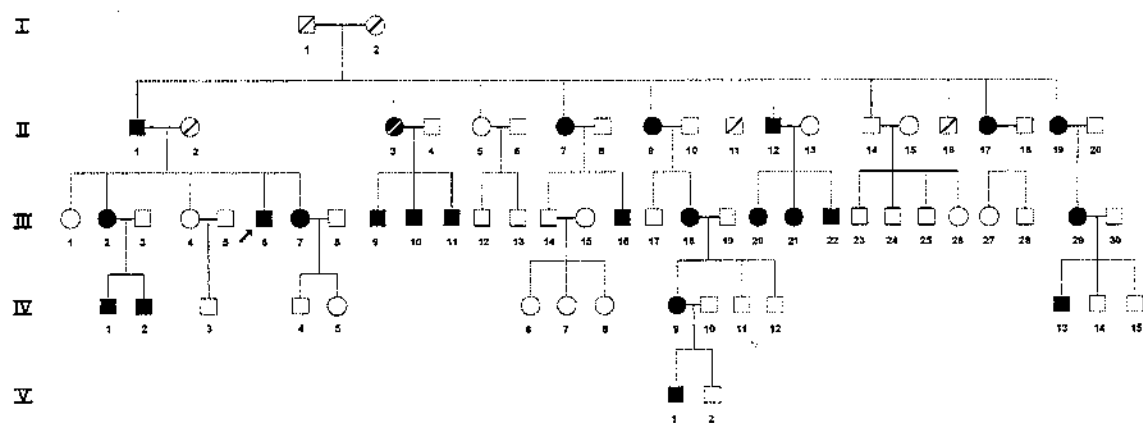
Família 23



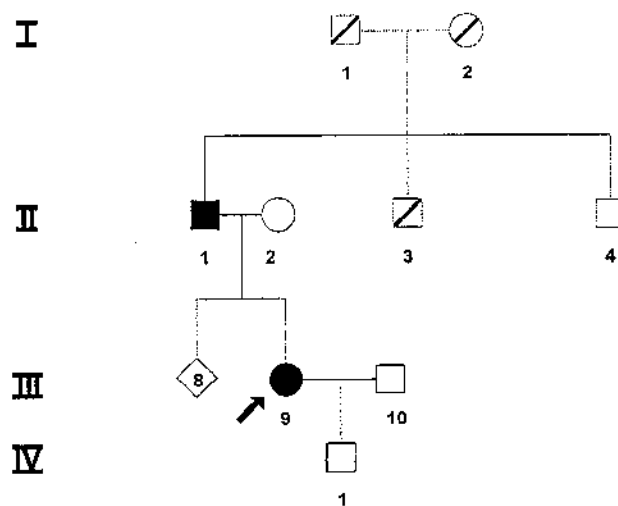
Família 24



Família 25



Família 26



ANEXO 15

METODOLOGIA ESTATÍSTICA

OBJETIVOS

- Caracterizar o grupo estudado.
- Correlacionar as medidas de grau de acometimento muscular, expansão de trinucleotídeos e coeficiente de descarga miotônica. Verificar a relação com a idade.
- Comparar o grau de expansão do DNA e o grau de miopatia entre o tipo da herança.
- Comparar o grau de miotonia elétrica entre o uso ou não de medicação, controlando para a idade e o grau de miopatia.
- Apresentação gráfica.

METODOLOGIA

- Estatística descritiva através de tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão.
- Como medida de correlação foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Spearman.
- O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para verificar a homogeneidade da variável idade entre os níveis do grau de acometimento muscular.
- Para a comparação de medidas contínuas ou ordenáveis entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.
- Para a comparação do grau de miotonia entre o uso ou não de medicação foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA).
- O nível de significância adotado foi de 5%.
- Apresentação gráfica através de diagramas de dispersão.

RESULTADOS

Coeficientes de correlação de Spearman, níveis de significância e número de observações utilizado.

Coeficientes de correlação linear

			IDADE	ME	GRAUMIO	DNA
Spearman's rho	IDADE	Correlation Coefficient	1,000	,474**	,337*	-,050
		Sig. (2-tailed)	,	,001	,021	,741
		N	47	47	47	47
	ME	Correlation Coefficient	,474**	1,000	,726**	,240
		Sig. (2-tailed)	,001	,	,000	,105
		N	47	47	47	47
	GRAUMIO	Correlation Coefficient	,337*	,726**	1,000	,082
		Sig. (2-tailed)	,021	,000	,	,582
		N	47	47	47	47
	DNA	Correlation Coefficient	-,050	,240	,082	1,000
		Sig. (2-tailed)	,741	,105	,582	,
		N	47	47	47	47

** . Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

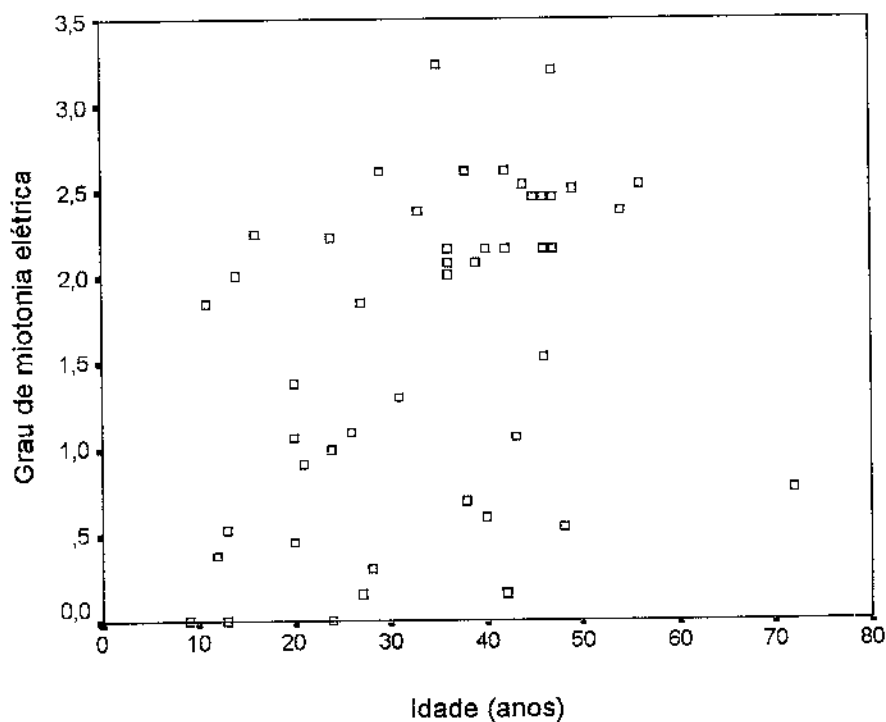


Figura 52 – Dispersão das medidas de idade e grau de miotonia elétrica. Correlação de 0,474 (Spearman).

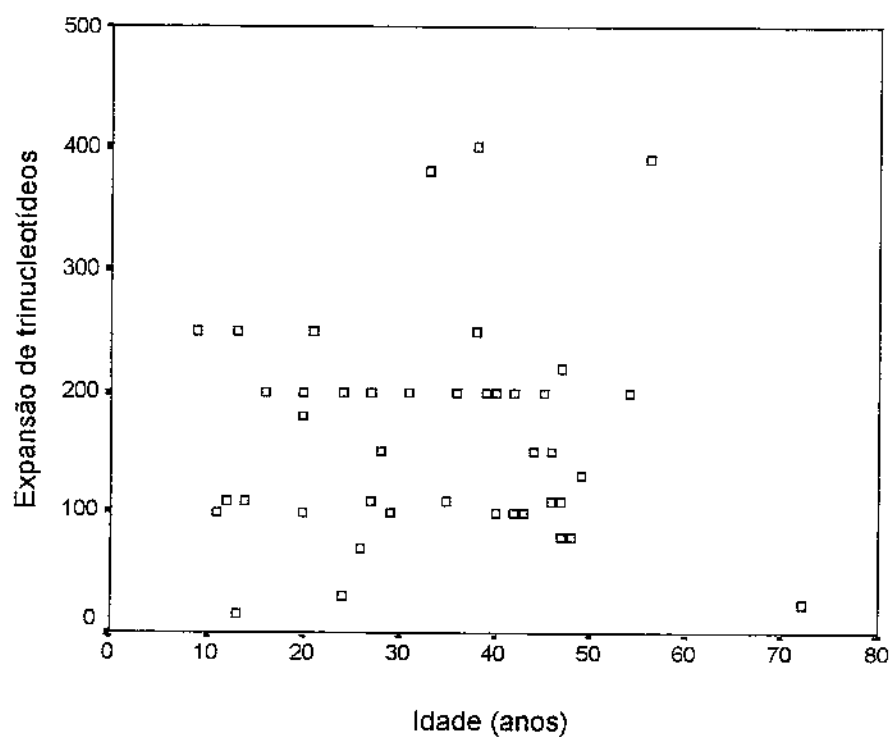


Figura 53 – Dispersão das medidas de idade e expansão de trinucleotídeos. Correlação de $-0,05$ (Spearman).

