

*ANA TERESA VIEIRA VILLAÇA*

*AVALIAÇÃO NEUROMUSCULAR E  
NEUROPSICOLÓGICA NA DISTROFIA MIOTÔNICA  
CONGÊNITA,  
INFANTIL E JUVENIL*

*CAMPINAS*

*2004*

**ANA TERESA VIEIRA VILLAÇA**

**AVALIAÇÃO NEUROMUSCULAR E  
NEUROPSICOLÓGICA NA DISTROFIA MIOTÔNICA  
CONGÊNITA,  
INFANTIL E JUVENIL**

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

**ORIENTADOR: PROFA. DRA. ANAMARLI NUCCI**

**CAMPINAS**

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	V712a
V	EX
TOMBO BC	60701
PROC.	6. 119.04
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	11,00
DATA	17.11.04
Nº CPD	

B.65d 331902

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

V712a

Villaça, Ana Teresa Vieira

Avaliação neuromuscular e neuropsicológica na distrofia miotônica congênita, infantil e juvenil / Ana Teresa Vieira Villaça. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientador : Anamarli Nucci  
Dissertação ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doenças neuromusculares. I. Anamarli Nucci. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
III. Título.

## **Banca Examinadora Da Dissertação De Mestrado**

**Orientador(a):** Profa. Dra. Anamarli Nucci

### **Membros:**

1. Dra. Umbertina Conti Reed
2. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro
3. Dra. Anamarli Nucci

**Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, área de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**Data: 06/08/2004**

## **DEDICATÓRIA**

*A meu marido, Sami:*

*“Quando eu não te tinha, amava a Natureza como um monge calmo a Cristo... Agora amo a Natureza como um monge calmo a Virgem Maria, Religiosamente, a meu modo, como dantes, Mas de outra maneira mais comovida e próxima. Vejo melhor os rios quando vou contigo , pelos campos até a beira dos rios; Sentado a teu lado reparando nas nuvens, reparo nelas melhor. Tu não me tiraste a Natureza... Tu mudaste a Natureza... Trouxeste-me a Natureza para o pé de mim. Por tu existires, vejo-a melhor, mas a mesma, Por tu me amares, amo-a do mesmo modo, mas mais, Por tu me escolheres para te ter e para te amar, meus olhos fitaram-na mais demoradamente Sobre todas as coisas. Não me arrependo do que fui outrora, Por que ainda o sou.”*

**Fernando Pessoa**

*A meus queridos pais, Sheila e Sérgio, e avós, Zuzuca e Darcy:*

*“Se eu pudesse deixar algum presente a você, deixaria aceso o sentimento de amar a vida dos seres humanos. A consciência de aprender tudo o que foi ensinado pelo tempo a fora. Lembraria os erros que foram cometidos para que não mais se repetissem. A capacidade de escolher novos rumos. Deixaria para você se pudesse, o respeito àquilo que é indispensável: Além do pão, o trabalho. Além do trabalho, a ação. E, quando tudo mais faltasse, um segredo: O de buscar no interior de si mesmo a resposta e a força para encontrar a saída.”*

**Mahatma Ghandi**

## *AGRADECIMENTOS*

---

A Deus, por mais um sonho realizado.

A Profa Dra Anamarli Nucci, pela oportunidade de realizar um trabalho tão maravilhoso, pioneiro. Por sua ajuda, incentivo, perseverança, força de vontade, ensinamentos; por não se limitar a orientar, e sim participar ativamente de todo o processo, permitindo que a pesquisa fosse concluída de forma brilhante. Muito obrigada querida Dra Anamarli, e sua generosa família.

As psicólogas Catarina Abraão Guimarães e Juliana Toniza Puglia por realizarem as avaliações neuropsicológicas com todo carinho e dedicação. Agradeço de coração.

As minhas grandes amigas Camila Fernanda Lopes e Fernanda Rossetti Ghizoni, pessoas que tive o privilégio de conhecer na minha longa estada em Campinas. Pelas palavras de incentivo e carinho, por compartilharem momentos difíceis e os tornarem alegres, e fazer os momentos alegres inesquecíveis.

Aos professores do Departamento de Neurologia da FCM-HC-Unicamp, especialmente da Neurologia Infantil, por sua dedicação a uma especialidade difícil mas igualmente magnífica, que nos surpreende a cada momento, onde muitas vezes não há recurso terapêutico curativo, mas a nossa intervenção, mesmo que só com palavras carinhosas, pode melhorar a qualidade de vida desses pequenos e adoráveis doentes.

Agradeço especialmente a Dra Ana Maria Piovesana. Pela oportunidade de conhecer e conviver com essa mulher maravilhosa, espirituosa, alegre, batalhadora. Não há como realizar um trabalho multidisciplinar e não lembrar da professora Ana Maria, grande incentivadora da integração entre as disciplinas.

Aos funcionários do Departamento de Neurologia, especialmente a Cecília, pela ajuda e atenção. As funcionárias do Ambulatório de Neurologia, Edna e Solaine, pelo carinho. As funcionárias do Eletroencefalograma pela alegria.

Aos residentes da Neurologia e Neurologia Infantil, pelo apoio e amizade, em especial Camila e Priscila, minhas companheiras “super-poderosas”.

A família do meu marido Sami, representada pelos meus sogros Sami e Sônia, que me receberam com todo amor, e por poder contar com seu apoio em todos os momentos.

Aos pais e pacientes que aceitaram tão generosamente participar do estudo.

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xi</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xiv</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1- Aspectos gerais.....	18
1.2- DM-1 congênita.....	19
1.3- DM-1 infantil.....	23
1.4- DM-1 juvenil ou clássica.....	24
1.5- Comprometimento do SNC.....	26
1.6- Exames complementares diagnósticos.....	30
1.7- Exames complementares durante o seguimento.....	31
1.8- Motivação e justificativa do tema na pesquisa.....	32
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	33
<b>3- CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	35
<b>4- RESULTADOS</b> .....	40
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	57
<b>6- CONCLUSÕES</b> .....	64
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	66
<b>8- ANEXOS</b> .....	75
Anexo 1.....	76
Anexo 2.....	79

## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

AVD	atividade de vida diária
CK	creatinaquinase
CTG	citossina, timina, guanina
DM	distrofia miotônica
DM-1	distrofia miotônica tipo 1
DNA	ácido desoxirribonucléico
EMG	eletromiografia
ENMG	eletroneuromiografia
ESS	escala de sonolência de Epworth
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital de Clínicas
Med	mediana
Q1	primeiro quartil
Q3	terceiro quartil
QIE	coeficiente de inteligência de execução
QIT	coeficiente de inteligência total
QIV	coeficiente de inteligência verbal
RM	ressonância nuclear magnética
SNC	sistema nervoso central
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
TC	tomografia computadorizada
VABS	escala de comportamento adaptativo de Vineland
WISC-III	escala de inteligência de Wechsler para crianças, versão III
WAIS-R	escala de inteligência de Wechsler para adultos, revisada

**LISTA DE TABELAS**

---

					<b>PÁG.</b>
<b>Tabela</b>	Aspectos	clínicos	da		44
<b>1-</b>	casuística.....				
<b>Tabela</b>	Dados	de	exames		49
<b>2-</b>	complementares.....				
<b>Tabela</b>	Resultados	do	teste	WISC-	51
<b>3-</b>	III.....				
<b>Tabela</b>	Resultados	do	teste	WAIS-	52
<b>4-</b>	R.....				
<b>Tabela</b>	Resultados	do	teste	gestáltico	de
<b>5-</b>	Bender.....				53
<b>Tabela</b>	Resultados			da	54
<b>6-</b>	VABS.....				
<b>Tabela</b>	Resultados			da	56
<b>7-</b>	ESS.....				

*LISTA DE FIGURAS*

---

			<i>PÁG.</i>
<b>Figura</b>	Tomografia	Computadorizada,	caso 46
<b>1-</b>	2.....		
<b>Figura</b>	Ressonância	Magnética,	caso 47
<b>2-</b>	3.....		

