UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

KARIN SUZETE IKEDA

IDENTIFICAÇÃO E FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO 1 (DM1)

CAMPINAS

2015

KARIN SUZETE IKEDA

IDENTIFICAÇÃO E FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO 1 (DM1)

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia

ORIENTADORA: PROFª DRª KEILA MIRIAM MONTEIRO DE CARVALHO
CO-ORIENTADORA: PROFª DRª ANAMARLI NUCCI

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna **KARIN SUZETE IKEDA** e orientada pela **PROFª. DRª. KEILA MIRIAM MONTEIRO DE CARVALHO**

CAMPINAS
2015

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Ik3i

Ikeda, Karin Suzete, 1982-
Identificação e frequência das alterações oftalmológicas na distrofia miotônica tipo 1 (DM1) / Karin Suzete Ikeda. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Keila Miriam Monteiro de Carvalho.
Coorientador: Anamarli Nucci.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Distrofia miotônica. 2. Catarata. 3. Blefaroptose. 4. Escala Medida da Função Motora. I. Carvalho, Keila Miriam Monteiro de,1949-. II. Nucci, Anamarli,1947-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Identification and frequency of ophthalmologic findings in myotonic dystrophy type 1 (DM1)
Palavras-chave em inglês:
Myotonic dystrophy
Cataract
Blepharoptosis
Motor Function Measure scale
Área de concentração: Oftalmologia
Titulação: Mestra em Ciências Médicas
Banca examinadora:
Keila Miriam Monteiro de Carvalho [Orientador]
Milton Ruiz Alves
Ana Carolina Coan
Data de defesa: 19-08-2015
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

KARIN SUZETE IKEDA

ORIENTADORA: PROFª DRª KEILA MIRIAM MONTEIRO DE CARVALHO

COORIENTADORA: PROFª DRª ANAMARLI NUCCI

MEMBROS:

1. PROFª. DRª. KEILA MIRIAM MONTEIRO DE CARVALHO

2. PROF. DR. MILTON RUIZ ALVES

3. PROFª. DRª. ANA CAROLINA COAN

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 19/08/2015

Dedico este trabalho a todos que
de alguma forma
contribuíram para que ele fosse possível,
em especial à minha família.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Paulo e Catarina, por todo o apoio, esforço e dedicação à minha educação.

Aos meus irmãos, Paulo e Karla, por sempre me apoiarem e torcerem por mim.

Aos meus familiares e amigos, em especial aos meus padrinhos Sanae e Miyoko, sempre presentes, mesmo à distância.

Ao Luiz Henrique, pela ajuda na revisão, pela compreensão, pelo apoio em todos os momentos.

À minha orientadora Profª Drª Keila Monteiro de Carvalho, pela oportunidade, ensinamentos e dedicação.

À minha co-orientadora Profª Drª Anamarli Nucci, pela dedicação e empenho além do esperado, por todos os ensinamentos que me foram passados, pelo exemplo de pessoa, médica e professora.

Ao Prof Dr Marcondes Cavalcante França Junior, por todo o auxílio, principalmente na análise genética e na revisão do artigo.

À Dra Cristina Iwabe-Marquese pela importante contribuição com a escala Medida da Função Motora (MFM-P).

Às fisioterapeutas Tatiana e Lívia pela disponibilidade na realização da escala MFM-P.

Aos funcionários, médicos, residentes e colaboradores do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pelo auxílio e convivência em todos esses anos, em especial à Eliana e ao Claudemir, não só pelo apoio, mas também pela amizade.

Aos funcionários, médicos e residentes do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, em especial à Milena e ao Alberto, por toda a ajuda durante este trabalho.

A todos os professores/preceptores do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP pelos valiosos ensinamentos, em especial a Dra Nilza Minguini, Dra Priscila Hae Hyum Rim, Dr Roberto Caldato e Dr Marcelo Torigoe.

Aos funcionários da pós-graduação, principalmente à Marcinha, sempre pronta para ajudar.

A todos os componentes da banca examinadora pelo tempo dedicado à minha dissertação e pelas valiosas contribuições.

Aos pacientes que participaram deste estudo, pelos quais guardo enorme respeito.

A todos que direta ou indiretamente estiveram ao meu lado na realização deste objetivo.

RESUMO

Objetivo: identificar a frequência das anormalidades oftalmológicas dos pacientes com distrofia miotônica tipo 1 (DM1), e avaliar se há correspondência entre a gravidade motora e a presença/ausência de catarata e entre outras alterações oftalmológicas e a gravidade motora.

Métodos: foi realizado estudo descritivo em pacientes com DM1, os quais foram incluídos após diagnóstico clínico e laboratorial e após terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Eles foram avaliados pela escala Medida da Função Motora, versão em Português (MFM-P) e por protocolo oftalmológico incluindo: acuidade visual, refração, teste de visão de cores de Ishihara, avaliação do reflexo pupilar, tonometria de aplanação (tonômetro de Goldmann), biomicroscopia, fundoscopia, exame de motilidade ocular, teste de estereopsia (Titmus), avaliação de nistagmo e de diplopia. Em pacientes em que não foi possível realizar todos os exames, por algum motivo, foram considerados os demais exames para a análise dos resultados. Foi aplicada a Análise de Correlação de Spearman para verificar o grau de relacionamento entre as variáveis de interesse escalares. Para verificar possíveis diferenças entre as variáveis categóricas foi aplicado o Teste de Mann-Whitney.

Resultados: A casuística de 42 pacientes incluiu 20 pacientes do sexo masculino (47,62%) e 22 do sexo feminino (52,38%). A idade variou de 17 a 64 anos com média de 40,74 (DP±12,48). Em relação à presença de catarata, dos 42 pacientes avaliados, 38 (90,48%) apresentaram algum grau de opacidade do cristalino ou já tinham sido submetidos à cirurgia de catarata em pelo menos um dos olhos, e 4 (9,52%) apresentaram cristalino transparente em ambos os olhos. A pressão intraocular (PIO) foi aferida em 41 pacientes, sendo que, no olho direito variou de 6 a 13mmHg, média de 8,7mmHg (DP±2). No olho esquerdo, variou de 6 a 13mmHg, com média de 8,7mmHg (DP±1,99). Vinte e três pacientes (54,76%) apresentaram ptose palpebral. Em relação à acuidade visual corrigida (n=42), no olho direito, ela variou de 1,3 a 0 e, no olho esquerdo, variou de 1 a 0. Cinco dos 42 pacientes (11,90%) apresentaram alguma alteração na retina.

Também foram observadas alterações na motilidade ocular e na estereopsia. Piores valores de MFM-P foram correlacionados com a presença de catarata (p=0,019) e ptose (p=0,031); não houve correlação entre os valores da PIO e MFM-P.

Conclusão: A catarata foi a alteração mais frequente, seguida de ptose palpebral. A PIO encontrava-se em valores abaixo da média da população. A presença de catarata e ptose foi correlacionada à pior expressão do MFM-P, e não houve correlação da PIO e MFM-P.

Palavras-chave: Distrofia Miotônica tipo1, Catarata, Blefaroptose, Escala Medida da Função Motora.

ABSTRACT

Purpose: to identify the frequency of ophthalmologic findings in patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1), and to correlate them with motor function.

Methods: This was a descriptive study in patients with DM1, who were included after clinical and laboratory diagnosis and after signed informed consent. They were evaluated by MFM-P scale and ophthalmic protocol, which included: visual acuity, refraction, Ishihara color vision test, pupillary reflex, tonometry (Goldmann tonometer), biomicroscopy, fundoscopy, ocular motility, stereopsis test (Titmus), evaluation of nystagmus and diplopia. It was applied Spearman correlation analysis to check the degree of relationship between the variables of interest. To verify possible differences between each categorical variable we applied the Mann -Whitney test.

Results: Forty-two patients were enrolled in this study: 20 men (47.62%) and 22 women (52.38%), aged 17 to 64 years with a mean of 40.74 (SD±12.48). Cataract or prior phacoemulsification in at least one eye was detected in 38 patients (90.48%), and 4 (9.52%) presented transparent lens in both eyes. Intraocular pressure (IOP) (n=41) in the right eye ranged from 6 to 13mmHg, mean 8.7mmHg (SD±2); in the left eye ranged 6-13mmHg, mean 8.7mmHg (SD±1.99). Twenty-three patients (54.76%) had ptosis. Visual acuity in the right eye ranged from 1.3 to 0 and, in the left eye, 1 to 0. Five of the 42 patients (11.90%) showed abnormalities in the retina. Abnormalities in ocular motility and stereopsis were also observed. Worst MFM-P score was correlated with cataract (p=0.019) and ptosis (p=0.031). There was no correlation between IOP versus MFM-P.

Conclusions: Cataract and ptosis are frequent in DM1 and associated to motor dysfunction. Reduced IOP is also common, but appears not to be related with motor impairment.

Keywords: Myotonic Dystrophy Type 1, Cataract, Blepharoptosis, Motor Function Measure scale.

LISTA DE ABREVIATURAS

CK	Creatinaquinase
cm	centímetros
CTG	Trinucleotídeo Citosina Timina Guanina
D1	Dimensão 1 da escala Medida da Função Motora
D2	Dimensão 2 da escala Medida da Função Motora
D3	Dimensão 3 da escala Medida da Função Motora
DM	Distrofia Miotônica
DM1	Distrofia Miotônica Tipo 1
DMPK	Gene da Distrofia Miotônica Proteínaquinase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
ENMG	Eletroneuromiografia
F	Sexo Feminino
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital das Clínicas
logMAR	Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução
M	Sexo Masculino
MFM	*Mesure de la Function Motrice*
MFM-P	Medida da Função Motora, versão em português

mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
N	Número de Pacientes
NR	Não Realizado
OD	Olho Direito
OE	Olho Esquerdo
P	Significância Calculada
Pág	Página
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIO	Pressão Intraocular
R	Coeficiente de Correlação
RNA	Ácido Ribonucléico
RNAm	Ácido Ribonucléico Mensageiro
RV	*reference value*
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Distribuição da acuidade visual em logMAR.....	31
Tabela 2	Resultados do MFM-P nos pacientes (n=36).....	36
Tabela 3	Relação entre as variáveis idade, PIO OD, PIO OE, Titmus e MFM-P.....	40
Tabela 4	Estudo da relação entre a variável MFM-P e catarata.....	43
Tabela 5	Estudo da relação entre a variável MFM-P e ptose.....	43

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Gráfico mostrando as características do cristalino.....	29
Figura 2	Gráfico mostrando a presença ou não de ptose palpebral.....	30
Figura 3	Gráfico mostrando a distribuição da acuidade visual no OD. Acuidade visual em logMAR vs número de pacientes.....	32
Figura 4	Gráfico mostrando a distribuição da acuidade visual no OE. Acuidade visual em logMAR vs número de pacientes.....	32
Figura 5	Gráfico mostrando a distribuição dos erros refracionais no OD.....	33
Figura 6	Gráfico mostrando a distribuição dos erros refracionais no OE.....	34
Figura 7	Gráfico mostrando a distribuição do teste de Titmus em segundos de arco vs número de pacientes.....	35
Figura 8	Gráfico mostrando a distribuição dos resultados da dimensão 1....	37
Figura 9	Gráfico mostrando a distribuição dos resultados da dimensão 2....	38
Figura 10	Gráfico mostrando a distribuição dos resultados da dimensão 3....	38
Figura 11	Gráfico mostrando a distribuição do escore total do MFM-P.....	39
Figura 12	Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e idade.....	41
Figura 13	Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e PIO OD em mmHg.....	41
Figura 14	Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e PIO OE em mmHg.....	42
Figura 15	Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e Titmus em segundos de arco.....	42

SUMÁRIO

	Pág.
INTRODUÇÃO.....	16
OBJETIVO.....	24
MATERIAL E MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSSÃO.....	44
CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS.....	51
ANEXOS.....	57

INTRODUÇÃO

A distrofia miotônica (DM) é uma condição multissistêmica caracterizada por miotonia, fraqueza dos músculos distais, diminuição da expressão facial, defeitos de condução cardíaca e anormalidades oculares[1].

A distrofia miotônica tipo 1 (DM1) tem herança autossômica dominante e o defeito é uma expansão do trinucleotídeo citosina timina guanina (CTG) na região 3'- não codificadora do gene da proteíno quinase distrofia miotônica (DMPK) localizado no cromossomo 19[2]. A DM1 é a distrofia mais frequente no adulto, com incidência estimada de um para cada 8000 nascimentos na população caucasiana e prevalência entre 2,1 e 14,3 por 100.000 indivíduos na população mundial[3].

Nos pacientes com DM1, as expansões CTG variam de 50 a 4000 e quase sempre está associada a doença sintomática, embora haja pacientes com mais de 60 repetições que permanecem assintomáticos até a idade avançada, e pacientes com mais de 500 repetições que são assintomáticos até a meia idade. Indivíduos saudáveis têm entre 5 e 37 repetições; expansões entre 38-50 são consideradas pré-mutações; repetições entre 51-100 são protomutações, sendo que ambas mostram instabilidade aumentada tendendo à expansão. Pacientes com pré-mutações e protomutações são assintomáticos ou apresentam sintomas leves, como catarata, mas têm risco de ter filhos com tamanho de repetições patologicamente aumentado[4].

