

Monografia final de Curso



Miotonia – Uma revisão da literatura

Orientadora:

Prof. Rita Brandão

Discente:

Nuno David Ferreira Coutinho

N.º 200691196

Barcarena, 29 de Junho de 2009

Universidade Atlântica

Escola Superior de Saúde Atlântica

Licenciatura em Fisioterapia

Seminário de Monografia II

Ano lectivo 2008/2009

3º Ano, 2º Semestre

Monografia final de Curso

Miotonia – Uma Revisão da Literatura

Orientadora:

Prof. Rita Brandão

Discente:

Nuno David Ferreira Coutinho

N.º 200691196

Barcarena, 29 de Junho de 2009

O autor é o único responsável pelas ideias expressas neste relatório.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais que sempre me apoiaram e que através de muitos esforços, me possibilitaram a realização desta licenciatura e de tudo o que está ligado à vida académica. Sem eles não teria conseguido.

Aos meus irmão e amigos, em especial a aquelas que me trouxeram os livros da respectiva faculdade, por todo o apoio e companhia nos momentos mais difíceis, bem como a partilha da alegria nos melhores.

Aos professores e colegas que nunca esquecerei, por tudo aquilo que transmitiram e que me ajudou a crescer, tanto como pessoa como futuro fisioterapeuta que serei.

À minha tutora de monografia, a professora Rita Brandão, por toda a disponibilidade e ajuda prestada na realização deste trabalho.

Pela minha passagem pela UATLA e por todos os momentos que vão ficar imortalizados:

E PARA A UATLA NÃO VAI NADA, NADA, NADA?

TUDO!

Resumo

Com a elaboração deste trabalho pretende recolher-se a informação disponível sobre as disfunções miotónicas provocadas pelas disfunções dos canais de Cloro, de modo a facilitar a intervenção do fisioterapeuta perante estes casos.

Para tal é realizada uma revisão da literatura, com base em livros e artigos científicos, como RCT's e revisões sistemáticas, bem como em livros científicos credíveis, procurando definir o enquadramento das disfunções dos canais de Cloro, nomeadamente a Miotonia Congénita (MC) e a Distrofia Muscular Miotónica (DMM).

O objectivo deste estudo é investigar e recolher informação disponível sobre as disfunções miotónicas provocadas pelas disfunções dos canais de Cloro de modo a facilitar a intervenção do fisioterapeuta perante estes casos e assim para minimizar ou tratar os efeitos destas patologias.

Sendo a MC e a DMM patologias causadoras de alterações funcionais, o fisioterapeuta pode e deve ser um dos profissionais chamados para intervir. O fisioterapeuta nunca deve descorar as alterações sistémicas inerentes à DMM para além das físicas, bem como promover a actividade nas pessoas afectadas com MC, para que estas não desenvolvam outros problemas relacionados com a inactividade.

Palavras chave: neuropatia, distrofia muscular miotónica, miotonia congénita, Steinert, Thomsen, Becker.

Abstract

With the development of this work the main goal is to collect information on the disorders caused by Chloride channelopathies in order to facilitate the work of the physiotherapist towards these cases.

As so, a literature review, based on books and papers, like RCT's and systematic reviews, trying to define the framework of the channels of Chlorine disorders, including Myotonia Congenita (MC) and Myotonic Dystrophy (MMD).

The aim of this study is to investigate and collect information on the disorders caused by dysfunctions miotónicas channels of chlorine in order to facilitate the work of the physiotherapists and how physiotherapists can treat or minimize the effects of these diseases .

Furthermore, the MC and DMM disease causing functional changes of the physical therapist can and should be one of the professionals called to intervene. The physiotherapist should never neglect the systemic changes involved in DMM beyond the physical as well as promoting activity in people affected with MC, so that they develop other problems related to inactivity.

Keywords: neuropathy, myotonic dystrophy, myotonia congenita, Steinert, Thomsen, Becker.

Índice

I.	Introdução	1
II.	Metodologia	5
1.	Tipo de estudo	5
2.	Objectivos	5
3.	Questões Orientadoras	6
4.	Método de pesquisa e palavras-chave	7
5.	CrITÉrios de inclusão e exclusão	7
III.	Revisão da literatura	9
1.	Neuropatias Periféricas	9
1.1	Caracterizao	9
1.2	Meios de diagnóstico	11
2.	Miopatias	12
3.	Disfunções Miotnicas	14
3.1	História da investigao da miotonia	14
3.2	Miotonia congénita	15
3.3	Distrofia Muscular Miotnica	17
4.	Epidemiologia	19
5.	Fisiologia	20
5.1	Excitao da fibra muscular esquelética	22
6.	Fisiopatologia	24
7.	Diagnóstico diferencial	26
8.	Semiologia	29

9.	Tratamento.....	33
10.	Fisioterapia	35
IV.	Discussão.....	39
V.	Conclusão	43
VI.	Bibliografia	45
VII.	Anexos.....	49
1.	Anexo I - Síndrome de Klinefelter - Caso Clínico e Revisão da Literatura.	49

Índice de figuras

Figura 1 - Miotonia no músculo orbicular dos olhos.....	26
Figura 2 - Estimulação da miotonia por percussão do extensor do punho	30

Lista de abreviaturas e siglas

A-: aniões proteicos

ADN: Ácido desoxirribonucleico

CK: creatina quinase

Cl-: Cloro

DMM: Distrofia muscular miotónica

DM1: distrofia miotónica tipo 1

DM2: distrofia miotónica tipo 2

DMPK: proteína quinase da distrofia miotónica

ECG: electrocardiograma

EMG: electromiograma

K+: Potássio

MC: Miotonia Congénita

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

Na+: Sódio

PPSE: potencial pós-sináptico excitatório

PPSI: potencial pós-sináptico inibitório

I. Introdução

Este trabalho insere-se no âmbito da cadeira de Seminário de Monografia II, do 2º semestre do 3º ano da licenciatura em Fisioterapia da Universidade Atlântica, na qual foi pedida a elaboração de uma Monografia de final de curso.

Neste trabalho pretende-se a elaboração de um relatório escrito e da respectiva apresentação oral, sobre uma temática pertinente escolhida pelos alunos e aceite pelos professores. O tema escolhido refere-se a um distúrbio do sistema nervoso periférico, as disfunções dos canais de Cloro, responsáveis pelo aparecimento da miotonia. Estas disfunções estão incluídas no grupo das neuropatias periféricas. Estas são um grupo heterogéneo de disfunções em que um ou todos os elementos do sistema nervoso periférico podem estar comprometidos (White, Pritchard, Turner-Stokes, 2009).

Existem cerca de 600 tipos de neuropatias periféricas. Estima-se que cerca de 2.4% da população mundial sofre de neuropatia periférica (Martyn, 1998, citado por White et al 2009), ou seja, um número equivalente ao das pessoas que sofrem de acidente vascular cerebral. As pessoas que têm uma neuropatia periférica desenvolvem quase sempre sintomas de diminuição da força muscular e alterações sensitivas, começando a nível distal e progredindo para proximal com o avançar da doença. A força muscular também sofre alterações quando os axónios motores estão comprometidos. A diminuição da força muscular é considerado como um dos principais problemas. A redução ou abolição dos reflexos osteo-tendinosos são uma observação característica na examinação (White et al 2009). Outros sintomas como a dor, défices sensitivos, aumento da fadiga (Merkies 1999, citado por White et al 2009), alterações psicológicas e dificuldades no ajustamento social estão presentes durante ou após uma neuropatia periférica (Pfeiffer, 2001). A Fisioterapia deve estar incluída no tratamento destas disfunções, com a aplicação de exercícios terapêuticos, tais como treino de marcha, bicicleta, fortalecimento muscular, exercícios de treino funcional, etc., para melhorar ou manter a função muscular e capacidade aeróbia, de modo a prevenir ou reduzir problemas secundários (Cup, Pieterse, Broek-Pastoor, Munneke, van Engelen, Hendricks, van der Wilt & Oostendorp, 2007).

Todas estas alterações podem ter um impacto muito forte no dia-a-dia das pessoas. Desta forma tem sido sugerido que o exercício terapêutico é benéfico (Einsiedel 1994; Ribchester 1988 citados por White et al 2009). Contudo, a aplicação de exercício é controversa. Tam (2001) refere que o início do exercício deve ser feito na altura correcta, uma vez que a evidência proveniente de estudos com animais, mostra que aumentar a actividade neuromuscular durante a reinervação pode ser prejudicial.

Muitas vezes, pessoas com este tipo de patologias tendem a ser sedentárias, pelo que o agravamento dos sintomas se torna mais evidente, principalmente a nível físico. É por isso aconselhável, tal como comprovam investigações clínicas, que as pessoas mantenham a actividade e realizem actividades físicas (Dawes, Korpershoek, Freebody, Elsworth, van Tintelen, Wade, Izadi & Jones, 2006; Whittaker, Ferenczi & Hilton-Jones, 2006).

No grande grupo das neuropatias periféricas, podemos encontrar as miopatias, nas quais se encontram duas patologias pouco frequentes, associadas à disfunção dos canais de cloro: a Miotonia Congénita e a Distrofia Muscular Miotónica. Estas são duas miopatias, que consoante a sua gravidade, podem causar grandes alterações na qualidade de vida do indivíduo. A miotonia define-se como sendo um atraso no relaxamento muscular após contracção voluntária (Adams, Victor & Ropper, 1997; Kurihara, 2005; Timothy & Miller, 2007). Apesar de a Miotonia Congénita e a Distrofia Muscular Miotónica terem a miotonia como sintoma comum, a segunda é consideravelmente mais grave que a miotonia congénita, uma vez que afecta vários sistemas, para além do músculo-esquelético distal. A Distrofia Muscular Miotónica pode afectar também os músculos proximais, o coração e o diafragma, para além de outras patologias associadas.

O tipo de estudo escolhido para a realização deste estudo foi a Revisão de Literatura, cujo objectivo geral é investigar e recolher informação disponível sobre as disfunções miotónicas provocadas pelas disfunções dos canais de Cloro de modo a facilitar a intervenção do fisioterapeuta perante estes casos. Questões como: quais as diferenças e os diferentes efeitos da Miotonia Congénita e da Distrofia Muscular Miotónica?, Qual a

sua fisiopatologia?, O que se pode fazer como tratamento?, foram impulsionadoras e orientadoras deste trabalho.

Desta forma, este trabalho vai começar por abordar de forma geral as neuropatias periféricas, o que as caracteriza e algumas das formas mais comuns de as diagnosticar. De seguida será abordada a questão das miopatias de forma a inserir-se posteriormente as duas patologias relacionadas com as disfunções de canais de Cloro, a miotonia congénita e a distrofia muscular miotónica, sobre o qual este trabalho vai incidir maioritariamente.

Sobre estas duas condições acima referidas, vai desenvolver-se vários dos aspectos que as envolvem, tais como:

- O que caracteriza cada uma delas para que possam ser distinguidas da forma mais clara e fácil possível. Serão referidos alguns dados encontrados referentes à epidemiologia tanto da Miotonia Congénita como da Distrofia Muscular Miotónica.
- Visto serem patologias relacionadas com o neurónio e a sua função na actividade muscular, será abordada a forma como os neurónios transmitem informação e qual a importância e funcionamento dos canais iónicos. Desta forma pode ser mais facilmente compreendido o processo fisiopatológico da miotonia.
- A forma como se distingue a Miotonia Congénita e a Distrofia Muscular Miotónica, bem como os diferentes meios para o diagnóstico da mesma, é importante para uma boa actuação do fisioterapeuta.
- Por último será abordada a forma de tratamento medicamentoso e de que forma a fisioterapia pode colaborar no sentido de retardar ou diminuir o efeito destas doenças.

Esta monografia propõe-se, assim, a reunir o máximo de informação pertinente sobre estas condições, para que o fisioterapeuta, quando confrontado com esta situação, possa criar um raciocínio clínico o mais adequado possível, e não ignore aspectos que possam comprometer a sua intervenção, bem como a condição do utente.

II. Metodologia

1. Tipo de estudo

Revisão da literatura com base em vários tipos de artigos científicos, como RCT's e revisões sistemáticas, bem como em livros científicos credíveis.

2. Desenho de estudo

Para a elaboração deste trabalho, vai começar por abordar-se de forma geral o que são as neuropatias periféricas e alguns meios de as diagnosticar. Progredir-se-á para uma pequena caracterização do que são as miopatias e por fim descrever de forma profunda as disfunções dos canais de Cloro: a Miotonia Congénita e a Distrofia Muscular Miotónica. Será apresentada a sua epidemiologia, a fisiologia da condução da informação no neurónio e junção neuromuscular de modo a compreender-se o processo normal de excitação dos músculos. A fisiopatologia destas disfunções, o diagnóstico diferencial e a sua semiologia será também importantemente referida. Por fim, o tratamento existente para estas disfunções e o que está ao alcance do fisioterapeuta para intervir nestes casos.