*RESUMO*

A distrofia miotônica tipo 1 (DM-1) é doença de múltiplos sistemas devido a expansão instável dos tripletos CTG, no cromossomo 19. Tem sido classificada segundo o quadro clínico e a idade de aparecimento dos sintomas como: DM-1 congênita; DM-1 infantil (início abaixo de 10 anos); DM-1 juvenil e do adulto (início entre 10 e 50 anos); DM-1 com mínimos sintomas (início acima dos 50 anos).

A DM-1 em adultos é conhecida sob vários aspectos e através de grandes casuísticas, enquanto que limitado número de artigos, com pequena série de casos, explicitam as peculiaridades da DM-1 de início na infância e na adolescência. Objetivando conhecer aspectos neuromusculares clínico-laboratoriais e neuropsicológicos na DM-1, em uma população pediátrica, foram selecionados pacientes na faixa etária de 0 a 17 anos e 11 meses, através do Banco de Dados do setor de Doenças Neuromusculares da FCM-UNICAMP. Dez pacientes tiveram consentimento escrito para participar da pesquisa.

Os pacientes foram reexaminados clinicamente e dentre os exames complementares estavam incluídos: creatinaquinase (CK); eletroneuromiografia (ENMG); análise de DNA para expansão de tripletos CTG; e, neuroimagem de crânio, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). A avaliação neuropsicológica foi realizada prospectivamente, através dos testes de escala de inteligência de Wechsler para crianças, versão III (WISC-III), escala de inteligência de Wechsler para adultos, revisada (WAIS-R), teste de Bender e escala de comportamento adaptativo de Vineland (VABS), em função da idade do paciente. A Escala de Sonolência de Epworth (ESS) foi usada para quantificar a sonolência excessiva diurna. Os pacientes com DM-1 congênita se submeteram apenas ao VABS, por apresentarem idade inferior a 6 anos.

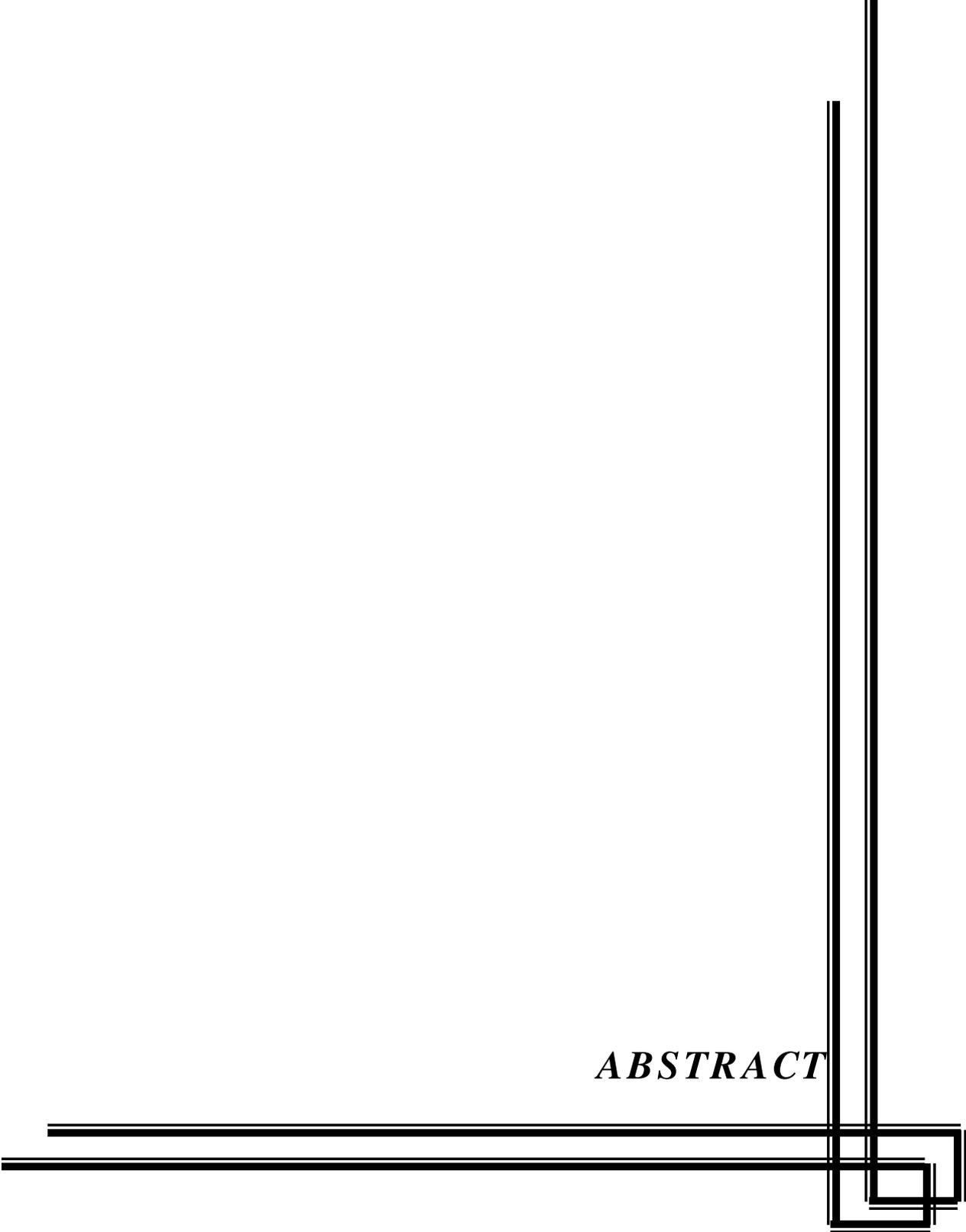
Resultados e conclusões: o estudo referiu-se a dois casos de DM-1 congênita, 7 de DM-1 infantil e um de DM-1 juvenil. Os pacientes com DM-1 congênita apresentaram-se como bebês hipotônicos, e um deles, com insuficiência respiratória e malformações. Nos pacientes com DM-1 infantil a queixa principal

foi de dificuldade de aprendizagem. O paciente com DM-1 juvenil apresentava distúrbios mastigatórios, como prioridade.

Dos exames laboratoriais, a CK esteve anormal em 6 pacientes, com aumento máximo de 4,5 vezes o limite superior da normalidade. A ENMG sugeriu o diagnóstico em 60% dos doentes. Em um paciente a TC foi anormal e em outro a RM; três tiveram TC e dois RM, normais. A expansão de CTG, analisada em 80% dos doentes, variou de 100 a 250 tripletos.

Observou-se desempenho cognitivo abaixo da média em 100% dos pacientes, sendo dois classificados com deficientes mentais leves. O coeficiente de inteligência verbal (QIV) foi melhor que o coeficiente executivo (QIE). O teste de Bender resultou em escores abaixo do esperado para idade em 100% dos casos, significando prejuízo nas funções visuo-espaciais e visuo-construcionais. Detectou-se baixo desempenho no comportamento adaptativo do grupo, especialmente nos domínios da comunicação e das AVDs. A sonolência excessiva diurna foi comprovada em 75% dos oito testados.

*ABSTRACT*



Myotonic dystrophy (DM-1) is a multisystemic disease due to unstable expansion of CTG in chromosome 19. The disease has been classified according to the age at onset and clinical features as: congenital DM-1; infantile DM-1 (onset under 10 years); juvenile DM-1 or adult (onset between 10 and 50 years); DM-1 with minimal symptoms (onset after 50 years).

DM-1 in adults is well known and several aspects of the disease has been studied, based in large series of cases. On the other hand, the literature about DM-1 in childhood is poor and the theme has received few attention. Only a limited number of articles and small series of cases could be encountered. The aim of this study is to contribute to the knowledge of neuromuscular (clinical and laboratory) and neuropsychological aspects of a pediatric population (0 to 17 years and 11 months) with DM-1, followed-up at Unicamp University Hospital, Neuromuscular Unit. Ten patients had written consent to participated.