Os pacientes com DM1 podem ser divididos em quatro tipos: congênita, início na infância, início na vida adulta (clássica) e início tardio/assintomática. A DM1 congênita apresenta um fenótipo distinto. Os pacientes frequentemente apresentam antes do nascimento polihidrâmnio e movimentos fetais reduzidos. Após o nascimento os achados principais são fraqueza generalizada grave, hipotonia e comprometimento respiratório. A mortalidade por falência respiratória é alta. As crianças que sobrevivem apresentam uma melhora gradual na função motora e quase todas conseguem andar. Uma miopatia progressiva e outros achados vistos no tipo clássico da DM1 podem se desenvolver embora isso não

comece antes da vida adulta e geralmente progridem lentamente[6]. A extensão da expansão CTG é, em geral, maior que 1000 e o início ocorre ao nascimento[4].

A DM1 de início na infância apresenta extensão, em geral, menor que 1000 e a idade de início é entre 1 e 10 anos. O diagnóstico pode não ser feito em adolescentes e crianças afetadas devido a sintomas incaracterísticos e história familiar aparentemente negativa[7]. Esses pacientes apresentam déficits cognitivos e anormalidades de aprendizado[8], e outros dados fenotípicos frequentemente desenvolvem-se quando chegam à idade adulta[4].

A DM1 clássica tem início entre >10 e 30 anos. Os achados principais são fraqueza da musculatura distal, levando a dificuldade em desempenhar tarefas que requeiram destreza fina das mãos e pés caídos; fraqueza facial, levando a ptose e a aparência miotônica típica. Os flexores do pescoço e os flexores dos pulsos e dedos também frequentemente estão envolvidos. Miotonia de ação e percussão são achados comuns; a miotonia também afeta outros músculos incluindo os músculos da língua e faciais, levando a problemas de fala, mastigação e deglutição. Aumento dos níveis de creatinaquinase (CK) às vezes está presente. O envolvimento cardíaco é comum e inclui anormalidades de condução com arritmia e bloqueios de condução contribuindo significativamente para a mortalidade e morbidade da doença[9-12]. Pode ser observada também uma cardiomiopatia dilatada. Catarata subcapsular posterior é vista na maior parte dos pacientes e alguns podem desenvolver catarata em uma idade precoce, sem outros sintomas[13]. Disfunções do sistema nervoso central com envolvimento cognitivo e na neuroimagem também estão presentes. Outras manifestações comuns são episódios de apneia noturna e sonolência diurna. Envolvimento do trato gastrointestinal incluem síndrome do intestino irritável e aumento da gamaglutamiltransferase. Alterações endocrinológicas incluem atrofia testicular, hipotestosteronismo e resistência à insulina geralmente com diabetes tipo 2[4].

Em pacientes com DM1 de início tardio, miotonia, fraqueza e sonolência diurna excessiva raramente estão presentes. Antes dos testes de DNA serem disponíveis havia muitos casos de avaliação incorreta, mesmo usando marcadores eletroneuromiográficos de miotonia e exame de lâmpada de fenda para a catarata característica[14]. Nesses pacientes a procura de catarata é útil para identificar a pessoa transmissora[4].

Os pacientes com DM1 também podem ser divididos nas categorias: DM congênita; DM infantil (início em idade abaixo de 10 anos); DM juvenil ou do adulto, “clássica” (início entre 10 e 50 anos); DM com mínimos sintomas (início em geral acima de 50 anos)[15].

Em estudo para investigar a prevalência e características de afecções dermatológicas em um grupo de pacientes com DM1 Campanati et al observaram que os pacientes apresentaram, em relação aos controles, maior frequência de hiperidrose focal, hiperceratose folicular, alopecia androgência precoce, fibromas pedunculares, dermatite seborreica, manchas de hiperpigmentação. E não foi encontrada diferença em relação a lesões pré-neoplásicas e neoplásicas entre os grupos[16].

Pfeilsticker et al examinaram 25 pacientes e seis famílias sob risco de herdar a doença e observaram que não houve correlação significativa entre os graus de miotonia elétrica e o número de repetições CTG, mas houve correlação entre os graus de miotonia elétrica e a gravidade da miopatia clínica, expressa em escala de disfunção muscular[17].

Estudo realizado na Universidade de São Paulo, Brasil, acompanhou um total de 235 pacientes com DM, pertencentes a 41 famílias durante 10 anos para relatar os achados genealógicos, de DNA e clínicos desses pacientes observou que: a proporção relativa de pacientes afetados entre os negros é aparentemente mais baixa do que entre brancos ou orientais; foi observado um significativo excesso de indivíduos do sexo masculino; a frequência de pacientes com DM que não se reproduziram foi parecida entre homens e mulheres, entretanto as pacientes do sexo feminino tiveram em média 25% menos crianças do que os do sexo masculino; houve um significativo aumento intergerações na extensão média da repetição CTG que também foi correlacionada com a gravidade do fenótipo; não foi observada diferença significativa no tamanho médio da repetição CTG na prole de homens em comparação com mulheres transmissoras; exceto pela origem materna dos casos congênitos, as maiores expansões foram herdadas paternalmente, mas não levaram a DM congênita[18].

Os achados oftalmológicos na DM1 incluem opacidades coloridas do cristalino, catarata pré-senil, ptose, dissociação do reflexo pupilar de acomodação, anormalidades pigmentares retinianas, ceratite, baixa pressão intraocular (PIO), oftalmoplegia externa, epífora e atrofia do nervo óptico bilateral[19-21].

O cristalino é uma estrutura biconvexa, avascular, transparente, envolvida por uma cápsula, que é a membrana basal segregada pelo epitélio do cristalino. A cápsula, responsável por modelar o cristalino durante a acomodação, é mais espessa na zona equatorial e mais fina no polo posterior. Um anel de fibras zonulares, que se insere na região equatorial, mantém suspenso o cristalino do corpo ciliar. Uma camada única de epitélio reveste apenas a cápsula anterior e a equatorial do cristalino. Células na região do equador demonstram atividade mitótica. Células epiteliais recém-formadas alongam-se para formar fibras, que perdem suas organelas e otimizam, assim, a transparência do cristalino. O cristalino pode ser descrito como consistindo de um núcleo, a região central compacta, circundada pelo córtex. O depósito subcapsular contínuo de novas fibras do cristalino ocorre durante toda a vida, e faz com que as camadas mais antigas adquiram localizações progressivamente mais profundas dentro da substância do cristalino. O cristalino, portanto, cresce tanto na dimensão anteroposterior quanto na equatorial, durante toda a vida. O cristalino normal é transparente; qualquer opacidade congênita ou adquirida na cápsula ou na substância do cristalino, independente do seu efeito sobre a visão, é uma catarata[20].

Acredita-se que danos ou alterações senis no epitélio do cristalino contribuem para a formação da catarata. Autores já descreveram que a principal fonte de opacificação subcapsular anterior e posterior são as células epiteliais do cristalino[22-24].

Nos estágios iniciais, a catarata observada nos pacientes com DM1 manifesta-se como opacidades iridescentes corticais finas. Elas progridem para uma catarata estrelada na região subcapsular posterior do cristalino, visualmente debilitante. Nos estágios tardios a catarata madura da DM frequentemente é difícil de diferenciar de outros tipos de catarata[20,21,24,25].

Abe et al examinaram 6 olhos de 3 pacientes com DM que foram submetidos a cirurgia de catarata e observaram que todos os olhos mostraram opacidades iridescentes ou subcapsulares posterior. A expressão do gene DMPK e do alelo normal do gene foi mostrada por reação em cadeia da polimerase (PCR) transcriptase reversa, *Southern blotting* e análise da sequência no epitélio do cristalino. Foi observado que a densidade de células epiteliais no cristalino estava extremamente reduzida em comparação com o grupo controle. Os autores então sugeriram que o gene pode estar mitoticamente instável nas células epiteliais do cristalino; isso poderia influenciar a densidade celular e a função das células epiteliais, e poderia levar ao desenvolvimento da opacidade subcapsular típica nos pacientes com DM1[24].

Também já foi proposto que a haploinsuficiência da expressão do gene SIX5 poderia explicar a formação da catarata em pacientes com DM1[26, 27] e relatos de que DMPK não é expresso no cristalino de humanos com DM1[28] parecem excluir o papel de um ácido ribonucleico (RNA) tóxico[25].

Rhodes et al, entretanto, mostraram que o RNA mensageiro (RNAm) DMPK foi expresso em linhas de células epiteliais criadas a partir de cristalinos de pacientes com DM1[29]. O grupo, em outro estudo, para investigar a possibilidade de que um ganho de função tóxico por repetição de tripletos de RNA poderia também ocorrer no cristalino, demonstrou a expressão do DMPK e SIX5 em amostras de células do cristalino de pacientes com DM1 medidas por PCR qualitativo, sendo que o nível médio de RNAm DMPK foi maior nas amostras dos pacientes com DM1 em comparação com as cataratas dos controles, embora não tenha sido uma diferença significativa, e o nível de RNAm SIX5 foi similar entre as amostras. Esses dados mostram, segundo os autores, que é provável que os efeitos tóxicos de repetição de tripletos de RNA também estejam diretamente envolvidos na formação da catarata na DM1. A análise dos perfis de RNAm globais das células dos cristalinos dos afetados mostrou indícios significativos para o envolvimento da resposta imune inata no mecanismo da doença. O trabalho identificou um perfil de expressão nas células epiteliais das cataratas dos pacientes que sugere que vias de sinalização do Interferon tipo1 induzidas por RNA de fita dupla estão envolvidas em um mecanismo comum na formação da catarata[25].

A DM1 tem como uma de suas características a diminuição da fertilidade. Uma vez que não são conhecidas mutações *de novo* nessa doença, ela teria a tendência de extinguir na população. Para explicar sua preservação uma hipótese elaborada foi a de que haveria um reservatório de pessoas com o gene mutante na população aparentemente saudável (não-DM1). Um estudo realizado na Eslovênia e na Croácia realizou exame de PCR para determinar o número de repetições CTG em 274 pacientes com catarata primária de início no adulto que não apresentavam sintomas de DM1 e não tinham relação com pacientes com DM1. Em 4 pacientes com catarata foi encontrada uma protomutação no gene DMPK, o que poderia levar a uma mutação completa após transmissões entre as próximas gerações. Os autores consideram então que pacientes com catarata primária seria o reservatório da protomutação da DMPK que mantém a mutação da DM1 na população[30].

Na ausência de achados clínicos evidentes, a identificação de opacidades subcapsulares em indivíduos em risco de ter DM era usada como um indicador de portadores do gene em indivíduos minimamente afetados antes da caracterização da mutação da DM. Cobo et al estudaram amostras de 231 pacientes com catarata para determinar a frequência da mutação da DM em pacientes com catarata e foram identificados dois portadores da mutação em pacientes não relacionados a nenhuma família com DM previamente conhecida. Os autores sugerem que o rastreamento da mutação da DM em pacientes com catarata deveria ser restrito a pacientes jovens ou pessoas com opacidades multicoloridas e iridescentes, nos quais o risco de portar a permutação da DM poderia ser maior. Além disso, os resultados sugerem que os indivíduos com 38 a 50 repetições poderiam constituir o reservatório genético da mutação da DM[31].

Ashizawa et al examinaram 98 membros em risco de 9 famílias com DM para determinar o valor diagnóstico de opacidades no cristalino na DM e concluíram que opacidades cristalinianas iridescentes e opacidades cristalinianas corticais posteriores bilaterais são altamente específicas para DM e úteis no estabelecimento do diagnóstico clínico da doença; opacidades cristalinianas iridescentes unilaterais são infrequentes em indivíduos com DM1 e foram vistas em alguns indivíduos sem DM1; miotonia ocular e retinopatias clinicas são raras na DM[32].

Por outro lado, Giordano et al examinaram 1400 pacientes com o intuito de determinar a frequência das alterações no cristalino na população normal e quantos indivíduos com as anormalidades específicas no cristalino são portadores da mutação da DM para verificar se as anormalidades oculares podem ser consideradas um marcador da presença da pré-mutação da DM na população geral. Dos pacientes examinados, foram identificados 10 com opacidades cristalinianas iridescentes bilaterais e 5 deles apresentaram também opacidades corticais posteriores. Nove desses pacientes consentiram em realizar análise genética para a presença de DM, e todos apresentaram número de repetições CTG dentro da variação normal. Os autores então concluíram que a presença de opacidades cristalinianas iridescentes corticais e corticais posteriores bilaterais não pode ser considerada um marcador da presença da pré-mutação da DM na população geral[33].

Em relação à motilidade ocular os estudos mostram resultados divergentes. Bollinger et al encontraram predomínio de esotropia[19]. Já Burian e Burns observaram um predomínio de desvios divergentes nos 25 pacientes examinados[21], assim como Di Constanzo et al que em 40 pacientes encontraram 2 com estrabismo divergente[34]. Outra alteração de motilidade ocular descrita foi a hiperfunção do músculo oblíquo inferior[35].

Quanto à função muscular ocular na DM1, a ptose é a alteração mais descrita em adultos[35].

Os pacientes com DM1 podem apresentar alterações na movimentação ocular, sendo que um estudo utilizando registros do movimento ocular mostrou que mais de 80% dos pacientes tiveram uma diminuição significativa nos movimentos sacádicos[36]. Em estudo posterior o grupo concluiu que os movimentos oculares podem já estar alterados em pacientes com fraqueza mínima nos músculos distais[37].