3. Objectivos

Como ponto de partida para a elaboração deste trabalho, definiu-se o seguinte objectivo geral:

- Investigar e recolher informação disponível sobre as disfunções miotónicas provocadas pelas disfunções dos canais de Cloro de modo a facilitar a intervenção do fisioterapeuta perante estes casos.

Partindo deste princípio, definiram-se os objectivos específicos para este trabalho:

- Reunir informação disponível sobre duas patologias associadas à disfunção dos canais de Cloro, a miotonia congénita e a distrofia muscular miotónica.

- Investigar as suas diferenças e características, procurando compreender a sua etiologia e fisiopatologia.
- Identificar a semiologia destas duas doenças, para que o fisioterapeuta saiba o que esperar quando confrontado com um destes casos.
- Investigar o que está descrito como tratamento para estas patologias, bem como o que a intervenção da Fisioterapia pode fazer para prevenir que os sintomas destas condições não se agravem.

4. Questões Orientadoras

A grande questão incentivadora para a realização deste trabalho foi: o que é, e o que se pode fazer perante uma pessoa com miotonia? Como distinguir os vários tipos?

Destas dúvidas começaram a surgir outras questões para as quais se procura uma resposta:

- Que informação existe sobre as disfunções dos canais de Cloro e estas duas condições clínicas consequentes?
- Quais as diferenças entre a miotonia congénita e a distrofia muscular miotónica?
- Qual a sua etiologia e a sua fisiopatologia?
- O que é que se pode fazer para atenuar os efeitos de uma pessoa com uma destas disfunções, ou se é possível revertê-los?
- O que deve esperar o fisioterapeuta quando surge uma pessoa com uma destas patologias?
- O que é que está ao alcance da fisioterapia para proporcionar a estas pessoas uma melhor qualidade de vida e evitar que a doença evolua?

Estas são as grandes questões para as quais se procura resposta.

5. Método de pesquisa e palavras-chave

A informação recolhida e existente nesta monografia foi procurada através de várias bases de dados, tais como: B-on, PubMed, Pedro, JNNP Online e The Cochrane Collaboration. As palavras-chave usadas foram: neuropathy, myotonic, myotonic dystrophy, myotonia, myotonia congenita, distrofia miotónica e miotonia congénita, Steinert, Thomsen, Becker. As mesmas palavras (e sinónimos) foram procuradas em livros.

6. Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão teve-se em conta:

- Todo o material fidedigno encontrado sobre a descrição, exame, diagnóstico e tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico da distrofia miotónica, bem como estudos sobre a intervenção da Fisioterapia nestas condições.
- Dos estudos referentes a neuropatias periféricas, foram incluídos aqueles em que estavam incluídos casos de uma destas duas miotonias.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Literatura e evidência referente a disfunções miotónicas consequentes de disfunções dos canais de sódio.
- Informação proveniente de fontes pouco fidedignas.

III. Revisão da literatura

1. Neuropatias Periféricas

As neuropatias periféricas representam um grupo heterogéneo de desordens, que incluem disfunções do motoneurónio, desordens dos nervos periféricos, alterações na transmissão neuromuscular e também doenças dos músculos. A progressão das doenças é variável (Cup et al, 2007).

Os défices provocados pelas neuropatias periféricas podem abranger a diminuição da força muscular, perdas sensitivas, dor, fadiga e disfunções autónomas com combinações variadas, de acordo com a estrutura afectada. Todas estas alterações provocam limitações na actividade e restrições da participação (Cup et al, 2007).

1.1 Caracterização

A lesão do nervo periférico pode afectar predominantemente a bainha de mielina, ou desmielinização, ou o axónio. No primeiro caso ocorrem disfunções que podem ser rapidamente revertidas em semanas, de acordo com a regeneração da mielina. Lesões no axónio são reparadas pela regeneração a partir dos elementos intactos, sendo muito lenta uma vez que está dependente do crescimento axonal, ou mesmo nunca acontecer completamente, deixando sequelas (Ferro & Pimentel, 2006; White, Pritchard, Turner-Stokes, 2009). De qualquer forma, existe regeneração do sistema nervoso periférico, ao contrário da quase irreversibilidade de algumas lesões do sistema nervoso central.

As neuropatias periféricas podem ser de origem genética ou adquirida (White et al 2009), sendo a pesquisa da história familiar, contacto com tóxicos, hábitos alcoólicos e medicamentosos e infecções virais fulcral. Um dado de extrema importância é verificar se esta lesão do nervo periférico ocorre isoladamente ou no contexto de outra doença sistémica. A existência de diabetes mesmo numa forma latente deve ser sempre excluída (Ferro & Pimentel, 2006).

A existência de parésia ou paralisia, atrofia muscular, diminuição ou abolição dos reflexos osteotendinosos, alterações de sensibilidade com hipo ou anestesia, no território de um nervo periférico, vários nervos ou de forma difusa e simétrica, corresponde a uma mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatia, respectivamente (Ferro & Pimentel, 2006).

As neuropatias periféricas podem ser classificadas de acordo com a maneira como afectam a parte motora ou sensitiva. O electromiograma (EMG) permite identificar se a neuropatia periférica é axonal, desmielinizante ou mista (Ferro & Pimentel, 2006).

Quanto à duração dos sintomas, as neuropatias periféricas podem ser classificadas como aguda (menos de 4 semanas), sub-agudas (1 a 3 meses) e crónicas (mais de 3 meses) (Ferro & Pimentel, 2006).

Para além das alterações decorrentes das neuropatias periféricas, também se verificam alterações secundárias, tendo sido identificado que a resposta cárdiorrespiratória está diminuída em muitos dos sujeitos com neuropatia periférica. Diversos estudos demonstram que o exercício regular pode melhorar a percepção de saúde e resistência ao exercício físico (Carter 1995 e Fox 1999 citados por White et al 2009).

A reabilitação destas pessoas tem incidido no tratamento dos sintomas e terapia por exercício, devendo a Fisioterapia incidir na melhoria ou preservação da função muscular e na capacidade aeróbia para prevenir ou reduzir problemas secundários como as contracturas, dor e fadiga (Cup et al, 2007). Contudo, não existe grande consenso na literatura, sobre o facto de os treinos de força serem mais efectivos que os de resistência (White et al 2009). Recentemente, foram publicados diversos estudos sobre o treino de força em adultos com neuropatia periférica de evolução lenta. Os resultados destes estudos sugerem que muitos pacientes beneficiam com os exercícios, apesar de estes estudos terem, por vezes, uma amostra pequena e a intervenção ser combinada outras terapêuticas (Lindeman et al, 1995). Por norma, os treinos de fortalecimento envolvem exercício de resistência progressiva e com diversas repetições para músculos específicos. Os treinos de resistência focam-se no aumento da duração e intensidade da actividade aeróbia, como a bicicleta e o tapete de marcha (White et al 2009).

Existem diversas neuropatias, entre as quais se identificam ainda um outro grupo, o das miopatias. Dentro deste estão incluídas as disfunções dos canais de Cloro. Esta disfunção é responsável pela presença da miotonia na Miotonia Congénita e a Distrofia Muscular Miotónica. Estas são as neuropatias periféricas sobre as quais este trabalho vai incidir.

1.2 Meios de diagnóstico

Devido à grande variedade e complexidade das neuropatias periféricas, existem diversos testes e exames que podem e devem ser feitos para identificar, o mais especificamente possível, a neuropatia periférica presente no indivíduo, para que se possa proceder à intervenção mais correcta.

Electromiograma

O estudo da velocidade de condução e potenciais sensitivos, é muitas vezes a primeira abordagem para determinar a presença de uma neuropatia. O EMG permite determinar se existe desmielinização (diminuição das velocidades de condução), lesão axonal (baixa amplitude das respostas motoras e sensitivas) ou lesão mista. Algumas características neurofisiológicas permitem apontar para uma neuropatia adquirida ou hereditária (Ferro & Pimentel, 2006).

Avaliação Laboratorial

Hemograma, velocidade de sedimentação, determinação da glicémia, provas de função hepática, renal e tiroideia, doseamento da vitamina B12, imunoelectroforese das proteínas plasmáticas e urinárias, *screening* para vasculites, Rx do tórax e mutações da molécula de transtirrina consistem na abordagem inicial para uma neuropatia de causa não conhecida. Se não houver dados relevantes nem se encontrar nenhuma das causas

acima referidas, é importante verificar profundamente a história familiar, bem como observá-los (Ferro & Pimentel, 2006).

Punção Lombar

A análise de líquido cefalorraquidiano é útil para distinguir as neuropatias periféricas imunologicamente mediadas (como o síndrome de Guillain-Barré). A presença de pleocitose (ou leucocitose) numa neuropatia periférica deve levantar a suspeita de agente infecciosos, infiltração ou colagenose (Ferro & Pimentel, 2006).

Biópsia do Nervo

Raramente utilizada. Pode ser útil na confirmação de vasculite, em casos de infiltração do nervo e em casos de neuropatia periférica desmielinizante crónica (Ferro & Pimentel, 2006).

2. Miopatias

Alguns autores referem as miopatias, como um subgrupo das neuropatias periféricas. Miopatia é um termo que designa qualquer doença dos músculos, hereditária ou adquirida, presente na altura do nascimento ou que aparece ao longa da vida.

As alterações mais frequentes são a diminuição da força muscular e da tolerância ao esforço, dores musculares e câibras no exercício. Os sinais são a **miotonia**, atrofia

muscular, hipertrofia e pseudo-hipertrofia¹, marcha miopática, manobra de Gowers positiva² e mioglobinúria (Ferro & Pimentel, 2006).

No geral, as miopatias condicionam progressivamente a força muscular proximal. No entanto existe uma miríade de formas diferentes de miopatias e algumas delas causam predomínio distal da fraqueza muscular.

Vulgarmente a miopatia acompanha-se com a elevação de creatina quinase (CK). Esta é uma enzima que está presente no interior da fibra muscular que se liberta quando há lesão do sarcolema. (Ferro & Pimentel, 2006).

Nas miopatias, tem de se pensar no envolvimento de outros órgãos, em particular o coração que, sendo um músculo, é frequentemente envolvido (Ferro & Pimentel, 2006).

Actualmente, com a biópsia, com as técnicas de imunocitoquímica e a genética foi permitindo classificar mais correctamente os diversos tipos de miopatias, sendo estas divididas em dois grandes grupos:

Miopatias adquiridas:

- Miopatias inflamatórias / infecciosas
- Miopatias iatrogénicas
- Miopatias de causa endócrina

Miopatias hereditárias:

- Distrofias musculares
- Miopatias congénitas
- Miopatias metabólicas

¹ Em determinadas entidades encontram-se massas musculares anormalmente desenvolvidas como é o caso das miotonias congénitas (hipertrofia). Por vezes existe substituição do tecido muscular por tecido conjuntivo, adquirindo os músculos uma consistência e volume superiores ao normal (pseudohipertrofia muscular) que é típica de determinadas distrofias musculares.

² É um sinal de falta de força proximal dos membros inferiores. Os doentes, para se levantarem do chão, rodam de decúbito dorsal para ventral, apoiam as mãos no chão e endireitam o tronco com o suporte das mãos ao longo dos membros inferiores.

- Miotonias e paralisias periódicas (Ferro & Pimentel, 2006)

De acordo com o objectivo do trabalho serão então abordadas mais detalhadamente estas últimas, as miotonias.

3. Disfunções Miotónicas

A miotonia é um fenótipo clínico em que ocorrem disparos contínuos e descontrolados dos potenciais de acção, levando à contracção muscular involuntária e assim à ocorrência de um atraso no relaxamento muscular após uma contracção voluntária, percussão do músculo, estimulação eléctrica ou pelo uso de drogas. Os primeiros músculos a ser afectados são os distais. Caracteristicamente a miotonia melhora com movimentos repetidos e a sintomatologia agrava-se temporariamente com o frio (Adams et al, 1997; Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, 2001; Jurkat-Rott et al, 2002; Kurihara, 2005; Jesel, 2007; Timothy & Miller, 2007).

Esta é uma das miopatias que raramente aparece isolada. Deve-se ter sempre em atenção toda a constelação de outros sinais e sintomas que podem estar associados com uma condição como a miotonia.

Existem oito tipos de miotonias, mas neste trabalho vão ser abordadas apenas duas (as mais comuns): a miotonia congénita (MC) e a distrofia muscular miotónica (DMM). Estas duas patologias estão dentro de um grupo de disfunções que pode ser classificado como Disfunções do Canal de Cloro, com ou sem diminuição da força muscular (Kurihara, 2005).