Patients were reexamined clinically and had laboratory examination including: creatinekinase (CK); electroneuromyography (ENMG); DNA analyses to identified CTG expansion; and cranial computed tomography (CT) or magnetic resonance (MR). A prospective neuropsychological evaluation was performed using Wechsler intelligence tests for children, III version (WISC-III), Wechsler intelligence tests for adult, revised (WAIS-R), Bender; Vineland adaptive behavior scale (VABS) and Epworth sleepiness scale (ESS). Two patients with congenital DM-1 had only VABS.

Results and conclusions: this series included two cases of congenital DM-1, 7 infantile DM-1 and one juvenile DM-1. Congenital DM-1 presented as hypotonic child, and one of them had respiratory insufficiency and malformations. Patients with infantile DM-1 (100%) complained of learning difficulties. A single case of juvenile DM-1 had mastigatory dysfunction, as main problem. Laboratory disclosed elevated CK levels, up to 4.5 the upper normal limits in 6 patients; one normal EMG and 6 with myopathy and myotonia; one CT and one MR with abnormalities, versus three CT and two MR with normal results.

Cognitive deficit was defined in 100% of the cases. Two patients were classified as mild mentally retard. Verbal intelligence coefficient (VIQ) presented better scores than executive coefficient (EIQ). Bender tests gave inferior scores in reference to normal values for patient's age in 100% of cases, indicating significant deficit of visio-spatial and visio-constructive functions. VABS showed lower scores in the entire group, especially in the domains of communication and daily life activities. Eight patients were assessed by ESS and excessive daily sleepiness occurred in 75 %.

## *1- INTRODUÇÃO*

## 1.1- ASPECTOS GERAIS

A distrofia miotônica (DM) é a distrofia muscular mais freqüente do adulto. Sua incidência tem sido estimada em cerca de 1 em cada 7000 a 8000 nascimentos e sua prevalência entre 2.1 a 14.3 por 100.000 indivíduos na população mundial [HARPER, 2001].

O distúrbio genético na DM foi descrito como uma expansão instável no número de trinucleotídeos CTG, no braço longo do cromossomo 19 (locus 19 q 13.2 – 13.3). Essa anormalidade genética caracteriza a DM-1, diferenciando-a das demais miopatias miotônicas [IDMC, 2000]. Na população normal o número de cópias CTG varia de 5 a aproximadamente 37 tripletos, e em pacientes com DM-1 pode haver expansões de até 4000 cópias [BRUNNER et al, 1992a; LAVEDAN et al, 1993].

Vários estudos têm estabelecido uma relação entre o tamanho da expansão CTG e a gravidade das manifestações da doença [NOVELLI et al, 1993; JASPERT et al, 1995; PASSOS-BUENO et al, 1995; GENARELLI et al, 1996; GARCIA-GOMEZ et al, 1999; MARCHINI et al, 2000].

DURO e PUCCIONI (1987) fizeram estudo epidemiológico, analisando casos de DM-1 diagnosticados num período de 35 anos e observaram que os sintomas iniciaram-se predominantemente na primeira década de vida, e que os óbitos ocorreram, em média, na quarta década.

ROSS, CESPEDES e GONZALES (1997), revisando 10 anos de biópsias musculares, perceberam que do total de 530 foram encontrados 78 casos de distrofia muscular, dos quais 9 (12%), eram DM-1. As maiores freqüências de início da enfermidade ocorreram na quarta e segunda décadas de vida.

O fenômeno de antecipação, definido como início mais precoce de sintomas e sinais e maior gravidade funcional nas gerações que se sucedem, tem sido descrito em diversos estudos feitos com famílias de miotônicos [PASSOS-BUENO et al, 1995; WIGG e DURO, 1995]. Entretanto, um decréscimo no tamanho

do fragmento intergeracional, o inverso do fenômeno de antecipação, tem sido observado em uma pequena série de casos, e geralmente de transmissão paterna [PASSOS-BUENO et al, 1995].

O acometimento neuromuscular na DM-1 é bastante característico, embora muito variável. As queixas mais habituais, que fazem o paciente procurar o médico, são relacionadas aos aspectos neuromusculares da doença, tais como, hipotonia congênita e atraso no desenvolvimento neuromotor, nas crianças. Fraqueza nas mãos, dificuldade para andar e quedas frequentes são queixas dos adultos [HARPER, 2001].

Na maioria das vezes é difícil precisar a data de início dos sintomas. Apesar desta dificuldade e da grande variabilidade clínica observada em todas as faixas etárias [MATHIEU et al, 1992], as manifestações clínicas somadas à idade aproximada do paciente, quando do aparecimento da doença, permitem classificá-la [BRUNNER et al, 1997] nas seguintes formas:

1. DM congênita;
2. DM infantil, idade abaixo de 10 anos;
3. DM juvenil e do adulto, “clássica”, idade entre 10 e 50 anos;
4. DM com mínimos sintomas, idade acima de 50 anos.

O presente estudo abrange as formas clínicas congênita, infantil e juvenil, descritas a seguir.

## **1.2- DM-1 CONGÊNITA**

A forma congênita da DM geralmente é grave, frequentemente fatal e, com raras exceções, de transmissão materna [FISCHBECK et al, 1993; PASSOS-BUENO et al, 1995; HARPER, 2001].

Desde a determinação da instabilidade CTG, na DM-1, ficou claro que pode haver diferenças entre a meiose materna e paterna [HARLEY et al, 1993]. Levando-se em consideração os fenômenos de expansão e contração de tripleteos

intergeracionais, e a penetrância do gen, sugeriu-se que espermatozóides carreando as maiores expansões de tripletos estariam de alguma forma em desvantagem, tanto na quantidade de produção da célula (oligo ou azoospermia) como na habilidade de fertilizar o óvulo. Haveria uma espécie de “seleção natural”, sendo os mais comprometidos eliminados ou incapazes de promover a fertilização do óvulo. O mesmo não ocorreria com o gameta feminino, no qual a expansão acentuada de tripletos resultaria em maiores chances de gerar indivíduos com manifestações graves da doença [HARPER, 2001].

Essa hipótese não explica inteiramente o processo, já que indivíduos com a mesma expansão podem apresentar formas clínicas diferentes. Acredita-se haver fatores adicionais, genéticos e/ou ambientais, influenciando na expressão clínica da doença [ASHIZAWA et al, 1994; HARPER, 2001].

As gestações de crianças com a doença são geralmente complicadas, sendo freqüente a polidramnia, a prematuridade, diminuição dos movimentos fetais, distócia de posição e contraturas [BELL e SMITH, 1972; WESSTRÖM et al, 1986; HARPER, 2001].

A fraqueza muscular facial bilateral, associada à fraqueza da musculatura orofaríngea, dá à boca um aspecto “em tenda” ou em “v invertido”, além de predispor a dificuldades de sucção e deglutição. Hipotonias generalizadas, atraso no desenvolvimento motor e retardo mental, também fazem parte do quadro clínico [WESSTRÖM et al, 1986; PUCCIONI et al, 1988; HARPER, 2001].

Insuficiência respiratória, devido a acometimento do diafragma e de músculos intercostais, aliada à imaturidade pulmonar ou a pneumonia aspirativa, é a principal causa de morte [BELL e SMITH, 1972; ROMÁN e GAGO, 1992; RITTLER et al, 1997].

Outras manifestações encontradas, com menor freqüência, são a artrogripose e pés tortos congênitos [BELL e SMITH, 1972; WESSTRÖM et al, 1986; ROMÁN e GAGO, 1992; RITTLER et al, 1997; MARTINELLO et al, 1999; HARPER, 2001].

Como doença multi-sistêmica, na DM-1 encontram-se anormalidades cardíacas como miocardiopatias, arritmias, persistência do canal arterial ou do forame oval [HARPER, 2001].

Em relação ao trato gastrointestinal são descritas a insuficiência do esfíncter anal, associada a incontinência fecal e “soiling”; e, a insuficiência colônica, a qual leva a constipação. Por vezes, as alterações anais podem ser mal interpretadas como abuso sexual na infância [ABERCROMBIE et al, 1998].