O erro refracional mais prevalente encontrados nos pacientes com DM1 avaliados por Bollinger et al foi a hipermetropia[19].

Baixa PIO é um achado frequente em pacientes com DM1, conforme encontrado por Garcia Filho et al em estudo realizado em 6 pacientes com DM1[38], por Burian e Burns[21], por Rosa et al[17] e por Kersten et al[39].

Estudos relatam a presença de alterações retinianas. Kimizuka et al encontraram alterações na maioria (77,55%) dos pacientes examinados[40]. Kersten et al observaram nos pacientes examinados taxas mais elevadas de membrana epirretiniana macular em pacientes com DM1[39].

Um grupo de pesquisadores do Serviço de Reeducação Pediátrica L´Escale, Lion, França, elaborou a *Mesure de la Function Motrice (MFM)* com o objetivo de avaliar quantitativamente a função motora, uma vez que a verdadeira capacidade funcional de um paciente com doença neuromuscular, principalmente em atividades complexas, depende da força, de compensações musculares e eventuais limitações articulares, e havia uma escassez de um instrumento funcional específico para tais doenças[41]. A versão em português (MFM-P) foi elaborada por Iwabe, Miranda-Pfeilsticker e Nucci e de acordo com a versão original, compreende 32 itens, incluindo avaliações estáticas e dinâmicas, divididas em três dimensões: dimensão 1 (D1) avalia posição em pé e transferências, com 13 itens; dimensão 2 (D2) avalia função motora axial e proximal, com 12 itens; dimensão 3 (D3) avalia a função motora distal, com sete itens, dos quais seis são referentes aos membros superiores[42].

O presente trabalho foi desenhado com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre as alterações oftalmológicas em pacientes com DM1, em amostra oriunda de um hospital universitário de referência, e saber se as alterações estavam associadas à gravidade motora, utilizando um instrumento recente na literatura e de uso internacional, a escala MFM.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Identificar e determinar as anormalidades oftalmológicas em pacientes com DM1.

Objetivos específicos

1. Identificar a frequência das anormalidades oftalmológicas dos pacientes com DM1;
2. Avaliar se há correspondência entre a gravidade motora e a presença/ausência de catarata;
3. Avaliar a correlação entre alterações oftalmológicas e a gravidade motora.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo realizado no Ambulatório de Oftalmologia e de Neurologia do HC/FCM/UNICAMP.

População do estudo: pacientes com DM1 advindos do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC/FCM/UNICAMP, sendo que foram convidados a participar do estudo todos aqueles atendidos no período de fevereiro de 2013 a janeiro de 2014 e que estavam de acordo com os critérios estabelecidos abaixo.

Critérios de inclusão:

1. Diagnóstico de DM1 definido pelo exame clínico, de eletroneuromiografia (miopatia com miotonia) e ou estudo de genética molecular confirmatória da doença no paciente ou em pelo menos em membro da família foi considerado no contexto de doença autossômica dominante, de expressividade variável;
2. Idade maior que 16 anos;
3. Assinatura prévia do termo de consentimento livre e esclarecido.

Critério de exclusão:

1. Outras doenças miotônicas ou distróficas.

Métodos:

Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico, incluindo: acuidade visual, refração, teste de visão de cores de Ishihara, reflexo pupilar à convergência, tonometria de aplanação (tonômetro de Goldmann), biomicroscopia, fundoscopia, exame de motilidade ocular (versões, ducções, teste de Krimsky ou cobertura), teste de estereopsia (Titmus), avaliação de nistagmo e avaliação de

diplopia com medida da mesma, se presente. Paciente em quem não foi possível realizar todos os itens do exame oftalmológico, por algum motivo, os demais itens foram considerados para a análise dos resultados. Exames oftalmológicos realizados:

1. Acuidade visual, aferida utilizando tabela com valores decimais e os valores obtidos nas medidas foram convertidos para unidade log MAR (logaritmo do ângulo mínimo de resolução)[43];

2. Refração, realizada sob cicloplegia em pacientes menores de 18 anos e em pacientes acima dessa idade realizada refração dinâmica;

3. Avaliação da presença de ptose, condição em que a borda palpebral superior está situada abaixo de sua posição normal de 2 milimetros (mm), cobrindo o limbo superior em posição primária do olhar[44];

4. Avaliação da presença de nistagmo e de suas características se presente;

5. Avaliação da visão de cores, utilizando o livro de Ishihara, tendo sido as pranchas examinadas pelo paciente a 40 a 100 centimetros (cm) de distância (Ishihara's Test for Colour Deficiency 24 Plates Edition 2007, Kanehara Trading Inc., Tokyo, Japan);

6. Biomicroscopia à lâmpada de fenda Haag-Streit modelo 900 (Haag-Streit, Koeniz, Suíça). Neste procedimento, analisaram-se as características da câmara anterior, das pálpebras, da conjuntiva, da córnea, da íris, da pupila e do reflexo fotomotor;

7. Avaliação do cristalino e biomicroscopia do polo posterior, após midríase medicamentosa realizada com Tropicamida 1% combinada à fenilefrina a 10%, uma gota aplicada por três vezes a cada 10 minutos, utilizando uma lente de 78 dioptrias (Volk Optical, Mentor, Ohio, Estados Unidos da América), tendo sido avaliados o aspecto da retina, da mácula, do vítreo, do nervo óptico e dos vasos;

8. Aferição da PIO por meio do tonômetro de aplanação de Goldmann (modelo R900, Haag-Streit, Koeniz, Suiça), após anestesia tópica com uma gota de anestésico (cloridrato de tetracaína 1%, cloridrato de fenilefrina 0,1%) e instilação de uma gota de fluoresceína sódica 1%;

9. Avaliação da motilidade ocular. Foram medidos os ângulos de desvio para perto e para distância em posição primária do olhar, nas posições secundárias e cardinais, sempre com o uso da melhor correção óptica. As medidas foram realizadas utilizando-se os testes de cobertura alternada e simultânea, ou através do método de Krimsky, quando os testes de cobertura não eram aplicáveis (em casos de baixa visão em um dos olhos). Também foram avaliadas as versões, ducções e diplopia;

10. Avaliação da esteopsia, utilizando o método de estereoacuidade de Titmus Stereo Fly, Circles and Animals Test (STEREO OPTICAL CO., INC., Chicago, IL) o qual foi mostrado a 40cm e foram anotados os resultados, isto é, a mosca, os círculos, as figuras ou ausência de resposta. A mosca corresponde a 3000'', os círculos vão de 1 a 9 (1=800''; 2=400''; 3=200''; 4=140''; 5=100''; 6=80''; 7=60''; 8=50''; 9=40''), as figuras vão de A a C (A= 400''; B=200''; C=100'').

A avaliação da gravidade motora na DM1 foi realizada através da escala MFM-P, segundo Iwabe et al[42], em anexo. A MFM-P inclui 32 itens, cotados em graus de 0 a 3 (3=complete o exercício como um sujeito normal) e 3 dimensões. O total e as dimensões são expressos em percentagem do máximo escore possível. Valores abaixo de 70% são considerados baixos.

A análise estatística usou a planilha MS-Excel, versão do MS-Office 2010, para a organização dos dados, e o pacote estatístico IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences),* versão 22.0. Foi aplicada a Análise de Correlação de Spearman para verificar o grau de relacionamento entre as variáveis de interesse escalares. Para verificar possíveis diferenças entre as categorias de cada variável categórica foi aplicado o Teste de Mann-Whitney.

RESULTADOS

A casuística de 42 pacientes incluiu 20 pacientes do sexo masculino, correspondendo a 47,62% e 22 do sexo feminino (52,38%). A idade variou de 17 a 64 anos com média de 40,74, desvio padrão (DP) de 12,48 e mediana de 43,5.

A caracterização da amostra encontra-se em tabela em anexo.

Quanto ao fenótipo dos pacientes 35 (83,33%) apresentaram face típica, 7 (16,66%) apresentaram calvície, 40 (95,25%) apresentaram miotonia de mãos e 16 (38,09%) miotonia de língua. O exame de MFM-P foi realizado em 36 (85,71%) dos pacientes. Teste molecular confirmatório da doença esteve presente em 25 (58,52%) dos pacientes. Trinta e um (73,81%) dos pacientes possuíam exame de eletroneuromiografia, sendo que em todos foram observados achados característicos da DM1. O nível de CK foi avaliado em 29 (69,05%) pacientes, com níveis acima do valor de referência em todos eles. Em relação à DM1, não foram observados casos com o tipo congênito, 5 (11,90%) pacientes apresentaram o tipo infantil, 36 (85,71%) o clássico, sendo 11 (26,19%) juvenil e 25 (59,52%) adulto e 1 paciente (2,38%) apresentou o tipo tardio.

Em relação à presença de catarata, dos 42 pacientes avaliados, 38 (90,48%) apresentaram algum grau de opacidade do cristalino ou já tinham sido submetidos a cirurgia de catarata em pelo menos um dos olhos, e 4 (9,52%) apresentaram cristalino transparente em ambos os olhos. A média de idade do diagnóstico de catarata foi aos 40,26 anos, DP±10,99 e mediana de 36. Dentre os pacientes com catarata, 28 (73,65%) tiveram o diagnóstico feito no serviço. Dentre eles 2 (7,14%) foram submetidos a cirurgia de catarata, no serviço, os demais estão em seguimento clínico, dado que a catarata, por enquanto, não interfere de forma significativa na visão (critério do serviço, acuidade visual ≤0,3 em logMAR). Dentre os 10 pacientes que tiveram o diagnóstico de catarata feito fora do serviço, 4 (40%) haviam sido submetidos à cirurgia.

Os 4 pacientes que apresentaram cristalino transparente compreendem 1 mulher e 3 homens com idades de 17, 20, 23 e 30 anos, respectivamente.

O paciente de 30 anos não apresentou alterações significativas ao exame oftalmológico, porém possui teste genético positivo para DM1 e tem histórico familiar positivo também; apresenta características fenotípicas da doença, e o exame de MFM-P mostrou bom resultado, de 98,95% no total. O paciente de 23 anos apresentou exoforia ao exame de motilidade ocular; possui teste genético positivo, características fenotípicas e eletroneuromiográficas da DM1, histórico familiar positivo e MFM-P de 94,79%. A paciente de 17 anos apresentou hipermetropia e astigmatismo, possui teste genético positivo, características fenotípicas e eletroneuromiográficas da doença, nível de CK aumentado, e MFM-P de 93,75%. O paciente de 20 anos apresentou miopia e astigmatismo, possui teste genético positivo, características típicas da doença tanto ao exame clinico quanto na eletroneuromiografia e não foi possível realizar o exame de MFM-P.

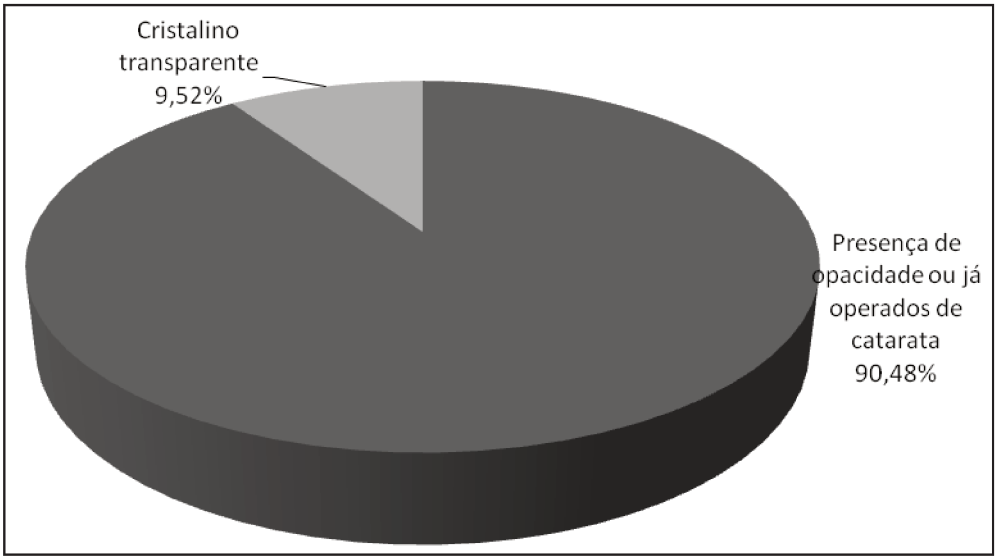

Figura 1- Gráfico mostrando as características do cristalino

A pressão intraocular foi aferida em 41 pacientes. No olho direito variou de 6 a 13mmHg, média de 8,7mmHg (DP±2). No olho esquerdo variou de 6 a 13mmHg, com média de 8,7mmHg (DP±1,99).

Quanto ao exame da pálpebra, 23 pacientes (54,76%) apresentaram ptose palpebral, e 19 (45,24%) não. Um paciente apresentou diminuição da frequência de piscamento.