3.1 História da investigação da miotonia

Pode começar por falar-se dos estudos de Landau, em 1952, quando se descreveu que a miotonia ocorria mesmo quando se bloqueavam os nervos periféricos e a junção neuromuscular. Após testes (em ratos) foi confirmado que a miotonia ocorria mesmo se a junção neuromuscular fosse bloqueada e os túbulos-T fossem desfeitos. Isto indica

que a miotonia ocorre devido a uma anormalidade da membrana muscular. Depois, em 1971, Lipicky et al realizou uma investigação intracelular ao nível do músculo e descobriu que a resistência da membrana das fibras musculares de músculos com miotonia congénita estão aumentadas 2.2 vezes mais que a membrana dos músculos normais. Cerca de 80% da condutibilidade da membrana deve-se à condutibilidade do Cloro. Desta forma, Lipicky et al, considera que o aumento da resistência da membrana de músculos miotónicos fez diminuir a condutibilidade do Cloro (Kurihara, 2005).

A investigação genética é outro dos pontos marcáveis na história da neurociência e da investigação de várias desordens. Foram encontradas mutações nos canais de Cloro na doença de Thomsen, miotonia congénita generalizada autossómica recessiva (doença de Becker), etc. Todas estas mutações e várias doenças dos canais, estão agora combinadas para se poder clarificar os mecanismos fisiopatológicos das diferentes desordens miotónicas (Kurihara, 2005).

3.2 Miotonia congénita

Esta foi uma doença que chamou a atenção do médico Julius Thomsen em 1876, uma vez que ele mesmo sofreu desta desordem, bem como 20 outros membros da sua família, ao longo de 4 gerações. Thomsen designou originalmente a doença como ataxia muscular. Strumpell, em 1881, deu-lhe o nome de miotonia congénita e Westphal, em 1883, de doença de Thomsen (Adams et al, 1997).

Esta é uma doença neuromuscular, hereditária e pode ser dominante (ou doença de Thomsen) ou recessiva (ou doença de Becker ou miotonia generalizada de Becker) (Adams et al, 1997; Andreoli, Carpenter, Griggs, Loscalzo, 2004; Zhang, Zhang & Shang, 2008). É uma doença invulgar do sistema músculo-esquelético. As pessoas com miotonia congénita (MC) possuem massas musculares bem desenvolvidas (hipertrofia muscular) e apresentam miotonia generalizada com um curso não progressivo. (Adams et al, 1997; Ferro & Pimentel, 2006).

Desta forma, trata-se de uma doença pouco evolutiva sem diminuição da força muscular, estando relacionada com disfunção do canal de cloro.

Um fenómeno clínico estabelecido tanto na miotonia congénita recessiva, como na dominante, é o fenómeno de aquecimento. Este fenómeno permite que a miotonia se torna menos grave com contracções voluntárias repetidas dos músculos afectados (Andreoli et al, 2004; Trip, Faber, Ginjaar, van Engelen, Drost, 2007; Timothy, Miller, 2007; Zhang, Zhang & Shang, 2008), ou seja, se um músculo após contracção apresenta miotonia, depois de contraído repetidamente, há maior facilidade de relaxar o músculo.

Miotonia congénita dominante – Doença de Thomsen

No caso da vertente dominante, esta tende a surgir no início da infância e caracteriza-se por miotonia intensa após contracções voluntárias de esforço. Esta é causada pela mutação do alelo do gene que codifica os canais dos iões de cloro da membrana da fibra muscular (Adams et al, 1997).

Miotonia congénita recessiva (ou generalizada) – Doença de Becker

A miotonia generalizada (de Becker) é uma variante autossómica recessiva da miotonia congénita, podendo apresentar miotonia mais grave e acentuada, bem como perda de densidade muscular. É causada pela mesma mutação da forma dominante. As características da miotonia do tipo dominante para a recessiva são semelhantes, com a excepção que a miotonia do tipo recessivo não se manifesta antes dos 10/14 anos podendo até manifestar-se mais tarde. Apesar disso tende a ser mais severa que a miotonia do tipo dominante. Surge primeiro nos membros inferiores e evolui para os membros superiores, tronco e face (Adams et al, 1997).

Nesta forma da MC, a hipertrofia mantém-se invariavelmente presente. Isto pode estar associado com a atrofia e diminuição da força muscular distal. Tal facto foi comprovado por Becker (citado por Adams et al, 1997) ao encontrá-lo nos músculos dos antebraços e nos esterno-cleido-mastoideu de parte da sua amostra. A flexão dorsal da articulação da túbio-társica está limitada e é comum encontrar contraturas musculares. A diminuição da força muscular pode afectar a zona proximal dos membros inferiores e superiores. O

problema mais incomodativo desta condição é a fraqueza transitória que se sente após um período de inatividade. A progressão da doença é contínua por cerca de 30 anos. É possível que a CK possa estar elevada (Adams et al, 1997).

3.3 Distrofia Muscular Miotónica

A DMM (ou distrofia muscular de Steinert) é uma das distrofias musculares mais comuns, tendo sido descrita pela primeira vez por Steinert, em 1909, que a considerou como sendo uma variante da miotonia congénita (doença de Thomsem) (Adams et al, 1997).

Existem duas variantes de DMM, e são denominadas de distrofia miotónica tipo 1 ou 2 (DM1 ou DM2). A DM1 é a forma mais comum de DMM.

A DMM é uma doença autossómica dominante multissistémica de penetrância variável (na maioria das vezes, alta) e é normalmente presente na idade jovem-adulta. Tem uma variabilidade clínica extrema, mesmo na mesma família (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Harper, 2001 citado por Whittaker et al, 2006; Ferro & Pimentel, 2006).

Caracteriza-se por atrofia muscular progressiva de topografia única associada a miotonia com alterações distróficas em tecidos não musculares, tais como: calvície frontal, opacidades no cristalino do olho, atrofia testicular e outras glândulas endócrinas, pele, esófago, coração e em alguns casos, o cérebro. Certos músculos como o elevador da pálpebra, facial, masséter, esterno-cleido-mastoideu, bem como músculos do antebraço, mão e perna, são consistentemente envolvidos. Os doentes apresentam muitas vezes, ptose palpebral. Desta forma, a fraqueza muscular é predominantemente distal, envolvendo os membros superiores e inferiores (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Harper, 2001 citado por Whittaker et al, 2006; Ferro & Pimentel, 2006).

Em relação à miotonia, esta surge por volta dos 5 anos de idade. Os doentes queixam-se de ter os músculos “presos”, sendo os músculos flexores dos dedos e mãos os mais envolvidos. Pode ocorrer também miotonia nos músculos da língua e da faringe com

consequentes alterações da articulação verbal (Braunwald et al, 2001; Ferro & Pimentel, 2006).

Os sinais clínicos parecem agravar-se de geração em geração, fenómeno este chamado de antecipação. Os doentes com DMM são particularmente sensíveis a anestésicos e relaxantes musculares uma vez que doses convencionais destes fármacos provocam apneias e sonolência prolongada. Outros órgãos e sistemas envolvidos são o sistema nervoso central, olhos e várias glândulas (Ferro & Pimentel, 2006).

No seguimento destes utentes é importante a observação oftalmológica para despiste de cataratas e retinopatia, realizar exames cardiológicos, bem como análises para despiste de diabetes, disfunção tiroideia e dislipidémia (Harper, 2001 citado por Whittaker et al, 2006; Ferro & Pimentel, 2006).

As manifestações clínicas da miotonia congénita são semelhantes às da distrofia miotónica, em que o diagnóstico final é definido através de testes genéticos. Um diagnóstico definido precocemente e um tratamento medicamentoso pode controlar os sintomas, aumentando a qualidade de vida e prevenindo a hipertrofia muscular.

Características Patológicas:

Existem várias características miopatológicas pouco comuns. Em muitos dos fusos neuro-musculares existem um excesso de fibras intrafusais (principalmente na forma congénita da distrofia muscular). Além disso observa-se necrose das fibras musculares. As ramificações finais dos nervos periféricos estão invulgarmente alongadas. As alterações do nervo podem ser secundárias à miotonia ou estar associado a uma neuropatia terminal (Adams et al, 1997).

DMM congénita:

A DMM congénita é uma forma grave desta disfunção, e ocorre em crianças filhas de mães afectadas em aproximadamente 25%. A hipotonia muscular profunda e diplegia

facial neonatal são as características clínicas mais evidentes. A miotonia é ausente. Dificuldades na alimentação, aspiração brônquica devido à fraqueza do palato, fraqueza dos músculos respiratórios estão presentes em vários graus de severidade. É notório um aumento da incidência de atraso mental nos bebés sobreviventes (Adams et al, 1997; Harper, 2001 citado por Whittaker et al, 2006; Braunwald et al, 2001; Ferro & Pimentel, 2006).

Uma vez atingida a adolescência, a doença segue o mesmo curso que a forma mais comum de distrofia miotónica. A miotonia apenas começa a tornar-se evidente no final da infância, apesar de o EMG revelar cedo descargas miotónicas nas crianças. O diagnóstico de DMM nas crianças pode ser suspeitado, ao estimular-se a miotonia na mãe. As alterações electrocardiográficas ocorrem num terço dos utentes. É de transmissão exclusivamente materna, sendo que nesta a doença pode não ser severa. Os testes electrofisiológicos vão revelar miotonia na progenitora, se não for evidente aquando da percussão do músculo. As suas manifestações podem ser detectadas *in útero*, examinando as repetições CTG³ no líquido amniótico. Contudo não é possível prever a extensão da DMM, se é congénita ou de outro tipo (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Ferro & Pimentel, 2006).

4. Epidemiologia

O diagnóstico de miotonia é confirmado geneticamente. A progressão e incidência da doença varia desde a infância à idade adulta. Não foram encontrados dados referentes a Portugal.

A DMM é a distrofia muscular mais comum nos adultos, existindo uma prevalência que varia de 2.1 a 14.3 por 100 000 nados vivos na população mundial e afecta igualmente homens e mulheres (Braunwald et al, 2001; Harper, 2001 citado por Whittaker et al, 2006; Villaça, 2004).

³ CTG ou repetições de trinucleótidos – o número de repetições nas pessoas normais varia de 5 a 30, e nas pessoas com DMM varia de 45 a 3000.

Um estudo sobre a miotonia na China, em que foram analisados 200 casos de miotonia congénita, indica que esta é diagnosticada 2.5 vezes mais frequentemente nos homens que nas mulheres. Abaixo dos 20 anos, a doença manifesta-se 3.7 vezes mais que acima dos 20. Um grande número de pessoas desenvolve miotonia congénita antes dos 10 anos de idade. O tipo principal de miotonia, é o dominante (Zhang, Zhang & Shang, 2008).

Os músculos da boca e língua são afectados em 27% dos casos e os das pálpebras em 38.2%, sendo isto nos casos mais avançados da doença. O frio ou o stress pode agravar os sintomas da miotonia congénita em 71.9% dos casos. A relação da dor com a miotonia é controversa, uma vez que neste estudo tal só ocorria em 1% dos casos, mas outros relatórios indicam que a dor está quase sempre combinada com a vertente dominante da miotonia (Zhang, Zhang & Shang, 2008).

5. Fisiologia

Para compreender o processo fisiopatológico da miotonia é necessário compreender o processo de condução de informação pelo neurónio.

O neurónio é constituído pelo corpo celular com as dendrites, o axónio e os botões terminais. É nas dendrites do corpo celular que se recebe o estímulo, este vai percorrer o axónio até chegar aos botões terminais que transmitem essa informação para as células seguintes (Correia, 2006).

As trocas iónicas têm um papel determinante no processo de excitação e condução de estímulos. Desta forma, as funções do tecido nervoso só são possíveis graças às capacidades do neurónio alternar o seu estado de repouso em resposta a um estímulo – excitabilidade – e de conduzir estímulos – condutibilidade (Correia, 2006).

Para compreender o processo de excitação e condução da célula nervosa, é necessário enquadrá-la nas soluções de electrólitos que a rodeiam, bem como as alterações de polaridade que daí advêm (Lundy-Ekman, 2000; Correia, 2006). Os electrólitos responsáveis são: o Sódio (Na⁺), Potássio (K⁺), o Cloro (Cl⁻), aniões proteicos (A⁻).

Sabe-se que o interior é mais negativo que o exterior, com uma diferença que se situa entre os -70 e os -95mV . Essa diferença, designada por *potencial de repouso* é determinada pela distribuição iónica dos dois lados da membrana, quando o neurónio não está a transmitir informação (Lundy-Ekman, 2000; Correia, 2006).

Para que o potencial seja propagado pela membrana, é necessária a distribuição correcta dos iões. Desta forma, existem quatro canais regulados de maneiras distintas, que permitem o fluxo de iões pela membrana. Os canais responsáveis pela excitabilidade da membrana necessários para contracção dos músculos esqueléticos são os regulados pela voltagem (Lundy-Ekman, 2000; Jurkat-Rott et al, 2002; Correia, 2006).