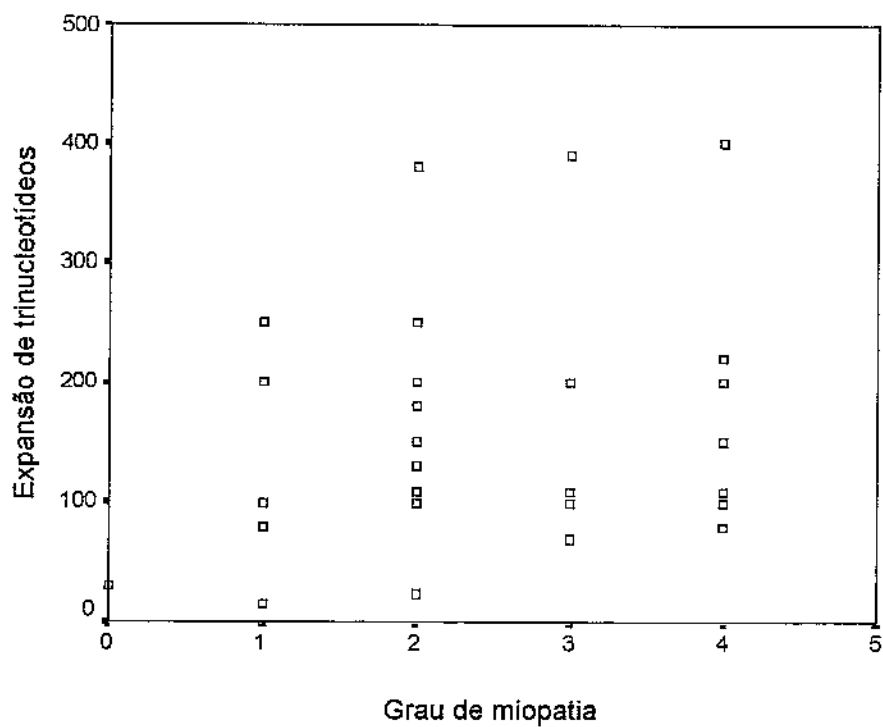


Figura 54– Dispersão das medidas de grau de acometimento muscular e expansão de trinucleotídeos. Correlação de $0,082$ (Spearman).

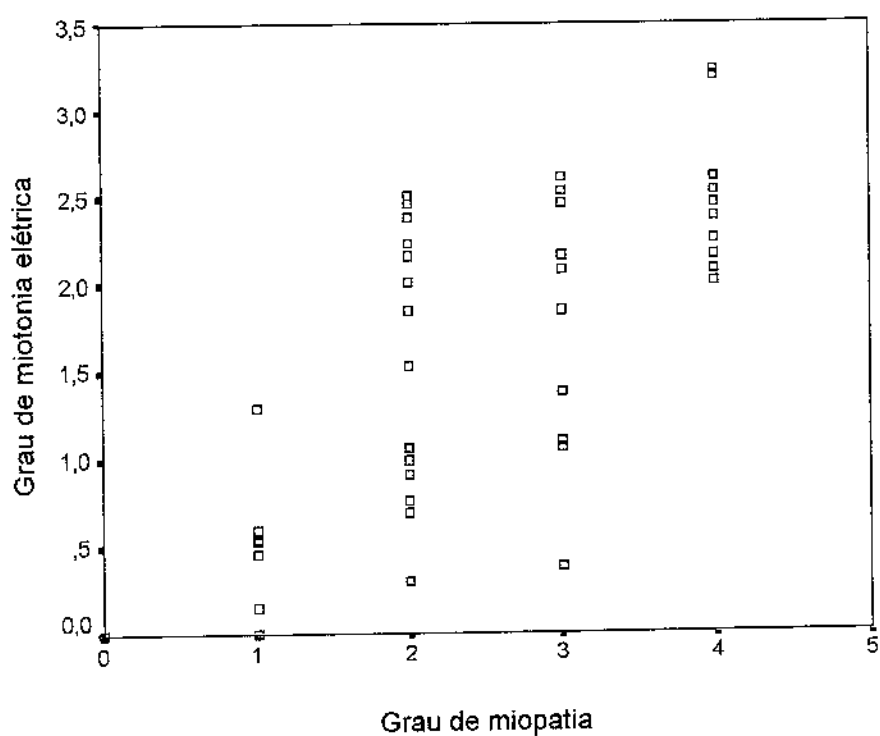


Figura 55 – Dispersão das medidas de grau de acometimento muscular e coeficiente de descarga miotônica. Correlação de 0,726 (Spearman).

Medidas de posição e dispersão das variáveis.