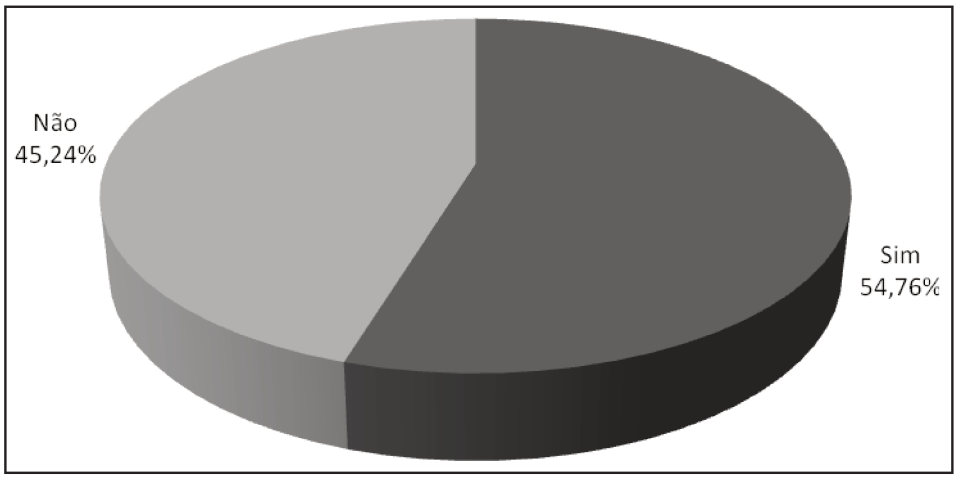

Figura 2- Gráfico mostrando a presença ou não de ptose palpebral

Em relação à acuidade visual corrigida, dos 42 pacientes, no olho direito, ela variou de 1,3 a 0 e, no olho esquerdo, variou de 1 a 0, de acordo com a distribuição a seguir.

Tabela 1- Distribuição da acuidade visual em logMAR

Caso	Olho direito	Olho esquerdo	Caso	Olho direito	Olho esquerdo
1	0	0	22	0	0
2	0,2	0,2	23	0,1	0
3	0,2	0,1	24	0,5	0,3
4	0	0,1	25	0,1	1,3
5	0	0	26	0,4	0,1
6	0,2	0,7	27	0,8	0,5
7	0,1	0,2	28	0	0
8	1,0	0	29	0	0
9	0	0	30	0,3	0,4
10	0,1	0,2	31	0	0
11	0,4	0,5	32	0,2	0,5
12	0	0	33	0	0
13	0	0	34	0	0
14	0	1,3	35	0,4	0,7
15	0,1	0,2	36	0,1	0,2
16	0,3	0,1	37	0,1	0
17	0,2	0,2	38	0	0
18	0	0	39	0,2	0
19	0	0	40	0	0
20	0,2	0,1	41	0	0
21	0	0	42	0	0

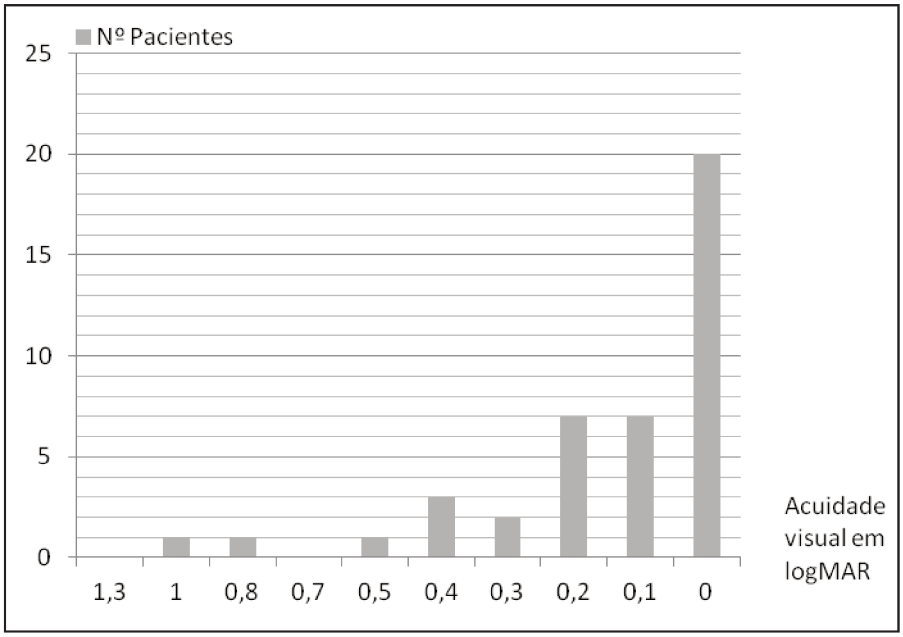

Figura 3- Gráfico mostrando a distribuição da acuidade visual no OD. Acuidade visual em logMAR vs número de pacientes

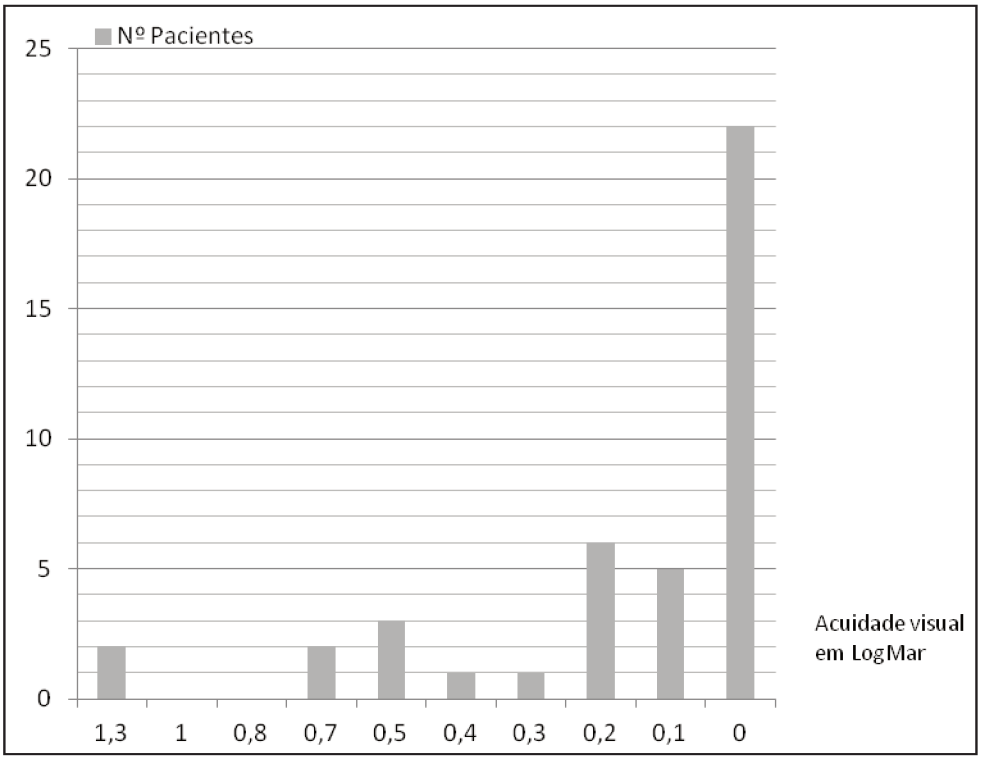

Figura 4- Gráfico mostrando a distribuição da acuidade visual no OE. Acuidade visual em logMAR vs número de pacientes

Quanto ao erro refracional no olho direito, dos 42 olhos avaliados, 3 (7,14%) apresentaram emetropia, 3 (7,14%) miopia, 6 (14,29%) hipermetropia, 8 (19,05%) astigmatismo, 15 (35,71%) miopia e astigmatismo e 7 (16,67%) hipermetropia e astigmatismo.

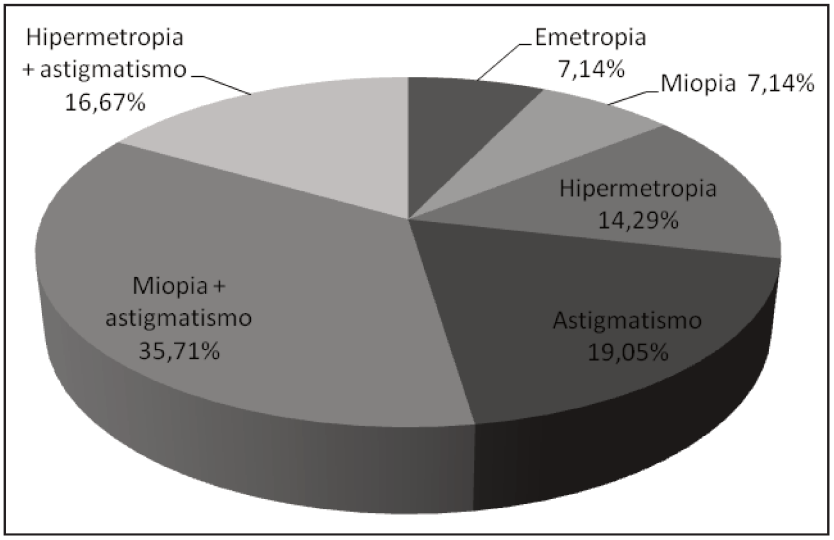

Figura 5- Gráfico mostrando a distribuição dos erros refracionais no OD

No olho esquerdo, dos 42 olhos avaliados, 1 (2,38%) apresentou emetropia, 5 (11,90%) miopia, 2 (4,76%) hipermetropia, 7 (16,67%) astigmatismo, 16 (38,09%) miopia e astigmatismo e 11 (26,19%) hipermetropia e astigmatismo.

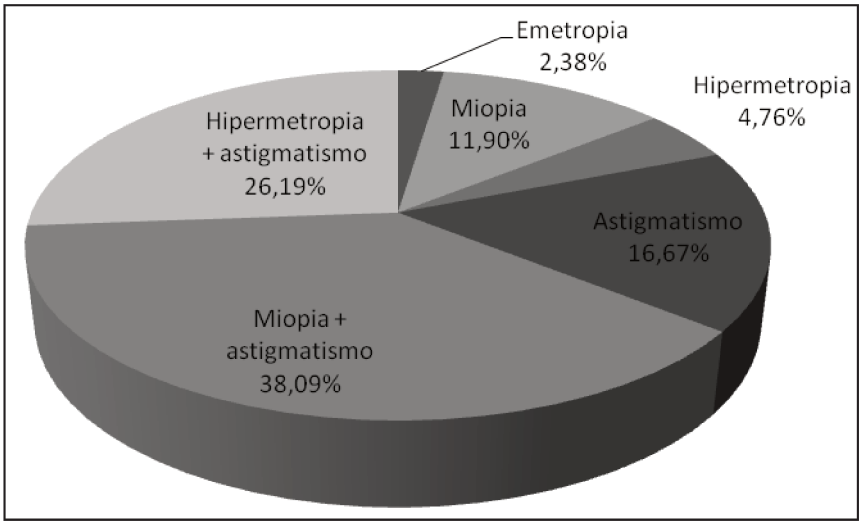

Figura 6- Gráfico mostrando a distribuição dos erros refracionais no OE

Oito pacientes (19,05%) dos 42 apresentaram nistagmo, sendo que em todos o nistagmo ocorria apenas nas posições extremas do olhar.

O teste de cores de Ishihara foi realizado em 14 pacientes e em todos apresentou resultado normal.

Quanto à córnea, dos 42 pacientes, 2 apresentaram ceratite ponteada, sendo que em um deles a ceratite era difusa e importante e em outro era leve e apenas na região inferior da córnea, e o tempo de rotura do filme lacrimal estava diminuído (abaixo de 10 segundos) em ambos os casos. Um paciente de 58 anos apresentou arco senil.

O exame do fundo de olho nos 42 pacientes mostrou em 2 relação escavação/disco maior que 0,6X0,6,um paciente apresentou assimetria da relação escavação/disco maior que 0,2 e 1 atrofia peripapilar.

Cinco dos 42 pacientes (11,90%) apresentaram alguma alteração na retina, sendo que em 2 foi observada atrofia do epitélio pigmentar da retina, em 2 alteração pigmentar macular e em 1 cicatriz coriorretiniana.

Ao exame de motilidade ocular, dentre os 42 pacientes, 4 apresentaram exoforia, 2 exotropia intermitente e outro exotropia. Encontrou-se 1 com esotropia intermitente e limitação leve de abdução.