A distribuição desigual de carga iónica através da membrana é essencial para a actividade eléctrica dos neurónios. O líquido extracelular é rico em Na^+ e Cl^- enquanto no interior da célula predominam iões K^+ e A^- . A maior permeabilidade da membrana ao K^+ e ao Cl^- do que ao Na^+ e ao A^- , e a bomba de Na^+/K^+ ⁴ determinam a predominância de cargas positivas no exterior em relação ao interior da membrana. Em repouso, os grandes iões proteicos negativos existentes no interior da membrana, exercem atracção sobre o K^+ , enquanto o Cl^- exerce atracção sobre o Na^+ , no exterior da célula (Lundy-Ekman, 2000; Correia, 2006).

Ao longo da membrana em repouso encontramos uma sequência de pontos da membrana com carga positiva no exterior e negativa no interior, sendo este potencial de repouso importante uma vez que deixa a membrana preparada para variações do potencial eléctrico. Se um estímulo actuar num determinado ponto da membrana, é susceptível de alterar a sua permeabilidade ao Na^+ , abrindo os canais para a passagem desses iões para o interior da célula, verificando-se assim, uma inversão de cargas nesse ponto – *inversão do dipolo*. Esta inversão alastra-se tornando outras zonas da membrana permeáveis ao Na^+ , desencadeando-se um processo repetitivo, ficando o potencial da membrana menos negativo que o potencial de repouso. Desta forma, se o estímulo tiver a duração e intensidade suficientes, esta alteração vai sendo transmitida pela membrana, tanto num sentido como no outro, ficando o interior da célula com uma carga de $+30\text{mV}$

⁴ Bomba de Na^+/K^+ - mecanismo electrógeno. Por cada molécula de ATP gasta, transporta três iões de Na^+ para o exterior da célula e dois iões de K^+ para o interior. Este mecanismo permite que sejam transportados mais iões positivos para o exterior que para o interior (Correia, 2006)

em relação ao exterior – *despolarização da membrana* (Lundy-Ekman, 2000; Correia, 2006).

Logo após a despolarização, verifica-se a abertura dos canais por onde passa o K^+ . Este desloca-se do interior da célula para o exterior, repellido pelo Na^+ existente no interior. Este evento associado ao encerramento dos canais Na^+ determina que o potencial de membrana retorne aos valores característicos do potencial de repouso – *repolarização da membrana* (Correia, 2006).

A variação inicial do potencial de membrana é denominado *potencial local*. À sequência de uma despolarização e repolarização ampla e breve que pode ser repetidamente regenerada ao longo de toda a extensão do axónio, dá-se o nome de *potencial de acção*.

O potencial de acção é um grande sinal despolarizante, que é activamente propagado ao longo do axónio. O significado do sinal é determinado pela via neural ao longo do qual é conduzido. (Lundy-Ekman, 2000).

A criação do potencial de acção depende do influxo de Na^+ por meio dos canais regulados pela voltagem. Estes canais estão densamente distribuídos perto da membrana sináptica (Lundy-Ekman, 2000).

5.1 Excitação da fibra muscular esquelética

Cada fibra recebe a inervação motora de um único motoneurónio alfa. A união entre o motoneurónio e o sarcolema constitui a *junção neuromuscular* ou *placa motora*. Essa sinapse entre o neurónio e o músculo depende da despolarização do axónio motor, quando liberta acetilcolina, que se difunde através da fenda sináptica, ligando-se aos receptores produtores de despolarização da membrana da fibra muscular – receptores de acetilcolina (ACR_h) (Lundy-Ekman, 2000; Correia, 2006).

A excitação da fibra muscular tem início com a chegada de um impulso nervoso ao terminal sináptico do motoneurónio alfa, originando a libertação da acetilcolina no espaço sináptico permitindo a abertura de poros específicos para a passagem dos iões

Na^+ e K^+ , provocando a despolarização do sarcolema e o aparecimento do potencial da placa motora (Lundy-Ekman, 2000; Correia, 2006).

O potencial da placa motora é seguido pelo desencadear de um potencial de acção que tem início na região do sarcolema adjacente ao da placa motora. Este potencial de acção – *potencial de acção muscular* – uma vez desencadeado, propaga-se ao longo de todo o sarcolema (incluindo tubos T) dando início a um conjunto de eventos que culminam na produção de força (Lundy-Ekman, 2000; Correia, 2006).

A libertação do neurotransmissor na fenda sináptica provoca a estimulação dos receptores da membrana pós-sináptica. A estimulação química desses receptores pode despoletar a abertura dos canais iónicos da membrana. Se a sinapse for entre o neurónio e o sarcolema, o fluxo de iões pela membrana pós-sináptica gera um potencial pós-sináptico – despolarização ou hiperpolarização locais. A despolarização local é o potencial pós-sináptico excitatório (PPSE). A hiperpolarização local é o potencial pós-sináptico inibitório (PPSI) (Lundy-Ekman, 2000).

Quando um neurotransmissor se liga à membrana pós-sináptica, ocorre um PPSE que abre os canais iónicos ao Ca^{2+} e ao Na^+ permitindo o seu fluxo para o interior do neurónio, criando uma despolarização da célula. A soma de PPSEs pode levar à criação de um potencial de acção. Assim, a activação de PPSEs na junção neuromuscular pode levar à excitação do músculo (Lundy-Ekman, 2000).

Actuando de forma contrária, um PPSI é uma hiperpolarização local da membrana que reduz a possibilidade de um potencial de acção. Contrastando com o PPSE, um PPSI depende do fluxo local de Cl^- e K^+ como resposta à fixação do neurotransmissor na membrana pós-sináptica. Os canais iónicos pós-sinápticos abrem-se, permitindo o afluxo do Cl^- para a célula, ou o efluxo de K^+ da célula. Consequentemente a membrana pós-sináptica fica hiperpolarizada, inibindo a possível criação de um potencial de acção. A soma de PPSE e PPSI vai determinar se vai ser gerado um potencial de acção. Apenas quando ocorrer despolarização suficiente para que seja atingido o limiar é que se gerará um potencial de acção pela célula pós-sináptica (Lundy-Ekman, 2000).

Desta forma, para que a transmissão de informação através do neurónio seja feita de forma correcta, é importante que todos estes mecanismos funcionem harmoniosamente. Quando algum deles falha, como uma alteração nos canais da membrana, pode haver um atraso da transmissão do sinal e conseqüentemente um atraso na resposta ou uma resposta incorrecta.

6. Fisiopatologia

A miotonia congénita provém da mutação do gene CLCN-1 do cromossoma 7q, que é responsável pela codificação dos canais de cloro (Jurkat-Rott et al, 2002; Reilly, Hanna, 2002). O defeito nos canais de cloro leva a um aumento do descanso dos potenciais de acção da membrana, levando isto a uma tendência de contracções repetidas dos músculos (Timothy, Miller, 2007). Esta mutação pode ser transmitida de forma dominante ou recessiva. Curiosamente, uma mutação particular pode ser recessiva em certos familiares, e dominante noutros, uma vez que podem ocorrer pequenas mutações intermédias devido a factores genéticos ou ambientais suplementares. A miotonia congénita recessiva é denominada de miotonia congénita de Becker e a dominante de miotonia congénita de Thomsen's, como já foi referido anteriormente (Adams et al, 1997, Jurkat-Rott et al, 2002).

Visto não se verificarem alterações morfológicas e a proeminência de miotonia em fibras musculares individuais, pode assumir-se a existência de alterações fisiológicas no sarcolema ou noutra parte responsável pela condução nos músculos. O EMG mostra que a tensão durante a contracção muscular é lenta e diminuída, devido à persistência de potenciais eléctricos muito finos. Alguns destes últimos são do mesmo tamanho dos potenciais de fibrilhação, mas outros são maiores. Os potenciais pequenos indicam actividade descoordenada das fibras, em que esta actividade continua após o impulso que inicia a contracção ter terminado. A percussão estimula a miotonia uma vez que isto providencia uma curta mas intensa e repetida excitação (Adams et al, 1997; Jurkat-Rott et al, 2002).

A base biofisiológica da miotonia é agora razoavelmente bem compreendida. As proteínas intrínsecas da membrana do músculo, o funcionamento dos portões ou filtro de passagem de determinados iões (Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-), onde cada um dos quais flui separadamente através do seu canal. Com base em estudos *in vitro* de músculos miotónicos de cabra, Bryant (citado por Adams et al, 1997) atribuiu a excitabilidade miotónica a uma redução da condutibilidade do cloro no sistema tubular T transverso. Consequentemente, em estudos realizados em músculos miotónicos humanos, Lipicky e Bryant (citado por Adams et al, 1997), demonstraram uma redução da condutibilidade do cloro semelhante. A reabertura dos canais de Na^+/K^+ também estão implicados na hiperexcitabilidade das fibras musculares miotónicas (Adams et al, 1997).

No caso da vertente dominante, a condutibilidade do Cl^- está diminuída em 30%, desenvolvendo miotonia. Este conhecimento levou à elaboração de um modelo que representa dois poros condutores de iões independentes, em que a forma recessiva afecta os de mecanismo de abertura rápida e a dominante afecta os de mecanismo lento (Jurkat-Rott et al, 2002).

Como já foi referido, a DMM trata-se de uma desordem autossómica dominante e provém da mutação da expansão de tripletos. No caso da variante DM1 o gene defeituoso localiza-se no cromossoma 19q13.3, sendo que este gene foi encontrado em toda a população observada. Neste locús encontra-se um defeito molecular específico - os doentes apresentam uma mutação numa sequência CTG instável do ADN, que se localiza na região não codificante do gene da miotonina-proteína-quinase. O tamanho deste fragmento de ADN aumenta nas gerações sucessivas, em paralelo com a ocorrência dos sintomas de forma mais grave e prematura (fenómeno de antecipação). Uma maior expansão implica mais gravidade clínica (Braunwald et al, 2001; Kurihara, 2005; Ferro & Pimentel, 2006).

A DM2 resulta de uma expansão instável do tetrapleto CCTG, no cromossoma 3q 21.3 (Kurihara, 2005). Este defeito genético foi identificado em 2001 (George, Schneider-Gold, Zier, Reiners, Sommer, 2004)

7. Diagnóstico diferencial

Clinicamente, as disfunções iónicas dos canais de cloro dos músculos esquelético surgem como episódios de rigidez muscular, denominada miotonia, após circunstâncias como estar sujeito a frio, esforço físico, drogas ou administração oral de Potássio. Esta rigidez muscular, melhora normalmente com movimentos repetidos, o então chamado fenómeno de aquecimento. Este fenómeno não é explicado pela descrição da disfunção dos canais de Cl⁻ ou Na⁺ (Jurkat-Rott et al, 2002; Timothy & Miller, 2007; Trip et al 2007).

Para avaliar a miotonia, podem fazer-se dois testes simples. Um é pedir à pessoa que aperte e largue rápida e repetidamente os dedos do examinador. A miotonia está presente se houver demora ou dificuldade em abrir a mão. Outro teste é pedir que a pessoa feche repetidamente os olhos com força. Após o primeiro encerramento da pálpebra, pode haver um atraso na abertura do olho (figura 1), mas este atraso tende a melhorar com a repetição (fenómeno de aquecimento) (Jesel, 2007; Timothy, Miller, 2007).



A

Figura 1 - Miotonia no músculo orbicular dos olhos: Na serie de fotografias, o utente olha inicialmente em frente (esquerda), depois encerra os olhos com força (centro), e finalmente tenta abrir os olhos o mais rapidamente possível (direita). Verifica-se que o utente é incapaz de abrir os olhos devido á miotonia (retirado de Zhang et al, 2008).

A miotonia é mais fácil de reconhecer no exame electromiográfico que num teste neurológico. No EMG, frequentemente a miotonia detecta-se inesperadamente, quer de forma isolada, quer fazendo parte de um complexo caso neuromuscular. Esta descoberta electromiográfica torna-se um elemento chave no diagnóstico. Os potenciais miotónicos são dos mais específicos no EMG (Braunwald et al, 2001; Jurkat-Rott et al, 2002; Andreoli et al, 2004; Ferro & Pimentel, 2006; Timothy & Miller, 2007). Estes são causados pela despolarização crónica das membranas musculares. São descargas espontâneas indolores e com uma diminuição tanto da amplitude como da frequência

produzindo um som característico (Jesel, 2007; Timothy, Miller, 2007). O teste genético é o meio mais eficaz para confirmar o diagnóstico, no entanto foram descritas outras mutações que não a habitual (Adams et al, 1997; Jurkat-Rott et al, 2002; Ferro & Pimentel, 2006).