A miotonia que é manifestação característica na forma adulta da DM-1 está ausente na forma congênita, no período neonatal [VANIER, 1960; PUCCIONI et al 1988; MARTINELLO et al, 1999; HARPER, 2001; REED, 2002].

Foram descritas outras malformações associadas à doença. Entre aquelas relacionadas a miopatia estão a hérnia inguinal, criptorquidia, luxação congênita de quadril, hérnia hiatal e torcicolo [BELL e SMITH, 1972; MARTINELLO et al, 1999; HARPER, 2001]. Entre as não relacionadas diretamente a miopatia estão a hidrocefalia [TANABE et al, 1992], espasticidade, obstrução de ducto lacrimal, hidronefrose, catarata congênita, prega palmar única e fenda labial [HARPER, 2001].

### **Curso clínico**

A mortalidade neonatal na forma congênita da DM-1 varia de 15 a 25%, podendo chegar a 40% nos casos mais graves. A principal causa de morte são os problemas respiratórios [REARDON et al, 1993; HARPER, 2001].

As crianças que sobrevivem apresentam melhora clínica lenta e progressiva. A hipotonia que inicialmente é generalizada vai se tornando de predomínio distal, como na forma adulta da doença. Os problemas respiratórios e alimentares também vão melhorando progressivamente. A criança apresenta atraso no desenvolvimento motor, porém apresenta ganhos até a deambulação independente, mesmo que tardia [REARDON et al, 1993].

Os sintomas gastrointestinais se mantêm, tornando-se proeminentes. A criança pode apresentar diarréia crônica ou constipação. Uma queixa freqüente é a

dor abdominal que muitas vezes mimetiza quadros obstrutivos, podendo levar a laparotomia [BRUNNER et al, 1992b; BRUINENBERG et al,1996].

Otite média aguda, secundária a fraqueza da musculatura facial e orofaríngea, tem sido descrita como freqüente. Em casos de otites recorrentes, pode haver, em conseqüência, a hipoacusia [HARPER, 2001].

Outros distúrbios freqüentes na DM-1 congênita e secundários ao acometimento da musculatura facial e orofaríngea são as alterações de fala (disartrias, disfonias); deglutição e mastigação atípicas; palato ogival e oclusão dentária inadequada; mobilidade e tonicidade oro-fácio-lingual reduzidas e respiração bucal [NORONHA et al, 1996].

A avaliação cognitiva dos pacientes DM-1 congênitos tem mostrado que a quase totalidade apresenta retardo mental, que varia de leve a moderado. Poucos indivíduos conseguem freqüentar escola normal, e na vida adulta trabalham no setor informal, pouco qualificado. O retardo mental não deve ser atribuído somente ao quadro de anóxia neonatal que muitas crianças podem apresentar, secundariamente a complicações perinatais. Nessa linha, o estudo realizado por HARPER, 1975, mostrou coeficiente de inteligência semelhante em pacientes que apresentaram dificuldades respiratórias no período neonatal, e naqueles que não as apresentaram. Em ambos o desempenho esteve abaixo do considerado normal. Isto sugere que pelo menos em parte, o comprometimento cognitivo seria resultado de anormalidade cerebral primária, associada à DM-1 [HARPER, 2001].

As anormalidades cardíacas podem ser evidenciadas em qualquer fase da vida, incluindo as arritmias, as miocardiopatias e o prolapso de válvula mitral [WINTZEN e SHIPPERHEYN, 1987].

A miotonia clínica é encontrada posteriormente, na faixa etária pré-escolar, geralmente em torno dos 5 anos de idade [VANIER, 1960; MARTINELLO, et al, 1999; HARPER, 2001].

A face inicialmente caracterizada pela diplegia facial, “boca em tenda”, vai assumindo semelhanças com a da forma adulta da DM-1, ou seja, face alongada,

leve ptose palpebral, atrofia de masseteres e temporais e, por vezes, macrocrania [MENDONÇA, 1983; HARPER, 2001].

Estrabismo é relativamente freqüente na DM-1 congênita, podendo estar presente nos primeiros meses de vida, embora raramente notado no período neonatal [HARPER, 2001].

Distúrbios psiquiátricos têm sido descritos no curso clínico da doença, sendo o transtorno do déficit de atenção e a hiperatividade os mais freqüentes. Foram descritos também transtornos de ansiedade e depressão [STEYAERT et al, 1997].

Na vida adulta do sujeito com DM-1 congênita pode surgir catarata, calvície, atrofia gonadal e sonolência diurna, entre outras [REARDOM et al, 1993; HARPER, 2001].

A sobrevida na DM-1 congênita não ultrapassa a fase de adulto jovem. Estudos prospectivos mostraram que nenhum paciente viveu mais que 30-40 anos [REARDOM et al, 1993; HARPER, 2001].

### **1.3- DM-1 INFANTIL**

#### **Quadro clínico**

É importante reconhecer este grupo de pacientes que não tem anormalidade documentada ao nascimento, nem durante a gestação [REARDOM et al, 1993; HARPER, 2001], porém apresentam manifestações clínicas na infância, cujo início se deu até os 10 anos, porém com características diferentes da DM-1 congênita. Muitos casos são diagnosticados facilmente por pertencerem a famílias de DM-1. Outros por apresentarem sintomas de miopatia e ou miotonia, mas a maioria por apresentar dificuldade escolar ou distúrbio de aprendizagem, ou alterações na fala, como queixas principais [HARPER, 2001].

O desenvolvimento neuropsicomotor é normal. O fenômeno miotônico pode estar presente nesses pacientes, e o acometimento muscular tem características semelhantes ao da forma clássica da doença, com fraqueza facial e da musculatura cervical e hipotonia de predomínio distal [VANIER, 1960; MARTINELLO et al, 1999; HARPER, 2001].

A dificuldade de aprendizagem é a queixa mais freqüente na DM-1 infantil, o que motiva a família a procurar assistência médica. Idêntica solicitação pode ser feita pela própria escola, a qual busca orientação pedagógica ou diagnóstico de deficiência mental. Esse fato implicaria na transferência da criança para escola especial, na visão de certos educadores. Algumas crianças estão integradas a instituições para portadores de deficiência mental, antes mesmo da primeira avaliação neurológica, portanto sem diagnóstico causal. E outras, estariam no ensino especial, com um diagnóstico errôneo, geralmente de paralisia cerebral [VAITSES e FONTANARI, 1985].

#### **Curso evolutivo**

Crianças com DM-1 infantil, ao longo dos anos, vão desenvolvendo sinais e sintomas neuromusculares e sistêmicos semelhantes aos da DM-1 clássica [REARDOM et al, 1993; HARPER, 2001].

O prognóstico, nessa forma, é melhor que na DM-1 congênita. Estudos prospectivos mostram sobrevida acima dos 30-40 anos [REARDOM, NEWCOMBE et al, 1993; HARPER, 2001].

### **1.4- DM-1 FORMA JUVENIL OU CLÁSSICA**

A forma clássica da DM-1 foi descrita em 1909 por Steinert, e caracteriza-se por miopatia envolvendo predominantemente músculos da face, da região cervical anterior e a musculatura distal de membros, em associação com miotonia [HARPER, 2001].

A miotonia de ação, observada após contração muscular voluntária, ocorre principalmente em mãos. A miotonia provocada pela percussão muscular é mais facilmente obtida na eminência tenar e língua. A miotonia elétrica é mais freqüente nos músculos intrínsecos das mãos e no tibial anterior [MIRANDA-PFEILSTICKER, BERTUZZO, NUCCI, 2001].

A face na DM-1 é bastante característica. A atrofia dos músculos temporais e masseterinos produz acentuação das fossas temporais e salienta as arcadas zigomáticas, dando à face um aspecto alongado e estreito. Pode ocorrer ptose palpebral [MENDONÇA, 1983; HARPER, 2001].