A estereopsia foi avaliada pelo teste de Titmus em 36 pacientes, e a distribuição está documentada no gráfico abaixo:

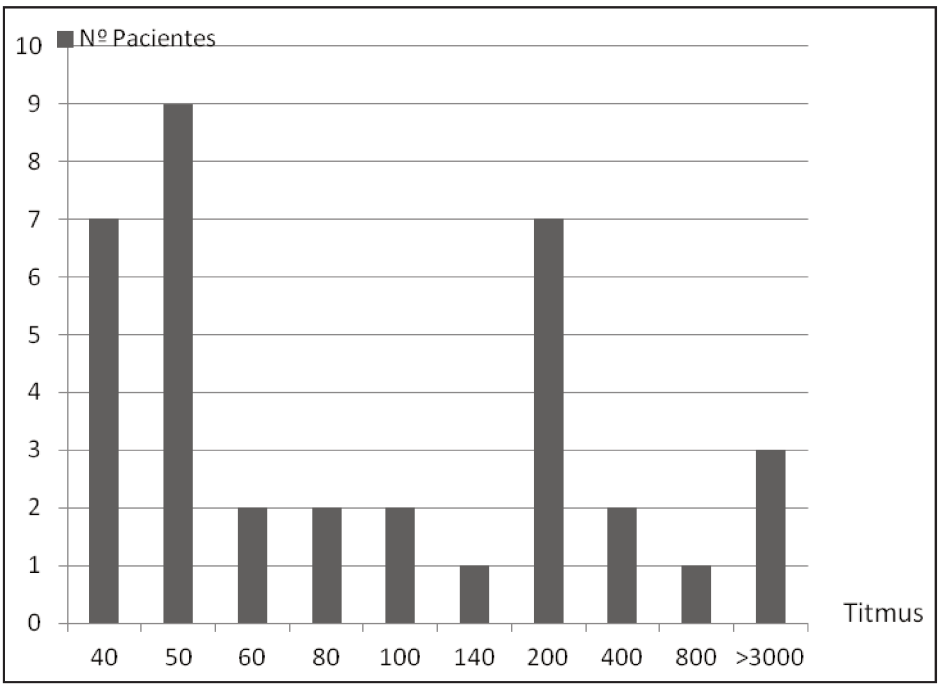

Figura 7- Gráfico mostrando a distribuição do teste de Titmus em segundos de arco vs número de pacientes

Os dados da escala MFM-P seguem na tabela e gráficos abaixo:

Tabela 2- Resultados da escala MFM-P nos pacientes (n=36)

Caso	Idade (anos)	D1 (%)	D2(%)	D3(%)	Total (%)
1	48	41.02	94.44	95.23	72.91
2	60	33.33	94.44	80.95	66.66
3	36	53.84	83.33	71.42	68.75
4	48	61.53	77.77	66.66	68.75
5	34	66.66	94.44	71.42	78.12
6	57	58.97	88.88	80.95	75.00
7	36	76.92	88.88	85.71	83.33
8	32	97.43	100	90.47	96.87
9	26	97.43	97.22	100	97.91
10	57	79.48	91.66	100	88.54
11	44	35.89	80.55	80.95	62.50
12	34	87.17	86.11	95.23	88.54
13	30	100	100	95.23	98.95
14	34	100	91.66	90.47	94.79
15	45	28.20	77.77	71.42	56.25
16	47	71.79	91.66	85.71	82.29
17	30	64.10	94.44	95.23	82.29
18	31	74.35	97.22	95.23	87.50
19	28	94.87	91.66	95,23	93.75
20	40	38.46	97.22	61.90	65.62
21	34	48.71	80.55	76.19	66.66
22	37	25.64	80.55	80.95	58.33
24	50	17.94	66.66	47.61	42.70
25	60	35.89	88.88	66.66	62.50
26	64	71.79	94.44	95.23	85.41
27	61	25.64	83.33	61.90	55.20
28	23	92.30	97.22	95.23	94.79

Caso	Idade (anos)	D1 (%)	D2(%)	D3(%)	Total (%)
29	58	20.51	93.93	61.90	54.16
31	49	79.48	94.44	95.23	88.54
32	40	61.53	88.88	85.71	77.08
33	35	94.87	97.22	95.23	95.83
34	57	33.33	83.33	76.18	61.45
36	17	94.87	97.22	85.71	93.75
38	30	92.30	94.44	95.23	93.75
39	35	51.28	88.88	90.47	73.95
42	39	71.79	86.11	90.47	81.25
Média	41.28	63.31	89.87	83.59	77.63
DP	12.17	26.27	7.48	13.19	15.07
Media-na	38	65.38	91.66	85.71	79.68

Legenda: D1: dimensão 1, **D2:** dimensão 2, **D3:** dimensão 3

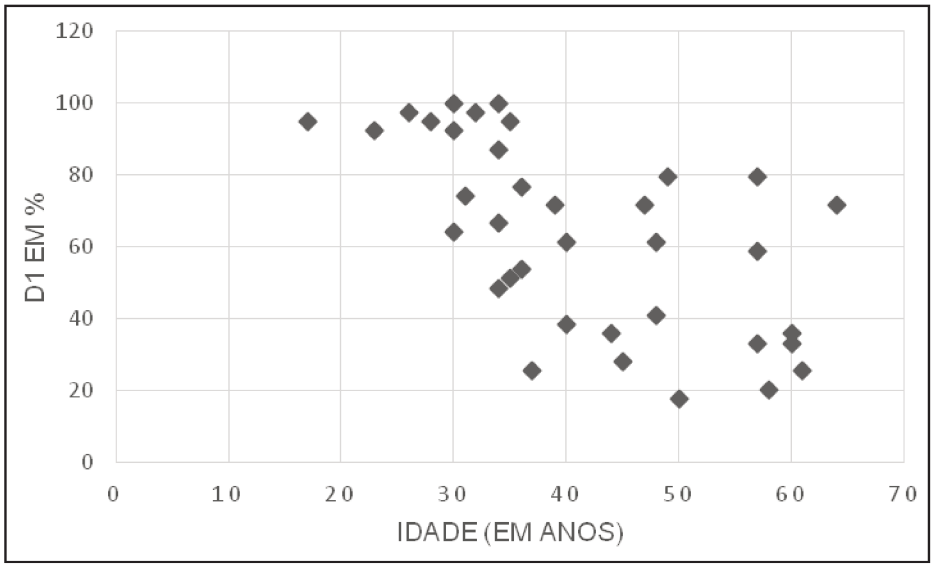

Figura 8- Gráfico mostrando a distribuição dos resultados da dimensão 1

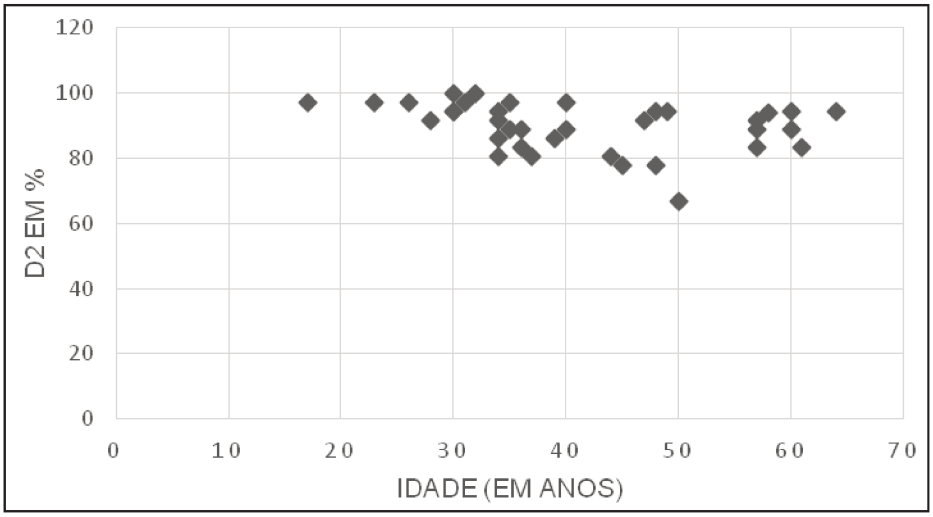

Figura 9- Gráfico mostrando a distribuição dos resultados da dimensão 2

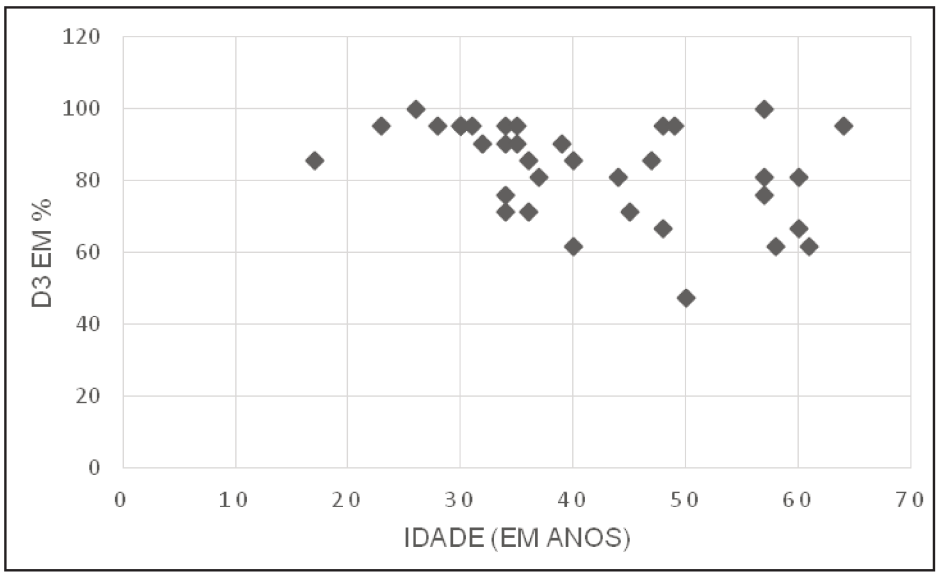

Figura 10- Gráfico mostrando a distribuição dos resultados da dimensão 3

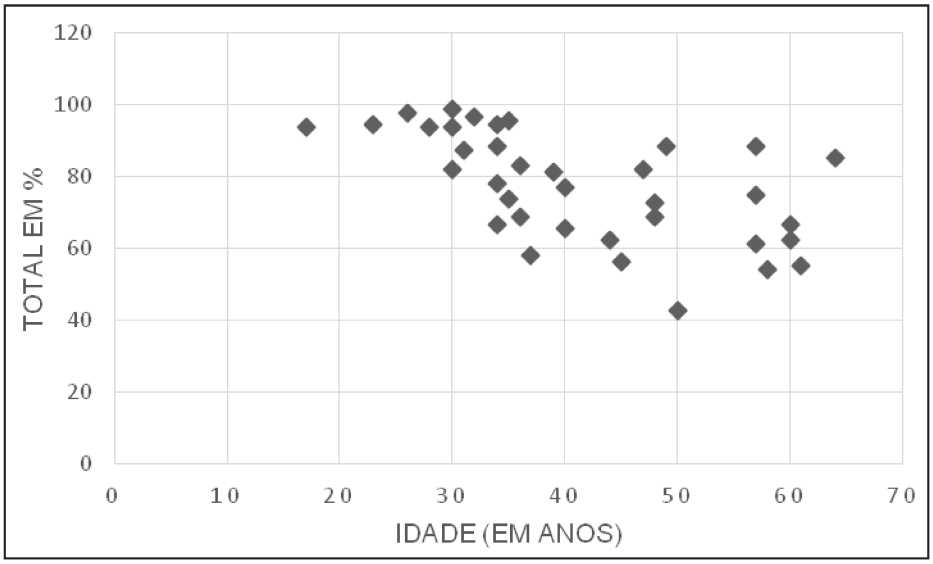

Figura 11- Gráfico mostrando a distribuição do escore total do MFM-P

Os resultados da análise de correlação de Spearman entre o MFM-P e algumas alterações oftalmológicas encontram-se na tabela a seguir:

Tabela 3- Relação entre a variável MFM-P e as variáveis idade, PIO OD, PIO OE e Titmus

Variável	Estatística	MFM-P
Idade	Coeficiente de Correlação (r)	-0,668
	Significância calculada (p)	<0,001
	n	36
PIO OD	Coeficiente de Correlação (r)	+0,164
	Significância calculada (p)	0,354
	n	34
PIO OE	Coeficiente de Correlação (r)	+0,239
	Significância calculada (p)	0,173
	n	34
Titmus	Coeficiente de Correlação (r)	-0,467
	Significância calculada (p)	0,007
	n	32