Miotonia Congénita

A miotonia é o sintoma clínico chave da miotonia congénita. A clássica miotonia severa, causa rigidez especialmente no início da actividade. Após aquecimento, estas pessoas podem realizar actividades de nível normal e mesmo avançado, incluindo desportos de alta competição (Timothy, Miller, 2007).

Este tipo de desordem, pode apresentar-se logo na primeira infância, e é descrita muitas vezes pelos pais, como fraqueza, “falta de jeito” na realização de tarefas e/ou rigidez. Apesar destas dificuldades, por vezes as crianças apresentam porte atlético, com aumento de massa muscular, provavelmente devido à actividade muscular sustentada. Os sintomas da miotonia podem melhorar com a idade, mas nunca chegam a desaparecer (Timothy, Miller, 2007).

A realização de biópsia não revela nenhuma alteração para além do aumento das fibras musculares, características da hipertrofia. Como acontece nas fibras com aumento de volume, a nucleação central é um pouco mais frequente que em músculos normais. Contudo, a nucleação central tão proeminente na distrofia miotónica, não é verificada na miotonia congénita, bem como as massas sarcoplasmáticas e a desorganização das miofibrilhas, como acontece na doença anteriormente referida. Não são verificadas alterações no sistema nervoso central, nem no periférico (Adams et al, 1997).

Em utente com músculos hiperatrofiados, devem considerar-se mais condições que apenas a miotonia congénita. Em muitas outras patologias com hipertrofia, não se verifica miotonia por percussão do músculo, nem as alterações EMG características da miotonia congénita (Adams et al, 1997).

O diagnóstico pode ser incerto, uma vez que mais tarde pode vir a provar-se que os utentes têm distrofia miotónica, quando apenas a miotonia era observada numa fase precoce da vida do indivíduo (Adams et al, 1997).

Algo que também deve ser diferenciado, é o facto de a miotonia ser induzida por certas drogas, como os beta-bloqueadores, diuréticos e anestésicos. Os efeitos destes são normalmente de curta duração (Adams et al, 1997).

Distrofia Muscular Miotónica (DMM)

A mais bem conhecida das DMM é a DM1. As características desta desordem incluem perda/fraqueza dos músculos cranianos e fraqueza distal proeminente dos membros. As alterações nos músculos cranianos podem incluir disfagia, disartria e por vezes, movimentos anormais dos olhos. A fraqueza muscular atinge as partes distais dos membros de modo mais grave que atinge os músculos proximais. Os reflexos osteotendinosos estão diminuídos na proporção da fraqueza (Timothy, Miller, 2007).

A progressão da doença é lenta, a longevidade não é afectada em muitas das pessoas, mas por outro lado, a expectativa de vida diminui devido a doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, neoplasias, mortes súbitas e, presumivelmente, arritmias cardíacas. As manifestações fora do sistema nervoso também são características e incluem cataratas e problemas cardíacos. A diabetes é mais comum na DM1, mas não é vista em todas as pessoas (Timothy, Miller, 2007).

A realização de biópsia muscular revela que existe atrofia muscular envolvendo as fibras de tipo 1 em cerca de 50% dos casos. Verifica-se também, como já referido, a nucleação central das fibras musculares. A necrose das fibras musculares e o aumento do tecido conjuntivo, comum noutras distrofias musculares, normalmente não se verificam na DMM (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001).

Clinicamente a miotonia é facilmente demonstrada tanto por precursão como pedindo à pessoa que execute tarefas físicas, como apertar a mão ou abrir e fechar os olhos. Por vezes, verificar a existência de miotonia num parente, pode ser uma dica para

diagnosticar distrofia miotónica num descendente, que pode ser mais grave nas crianças devido ao fenómeno de antecipação. Na DM1, uma mãe assintomática pode dar à luz um bebé com distrofia miotónica manifestada pelo atraso no desenvolvimento e fraqueza severa dos membros (Timothy, Miller, 2007).

8. Semiologia

Miotonia congénita

O espasmo tónico após grande contracção muscular voluntária mantém-se como uma característica cardinal da doença e é mais pronunciado após um período de inactividade. Este espasmo é indolor, mas é possível desenvolver mialgia nocturna após actividade prolongada. A observação revela suavidade dos músculos durante o sono, e a contracção inicial não é significativamente mais lenta (Adams et al, 1997). Tanto no caso da variante dominante como na recessiva, a atrofia e fraqueza muscular não se observam (Andreoli et al, 2004; Kurihara, 2005).

A natureza congénita da forma dominante da doença pode ser evidente ainda nas crianças de berço, quando estas revelam lentidão na abertura dos olhos após terem chorado ou espirrado, e as suas pernas são rígidas quando a criança tenta dar os seus primeiros passos. Noutros casos a miotonia apenas se torna evidente ao fim da 1ª ou 2ª década de vida. A hipertrofia muscular é comum. Estas pessoas são normalmente pouco adaptadas a actividades atléticas (Adams et al, 1997).

Quando surge de modo severo, a miotonia tende a afectar todos os músculos esqueléticos, mas principalmente os dos membros inferiores. A miotonia pode prejudicar a deambulação e outros movimentos. Os músculos do tronco, membros superiores e face também são afectados. Ocasionalmente, um grande ruído súbito ou um susto, pode provocar fraqueza generalizada e queda consequente (Adams et al, 1997).

Movimentos finos e delicados, como o piscar os olhos, ou a estimulação de reflexos osteo-tendinosos, não iniciam miotonia, ao contrário do que acontece quando se fecha os olhos com força, como num espirro. Nestes casos inicia-se um espasmo que dificulta

a abertura completa dos olhos por alguns segundos. Após um período de descanso, as pessoas com miotonia congénita podem ter dificuldade em levantar-se e realizar marcha, tendo que mover as pernas por alguns minutos antes de se levantarem (Adams et al, 1997).

A exposição ao frio aumenta a sintomatologia, mas não torna a miotonia mais grave, uma vez que a sua causa se deve à mutação dos canais de cloro. Os músculos lisos e cardíaco não são afectados, tal como as capacidades mentais se mantêm inalteradas. Também não está presente a fraqueza dos músculos da face, cataratas e alterações das glândulas endócrinas como acontece na DMM (Adams et al, 1997; Andreoli et al, 2004).

A miotonia pode ser induzida na maioria dos casos, percutindo um músculo com um martelo de reflexos (figura 2). A estimulação eléctrica no músculo também produz contracção prolongada (reacção miotónica de Erb) (Adams et al, 1997; Jesel, 2007).

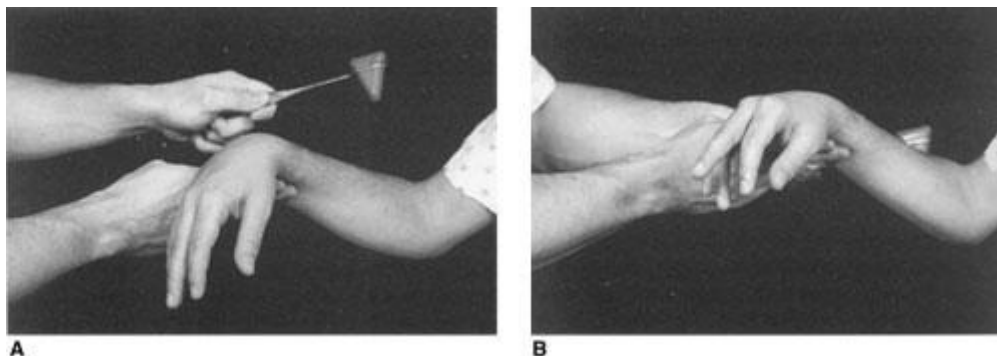


Figura 2 - Estimulação da miotonia por percussão do extensor do punho: (A) O examinador prepara-se para estimular o extensor do punho com um martelo de reflexos. (B) A percussão directa do músculo extensor do punho, leva o punho a ficar ligeiramente estendido devido á contracção sustentada (miotonia) (retirado de Zhang et al, 2008).

Distrofia Muscular Miotónica

Na DMM, as perdas musculares não são evidentes antes da vida adulta, mas pode estar presente na infância, principalmente com fadiga, diminuição da muscular e ptose palpebral (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Ferro & Pimentel, 2006). Existem algumas pequenas diferenças entre a DM1 e a DM2, sendo que a principal é a dor

musculo-esquelética característica existente nos casos de DM2, que não existe na DM1 (George et al, 2004; Kurihara, 2005).

Os sintomas dolorosos na DM2 variam em duração, localização, intensidade, carácter (à palpação, estiramento, etc.). A dor pode ser estimulada pelo frio ou pela palpação, bem como pode estar relacionada com o exercício. Na maioria das vezes, os sintomas dolorosos não diminuem com um tratamento analgésico comum. Em alguns casos, a dor pode ser irradiada e manter-se por alguns dias (George et al, 2004).

Regra geral, principalmente no caso da DM1, os músculos das mãos juntamente com os músculos extensores dos antebraços, são os primeiros a ficar atrofiados. Noutros casos, a ptose palpebral e a fraqueza dos músculos faciais podem ser os sinais mais precoces, precedendo o envolvimento de outros músculos por vários anos. A atrofia dos masséteres leva ao estreitamento da metade inferior da face, e a mandíbula fica mal posicionada levando a que os dentes não encerrem da forma correcta. O esterno-cleido-mastoideu é invariavelmente fino e fraco e está associado à curvatura exagerada do pescoço para a frente. A atrofia dos músculos anteriores da tibia é responsável pelo pé pendente, sinal precoce da doença em algumas famílias. O estudo de Whittaker et al (2006) sobre a avaliação da força DM1, comprova que existe um decréscimo da força muscular. No caso da DM2 os músculos mais afectados pela fraqueza muscular serão os proximais (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Kurihara, 2005; Ferro & Pimentel, 2006).

O envolvimento do palato, da faringe e laringe leva a uma voz fraca, nasal e monótona, resultando em disfonia e disfagia. Os músculos uterinos podem estar fragilizados, interferindo com o parto. O esófago apresenta-se dilatado devido à perda das fibras dos músculos estriados e lisos (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Kurihara, 2005; Ferro & Pimentel, 2006).

A fraqueza do diafragma e dos músculos intercostais e a hipoventilação alveolar levam a insuficiência respiratória e infecções respiratórias de repetição. Pode levar também a anormalidades da condução cardíaca, aumentando o risco de bradicardias. Este pode ser a única manifestação da doença e pode colocar os doentes em risco de morte súbita,

nomeadamente após esforço ou anestesia (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Kurihara, 2005; Ferro & Pimentel, 2006).

A doença progride de forma lenta, em que a atrofia muscular tem início nos músculos distais, evoluindo para o envolvimento gradual dos músculos dos membros e tronco. Os reflexos osteotendinosos são perdidos ou muito reduzidos. Contracturas dos músculos são raras (Adams et al, 1997; Kurihara, 2005; Ferro & Pimentel, 2006).

O fenómeno da miotonia é o terceiro sinal flagrante da doença. Não ocorre de forma tão generalizada como na miotonia congénita, surgindo principalmente nas mãos e língua na quase totalidade dos casos e nos músculos proximais dos membros em cerca de metade das pessoas afectadas. Os movimentos lentos não a desencadeiam, tal como piscar os olhos ou expressões faciais, mas em contrapartida o encerramento forte das mãos, por exemplo, é seguido por um atraso no relaxamento (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Kurihara, 2005; Ferro & Pimentel, 2006).

A miotonia pode surgir anos antes da fraqueza muscular. Indeed, Maas e Paterson (citados por Adams et al, 1997) afirmam que muitos casos de distrofia miotónica são inicialmente diagnosticados como miotonia congénita. Isto acontece porque nos casos congénitos de DMM, o fenómeno da miotonia não é perceptível antes do segundo ou terceiro ano de vida. Além disso, os utentes acostumam-se à miotonia e deixam de se queixar dela (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001).

A relação da miotonia com a distrofia não é directa. Certos músculos que revelam miotonia raramente apresentam fraqueza e atrofia. Desta forma, algumas famílias com distrofia miotónica, não apresentam miotonia, mas os outros sintomas sim.

A quarta característica major é a associação das alterações distróficas nos tecidos não musculares. O mais comum é a opacidade lenticular (Adams et al, 1997; Kurihara, 2005).

Em alguns casos podem surgir vários graus de atraso mental, uma vez que o cérebro pode ter menos 200g em relação a indivíduos saudáveis. Com o avançar da idade, alguns doentes podem tornar-se desconfiados, argumentativos e esquecidos (Adams et al, 1997; Kurihara, 2005; Ferro & Pimentel, 2006).