O rebaixamento cognitivo é comum na DM-1 juvenil ou clássica, porém são menos graves do que os das formas de início mais precoce. São descritas também alterações comportamentais como apatia, inércia, baixa auto-estima e transtornos depressivos. Estas características dirigem o afetado a trabalhar no setor informal, com pouca qualificação [HARPER, 2001].

Distúrbio do sono, levando a sonolência diurna excessiva, é comum na DM-1 juvenil [VAN DER MECHÉ et al, 1994]. A maioria dos estudos aponta para uma causa central, associada ou não a apnéia do sono [REIMÃO et al, 1985; VAN DER MECHÉ et al, 1994]. Alguns pacientes apresentam hipoventilação noturna devido à fraqueza da musculatura torácica; e, esse grupo é particularmente sujeito a desaturação de oxigênio e também a sonolência diurna [CIRIGNOTTA et al, 1987].

Distúrbios foniátricos também são comuns na forma clássica da doença. O processo distrófico, agravado pela miotonia, atinge a faringe, véu do palato e laringe, estruturas envolvidas nos mecanismos de deglutição e fala. Em conseqüência, os pacientes apresentam disfagia, disfonia e disartria [ECKARDT et al, 1986; NORONHA et al, 1996]. O principal problema resultante das alterações na deglutição é a aspiração de materiais para a traquéia ou árvore brônquica, que

associadamente à fraqueza da musculatura respiratória levam pneumonias que podem ser fatais [CHIAPPETTA et al, 2001; HARPER, 2001].

Insuficiência do esfíncter anal é descrita na DM-1 juvenil, levando a incontinência fecal [ABERCROMBIE et al, 1998]. Devido ao comprometimento colônico, são relatados casos de pseudo-obstrução intestinal [BRUNNER, et al, 1992].

Envolvimento cardíaco é muito comum na DM-1, especialmente anormalidades de condução. Usualmente os pacientes são assintomáticos, mas pode haver progressão da alteração cardíaca até morte súbita, decorrente de bloqueio cardíaco completo ou arritmias [WINTZEN e SHIPPERHEYN, 1987; REARDOM et al, 1993; HARPER, 2001].

Opacidade do cristalino posterior, evidenciada ao exame da lâmpada de fenda, é a clássica alteração ocular da DM-1. A ocorrência de catarata manifesta-se na maioria dos pacientes em idade avançada [YAMANE, 1978; MENDONÇA, 1983].

A incidência de diabete melito é de 18 % entre pacientes com DM-1 juvenil. Entretanto, o mais comum é a diminuição da tolerância à glicose, associada a hiperinsulinemia [MENDONÇA, 1983; HARPER, 2001].

A incidência de hipotireoidismo não está aumentada na DM-1, porém os sintomas e o fenótipo são bem parecidos, podendo postergar nesses pacientes o diagnóstico de anormalidade tireoidiana concomitante [HARPER, 2001].

Hipogonadismo é o distúrbio endocrinológico mais freqüente no homem, encontrado em 70 a 80% dos pacientes. Queixas de diminuição da libido e da potência sexual são também comuns [MENDONÇA, 1983].

Alopécia precoce é observada na maioria dos homens com DM-1, podendo ser frontal ou fronto-parietal [MENDONÇA, 1983]. Calvície pode estar presente também em mulheres [HARPER, 2001].

Perda auditiva neurosensorial, para altas frequências e na frequência da fala, ocorre em pacientes com DM-1 forma juvenil [WRIGHT et al, 1988].

A gravidez de pacientes com DM-1 está sujeita a complicações, principalmente intraparto, sendo listadas como principais: dificuldades anestésicas, hemorragia no pós-parto e retenção placentária [O'BRIEN e HARPER, 1984; HARPER, 2001].

### **1.5- COMPROMETIMENTO DO SNC**

Na descrição da doença, STEINERT (1909) relatou distúrbios do comportamento e declínio intelectual. Estudos sistemáticos neuropsicológicos vêm demonstrando alta incidência de anormalidades em testes comportamentais e psicométricos de pacientes miotônicos. Eles enfatizam a presença de alterações mentais e sintomas como apatia, inércia, indiferença aos sintomas e relutância em procurar assistência médica, negativismo, depressão, nem sempre atribuídas à doença pelo paciente, mas constatadas ao exame médico sistemático. Menos freqüentemente podem ser encontradas: irritabilidade; agressividade; manifestações esquizóides, paranóides, hipomaníacas ou histeriformes [GARRON et al, 1986; BRUMBACK, 1987].

BIRD, FOLLET e GRIEP (1983), avaliaram aspectos cognitivos e de personalidade em 29 pacientes com DM-1. Os pacientes com a transmissão materna da doença apresentaram desempenho inferior nos testes, comparativamente aos de transmissão paterna. Os mais baixos escores foram obtidos nos testes que solicitavam memória imediata, abstração e orientação espacial. Houve correlação entre a gravidade da miopatia e o comprometimento cognitivo, entretanto, o seguimento de 5 pacientes num período de 5 anos, não mostrou deterioração intelectual. A avaliação de aspectos comportamentais evidenciou preocupação excessiva com a imagem pessoal, depressão, baixa auto-estima e inadequação social.

MENDONÇA (1983), aplicou testes neuropsicológicos (Escala de inteligência de Wechsler, matrizes progressivas de Raven e Bender), em 16 pacientes, sendo 14 adultos e 2 crianças, e evidenciou rebaixamento intelectual global. A mesma autora, em 1986, estudou 32 pacientes com DM-1 através dos testes de Inteligência de Wechsler e Matrizes Progressivas de Raven, observando rebaixamento intelectual nos pacientes. As capacidades visuo-espaciais e visuo-construcionais estavam mais comprometidas que a capacidade verbal.

PORTWOOD et al (1986) estudaram 43 sujeitos utilizando as escalas de inteligência de Wechsler (geral e memória), e a bateria neuropsicológica Halstead-Reitan, mostrando que havia rebaixamento intelectual. Os pacientes, sendo ou não da forma congênita, cujo parente afetado era a mãe, apresentavam desempenho inferior àqueles cujo transmissor da doença foi o pai. Notou-se também desempenho inferior no sexo feminino.

CENSORI et al (1990) avaliaram 20 casos de DM-1 com uma bateria de testes neuropsicológicos, evidenciando pior desempenho nos testes visuo-espaciais e construcionais. Não houve relação entre herança e gravidade da miopatia com a variável comprometimento cognitivo.

TUIKKA, LAAKSONEN e SOMER (1993) fizeram avaliação neuropsicológica de 35 pacientes com DM-1, sendo 5 com a forma congênita e 30 com a forma juvenil ou do adulto. O coeficiente de inteligência total (QIT) médio foi 99,1 (extremos 69 e 125) nos pacientes com a forma juvenil, e 52 (extremos 39 e 63) nos pacientes com a forma congênita da doença. Os testes que avaliaram habilidades visuo-construcionais e visuo-espaciais mostraram os escores mais baixos. Avaliação prospectiva dos pacientes, durante 12 anos, não mostrou deterioração intelectual.

STEYAERT et al (1997) estudaram 16 casos de DM-1 congênita e juvenil, através da escala de Wechsler de inteligência e de escalas de avaliação de personalidade. O QIT encontrado ficou entre 62 e 95, sendo os piores resultados obtidos em pacientes com a forma congênita. Os autores não notaram diferença significativa entre o coeficiente de inteligência de execução (QIE) e o coeficiente de

inteligência verbal (QIV). As alterações comportamentais mais encontradas foram relacionadas à atenção, com ou sem hiperatividade, impulsividade, inadequação social, transtorno de ansiedade ou depressão.

WIGG e DURO (1999), avaliaram 39 casos de DM-1, sendo três crianças, usando escalas de Wechsler de inteligência. O resultado foi uma performance altamente insatisfatória em 66%. Os mesmos autores, em 1995, seguiram 12 pacientes durante  $3,08 \pm 1,44$  ano, sem evidências de deterioração cognitiva.