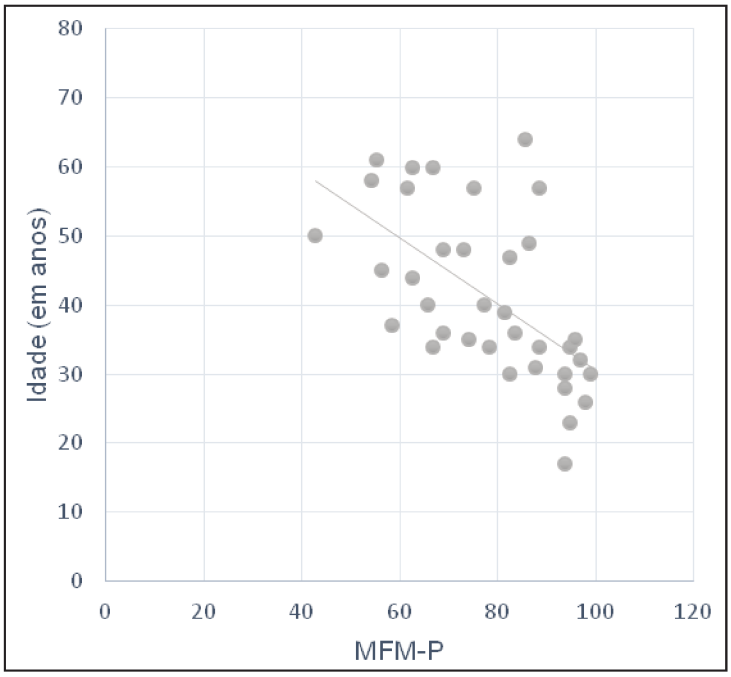

Figura 12- Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e idade

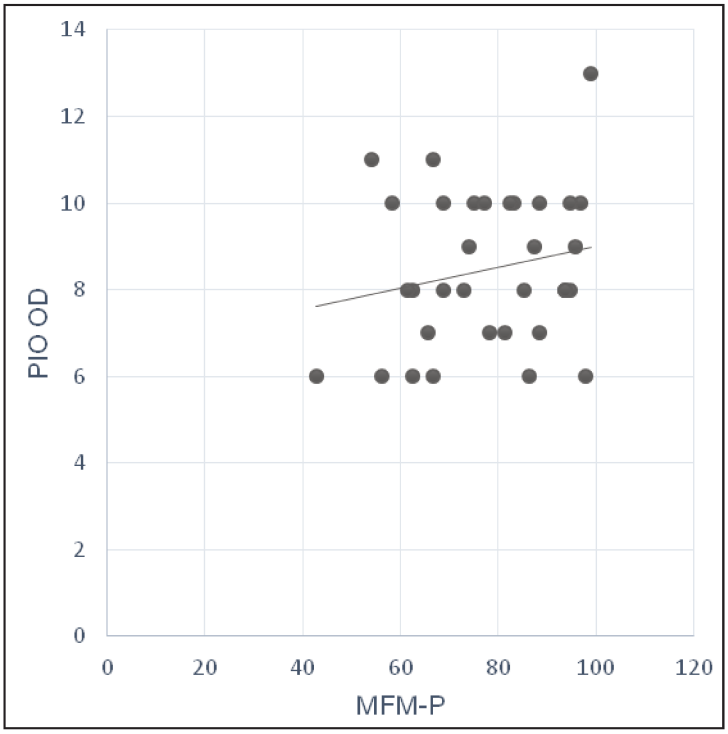

Figura 13- Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e PIO OD em mmHg

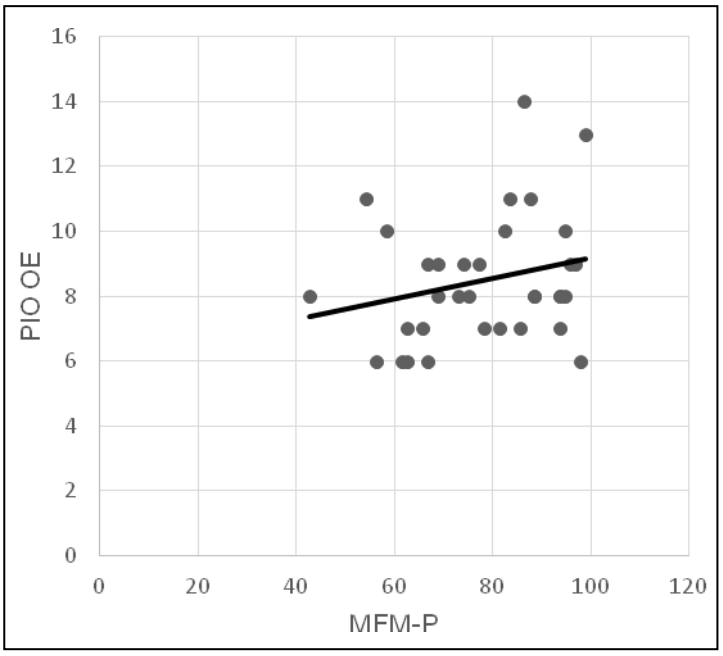

Figura 14- Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e PIO OE em mmHg

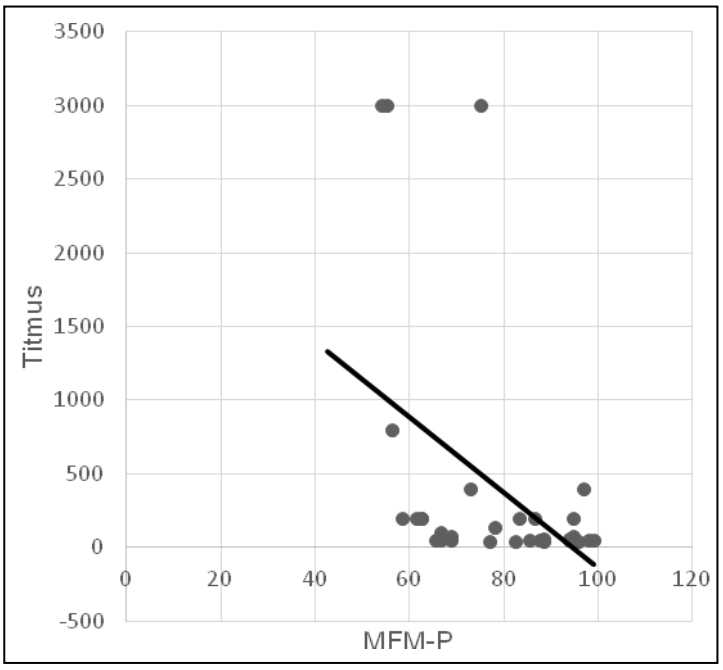

Figura 15- Gráfico mostrando a relação entre MFM-P em % e Titmus em segundos de arco

Os resultados do estudo da relação entre o MFM-P e catarata e ptose pelo Teste de *Mann-Whitney* encontram-se nas tabelas a seguir:

Tabela 4- Estudo da relação entre a variável MFM-P e a variável catarata

Variável	Catarata	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75)	(p)
MFM-P	sim	33	75,91	14,58	42,70	97,91	65,62	77,08	87,50	0,019
	não	3	95,83	2,75	93,75	98,95	94,27	94,79	96,87	
	Total	36	77,57	15,03	42,70	98,95	66,14	79,69	91,15	

Tabela 5- Estudo da relação entre a variável MFM-P e a variável ptose

Variável	ptose	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75)	(p)
MFM-P	sim	22	73,15	15,21	42,70	96,87	62,50	71,35	83,33	0,031
	não	14	84,52	12,22	56,25	98,95	77,08	86,98	93,75	
	Total	36	77,57	15,03	42,70	98,95	66,14	79,69	91,15	

DISCUSSÃO

A alta frequência de catarata está de acordo com os dados da literatura, como em um estudo realizado no Brasil por Mendonça et al em que foi observada maior presença de catarata nos pacientes com DM1[45].

Rojas et al em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em pacientes que apresentavam catarata em ambos os olhos, menos de 55 anos de idade e sem fator causal que justificasse a lesão, exceto diabete melito tipo 2, consistiu em realizar exame de PCR no DNA extraído do sangue periférico dos pacientes para detecção de repetições CTG. Dentre os 60 pacientes foram identificados 3 com a mutação completa, correspondendo a 3% da amostra. Nenhum portador da pré-mutação foi encontrado. A partir dos pacientes diagnosticados, outros familiares afetados foram detectados[46]. Ressaltamos a importância da triagem de DM1 em pacientes com catarata, assim como a importância do aconselhamento genético.

Neste estudo observamos que o fato de 4 pacientes não apresentarem opacidades do cristalino pode ter sido influenciado pela baixa idade, uma vez que a média de idade dos pacientes diagnosticados com catarata foi de 40,26 anos, acima da idade deles (que foi de até 30 anos), considerando que o diagnóstico de DM1 está estabelecido nesses pacientes. Interessante notar que 3 desses 4 pacientes tiveram MF-P em níveis próximos do normal (100%). Na casuística verificamos que pacientes com catarata apresentaram valores menores de MFM-P, portanto, pior função motora, com significância estatística (p=0,019). Esse fato está em concordância com Pruna et al que encontraram catarata nos pacientes com MFM-P abaixo de 76%[47].

A partir desses dados, consideramos que catarata possa aparecer durante a evolução da DM1, conforme também a função motora for apresentando piora, com escores mais baixos de MFM-P.

A maior parte dos pacientes apresentou acuidade visual dentro das classes de visão normal ou próxima do normal definidas pela Organização Mundial de Saúde[48] o que pode ser explicado pela catarata inicial e que, portanto,

não justificou a realização de cirurgia na maioria dos casos diagnosticados no serviço. Além disso, foram observadas poucas alterações oftalmológicas que poderiam comprometer a acuidade visual, além da catarata. Burian e Burns também encontraram acuidade visual dentro dessas classes na maioria dos olhos examinados[21].

O exame de motilidade ocular mostrou uma predominância de desvios divergentes (4 apresentaram exoforia, 2 exotropia intermitente e 1 exotropia). No entanto Bollinger et al observaram que 56% dos pacientes com DM1 avaliados em seu estudo apresentaram esotropia[19]. Porém tal estudo foi realizado em crianças, e no nosso estudo foram incluídos pacientes com idade acima de 16 anos. Aring et al também encontraram maior presença de esotropia[15] do que de exotropia nos 19 pacientes que apresentaram heterotropia do grupo de 49 pacientes menores de 18 anos examinados[35]. Burian e Burns, entretanto, avaliaram 25 pacientes e 7 apresentaram exoforia, 3 exotropia e 1 esotropia[21], o que se encontra de acordo com os dados obtidos em nosso estudo, assim como Di Constanzo et al observaram ao avaliar 40 pacientes com critérios diagnósticos para DM forma adulta e encontraram 2 pacientes com estrabismo divergente. Esses autores não encontraram nenhum paciente com oftalmoparesia grave, assim como em nosso estudo[34], embora já tenha sido demonstrada limitação importante dos movimentos oculares[49]).

Aring et al avaliando indivíduos com idade menor que 18 anos, observaram que a alteração de motilidade ocular mais frequentemente encontrada foi hiperfunção do músculo oblíquo inferior[35], o que não foi observado nos pacientes do estudo.

Bollinger et al também observaram que a maioria dos olhos estudados era hipermétrope e a alta prevalência de hipermetropia nos pacientes poderia ser relacionada à baixa pressão intraocular também encontrada nestes indivíduos. Também avaliaram que os pacientes com maior número de repetições CTG apresentaram alta hipermetropia, e foi sugerido que o grau da hipermetropia poderia estar correlacionado ao número de trinucleotídeos, mas outros fatores genéticos e ambientais também poderiam contribuir, e seria necessária uma série com grande número de pacientes para análise estatística[19]. Esses dados não estão de acordo

com nossos dados que mostraram predominância de miopia associada a astigmatismo (36,04% dos olhos, considerando direito e esquerdo), embora também deva ser feita a observação quanto à idade dos pacientes avaliados em cada trabalho.

A baixa PIO encontrada, com média de 9mmHg no olho direito e 8,75mmHg no olho esquerdo está de acordo com Garcia Filho et al. Esses autores consultaram um total de 12 olhos de 6 pacientes com diagnóstico clínico e genético de DM1 e observaram que a PIO foi significativamente mais baixa em pacientes DM1 em comparação aos indivíduos saudáveis, quando foi utilizado tonômetro de aplanação de Goldmann, assim como quando foram utilizados instrumentos que compensam as propriedades corneanas[38].

Baixa PIO, em média de 10mmHg, obtida pelo tonômetro de Goldmann foi encontrada por Burian e Burns[21]. Outro trabalho que obteve resultados similares foi desenvolvido na Itália, tendo sido avaliados 102 olhos de 51 pacientes com DM1, nos quais a pressão intraocular variou de 3 a 19mmHg (média de 10,9 e DP±3,1mmHg), sendo que no grupo controle a pressão variou de 11 a 19mmHg (média de 15,4 DP±2,2mmHg), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos[17].

Dados de PIO provindos da Nova Zelândia, com de 30 pacientes DM1, também mostraram valor médio de PIO de 9,1mmHg (DP±1,9), com diferença estatisticamente significativa em relação aos controles que apresentaram pressão intraocular média de 13,9mmHg (DP±2,4)[39].

A fisiopatologia do mecanismo responsável pela baixa PIO não se encontra bem estabelecido, podendo ser devido a uma facilidade de drenagem ou a uma diminuição da secreção aquosa[21,38].

A comparação entre gravidade motora e PIO não mostrou significância estatística na casuística

O teste de visão de cores feito pelo teste de Ishihara foi normal em todos os pacientes em que foi aplicado, fato de acordo com Burian e Burns que avaliaram seus pacientes utilizando as placas de cores AOHRR e/ou teste Farnsworth

Dichotomus. Dos 17 pacientes DM1 testados, 16 foram normais e 1 paciente do sexo masculino, anormal[21].

A presença de ptose palpebral em 53,48% dos pacientes avaliados nesse estudo está de acordo com estudo de Aring et al que mostrou que 59% dos pacientes examinados apresentaram alterações palpebrais como pseudoptose e/ou blefaroptose[35]. Estudos histológicos do músculo elevador da pálpebra superior obtidos por autópsia ou de cirurgias para correção de ptose evidenciaram alterações distróficas[21].

A ptose esteve relacionada a valores mais baixos de MFM-P, com significância estatística (p=0,031).

Em relação à retina, 5 dos 42 pacientes (11,90%) apresentaram alguma alteração, embora inespecíficas. Contrariamente, Kimizuka e cols, examinando 49 pacientes, sendo que em 23 foi realizado também exame de angiofluoresceinografia, encontraram 77,55% de aparência de retina anormal. As alterações de retina incluíram alterações pigmentares no formato de borboleta na mácula, alterações pigmentares reticulares na média periferia, e alterações atróficas poligonais periféricas[40].