O início precoce de alopecia frontal é uma característica tanto em homens como em mulheres com esta doença. Atrofia testicular com deficiência de androgénios, impotência ou esterilidade são manifestações frequentes. É possível também que todas as características da síndrome de Klinefelter (ANEXO I) estejam presentes. Ocasionalmente é verificada deficiência dos ovários nos doentes do sexo feminino, mas não costuma ser severo o suficiente para interferir com a menstruação ou fertilidade. A prevalência de *diabetes mellitus* é apenas ligeiramente aumentada nas pessoas com distrofia miotónica, mas um aumento da resposta da insulina a uma carga de glicose está provado ser uma anomalia comum (Adams et al, 1997; Ferro & Pimentel, 2006).

9. Tratamento

Estas patologias não têm cura. A única forma de tratamento, é impedir a progressão rápida da doença, através de fármacos e Fisioterapia.

Até à data não existe qualquer medicamento para abrir os canais de Cl⁻ dos músculos esqueléticos. Apesar disso, um dos tipos de medicação que se pode usar na miotonia, são os bloqueadores dos canais de Na⁺ (Jurkat-Rott et al, 2002; Kurihara, 2005; Trip et al 2007). Estes medicamentos foram originalmente desenvolvidos para arritmias cardíacas, e têm vindo a ser usados para controlo da miotonia, mas não se sabe ao certo se são apropriados, nem o seu efeito nos canais de Cl⁻. Os bloqueadores dos canais de Na⁺, tendem a reduzir a excitabilidade aumentada dos potenciais de acção da membrana celular dos músculos esqueléticos, bem como reduzir a potência dos mesmos. Para as desordens miotónicas que não mostram diminuição da força muscular, os efeitos da droga acima referida não são grande entrave, mas para a DMM, o facto de a droga provocar diminuição da força muscular, já é. Na DMM ocorre diminuição da força muscular progressiva, e os utentes têm muitas dificuldades no seu dia-a-dia mais devido à diminuição da força muscular do que devido à miotonia (Jurkat-Rott et al, 2002; Kurihara, 2005).

Visto que a miotonia congénita não causa (directamente) diminuição da força muscular, a principal queixa dos utentes é a lentificação dos movimentos que eles querem

executar, devido á miotonia. O que estas pessoas pretendem é diminuir a miotonia, e o que podem fazer é tomar bloqueadores dos canais de Na⁺ quando vão realizar alguma actividade em que necessitem de movimentos rápidos. Caso contrário não necessitam de tomar medicação (Jurkat-Rott et al, 2002; Kurihara, 2005).

Alguma evidência sugere que um programa de exercício bem estruturado pode abrandar ou mesmo reverter o declínio da força muscular (Harper, 2001 citado por Whittaker et al 2006). O tratamento mais facilmente prevenirá a deterioração, do que reverter as perdas já existentes. A avaliação da mudança da força muscular durante a evolução natural da doença ou depois de um programa de exercícios é muito pequena, e pode ser difícil de avaliar usando os métodos tradicionais de avaliação (Mathieu, 2003, citado por Whittaker et al 2006).

Em relação à DMM, tanto a DM1 como a DM2, apresentam três tipos de problemas: a miotonia, a fraqueza muscular, e as manifestações noutros sistemas (como as cataratas, diabetes, etc.). Mesmo que se usem bloqueadores dos canais Na⁺, e se consiga reduzir a miotonia, ainda temos o problema da fraqueza muscular, uma vez que a DMM é uma doença de perda progressiva da força muscular. Os bloqueadores dos canais de Na⁺ tendem a reduzir a potência do músculo, por decrescer o potencial de acção, e estes são efeitos indesejados. É importante descobrir medicamentos que diminuam a miotonia, mas que mantenham a potência muscular (Kurihara, 2005).

Desta forma, o tratamento da DMM deve basear-se nos seguintes pontos:

1. Testes terapêuticos para aumentar a força muscular na DMM: estudos como o de Tarnopolsky et al (2004) e Schneider-Gold et al (2003), mostram que a terapia com creatina monohidratada não produz efeitos ao nível do aumento da força muscular na DM2, já num estudo efectuado com japoneses com DM1, foi verificado um aumento subjectivo da força muscular (Kurihara, 2005).
2. Tratamento para as manifestações sistémicas: a) Tratamento das cataratas: o cirurgião deve ter conhecimento que a pessoa tem DMM antes de proceder à cirurgia, isto porque tende a ocorrer diminuição da visão destas pessoas após a cirurgia devido à contractura da capsulorhexis (corte circular contínuo na

cápsula anterior durante a cirurgia de catarata); b) O tratamento para a ptose miopática pode ser feito através de uma cirurgia chamada blefaroplastia superior; c) Tratamento para arritmia cardíaca para evitar morte súbita: a aplicação de um pacemaker pode ser necessária se o electrocardiograma (ECG) mostrar arritmia; d) O tratamento para a *diabetes mellitus* pode ser feito com Metformin: este controla a hiperglicémia como aumenta a captação de glicose por parte dos músculos (Braunwald et al, 2001; Kurihara, 2005).

3. Tratamento para a diminuição da repetição CTG - futuro tratamento essencial para a DM1: a) A DMM é causada pela expansão da repetição CTG localizada na região 3 da proteína quinase da distrofia miotónica (DMPK). A expansão da repetição CTG causa acumulação de mRNA com expansão da repetição CUG no núcleo das células e o *Splicing* anormal do pré mRNA dos canais de Cloro, pode resultar num desenvolvimento pobre dos canais de Cloro dos músculos, ocorrendo assim miotonia. Ao usar o RNA complementar para a repetição (CUG)¹³ e a região 110-bp, as transcrições do DMPK mutante diminuem. Assim, a função do mioblasto humano e a absorção de glicose, é restaurada. Esta terapia genética teve sucesso *in vitro* e espera-se que possa ser aplicada em casos de DMS após ultrapassados alguns obstáculos (Kurihara, 2005).

10. Fisioterapia

A Fisioterapia é algo que está ao alcance dos utentes para que sejam correctamente orientados de forma a otimizar as suas capacidades e também evitar o aumento dos sintomas. Desta forma, a evidência sugere que o exercício tem um efeito benéfico sobre doenças neuromusculares, abrandando ou mesmo revertendo o declínio das capacidades.

Dawes et al, em 2006, realizou um ensaio clínico controlado sobre o efeito de um programa de exercícios domiciliários com o objectivo de aumentar a resistência e a funcionalidade dos adultos com doenças neuromusculares durante 8 semanas. No grupo de controlo teve 11 utentes e no de intervenção, 9. Em ambos os grupos havia um caso

de distrofia muscular miotónica. Os exercícios eram para os membros inferiores, e os utentes eram encorajados a aumentar gradualmente o número de repetições. Os resultados mostram que o grupo de intervenção melhorou marcadamente em todos os parâmetros (marcha, força muscular, fadiga). O autor conclui que o aumento da resistência e função pós exercício em adultos com neuropatia periférica é fiável e bem tolerado.

Lindeman et al, em 1995, aplicou um programa de treino domiciliário de fortalecimento muscular para os membros inferiores, durante 24 semanas para 33 utentes com DMM e 29 com doença de Charcot-Marie-Tooth. Ao fim do período de treino as pessoas referiam maiores melhorias na capacidade de realização de habilidades funcionais como o levantar e sentar, subir escadas, etc, apesar de o aumento da força muscular não ter sido significativo. Neste estudo foi possível verificar que o factor “motivação” é importantíssimo para a manutenção da actividade por parte destas pessoas.

Em 2001, Richardson (citado por White et al, 2009), realizou um estudo sobre o efeito do exercício em 20 indivíduos com neuropatia periférica associada a diabetes mellitus (como acontece com DMM) durante 3 semanas. Os resultados não revelam diferença significativa na força de preensão dos punhos.

Os músculos respiratórios são também muitas vezes afectados na DMM, pelo que não devem ser negligenciados na intervenção do fisioterapeuta. O treino dos músculos respiratórios mostraram ser efectivos na melhoria da função muscular em algumas doenças que causam diminuição da força muscular (Klefbeck, Lagerstrand, Mattsson, 2000; Koessler, Wanke, Winkler, Nader, Toifl, Kurz, Zwick, 2001).

A diminuição da força muscular em geral e a fraqueza dos músculos respiratórios em particular, pode levar a complicações respiratórias graves e numa grande variedade de circunstâncias. Por vezes estes quadros clínicos encaixam-se no que é descrito para a Distrofia Muscular de Duchenne (Fregonezi, Resqueti, Casan, 2006).

Num caso de DMM descrito por Fregonezi et al (2006), o utente refere sensação de dispneia a médios esforços, sem que esteja relacionado com hipoventilação ou ortopneia. Testes á função pulmonar revelaram alterações restritivas.

Foi proposto um treino domiciliário dos músculos respiratórios durante 12 semanas que consistia em: treino dos músculos inspiratórios com aparelhos específicos que promovam resistência na inspiração e treino dos músculos expiratórios com um aparelho que proporcione pressão positiva expiratória. A resistência que os aparelhos colocam na inspiração e expiração deve ir aumentando gradualmente. No final do estudo verificou-se o aumento da força dos músculos inspiratórios, apesar da força dos músculos expiratórios, os valores de espirometria e da gasimetria permanecerem inalterados. Apenas o PaCO₂ melhorou. (Fregonezi et al 2006).

No caso da DM2 em que a dor pode estar presente, a massagem não é aconselhada devido hiperalgia músculo-esquelética mecânica destes utentes. O exercício deve ser utilizado com moderação e precaução para não provocar, também, o aumento das dores (George et al, 2004).

IV. Discussão

O objectivo da elaboração desta revisão da literatura, foi procurar e reunir a informação disponível e válida sobre determinadas neuropatias periféricas, classificadas como disfunções dos canais de Cloro, sendo elas a MC e a DMM. Para tal, usaram-se variadas fontes, desde livros científicos recentes e actualizados a artigos publicados. À excepção do livro de Adams et al (1997), todas as fontes têm menos de 8 anos. Apesar disso, algumas das fontes usadas, apresentam referências bibliográficas antigas, como era o caso do trabalho de Kurihara (2005).

A miotonia nestas duas condições, a MC e a DMM, surge devido a uma disfunção dos canais de Cloro. O defeito nestes canais, faz com que demoram mais tempo a abrir após uma despolarização da membrana (e consequente contracção muscular) do que o normal, atrasando a repolarização da membrana e, consequentemente, atrasando o relaxamento do músculo. Isto ocorre uma vez que o potencial de acção se mantém, continuando a chegar ao músculo o estímulo para contrair. A miotonia pode ocorrer por contracção voluntária, percussão do músculo, estimulação eléctrica ou pelo uso de drogas. Desta forma e derivado das várias formas de estimulação da miotonia, ela pode ter diferentes designações: miotonia clínica, miotonia mecânica, miotonia eléctrica e miotonia electromiográfica (Jesel, 2007).

O facto de estas patologias terem diferentes designações dificultou a pesquisa, uma vez que foi difícil encontrar fontes em que estivessem várias das diversas designações das doenças, pelo que só numa fase tardia, se conseguiu ter acesso a fontes que teriam sido importantíssimas para uma boa orientação na fase inicial da realização do trabalho.

A miotonia congénita e a distrofia muscular miotónica são distúrbios raros e pouco conhecidos. São neuropatias periféricas genéticas e adquiridas, que podem alterar em muito a vida das pessoas afectadas, consoante o grau de severidade que apresentam. Apesar de terem o sintoma miotonia em comum, são doenças com características sensivelmente diferentes. Enquanto a miotonia congénita tem como grande característica e sintoma a presença de miotonia principalmente a nível distal (que só por si pode ser suficientemente limitativa em muito os indivíduos), a distrofia muscular miotónica apresenta, para além da miotonia, alterações sistémicas que podem ser

bastante graves. Estas alterações sistémicas podem incluir insuficiência respiratória, cardíaca, bem como diabetes e cataratas e ainda causar alterações intelectuais (Adams et al, 1997; Braunwald et al, 2001; Kurihara, 2005).

Outras diferenças entre a MC e a DMM, são a base genética diferente, bem como a degeneração progressiva das fibras musculares, na DMM que não acontece com a miotonia congénita (Adams et al, 1997).

A distrofia muscular miotónica é uma doença de grande variedade e expressão clínica. Em muitos utentes a inteligência está intacta, e a miotonia e a fraqueza muscular são tão moderadas que os utentes não apresentam qualquer dificuldade. Pryse-Philips e os associados enfatizaram estes factos no seu estudo, em que 27 de 133 utentes tinham apenas síndrome parcial e poucos sintomas musculares na altura da examinação (Adams et al, 1997).

No momento em que se apresenta um indivíduo que sofre de uma destas disfunções, o fisioterapeuta deve ter em atenção toda a constelação de factores e possíveis outros problemas também presentes. A miotonia só por si, é indolor, pelo que quando a dor está associada a ela, essa dor provavelmente terá como origem outros factores que se devem ter em conta e que devem ser combatidos. No caso da DM2, a dor músculo-esquelética é um sintoma a considerar. A dor induzida pelas AVD's (George et al, 2004) pode ser uma grande limitação na actividade e participação destes utentes.