PERINI et al (1999) estudaram 17 pacientes com DM-1 clássica e demonstraram rebaixamento cognitivo global, com QIT médio de  $85,3 \pm 12,6$ . Os autores encontraram correlação entre o grau de expansão CTG e o comprometimento cognitivo.

Estudos realizados em pacientes com DM-1 utilizando técnicas de neuroimagem visam correlacionar alterações estruturais do SNC com as anormalidades cognitivas e comportamentais encontradas na doença. Nessa linha de trabalhos destacam-se:

AVRAHAMI et al (1987) realizaram TC de crânio em 24 pacientes com DM-1 e mostraram várias anormalidades, como espessamento de calota craniana frontal, temporal e occipital, microcefalia e atrofia cerebral difusa. Encontraram calcificação em núcleos da base em três casos.

GLANTZ et al (1988) estudaram 14 pacientes com RM de crânio e encontraram ventriculomegalia, de moderada a grave intensidade, em 71,4% dos casos e lesões na substância branca periventricular em 48%.

HUBER et al (1989) avaliaram 41 pacientes, sendo 10 com comprometimento cognitivo grave. Submetidos à RM encontrou-se atrofia cerebral generalizada; espessamento de calota craniana, principalmente em região frontal; hipersinal em substância branca, do tipo focal, nas regiões periventricular e temporais ântero-mediais. Não houve correlação entre comprometimento cognitivo e atrofia cerebral, porém as outras alterações encontradas foram significativamente mais comuns nos pacientes com problemas cognitivos mais intensos.

TANABE et al (1992) submeteram 7 pacientes com DM-1 congênita a TC e RM de crânio, encontrando hipersinal em substância branca periventricular, diminuição do volume subcortical em área occipital, e em associação com ventriculomegalia.

DAMIAN et al (1993) realizaram RM em 22 pacientes com DM-1 e observaram atrofia cerebral em 81% deles. Lesões em substância branca subcorticais e de situação profunda, expressas por hipersinal, ocorreram em 68% dos casos, sendo múltiplas em 27%. Vários pacientes apresentavam comprovado rebaixamento cognitivo, sendo positiva a correlação entre os achados de neuroimagem e as alterações cognitivas.

CHANG et al (1993) investigaram aspectos neuropsicológicos em 20 pacientes com DM-1 e os correlacionaram à tomografia por emissão de pósitrons e à RM cerebral. A RM foi considerada dentro dos limites da normalidade. No exame de tomografia por emissão de pósitrons houve redução do fluxo sanguíneo nas regiões fronto-temporais anteriores, com correlação positiva com as alterações da função visuo-espacial encontrada nos pacientes. Não houve, entretanto, correlação entre as disfunções cerebrais com o tamanho da expansão de repetições CTG.

ABE et al (1994) avaliaram 14 pacientes miotônicos e encontraram como manifestação proeminente “lentidão cognitiva”. Em associação, lesões em substância branca foram documentadas em todos os sujeitos do estudo. Os pacientes com comprometimento cognitivo mais grave apresentaram lesões mais extensas ao exame de RM.

MARTINELLO et al (1999) estudaram 5 pacientes com a forma congênita da DM-1. Todos apresentavam comprometimento cognitivo, com QIT entre 52 e 79. As alterações mais freqüentemente mostradas foram ventriculomegalia (100%), hipoplasia de corpo caloso (60%) e discretas lesões na substância branca (40%). Não houve correlação entre as variáveis anormalidades clínicas, achados de neuroimagem ou tamanho da expansão CTG.

Entre os problemas decorrentes do acometimento do sistema nervoso central (SNC), destaca-se a hipersônia. As explicações possíveis para este sintoma,

incluem: disfunção da regulação do sono ao nível do SNC (VAN HILTEN et al, 1993; VAN DER MECHE et al, 1994); insuficiência respiratória (ONO et al, 1995; BEGIN, MATHIEU, ALMIRALL, 1997) e apnéia do tipo central (REIMÃO, LEMMI, BERTORINI, 1985; HANSOTIA e FRENS 1981; CIRIGNOTTA et al, 1987). Evidências mais recentes consideram que a hipersônia, pelo menos em parte, pode dever-se à perda de neurônios catecolaminérgicos da formação reticular mesencéflica [ONO et al, 1998] e à perda de volume da porção anterior do corpo caloso [GIUBILEI et al, 1999].

## **1.6- EXAMES COMPLEMENTARES DIAGNÓSTICOS**

### **Creatinaquinase**

A creatinaquinase (CK) geralmente é normal ou levemente aumentada em pacientes com DM-1 [VANIER, 1960; MENDONÇA, 1983; PUCCIONI et al, 1988; MARTINELLO et al, 1999].

### **Eletroneuromiografia**

No período neonatal, a eletroneuromiografia (ENMG) pode ser normal. As manifestações mais características podem ser detectadas em torno dos 5 anos de idade, porém muitas vezes não é necessário realizar o exame na criança, quando o diagnóstico já foi feito em um familiar adulto [HARPER, 2001; REED, 2002]. Na eletromiografia (EMG) busca-se a presença de descargas miotônicas (potenciais elétricos que crescem e decrescem em amplitude, produzindo o som característico de “dive bomber”) e de potenciais miopáticos do tipo polifásicos, de baixa amplitude e curta duração [MIRANDA-PFEILSTICKER, BERTUZZO, NUCCI, 2001].

### **Biópsia muscular**

A biópsia muscular nas formas precoces da DM-1 revela elementos que expressam imaturidade muscular. As fibras musculares são pequenas, arredondadas, com núcleos internos grandes e miofibrilas esparsas, remanescentes de miotubos fetais. Há diferenciação incompleta dos tipos de fibras na

histoquímica. À microscopia eletrônica observam-se tubos transversais dilatados, alinhados longitudinalmente como ocorre nos miotubos fetais. Há persistência de miofibrilas na periferia (fibras aneladas); desorganização das bandas Z e aumento do número de células satélite [DUBOWITZ, 1985; HARPER, 2001].

Na DM-1 forma juvenil, há desproporção de tipos de fibras, sendo as de tipo 1 atróficas e as de tipo 2 geralmente hipertróficas. Ocorre migração de núcleos para o interior das fibras musculares, que mostram múltiplos núcleos centrais [DUBOWITZ, 1985].

Com a progressão da doença, mais alterações miopáticas são observadas, como variabilidade no tamanho das fibras musculares, fibrose do perimísio e endomísio, fagocitose, aumento do número de fibras em anel; e pouco infiltrado celular inflamatório, se presente [DUBOWITZ, 1985].

A biópsia muscular, por ser exame invasivo e em geral realizado sob anestesia geral (paciente não colaborativo, se usada anestesia local), tem cedido lugar à avaliação genotípica do paciente.

### **Análise de DNA**

Exame não invasivo e relativamente disponível em centros universitários de referência em saúde pública [REED et al, 1994; PASSOS-BUENO et al, 1995; MIRANDA-PFEILSTICKER, BERTUZZO, NUCCI, 2001], a análise de DNA, com foco na repetição de tripletos CTG, vem substituindo a biópsia muscular para diagnóstico. A sensibilidade do exame é de 98% de detecção da DM-1 [MAHADEVAN et al 1992].

## **1.7- EXAMES COMPLEMENTARES DURANTE O SEGUIMENTO**

Considerando que a DM-1 em suas variadas formas é uma doença sistêmica, exames complementares diversos são necessários para quantificar e qualificar as disfunções que a clínica vai sugerindo ao longo do seguimento. Entretanto, o monitoramento sistemático e periódico da função cardíaca pode antecipar diagnósticos e prevenir disfunções mais graves, através de intervenções

adequadas precoces [WINTZEN e SHIPPERHEYN, 1987; REARDOM et al, 1993; HARPER, 2001].

A mensuração psicométrica e a avaliação comportamental, como proposto por vários autores [BIRD et al, 1983; MENDONÇA, 1983 e 1989; CENSORI et al, 1990; TUIKKA et al, 1993; STAYAERT et al, 1997; WIGG e DURO, 1999; PERINI et al, 1999] ampliam os diagnósticos na DM-1 e permitem intervenções adequadas.