Alterações de pigmentação macular também foram encontradas por Kersten et al que avaliaram a mácula de 30 pacientes por meio de retinografia e tomografia de coerência óptica, tendo sido observadas taxas mais elevadas de membrana epirretiniana macular em pacientes com DM1. Os pesquisadores destacaram a importância do diagnóstico por se tratar de uma alteração que pode levar a redução de acuidade visual, porém possivelmente tratável com cirurgia[39].

DM1 em paciente coreano apresentando degeneração retiniana ao exame de fundo de olho, do tipo atrofia geográfica do epitélio pigmentar da retina ao longo das arcadas vasculares e acúmulos de pigmento na periferia em ambos os olhos foi descrito por Kim et al. O exame de angiofluoresceinografia mostrou bloqueio da fluorescência pelos acúmulos de pigmentos e defeitos em janela. Na eletrorretinografia a amplitude da onda-b estava diminuída. Os autores destacaram a importância do exame cuidadoso de fundoscopia em pacientes com DM[50].

Assim, a baixa frequência de alterações retinianas no estudo pode ter sido ocasionada pela não realização de exames complementares que poderiam ter registrado alterações não perceptíveis ao exame de fundoscopia.

Um paciente de 58 anos apresentou arco senil, que é uma alteração que consiste de depósito de lipídeo no estroma corneano periférico, e é encontrado em 60% das pessoas entre 50 e 60 anos de idade. Quando unilateral pode estar associado à doença da carótida ou hipotonia ocular[51]. Como o paciente apresentava a alteração em ambos os olhos e PIO de 11mmHg, não consideramos que o arco senil estivesse relacionado a hipotonia ocular neste caso. Dois dos 42 pacientes apresentaram ceratite ponteada e diminuição do tempo de rotura do filme lacrimal, Burian e Burns também encontraram sinais de ceratite seca em 4 dos 25 pacientes que avaliaram, e sugeriram que a alteração pode estar relacionada a uma falta de secreção lacrimal ou a uma etiologia neurotrófica independente[21].

Considera-se que pessoas normais devam ter estereopsia de 40”[52]. Possíveis causas de alteração na estereopsia e que foram encontradas nos pacientes neste estudo foram estrabismo[52], anisometropia[53] aumento do tempo entre a extração da catarata entre os olhos[54], presença de catarata bilateral[55].

Aring et al avaliaram a função motora ocular em pacientes com DM1 congênita e infantil (menores de 18 anos) e correlacionaram os resultados com o tamanho da repetição CTG, a gravidade da doença, miotonia e função da musculatura esquelética, sendo que a função motora foi avaliada utilizado a escala de habilidade motora Hammersmith. Observaram que alterações da função motora ocular estão frequentemente presentes nos pacientes com DM1 congênita e infantil. Alterações palpebrais correlacionaram positivamente com tamanho da expansão CTG e miotonia. Alterações nas versões e ducções correlacionaram positivamente com tamanho da expansão CTG e baixo escore da função motora grosseira. Baixos escores da função motora grosseira também foram associados com alta ocorrência de estrabismo. Houve correlação positiva entre a repetição CTG com versões/ducções alteradas e com alterações palpebrais. Disfunções motoras grosseiras tiveram correlacão com estrabismo e alterações nas versões/ducções e, alterações palpebrais indicaram envolvimento de miotonia[35].

Para terminar, discutimos as limitações do estudo. A impossibilidade de realizar todos os exames em todos os pacientes, por falta de colaboração dos mesmos ou por não ser possível realizar alguns exames num mesmo dia da consulta. A não realização de exames complementares para avaliação da retina, como por exemplos, a angiofluoresceinografia e a tomografia de coerência ótica, pois talvez fosse detectado um maior número de alterações do que a observada no estudo, como apontaram outros autores[40].

CONCLUSÃO

Os achados oftalmológicos mais frequentes foram catarata, observada em 38 pacientes, ptose em 23 e baixa pressão intraocular comparada à média da população.

Houve associação de catarata e ptose com pior expressão do MFM-P. Não houve correlação entre pressão intraocular e MFM-P.

Houve correlação entre MFM-P e idade e estereopsia.

REFERÊNCIAS

1. Harper PS. Myotonic Dystrophy. 3 ed. Londres: WB Saunders; 2001;436p.

2. Brood JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell. 1992;68(4):799-808.

3. Harper PS. The myotonic disorders. In: Walton J (ed.). Disorders of voluntary muscles. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988; p569-58.

4. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. Biochim Biophys Acta. 2015;1852(4):594-606.

5. Thorton CA, Griggs RC, Moxley RT 3rd. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. Ann Neurol. 1994;35(3):269-72.

6. Joseph JT, Richards CS, Anthony DC, Upton M, Perez-Atayde AR, Greenstein P. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. Neurology. 1997;49(5):1457-60.

7. Harper PS, van Engelen BG, Eymard B, Rogers M, Wilcox D. 99th ENMC international workshop: myotonic dystrophy: present management, future therapy . 9-11 November 2001, Naarden, The Netherlarnds. Neuromuscul Disord. 2015;12(6):596-9.

8. Steyaert J, de Die-Smulders C, Fryns JP, Goossens E, Willekens D. Behavioral phenotype in childhood type of dystrophia myotonica. Am J Med Genet. 2000;96(6):888-9.

9. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforêt P, Meune C, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2004;63 (10):1939-41.

10. Chebel S, Ben Hamda K, Boughammoura A, Frih Ayed M, Farhat MH. Cardiac involvement in Steinert´s myotonic dystrophy. Rev Neurol. 2005;161(10):932-9.

11. Montella L, Caraglia M, Addeo R, Constanzo R, Faiola V, Abbruzzese A, et al. Atrial fibrillation following chemotherapy for stage IIIE difuse large B-cell gastric lymphoma in a patient with myotonic dystrophy (Steinert´s disease). Ann Hematol. 2005;84(3):192-3.

12. Dello Russo A, Pelargonio G, Parisi Q, Santamaria M, Messano L, Sanna T, et al. Widespread electroanatomic alterations of right cardiac chambers in patients with myotonic dystrophy type 1. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17(1):34-40.

13. Garrott HM, Walland MJ, O´Day J. Recurrent posterior capsular opacification and capsulorhexis contracture after cararact surgery in myotonic dystrophy. Clin Exp Ophthalmol. 2004;32(6):653-5.

14. Barnes PR, Hilton-Jones D, Norbury G, Roberts A, Huson SM. Incorrect diagnosis of myotonic dystrophy and its potential consequences revealed by subsequent direct genetic analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(5):662.

15. Brunner HG, Jennekens FGI, Smeets HJM, de Visser M, Wintzen AR. Myotonic Dystrophy (Steinert´s Disease). In: Emery AEH, ed - Diagnostic Criteria for Neuromuscular disorders. 2ed. London, Royal Society of Medicine Press, 1997.p 27-9.

16. Campanati A, Giannoni M, Buratti L, Cagnetti C, Giuliodori K, Ganzetti G, et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: An observational study. Neuromuscul Disord. 2015;25(5):409-13.

17. Pfeislticker BH, Bertuzzo CS, Nucci A. Electrophysiological evaluation in myotonic dystrophy: correlation with CTG length expansion. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(2-A):186-91.

18. Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Vainzof M, Marie SK, Zatz M. Myotonic dystrophy: genetic, clinical, and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families. J Med Genet. 1995;32(1):14-8.

19. Bollinger KE, Kattouf V, Arthur B, Weiss AH, Kivlin J, Kerr N, et al, Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy. J AAPOS. 2008;12(1):69-71.

20. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology: a systematic approach. 6th edition. Edinburgh: Elsevier Ltd; 2007;931p.

21. Burian HM, Burns CA. Ocular changes in myotonic dystrophy. Am J Ophthalmol. 1967;63(1):22-34.

22. von Sallmann L. The lens epithelium in the pathogenesis of cataract: the XIII Edward Jackson Memorial lecture. Am J Ophthalmol. 1957;44(2):159-70.

23. Streeten BW, Eshaghian J. Human posterior subcapsular cataract: a gross and flat preparation study. Arch Ophthalmol. 1978;96(9):1653-8.

24. Abe T, Sato M, Kuboki J, Kano T, Tamai M. Lens epithelial changes and mutated gene expression in patients with myotonic dystrophy Br J Opthalmol. 1999;83(4):452-7.

25. Rhodes JD, Lott MC, Russell SL, Moulton V, Sanderson J, Wormstone IM, et al. Activation of the innate immune response and interferon signaling in myotonic dystrophy type 1 and type 2 cataracts. Hum Mol Genet. 2012;21(4):852-62.

26. Klesert TR, Cho DH, Clark JI, Mayllie J, Adelman J, Snider L, et al. Mice deficient in SIX5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. Nat Genet, 2000;25(1):105-9.

27. Sarkar PS, Appukuttan B, Han J, Ito Y, Ai C, Tsai W, et al. Heterozygous loss of SIX5 in mice is sufficient to cause ocular cataracts. Nat Genet. 2000;25(1):110-4.

28. Winchester CL, Ferrier RK, Sermoni A, Clark BJ, Johnson KJ. Characterization of the expression of DMPK and SIX5 in the human eye and implications for pathogenesis in myotonic dystrophy. Hum Mol Genet. 1999;8(3):481-92.

29. Rhodes JD, Monckton DG, McAbney JP, Prescott AR, Duncan G. Increased SK3 expression in DM1 lens cells leads to impaired growth through a greater calcium-induced fragility. Hum Mol Genet. 2006;15(24):3559-68.

30. Medica I, Teran N, Volk M, Pfeifer V, Ladavac E, Peterlin B. Patients with primary cataract as a genetic pool of DMPK protomutation. J Hum Genet. 2007;52(2):123-8.

31. Cobo AM, Poza JJ, Blanco A, López de Munain A, Saénz A, Azpitarte M, et al. Frequency of myoyonic dystrophy gene carriers in cataract patients. J Med Genet. 1996;33(3):221-3.

32. Ashizawa T, Hejtmancik JF, Liu J, Perryman MB, Epstein HF, Koch DD. Diagnostic value of ophthalmologic findings in myotonic dystrophy: comparison with risks calculated by haplotype analysis of closely linked restriction fragment length polymorphisms. Am J Med Genet. 1992;42(1):55-60.

33. Giordano M, Comoli AM, De Angelis MS, et al. Reassessment of the specificity of lens opacities in myotonic dystrophy. Ophthalmic Res. 1996;28(4):224-9.

34. Di Costanzo A, Toriello A, Mottola A, Di Iorio G, Bonavita V, Tedeschi G. Relative sparing of extraocular muscles in myotonic dystrophy: an electrooculographic study. Acta Neurol Scand. 1997;95(3):158-63.

35. Aring E, Ekström AB, Tulinius M, Sjöström A. Ocular motor function in relation to gross motor function in congenital and childhood myotonic dystrophy type 1. Acta Ophthalmol. 2012;90(4):369-74.

36. ter Bruggen JP, Bastiaensen LA, Tyssen CC, Gielen G. Disorders of eye movement in myotonic dystrophy. Brain. 1990;113(2):463-73.

37. ter Bruggen JP, Tijssen CC, Brunner HG, van Oost BA, Bastiaensen LA. Eye movement disorder: an early expression of the myotonic dystrophy gene? Muscle Nerve. 1992;15(3):358-61.

38. Garcia Filho CA, Prata TS, Sousa AK, Doi LM, Melo Jr LA. Intraocular pressure, corneal thickness, and corneal hysteresis in Steinert´s myotonic dystrophy. Arq Bras Oftalmol. 2011;74(3):161-2.

39. Kersten HM, Roxburgh RH, Child N, Polkinghorne PJ, Frampton C, Danesh-Meyer HV. Epirretinal membrane: a treatable cause of visual disability in myotonic dystrophy type 1. J Neurol. 2014;261(1):37-44.

40. Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, Takase S. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. Retina. 1993;13(2):129-35.

41. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. The MFM Collaborative Study Group. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. Neuromuscul Disord. 2005;15(7):463-70.

42. Iwabe C, Miranda-Pfeilsticker BH, Nucci A. Motor function measure scale: portuguese version and reliability analysis. Rev Bras Fisioter 2008;12(5):417-24.

43. Messias A, Jorge R, Cruz AA. Logarithmic visual acuity charts: reasons to use and how to design it. Arq Bras Oftalmol. 2010;73(1):96-100.

44. Pereira IC, Nunes TP, Matayoshi S. Blefaroptose. In: Vital Filho J, Velasco e Cruz AA, Schellini SA, Matayoshi S, Figueiredo AR, Herzog Neto G (editores); Alves MR (coordenador). Órbita, sistema lacrimal e oculoplástica. Série Oftalmologia Brasileira. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan; 2008;p.309.

45. Mendonça HRS, Nucci A, Guerreiro CAM. Distrofia miotônica tipo 1 - Estudo de imagem cerebral, aspectos psicológicos, psicométricos e qualidade de vida [Dissertação Mestrado]. Campinas (SP):Universidade Estadual de Campinas; 2010.

46. Rojas MV, Chimelli LM, Simões AL. Myotonic dystrophy type 1 in cataract patients: molecular diagnosis for screening and genetic counseling. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(1):15-20.

47. Pruna L, Machado F, Louis L, Vassé G, Kaminsky P. Muscular disability and organ impairments in myotonic dystrophy type 1. Rev Neurol (Paris). 2011;167(1):23-8.