O fisioterapeuta nunca se deve esquecer da sua intervenção holística, de modo a que não queira apenas aumentar a funcionalidade muscular, quando existem muitos outros aspectos que podem dificultar, ou mesmo impossibilitar a sua intervenção. Deste modo, é importantíssimo o tratamento das patologias/disfunções associadas a estas doenças, principalmente no caso da miotonia congénita, em que não existem grandes alterações musculares e sistémicas.

Principalmente no caso da DMM, existem alterações sistémicas graves. O indivíduo com DMM presente ao fisioterapeuta pode sofrer que problemas cardíacos e respiratórios estando propício a entrar em paragem cardio-respiratória. Desta forma o fisioterapeuta deve monitorizar constantemente os diferentes sistemas de modo a poder

intervir de forma segura sem causar sobrecarga e complicações consequentes que podem pôr em risco a vida do utente. Devido à diminuição da força dos músculos respiratórios, os utentes com DMM podem estar sujeitos a infecções de repetição, uma vez que a capacidade para eliminar secreções está diminuída. Desta forma, a Fisioterapia deve também incidir sobre as funções cardíacas e respiratórias para além da função muscular, de modo a combater os défices presentes.

Alguns tratamentos medicamentosos estão ao alcance das pessoas afectadas por MC ou DMM, se bem que nenhum deles cura efectivamente a miotonia. As pessoas com MC severa podem recorrer a bloqueadores dos canais de Na⁺ para diminuir as reacções miotónicas em alturas em que necessitam de reagir várias vezes de forma rápida. No caso das pessoas com DMM, a medicação é aplicada para tratar a e controlar as alterações sistémicas inerentes, devendo o fisioterapeuta ter conhecimento da medicação tomada pelo utente e quais os seus efeitos de modo a orientar a sua intervenção e raciocínio clínico.

Muitas vezes a evolução deste tipo de doença está seriamente associada ao sedentarismo. Quando os sintomas começam a surgir, e as pessoas começam a sentir dificuldades em realizar as suas tarefas, tendem a esforçar-se cada vez menos. Esta é a razão principal para a perda de capacidades funcionais das pessoas com MC. Deste modo, as consequências do sedentarismo, como a falta de resistência ao esforço, a diminuição da resposta cardiovascular, diminuem a eficiência do sistema respiratório e assim acumulam-se as manifestações clínicas destas doenças, tornando-as mais significativas. Neste campo, a Fisioterapia assume um papel fundamental, tendo que intervir de modo a combater o sedentarismo e na minimização dos sintomas MC e da DMM, devendo esta intervenção ser aplicada o mais precocemente possível para que se possa ir monitorizando e controlando a evolução dos sintomas, dando sempre novas estratégias a estas pessoas para que elas possam continuar activas no seu dia-a-dia da forma mais autónoma possível.

Para além de incentivar o combate ao sedentarismo, o fisioterapeuta deve reforçar constantemente diversas recomendações que podem ser úteis no dia-a-dia de uma pessoa com disfunção dos canais de Cloro. O utente deve manter a actividade física de

forma a manter a actividade muscular fora do local de tratamento. Este deve ter cuidado, também, com algumas técnicas de massagem que lhe possam ser aplicadas, como a percussão, devendo explicar ao profissional que a executa o seu problema. Estas pessoas devem também evitar recorrer a instrumentos de estimulação eléctrica para fortalecimento muscular ou tonificação muscular. Outros dos cuidados a ter, terá a ver com a exposição ao frio para que este não despolete miotonia: estas pessoas, para que a miotonia não dificulte a realização de tarefas, devem proteger-se do frio, com camisolas compridas ou luvas. Todos estes conselhos e recomendações devem ser adaptados de acordo com a experiência da pessoa em relação aos seus sintomas.

Foram pesquisadas referências sobre a intervenção da fisioterapia sobre as disfunções miotónicas, mas verificou-se uma grande dificuldade em encontrar estudos em que a intervenção da fisioterapia esteja direccionada apenas para estas disfunções. Os poucos estudos encontrados não referem melhorias significativas na força ou resistência, mas pode concluir-se que o facto de estimular as pessoas à actividade lhes proporciona maior bem-estar dando-lhes a percepção de serem mais capazes na realização de diversas tarefas.

V. Conclusão

Os objectivos propostos para a elaboração deste trabalho foram alcançados. A recolha de informação diversificada sobre muito do que engloba a miotonia congénita e a distrofia muscular miotónica foi conseguida.

Este trabalho servirá como base teórica tanto para que o fisioterapeuta crie um raciocínio clínico, o mais correcto possível, quando confrontado com um caso de miotonia congénita ou distrofia muscular miotónica. Por vezes a miotonia congénita pode ser o primeiro diagnóstico, antes da distrofia muscular, podendo ocorrer alguma desdramatização dos sintomas e uma má condução da intervenção.

O fisioterapeuta deve incentivar cada utente, tendo sempre em conta os sintomas de cada um, a manter a actividade e a realizar as suas AVD's e deve reforçar constantemente alguns cuidados a ter e algumas estratégias para que a miotonia afecte o menos possível o dia-a-dia destas pessoas.

Visto serem doenças raras e de diagnóstico tardio, as pessoas só procuram ajuda ou tratamento quando os sintomas já se tornaram evidentes, como a fraqueza da musculatura distal.

Poderá ser uma boa base também para futuras investigações sobre a intervenção da fisioterapia nas DMM e/ou MC, uma vez que não existem muitos estudos que comprovem a eficácia nas variadas áreas em que a fisioterapia pode actuar, e que estas patologias podem afectar, tendo sido esta uma das dificuldades encontradas para a realização deste trabalho.

VI. Bibliografia

- Adams, R.; Victor, M.; Ropper, A. (1997) *Principles of Neurology*, (6^a ed.). United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Andreoli, T., Carpenter, C., Griggs, R., Loscalzo, J. (2004). *Essencial of Medicine*. 6th edition. W.B. Saunders Company, Pennsylvania
- Braunwald, E., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. (2001). *Harrison's - Principles of Internal Medicine*. 15th Editions. The McGraw-Hill Companies, Inc.USA
- Correia, P. (2006). *Anatomofisiologia – Tomo II* (3^a edição). Cruz Quebrada: FMH edições.
- Cup, E.; Pieterse, A.; Broek-Pastoor, J.; Munneke, M.; van Engelen, B.; Hendricks, H.; van der Wilt, G.; Oostendorp, R. (2007). *Exercise Therapy and Other Types of Physical Therapy for Patients with Neuromuscular Diseases: A Systematic Review*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 88, 1452-1464
- Dawes, H.; Korpershoek, N.; Freebody, J.; Elsworth, C.; van Tintelen, N.; Wade, D.; Izadi, H.; Jones, D. (2006). *A pilot randomised controlled trial of a home-based exercise programme aimed at improving endurance and function in adults with neuromuscular*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 77, 959-962
- Ferro, J.; Pimentel, J. (2006). *Neurologia – Principios, Diagnostico e Tratamento*. Lisboa, Lidel - Edições Técnicas, Lda.
- Fregonezi, G., Resqueti, V., Casan, P. (2006). *Domiciliary Respiratory Muscle Training in Myotonic Dystrophy*. Archivos de Bronconeumología. 42, 605-607.
- George, A., Schneider-Gold, C., Zier, S., Reiners, K., Sommer, C. (2004). *Musculoskeletal Pain in Patients With Myotonic Dystrophy Type 2*. Archives of Neurology. 61, 1938-1942

- Jesel, M. (2007). Neurologia para o fisioterapeuta. Livraria Santos Editora, São Paulo
- Jurkat-Rott, K., Lerche, H., Lehmann-Horn, F. (2002). *Skeletal muscle channelopathies*. Journal of Neurology. 249, 1493-1502
- Klefbeck, B., Lagerstrand, L., Mattsson, E. (2000). *Inspiratory muscle training in patients with prior polio who use part time assisted ventilation*. Arch Phys Med Rehabil. 81, 1065-1071.
- Koessler, W., Wanke, T., Winkler, G., Nader, A., Toifl, K., Kurz, H., Zwick, H. (2001). *2 year's experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders*. American College of Chest Physicians. 102:765-769
- Kurihara, T. (2005). *New Classification and Treatment for Myotonic Disorders*. Internal Medicine; vol 44, nº 10, 1027-1032
- Lindeman, E., Leffers, P., Spaans, F., Drukker, J., Reulen, J., Kerckhoffs, M., Köke, A. (1995). *Strength Training in Patients With Myotonic Dystrophy and Hereditary Motor and Sensory Neuropathy: A Randomized Clinical Trial*. Arch Phys Med Rehabil; 76:612-20
- Lundy-Ekman, L. (2000). *Neurociência – Fundamentos para a Reabilitação*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan
- Pfeiffer, G.; Wicklein, E.; Ratusinski, T.; Schmitt, L.; Kunze, K. (2001). *Disability and quality of life in Charcot-Marie-Tooth disease type 1*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 70, 548–50
- Reilly, M.; Hanna, M. (2002). *Genetic neuromuscular disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 73, ii12-ii21
- Tam, S.; Archibald, V.; Jassar, B.; Tyreman, N.; Gordon, T. (2001). *Increased Neuromuscular Activity Reduces Sprouting in Partially Denervated Muscles*. The Journal of Neuroscience. 21, 654–667

- Timothy, M; Miller, MD. (2007). *Differential Diagnosis of Myotonic Disorders*. AANEM Monograph. Wiley Periodicals, Inc.
- Trip, J.; Faber, C. G.; Ginjaar, H. B.; van Engelen, B. G. M.; Drost, G. (2007). *Warm-up phenomenon in myotonia associated with the V445M sodium channel mutation*. Journal of Neurology, 254, 257-258
- Villaça, A. (2004). *Avaliação Neuromuscular e Neuropsicológica na Distrofia Miotônica Congênita, Infantil e Juvenil*. Tese de mestrado apresentada na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo
- White, C., Pritchard J., Turner-Stokes, L. (2009). *Exercise for people with peripheral neuropathy (Review)*. The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd.
- Whittaker, R., Ferenczi, E., Hilton-Jones, D. (2006). *Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 77, 1282-1283
- Zhang, Y., Zhang, S., Shang, H. (2008). *Clinical characteristics of myotonia congénita in China*. Neural Regeneration Research, 3(2), 216-220

VII. Anexos

1. Anexo I - Síndrome de Klinefelter - Caso Clínico e Revisão da Literatura

Casos Clínicos

Síndrome de Klinefelter – Caso Clínico e Revisão da Literatura

José Eduardo Carrasquinho*, M. Ferreira Coelho**, Miguel Lourenço*,
Bruno Graça*

Serviço de Urologia – Hospital Fernando Fonseca – Director: Dr. Carrasquinho Gomes – Amadora

* Interno Complementar de Urologia

** Assistente Hospitalar de Urologia

Resumo

O síndrome de Klinefelter apresenta, na maioria dos casos, um quadro clínico caracterizado por hipogonadismo hipergonadotrófico, azoospermia, atrofia testicular de consistência firme, hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e ginecomastia. Apresentamos um doente de 33 anos que recorre à consulta por orquialgia direita, sem outras queixas. No exame físico apenas se constatou atrofia testicular de consistência firme. Efectuamos uma breve revisão da literatura a respeito do tema.

Abstract

The klinefelter's syndrome is characterized, in the majority of patients, by a clinical picture of hypergonadotropic hypogonadism, azoospermia, small firm testis, underdevelopment of secondary sex characteristics and gynaecomastia. We state a case report of a 33 year-old male who presented with right orchialgia, without other complains. The physical exam only revealed small firm testis. The authors review the scientific literature on the subject.