Medidas de posição e dispersão

		IDADE	ME	GRAUMIO	DNA
N	Valid	47	47	47	47
	Missing	0	0	0	0
Mean		33,9574	1,5945	2,5319	166,3617
Median		36,0000	2,0000	2,0000	180,0000
Std. Deviation		13,8767	,9372	1,1582	85,3406
Minimum		9,00	,00	,00	15,00
Maximum		72,00	3,23	4,00	400,00

Distribuição de frequência do grau de acometimento muscular.

Grau de miopatia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	,00	1	2,1	2,1	2,1
	1,00	9	19,1	19,1	21,3
	2,00	14	29,8	29,8	51,1
	3,00	10	21,3	21,3	72,3
	4,00	13	27,7	27,7	100,0
	Total	47	100,0	100,0	

Resultados dos testes de Kruskal-Wallis para comparação das variáveis entre o grau de acometimento muscular.

Ranks

	GRAUMIO	N	Mean Rank
IDADE	1,00	9	17,22
	2,00	14	22,11
	3,00	10	23,15
	4,00	13	29,62
	Total	46	
ME	1,00	9	6,89
	2,00	14	21,93
	3,00	10	25,40
	4,00	13	35,23
	Total	46	
DNA	1,00	9	22,06
	2,00	14	24,18
	3,00	10	24,15
	4,00	13	23,27
	Total	46	

Test Statistics^{a,b}

	IDADE	ME	DNA
Chi-Square	4,832	24,159	,174
df	3	3	3
Asymp. Sig.	,185	,000	,982

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRAUMIO

Distribuição do uso de medicação

MEDIC	Frequency	Percent	Frequency Cumulative	Percent Cumulative
N	36	76.60	36	76.60
S	11	23.40	47	100.00

Medidas de posição e dispersão das variáveis entre o uso ou não de medicação.

MEDIC	Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
N	ME	36	1.48	0.95	0.00	1.69	3.23
	IDADE	36	32.64	13.98	9.00	34.00	72.00
	GRAUMIO	36	2.28	1.16	0.00	2.00	4.00
S	ME	11	1.96	0.82	0.38	2.15	3.20
	IDADE	11	38.27	13.22	12.00	43.00	56.00
	GRAUMIO	11	3.36	0.67	2.00	3.00	4.00

Resultados da Análise de Covariância para verificar diferença para o grau de miotonia elétrica entre o uso ou não de medicação.

Fonte de Variação	GL	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	Pr > F
MEDIC	1	0.38441134	0.38441134	1.03	0.3147
Covariáveis					
IDADE	1	1.22328155	1.22328155	3.29	0.0766
GRAUMIO	1	16.90462514	16.90462514	45.50	< .0001
Erro	43	15.97449896	0.37149998		

Médias do grau de miotonia elétrica ajustadas para as covariáveis entre uso ou não de medicação.

N 1.65 S 1.42

Não houve significância estatística para o efeito da medicação após o ajuste para as covariáveis (p-valor=0.3147).

Distribuição da herança genética.

HERANCA	Frequency	Percent	Frequency Cumulative	Percent Cumulative
M	18	56.25	18	56.25
P	14	43.75	32	100.00

Frequency Missing = 15

Distribuição da herança genética considerando apenas um dos filhos da mesma família

HERANCA2	Frequency	Percent	Frequency Cumulative	Percent Cumulative
M	14	53.85	14	53.85
P	12	46.15	26	100.00

Frequency Missing = 21

Medidas de posição e dispersão das variáveis entre os tipos de herança.

Herança	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
M	DNA	18	176	93	15	200	400
M*	DNA	14	174	94	15	200	400
P	DNA	14	172	74	100	165	380
P*	DNA	12	168	80	100	150	380
M	GRAUMIO	18	2	1	0	2	4
M*	GRAUMIO	14	2	1	1	2	4
P	GRAUMIO	14	3	1	1	3	4
P*	GRAUMIO	12	3	1	1	4	4

*considerando apenas um dos filhos na mesma família

Níveis descritivos dos testes de Mann-Whitney para comparação do grau de expansão e do grau de miopatia entre os tipos de herança.

Comparação	Variável	p-valor
MAT x PAT	DNA	0.5974
	GRAUMIO	0.0579
MAT* x PAT	DNA	0.6540
	GRAUMIO	0.0925

*considerando apenas um dos filhos na mesma família

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Conover, W.J. (1971). Practical Nonparametric Statistics. John Wiley & Sons Inc. New York, USA.
- 2) Tabachnick, B.G. e Fidell, L.S. (2001). Using Multivariate Statistics. 4ª ed. Allyn&Bacon. Needham Heights, MA, USA.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS

- 1) SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.1. SAS Institute Inc, 1999-2000, Cary, NC, USA.
- 2) SPSS for Windows, versão 10.0. SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, Illinois, USA.