48. Colenbrander A. Visual standards aspects and ranges of vision loss with emphasis on population surveys. [on-line] 2002 [acesso em 25 jun 2015]; Disponível em: URL:http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf

49. Verhagen WI, ter Bruggen JP, Huygen PL. Oculomotor, auditory, and vestibular responses in myotonic dystrophy. Arch Neurol. 1992;49(9):954-60.

50. Kim US, Kim JS and Hwang JM. A case of myotonic dystrophy with pigmentary retinal changes. Korean J Opthalmol. 2009;23(2):121-3.

51. Dantas PEC, Malta JBNS. Degenerações corneais. In: Höfling-Lima AL, Nishiwaki-Dantas MC, Alves MR (editores); Alves MR (coordenador). Doenças externas oculares e córnea. Série Oftalmologia Brasileira. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan; 2008;p.375.

52. Bicas HEA, Almeida HC. Funções visuais binoculares. In: Bicas HEA, Souza-Dias CR, Almeida HC (editores); Alves MR (coordenador). Estrabismo. Série Oftalmologia Brasileira. Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan; 2008;p.97.

53. Dadeya S, Kamlesh, Shibal F. The effect of anisometropia on binocular visual function. Indian J Ophthalmol. 2001;49(4):261-3.

54. Loba P, Rajska K, Simiera J, Wilczynski M, Omulecki W, Broniarczyk-Loba A. The influence of a prolonged interoperative period on binocular vision after bilateral cataract extractions. Eur J Ophthalmol. May 2015;25(4):315-9.

55. Manoranjan A, Shrestha S, Shrestha S. Effect of bilateral age-related cataract on stereoacuity. Strabismus. 2013;21(2):116-22.

ANEXO 1

PROTOCOLO AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO 1

Nome:

HC:

Data de nascimento: Naturalidade: Procedência:

Queixas oculares:

( ) não ( ) sim. Quais?

AV S/C:

OD OE

Refração:

( ) dinâmica

OD

OE

( ) estática

OD

OE

( ) retinoscopia

OD

OE

Teste de visão de cores (teste de cores de Ishihara):

OD- OE-

( ) não foi possível realizar

Reflexo pupilar à convergência:

( ) não foi possível realizar

Tonometria de aplanação (em mmHg)

OD OE ( ) não foi possível realizar

Biomicroscopia:

OD

Conjuntiva-

Córnea-

Pupila-

Íris-

Reflexo fotomotor-

Cristalino-

Câmara anterior-

OE

Conjuntiva-

Córnea-

Pupila-

Íris-

Reflexo fotomotor-

Cristalino-

Câmara anterior-

Fundoscopia:

OD-

OE-

Exame de motilidade ocular:

( ) Hirschberg

( ) Krimsky

( ) Prisma e Cover alternado

Para longe:

Para perto:

Versões:

Ducções:

Estereopsia (teste de Titmus):

( ) não foi possível realizar

Presença de nistagmo:

( ) não ( ) sim. Características:

Presença de diplopia binocular:

( ) não ( ) sim

Se sim:

Confirmada pelo teste de filtro vermelho?

( ) não ( ) sim

Se sim:

Quantificação pelo método da cobertura:

Se presença de desvios verticais:

( ) teste de Bielschowsky negativo

( ) teste de Bielschowsky positivo

ANEXO 2

ESCALA MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA. (Fonte: Iwabe et al[42])

Tabela 1. Lista dos 32 itens da Medida da Função Motora com posição inicial e exercícios solicitados para a obtenção do escore máximo (3 pontos).

Item	Dimensão	Posição inicial	Exercícios
1	D2	Supino	Mantenha a cabeça no eixo e faça a rotação completa para cada um dos lados
2	D2		Levante a cabeça e a mantenha elevada
3	D2		Flexione o quadril e o joelho além de 90°, deslocando o pé do tapete
4	D3		Perna sustentada pelo examinador: realize a flexão dorsal do pé em 90° em relação à perna
5	D2		Eleve uma das mãos do tapete e toque o ombro oposto
6	D1		Membros inferiores semi-fletidos, patelas para cima, pés apoiados sobre o tapete. Eleve a pelve, coluna lombar, bacia e coxas, mantendo-as alinhadas e com os pés próximos
7	D2		Passe para decúbito ventral e libere os membros superiores debaixo do corpo
8	D1		Sente-se sobre o tapete, sem apoio dos membros superiores
9	D2	Sentado na maca	Sem apoio dos membros superiores, mantenha a posição sentada e coloque as mãos em contato entre si
10	D2		Bola de tênis em frente ao sujeito, sem apoio dos membros superiores. Incline-se para frente, toque a bola e depois volte à posição ereta
11	D1		Fique em pé, sem apoio dos membros superiores
12	D1	Em pé	Sem apoio dos membros superiores, sente-se na cadeira, mantendo os pés ligeiramente afastados
13	D2	Sentado na cadeira	Sem apoio dos membros superiores e sem apoio do encosto da cadeira, mantenha a posição sentada, com a cabeça e o tronco alinhados
14	D2	Sentado na cadeira	Com a cabeça posicionada em flexão: levante a cabeça e a mantenha elevada. O movimento e a manutenção devem ser feitos com a cabeça no eixo
15	D2		Antebraços apoiados sobre a mesa e cotovelos para fora: coloque ao mesmo tempo as duas mãos sobre a cabeça, com a cabeça e o tronco alinhados
16	D2		Lápis sobre a mesa: toque o lápis com uma das mãos, com o cotovelo em extensão completa no final do movimento
17	D3		Dez moedas sobre a mesa: pegue sucessivamente e armazene dez moedas de dez centavos em uma das mãos, no tempo de 20 segundos
18	D3		Dedo colocado no centro de um CD-Rom fixo: realize a volta completa do CD-Rom com o dedo, sem apoio da mão
19	D3		Lápis sobre a mesa: pegue o lápis com uma das mãos; desenhe uma série contínua de voltas de 1cm de altura, dentro de um retângulo de 4cm de comprimento
20	D3		Folha de papel entre as mãos: rasgue a folha dobrada em quatro começando pela dobra
21	D3		Bola de tênis sobre a mesa: pegue a bola e depois vire a mão completamente para cima segurando a bola
22	D3		Dedo no centro de um quadrado fixo: levante o dedo e depois o coloque sucessivamente no centro das oito casas do quadrado, sem tocar as linhas
23	D2		Membros superiores ao lado do corpo: ao mesmo tempo coloque os dois antebraços e/ou as mãos sobre a mesa
24	D1	Sentado na cadeira	Levante-se, sem apoio dos membros superiores, com os pés próximos
25	D1	Em pé; apoio dos membros superiores	Solte-se e mantenha-se em pé, com os pés próximos; cabeça, tronco e membros alinhados
26	D1		Sem apoio dos membros superiores, levante um pé, por dez segundos
27	D1	Em pé	Sem apoio, incline-se, toque o solo com uma das mãos e depois se levante
28	D1	Em pé sem apoio	Ande dez passos à frente, sobre ambos os calcanhares
29	D1		Ande dez passos à frente, sobre uma linha reta
30	D1		Corra dez metros
31	D1		Salte no mesmo lugar, com um pé, dez vezes seguidas
32	D1		Sem apoio dos membros superiores, agache-se e levante-se duas vezes em seguida

Fonte: adaptação/versão Bérard C, et al.*

ANEXO 3

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Caso	Idade	Sexo	Fenótipo				Genética	ENMG (miopatia/ miotonia)	CK (VR)	Tipo DM1 (início)
			face típica	calvície	miotonia mãos	miotonia língua				
1	48	M	(+)	(+)	(+)	(+)		(+)	ND	juvenil (±18)
2	60	F	(+)		(+)			(+)	139 (<145)	tardia (±55)
3	36	M	(+)		(+)		(+)	recusou	715 (<170)	juvenil (±15)
4	48	M	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	233 (<165)	juvenil (±14)
5	34	M	(+)		(+)		(+)	(+)	545 (<170)	infantil (±9)
6	57	M			(+)	(+)		(+)	ND	adulta (±48)
7	36	F	(+)		(+)		(+)	NR	ND	adulta (sem precisão)
8	32	F	(+)					(+)	166 (<145)	adulta (sem precisão)
9	26	F	(+)		(+)		(+)	(+)	191 (<145)	juvenil (±13)
10	57	F	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	205 (<145)	adulta (±30)
11	44	M	(+)	(+)	(+)	(+)		(+)	549 (<165)	adulta (±38)
12	34	F	(+)		(+)	(+)		NR	184 (<165)	adulta (±34)
13	30	M		(+)	(+)		(+)	NR	ND	adulta (sem precisão)
14	34	M	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	331 (<190)	adulta (±21)
15	45	M	(+)	(+)	(+)		(+)	NR	ND	juvenil (±12)
16	47	M	(+)	(+)	(+)		(+)	(+)	324 (<308)	adulta (±30)
17	30	F	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	ND	adulta (±29)
18	31	F	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	1022(<170)	juvenil (±12)
19	28	M	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	192 (<225)	infantil (±9)

Caso	Idade	Sexo	Fenótipo				Genética	ENMG (miopatia/ miotonia)	CK (VR)	Tipo DM1 (início)
20	40	F	(+)		(+)			(+)	207 (<165)	juvenil (±18)
21	34	F	(+)		(+)			(+)	184 (<165)	infantil (<10)
22	37	M			(+)	(+)	(+)	(+)	1132 (<170)	juvenil (±14)
23	36	F			(+)	(+)	(+)	(+)	254 (<165)	adulta (±28)
24	50	F	(+)		(+)			NR	ND	adulta (±40)
25	60	F	(+)		(+)		(+)	(+)	343 (<165)	adulta (±40)
26	64	F			(+)		(+)	(+)	214 (<170)	adulta (±50)
27	61	F	(+)		(+)		(+)	NR	243 (<145)	adulta (sem precisão)
28	23	M	(+)		(+)		(+)	(+)	ND	infantil (sem precisão)
29	58	M	(+)	(+)	(+)			(+)	191 (<170)	adulta (±40)
30	28	F	(+)		(+)			(+)	167 (<145)	adulta (sem precisão)
31	49	F	(+)		(+)		(+)	(+)	ND	adulta (±38)
32	40	M	(+)		(+)		(+)	(+)	ND	adulta (±33)
33	35	M			(+)		(+)	(+)	107 (<170)	adulta (±29)
34	57	F	(+)		(+)	(+)		(+)	483 (<145)	adulta (±30)
35	67	M	(+)		(+)	(+)		NR	267 (<170)	adulta (sem precisão)
36	17	F	(+)		(+)	(+)	(+)	(+)	193 (<145)	infantil (±3)
37	40	F	(+)		(+)	(+)		(+)	ND	adulta (±30)
38	30	M	(+)	(+)	(+)		(+)	(+)	ND	adulta (±25)
39	35	F			(+)			(+)	173 (<145)	adulta(±26)
40	34	F	(+)					(+)	373 (<145)	juvenil (±20)
41	20	M	(+)		(+)		(+)	(+)	ND	juvenil (±12)
42	39	M	(+)		(+)			(+)	492 (<170)	juvenil (±20)

Legenda: F= sexo feminino; **M=** sexo masculino; **VR=** valor de referência; **ND=** não disponível; **NR=** não realizado

ANEXO 4

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FACULDADE DE CIENCIAS MEDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO E FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO 1 (DM1)

Pesquisador: Karin Suzete Ikeda

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08922412.6.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 143.693

Data da Relatoria: 23/10/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional, descritivo, em que os pacientes atendidos no Ambulatório de Neuromuscular serão submetidos a exame oftalmológico completo, o qual será realizado no Ambulatório de Oftalmologia do mesmo hospital, no mesmo dia. Assim será realizada a identificação e determinação da frequência dos achados oftalmológicos em pacientes com distrofia miotônica tipo 1 (DM 1). Também será avaliado se há correlação entre a gravidade motora e esses achados e será determinado se há correlação entre o tamanho da expansão CTG e o número e tipo de alterações oftalmológicas.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivos a identificação e determinação da frequência dos achados oftalmológicos em pacientes com DM 1 e identificar a frequência das anormalidades oftalmológicas dos pacientes com DM1 2 bem como avaliar se há correlação entre a gravidade motora e esses achados e correlacionar o tamanho da expansão CTG e o número e tipo de alterações oftalmológicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios os autores relatam que não há riscos previsíveis para os pacientes nesta pesquisa. Os benefícios são a possibilidade de diagnosticar afecções

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

oftalmológicas no paciente, com encaminhamento para seguimento e, se necessário tratamento, além de colaborar para a melhor compreensão dos aspectos oftalmológicos relacionados à DM1.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considero a pesquisa bem fundamentada em todos os seus aspectos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada pela pesquisadora e trazendo a identificação do responsável pela instituição (superintendente do HC/Unicamp). Protocolo de pesquisa com todos os itens preenchidos, bem como cronograma adequado e orçamento, sendo que o estudo conta com financiamento próprio. O TCLE esta bem redigido permitindo aos sujeitos da pesquisa o entendimento da pesquisa.

Recomendações:

Se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido Termo (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 12 de Novembro de 2012

Assinador por:
Carlos Eduardo Steiner
(Coordenador)