Exames de neuroimagem (com especial ênfase na RM, considerando sua alta sensibilidade diagnóstica e não invasibilidade) acrescentam informações e conhecimento sobre as alterações estruturais na DM-1 [AVRAHAMI et al, 1987; GLANTZ et al, 1988; HUBER et al, 1989; TANABE et al, 1992; DAMIAN et al, 1993; ABE et al, 1994; MARTINELLO et al, 1999].

## **1.8- MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA DO TEMA DA PESQUISA**

As formas congênita e infantil da DM-1 não têm recebido a mesma atenção que sua forma clássica. Séries pequenas de pacientes explicitam as peculiaridades da doença em sujeitos jovens. Estudos longitudinais sobre aspectos do desenvolvimento neuropsicomotor e comportamento na DM-1 são escassos. Poucos são os artigos que correlacionam distúrbios neuropsíquicos, na DM-1 de início na faixas etárias pediátricas, às alterações estruturais do SNC, estas acessadas através de metodologias modernas de neuroimagem.

Temos diagnosticado a DM-1 em homens e mulheres em idade fértil. Alguns, mesmo após aconselhamento genético, decidiram ter filhos em futuro próximo, e outros os tiveram em passado recente. Considerando que pais e filhos estão em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FCM-UNICAMP, estavam criadas as condições e as oportunidades para esta

pesquisa. O presente trabalho teve sua inspiração e inter-relações no binômio assistência-pesquisa na DM-1.

## *2- OBJETIVOS*

## **OBJETIVO GERAL**

Estudar clinicamente uma população pediátrica de doentes com DM 1, avaliando através de protocolos específicos, aspectos neuromusculares, comportamentais e psicométricos, para agregar informações ao conhecimento da doença.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Avaliar e descrever as disfunções neuromusculares no grupo em estudo.
2. Descrever os exames laboratoriais mais significativos para o diagnóstico: CK, ENMG, análise de DNA e neuroimagem.
3. Avaliar o nível intelectual dos sujeitos, através do WISC III ou do WAIS-R.
4. Avaliar a função visuo-motora, através do Bender.
5. Avaliar comportamentos pessoais e sociais, através do VABS.
6. Avaliar a presença de sonolência excessiva diurna, através da ESS.

### *3- CASUÍSTICA E MÉTODOS*

### **3.1- POPULAÇÃO DE ESTUDO**

Sujeitos em faixa etária pediátrica, de neonatos até 17 anos e 11 meses, filhos de pais com diagnóstico de DM-1 definido, em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FCM-UNICAMP.

### **3.2- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Sujeitos pediátricos apresentando pelo menos uma queixa clínica neuromuscular, comportamental, de relacionamento interpessoal ou pedagógico, compatível com DM-1, cujos pais ou responsáveis tenham assinado o termo de consentimento informado para a pesquisa (Anexo 1).

### **3.3- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Não concordância de assinatura do termo de consentimento informado para a pesquisa.

### **3.4- DESENHO DO ESTUDO**

Este trabalho usou o desenho tipo série de casos. As avaliações psicométricas e comportamentais foram prospectivas.

### **3.5- DA AVALIAÇÃO NEUROMUSCULAR**

A avaliação neuromuscular seguiu protocolo de exame neurológico, segundo orientação do Departamento de Neurologia e Ambulatório de Doenças Neuromusculares.

### **3.6- DA AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

Os exames sorológicos foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HC-Unicamp; a ENMG no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do HC-Unicamp; e, os de Genética Molecular no Departamento de Genética Médica, segundo método descrito em artigo de MIRANDA-PEILSTICKER, BERTUZZO, NUCCI (2001).

Os exames de neuroimagem foram realizados no setor de Radiologia do HC-Unicamp ou foram reavaliados pelo setor, quando as imagens estavam disponíveis em filmes.

### **3.7- DA AVALIAÇÃO PSICOMÉTRICA INDIVIDUAL**

Utilizou-se a Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças, (WISC III) em pacientes entre 6 e 16 anos e 11 meses. Usou-se a Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos, revisada (WAIS-R), em pacientes com idade de 17 anos a 17 anos e 11 meses. A escolha destes instrumentos foi motivada pelo fato das Escalas de Wechsler serem das mais utilizadas no meio científico, como testes de avaliação de nível intelectual

O WISC III e o WAIS-R dividem-se em subtestes verbais e de execução. Foram aplicados os seguintes subtestes: Informação, Compreensão, Vocabulário, Semelhança, Aritmética e Dígitos (parte verbal); Completar Figuras, Arranjos de Figuras, Cubos, Armar Objetos e Códigos (parte execução). O coeficiente de inteligência total (QIT), o coeficiente de inteligência verbal (QIV) e o coeficiente de inteligência de execução (QIE) foram obtidos seguindo-se a correção, pontuação e tabelas dos respectivos manuais.

### **3.8- DA AVALIAÇÃO VISUO-MOTORA**

Utilizou-se o teste gestáltico visuo-motor de Bender em pacientes entre 6 anos e 17 anos e 11 meses. O Bender é um instrumento de avaliação qualitativa da maturidade dos sujeitos quanto a sua adequação visuo-motora ou perceptual e as possíveis perturbações nos processos que intervêm na reprodução gráfica. Entre os testes de desenho, é um dos mais usados em pesquisa.

O teste de Bender consta de 9 desenhos simples, apresentados individualmente em cartões. O sujeito copia cada desenho, tendo o exemplo diante dele. Como o objetivo do teste na pesquisa atual foi medir a maturação visuo-motora, a correção foi feita segundo Santucci e Granjon [FERNANDES, 1995]. Utilizou-se 5 dos modelos de Laureta Bender, apresentados separadamente em cartões, e solicitou-se ao indivíduo que copiasse o modelo em papel branco, com lápis nº 2, sem régua ou borracha.

Foram avaliados três aspectos em cada um dos desenhos: ângulos, orientação dos elementos e posição relativa dos mesmos. Cada aspecto recebeu pontuação (máxima de três e mínima de zero) conforme tabelas específicas, podendo ser acrescida de pontos de bonificação. Obtinham-se escores parciais, sendo o primeiro quartil (Q1) o limite inferior da média, e o terceiro quartil (Q3) o limite superior; e o escore global, a soma total de pontos obtidos nos três aspectos avaliados, com resultado expresso em anos.

### **3.9- DA AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL**

A avaliação comportamental foi feita através da Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland (VABS). Tal instrumento visa avaliar a maturidade social e psicomotor da criança, sendo utilizada a versão revisada de 1984, a *Interview Edition – Survey Form*. Esta oferece além do nível de comportamento adaptativo global, informações de 4 áreas específicas: comunicação (linguagem receptiva e expressiva); atividades de vida diária (AVDs)

pessoal, doméstica e comunidade; socialização (relações interpessoais, brincadeira e lazer, habilidades de adaptação) e habilidades motoras (global e fina).

Trata-se de entrevista semi-estruturada com os pais, que responderam a questões relativas as áreas citadas. No total são 297 itens ou questões, porém foram selecionados apenas aqueles relativos à idade do paciente, respeitando-se os critérios de início e interrupção oferecidos pelo manual do VABS.

A forma de aplicação e correção foi sugerida pelos autores SPARROW et al, 1984, segundo os critérios do manual. A avaliação inclui escores brutos e padrão, níveis de percentis, níveis adaptativos e idades equivalentes. No estudo, utilizou-se os resultados brutos e ponderados, os níveis adaptativos e idades equivalentes (Anexo 2).

### **3.10- DA AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA DIURNA**

O instrumento de avaliação escolhido para mensurar a sonolência diurna foi a escala de sonolência diurna de Epworth (ESS), assim denominada em referência à cidade onde foi desenvolvida, na Austrália. Trata-se de questionário (Anexo 3) que o próprio paciente pode responder. No estudo o questionário foi aplicado por médicos ou psicólogos assistentes do paciente, considerando as respostas dos mesmos e de seus familiares. O escore modal na população normal é de 6 pontos. Acima desse escore considera-se positiva a sonolência diurna em nível progressivamente indesejável até o máximo de 24 pontos [JOHNS, 1991].