Keywords: Hypergonadotropic hypogonadism; Infertility; Klinefelter's syndrome

Correspondência:

José Eduardo Neto
Carrasquinho
e-mail: jecarrasquinho@
netcabo.pt

Introdução

A incidência de anomalias cromossómicas em homens inférteis é de 5 a 6% [1]. Destas 4.2% reportam-se aos cromossomas sexuais e 1.5% são autossómicas. No entanto, na população geral esta incidência é de apenas 0.14 e 0.25% respectivamente com um total de 0.38% de anomalias cromossómicas [2]. A probabilidade de uma anomalia cromossómica aumenta com o grau

de deficiência na espermatogénese e neste contexto deverá ser oferecido um estudo de cariótipo a todos os homens que procurem tratamento de fertilidade com recurso a técnicas de reprodução assistida [3]. O síndrome de Klinefelter, descrito desde 1942, resulta na maioria dos casos de uma alteração genética com cariótipo 47,XXY. Não obstante existem outras variantes genéticas raras - 48,XXYY; 48,XXXXY; 49,XXXYY; 49,XXXXXY. Ocorrem ainda casos de mosaïcismo (46,

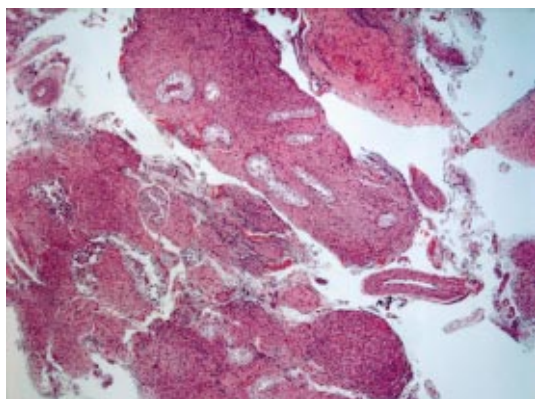


Figura 1

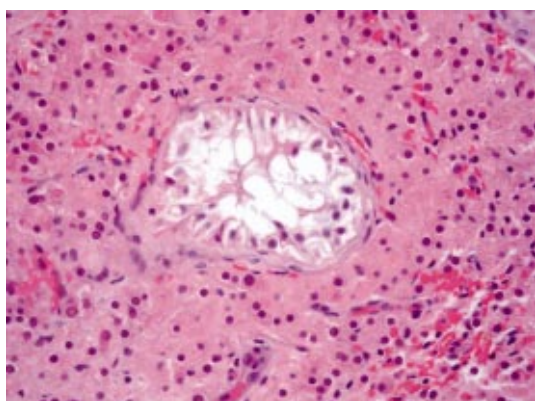


Figura 2

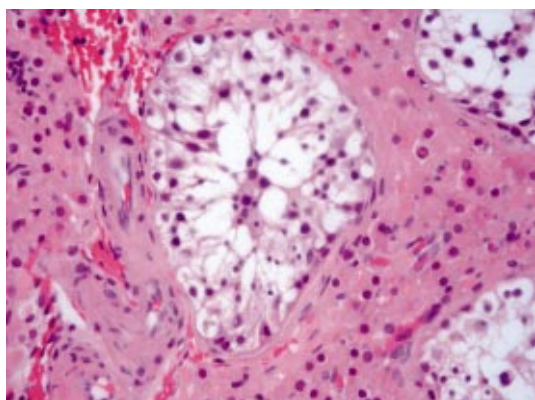


Figura 3

XY/47,XXY; 46,XY/48,XXXY e 47,XXY/48,XXXY) e outros muito involgares que resultam da adição de cromossomas X estruturalmente anómalos como por exemplo 47,X,i(Xq)Y e 47,X,del(X)Y. Esta é a alteração nos cromossomas sexuais mais comum, afectando entre 1/500 e 1/1000 dos nascimentos dependendo das séries. Destes apenas 25% são diagnosticados durante a vida e menos de 10% antes da puberdade [4,5]. O fenótipo mais comum consiste num hipogonadismo hipergonadotrófico, azoospermia, atrofia testicular de consistên-

cia firme, hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários geralmente associado a ginecomastia e desproporção morfológica entre o tronco e os membros. Nas variantes mais extremas observam-se outras anomalias muito marcadas, particularmente a nível neuropsiquiátrico.

Caso Clínico

Apresentamos um homem de 33 anos de idade cujo motivo de consulta foi um quadro de orquialgia direita sem outra sintomatologia. Não apresentava antecedentes pessoais de relevo clínico e ao exame físico apenas se constatou uma diminuição bilateral e simétrica do volume testicular de consistência firme, com normal diferenciação dos caracteres sexuais secundários e sem evidência de ginecomastia ou quaisquer outras alterações relevantes. O ecodoppler testicular apenas revelou nódulo hipoeogénico central do testículo direito e redução do volume testicular, medindo o testículo direito 1,31*1,07cm e o esquerdo 1,73*0,79cm. O estudo analítico evidenciou uma elevação das gonadotrofinas com LH 28,51 mUI/ml e FSH 40,9 mUI/ml, níveis de testosterona normais (391 ng/dl) e ligeiro aumento da prolactina (26,84 ng/dl) sendo os restantes parâmetros normais, nomeadamente os marcadores tumorais. O espermograma revelou azoospermia. Foi efectuada uma RMN cerebral que não revelou alterações. Propôs-se ao doente uma biópsia testicular para esclarecimento e avaliação prognóstica da sua azoospermia tendo este concordado e que revelou histologicamente uma hiperplasia de células de Leydig, hialinização dos túbulos seminíferos e paragem da espermatogénese na fase de espermatídeo [fig. 1-3]. Perante o quadro clínico e a vontade do doente de posteriormente recorrer a técnicas de reprodução assistida foi pedido o cariótipo que revelou 47,XXY [fig. 4,5].

Discussão

O mecanismo determinante da deficiência androgénica não é ainda totalmente conhecido e cerca de 20% dos doentes apresentam níveis de testosterona normais. Esta aumenta durante a adolescência mas por volta dos 15 anos os seus valores descem abaixo do limiar da normalidade [6]. É variável o grau de disfunção das células de Leydig cujo número relativo em geral se apresenta aumentado simulando um tumor de células de Leydig [7]. A manifestação cardinal deste síndrome

resulta da incapacidade das células germinativas sobreviverem em testículos aneuploides, com a puberdade a desencadear a sua extinção ao invés da sua normal proliferação para colonizar os túbulos seminíferos. Assim é habitual a hialinização, esclerose e atrofia dos túbulos seminíferos e ausência quase completa de células germinativas [8]. Deste modo os testículos são firmes em contraste com a consistência mole dos mesmos nos doentes em que o dano testicular ocorreu após o início da espermatogénese resultando no colapso dos túbulos seminíferos. Representa uma importante causa de infertilidade associada a 14% das azoospermias [9]. A ginecomastia está presente em 80 a 90% dos casos em alguma fase da vida, com alterações associadas variáveis no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, essencialmente devido a um aumento do ratio estradiol/testosterona. Em cerca de 80% a 90% dos doentes o cariótipo é do tipo 47,XXY e estima-se que 10 a 20% dos pacientes apresentem mosaïcismo (47,XXY/46,XY), com formas mais leves da patologia. Podemos admitir um efeito “gene-dose”, em relação com o número de cromossomas em excesso, no que diz respeito à gravidade das alterações físicas e em particular às disfunções neuropsiquiátricas destes doentes [10]. Estão descritas diversas co-morbilidades associadas a este síndrome sendo o risco global de uma hospitalização superior em 69% comparativamente à população geral [11]. As patologias mais comumente associadas a este síndrome são: malformações congénitas, diabetes, anemia, osteoporose, hipotiroidismo, infecções do trato urinário e especialmente algumas



Figura 4

neoplasias nomeadamente da mama, tumores de células germinativas retroperitoneais e mediastínicos, do pulmão e linfoma não-hodgkin [11, 12]. Dois estudos destinados a avaliar a mortalidade global em doentes com este síndrome estimaram um risco acrescido de morte por carcinoma da mama e pulmão, diabetes, doenças vasculares, doença cardíaca não isquémica, AVC, doenças respiratórias e isquémia intestinal, com uma esperança de vida 2.1 anos inferior à média geral [13, 14].

O tratamento fundamenta-se na terapia de reposição hormonal com testosterona, de acordo com as exigências clínicas de cada caso. Esta terapêutica deve ser iniciada o mais cedo possível afim de minorar os sinto-

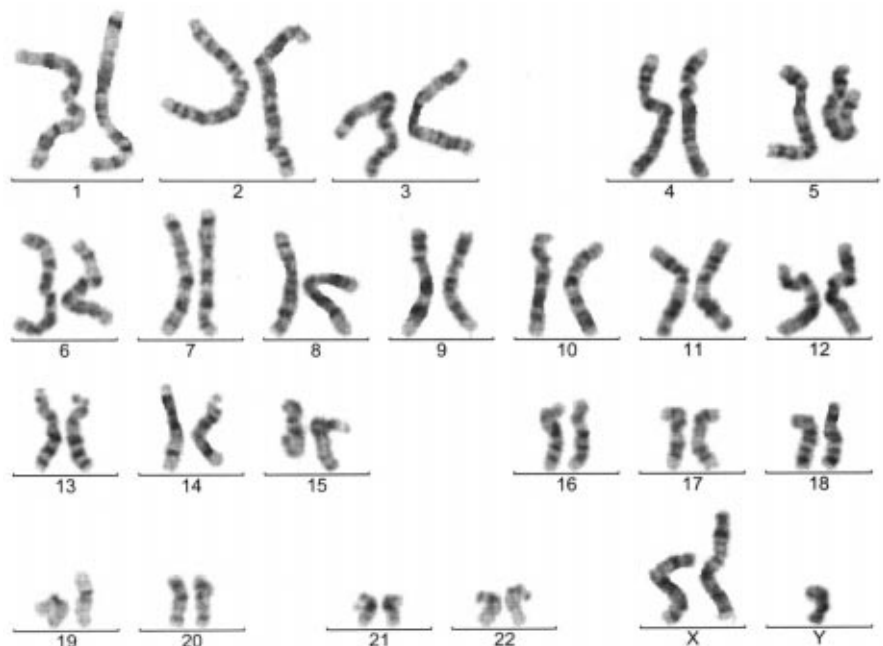


Figura 5

mas e as sequelas da deficiência androgénica, não tendo no entanto qualquer efeito positivo na fertilidade [15, 16]. Dado que a ginecomastia não é influenciada pela terapêutica hormonal, deve efectuar-se o encaminhamento do doente para tratamento por cirurgia plástica [17]. Em alguns casos é possível proceder a técnicas de reprodução assistida com sucesso, mesmo em doentes sem mosaïcismo, tendo sido descrita uma frequência de gravidez bem sucedida superior a 20% [18]. Todavia os doentes com síndrome de Klinefelter apresentam uma probabilidade não desprezível de produzir gâmetas 47,XXY ou com outras alterações cromossómicas, presumivelmente devido ao comprometimento do ambiente testicular, chegando a incidência destas aos 20% em algumas séries [19,20]. Deste modo, antes de ser realizada fertilização in-vitro/injecção intracitoplasmática de espermatozóide, deverá ser efectuado um diagnóstico pré-implantação ou amniocentese com análise de cariótipo se o primeiro for impossível. [21].

Conclusão

Trata-se de uma apresentação algo tardia e pouco comum desta patologia, que segundo dados recentes 75% dos casos não são diagnosticados e cuja frequência não é de forma alguma desprezível como causa de infertilidade. Em resultado das apresentações clínicas atípicas deste síndrome é necessário um elevado grau de suspeição e a caracterização do cariótipo de indivíduos com azoospermia que procurem técnicas de reprodução assistida.

Bibliografia

- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*. 1998; 70: 397-411.
- Van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al.. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996; 11 (Suppl 4): 1-24.
- Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res*. 2005; 111 (3-4): 317-36.
- Nielsen J, Wohlert M 1990 Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 26: 209-223
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH 2003 Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 622-626
- Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res* 1985; 19: 82-86.
- Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelters syndrome. *Clin Endocrinol Oxf*. 1975;4:399-411.
- Aksglaede L, Wikstrom AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb; 12(1):39-48. Epub 2005 Sep 19.
- Therman ESM. *Human Chromosomes: Structure, Behavior and Effects*. New York: Springer-Verlag; 1993
- Delisi LE, Maurizio AM, Svetina C, Ardekani B, Szulc K, Nierenberg J, Leonard J, Harvey PD 2005 Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 135:15-23
- Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital Discharge Diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr; 91 (4): 1254-60. Epub 2006 Jan 4
- A.J. Swerdlow, M.J. Schoemaker, C.D. Higgins, A.F. Wright, P.A. Jacobs. Cancer Incidence and Mortality in Men With Klinefelter Syndrome: A Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1204-1210, 2005
- Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, Fordyce A, Youings S 2001 Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 65: 177-188
- Price WH, Clayton JF, Wilson J, Collyer S, De Mey R 1985 Causes of death in X chromatin positive males (Klinefelter's syndrome). *J Epidemiol Community Health* 39: 330-336
- Nieschlag E, Behre HM. Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 3rd edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004: 375-404.
- Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 857-75.
- Nieschlag E, Behre HM, Meschede D, Kamischke A. Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, eds. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*, 2nd edn. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 143-76.
- Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril*. 2004 Oct; 82 (4): 775-9.
- Mroz K, Hassold TJ, Hunt PA. Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised environment increases the incidence of meiotic errors. *Hum Reprod* 1999; 14: 1151-56.
- Guttenbach M, Kohn FM, Engel W, Schmid M. Meiotic nondisjunction of chromosomes 1, 17, 18, X and Y in men more than 80 years of age. *Biol Reprod* 2000; 63: 1727-29.
- Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, et al.. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod*. 1996; 11: 1638-1643.