### **3.11- ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Utilizou-se da estatística descritiva da série de casos, expressa por proporções e percentagens.

## ***4- RESULTADOS***

De uma casuística inicial de 26 diferentes famílias com DM-1 definida [MIRANDA-PFEILSTICKER, 2002], em 10 foram identificados 15 membros em faixa etária pediátrica, portanto potenciais sujeitos do estudo. Entretanto, somente 9 pais assinaram o consentimento escrito para que 10 de seus filhos participassem do estudo.

Sete pacientes eram do sexo masculino e três do sexo feminino. A média de idade dos pacientes, na primeira consulta na Neuromuscular, foi de 8 anos e 8 meses, com extremos de 15 dias e 16 anos.

Considerando a idade de início dos sintomas, dois pacientes (casos 1 e 2) puderam ser classificados como DM-1 tipo congênito. Sete pacientes (casos 3, 4, 5, 6, 7, 9 e 10) eram DM-1 infantil e um (caso 8) DM-1 juvenil. As características epidemiológicas e clínicas da casuística estão resumidas na **Tabela 1**.

O paciente relativo ao caso 1, examinado aos 15 dias de vida, teve seu diagnóstico de DM-1 facilitado por ser filho de mãe afetada pela doença e ter uma irmã com DM-1 congênita. A mãe havia participado de estudo anterior que incluía a análise de CTGn, mas não deu sua assinatura para incluir a filha no presente estudo, embora ela seja assistida no HC-UNICAMP. A gestação do neonato foi normal, porém ele nasceu com depressão respiratória grave, necessitando reanimação e drogas vasoativas. Ao ser examinado, apresentava-se em respiração assistida e era alimentado através de sonda nasogástrica. Observou-se dismorfismo de pés (pés tortos), hipotonia, limitação da movimentação espontânea com déficit facial e reflexos hipoativos. Havia suspeita de eventração diafragmática e malformação cardíaca (persistência de forame oval ou canal arterial). Discutida a pertinência de uma plicatura do diafragma, objetivando a melhora da expansibilidade torácica, houve consenso das equipes assistentes em realizá-la. Na oportunidade foi retirado um fragmento do músculo diafragma e o exame anátomo-patológico confirmou miopatia primária. Houve condições de alta hospitalar, mas cerca de três meses após, foi indicada nova internação, motivada por insuficiência ventilatória. Aos 7 meses, a criança era dependente de oxigênio, mas capaz de alimenta-se por via oral, dieta líquida e pastosa. Apresentava

movimentos distais de membros superiores e inferiores, déficit facial, hipotonia global e reflexos hipoativos difusamente.

O paciente relativo ao caso 2 apresentou-se como bebê hipotônico, com fraqueza facial, boca em tenda e grande dificuldade de sucção e deglutição nos primeiros meses de vida. Havia deformidades em pés (pés tortos) e tórax (*pectus escavatum*) e redução da mobilidade espontânea. A criança era o segundo filho de casal não consanguíneo e não houve diminuição de movimentos fetais ou distócia de posição intra-útero. Entretanto, uma ultra-sonografia na 37ª semana de gestação fez o médico assistente suspeitar de agenesia do corpo caloso e hidrocefalia. O parto foi cesariano e a criança nasceu com Apgar 5 e 7, respectivamente, no primeiro e quinto minutos. O primeiro filho do casal tem sido considerado como normal. À época do nascimento do segundo filho, a mãe não tinha o diagnóstico de DM-1, realizado após e em função do quadro clínico da criança. A evolução neuromuscular revelou ganho lento e gradual quanto a motricidade, entretanto aos 4 anos, a criança necessitava de órtese para correção dos pés caídos e deambulava com auxílio de andador. A hipotonia era moderada e os reflexos vivos.

Dos 7 casos de DM-1 infantil, dois pacientes (casos 6 e 10) tiveram queixas iniciais relacionadas à miopatia (descontração lenta das mãos e dor em membros inferiores, respectivamente), enquanto três (casos 4, 5 e 7) foram encaminhados à consulta devido a dificuldade de aprendizagem. Na evolução os pacientes referentes aos casos 6 e 10 também apresentaram queixas de baixo rendimento escolar. Os pacientes referentes aos casos 3 e 9 estavam em instituições para deficientes mentais, em consequência de distúrbios de aprendizagem; apresentavam sintomas e sinais compatíveis com a miopatia miotônica.

O paciente relativo ao caso 5 apresentou arritmia cardíaca tipo *flutter* atrial aos 17 anos, reversível com tratamento. O paciente relativo ao caso 9 queixou-se de disfagia e disфонia à primeira avaliação. Um paciente (caso 3) desenvolveu disfagia ao longo da evolução, aproximadamente aos 15 anos de idade.

A paciente relativa ao caso 8, único de apresentação juvenil, veio à consulta devido a disfunção mastigatória. O exame clínico objetivou leve miopatia, associada a mal oclusão dentária e miotonia de percussão em língua. Sua escolaridade foi considerada normal, segundo informação da Instituição de Ensino da cidade de origem.

Em relação a miopatia e suas expressões, observou-se hipotonia e déficit motor significativos nos pacientes com DM-1 congênita. Os demais apresentaram eutonia (casos 6 e 7), hipotonia leve (casos 4, 5, 8, 9 e 10) e moderada (caso 3). Fraqueza muscular de distribuição distal mais intensa que proximal e déficit facial esteve presente no paciente relativo ao caso 3. Nos demais, não foi registrada fraqueza muscular utilizando-se o teste clássico de oposição de força. Os reflexos de estiramento muscular estiveram presentes e normais em 5 pacientes, diminuídos globalmente em 4 e vivos no caso 2, com DM-1 congênita. A miotonia, dos tipos “de ação” e “de percussão”, foi observada em 5 casos, enquanto a miotonia “de percussão” isoladamente o foi em dois casos. Salienta-se na DM-1 congênita (casos 1 e 2) a ausência de qualquer dos tipos de miotonia. O caso 10, DM-1 infantil, não manifestou miotonia de ação ou percussão, sob avaliação clínica, mas a miotonia elétrica foi registrada.

**Tabela 1-** Dados epidemiológicos e clínicos da casuística

Caso no. Idade * Sexo	Primeira avaliaçã o	Motivo	Tono muscula	Déficit facial	Déficit em	REM	Miotoni	Familiar acometi da
Caso 1 7 meses M	15 dias hipotonia, insuf resp, déficit sucção e deglutição pés tortos 5 meses		↓ mod	Sim	difuso proximal > distal musculatu ra		Au	Mãe
Caso 2 2 a M	hipotonia, ADNPM, dismorfismo		↓ mod	Sim	proximal moderado ; distal leve	++	Au	Mãe
Caso 3 17 a M	6 anos dificuldade aprendido miotonia em mãos disfonia e disartria		↓ mod	Sim	Distal> proximal	+	P+A mãos língua	Pai
Caso 4 12 a M	9 anos dificuldade aprendido		↓ leve	Au	Au	+	P mãos 11 a	Mãe
Caso 5 17 a M	9 anos dificuldade aprendido		↓ leve	Au	Au	+	P+A mãos	Pai
Caso 6 12 a F	10 anos miotonia		N	Au	Au	D	P+A mãos	Pai
Caso 7 14 a M	11 anos dificuldade aprendido		N	Au	Au	D	P+A mãos	Pai
Caso 8 15 a F	12 anos disfunção oro- mandibular após os 10 anos		↓ leve	Au	Au	+	P língua	Mãe
Caso 9 17 a M	12 anos dificuldade aprendido disfagia, disfonia		↓ leve	Au	Au	D	P+A mãos	Pai
Caso 10 17 a F	16 anos dor nas pernas, antes dos 10 anos		↓ leve	Au	Au	+	Au	Pai

**Legendas**

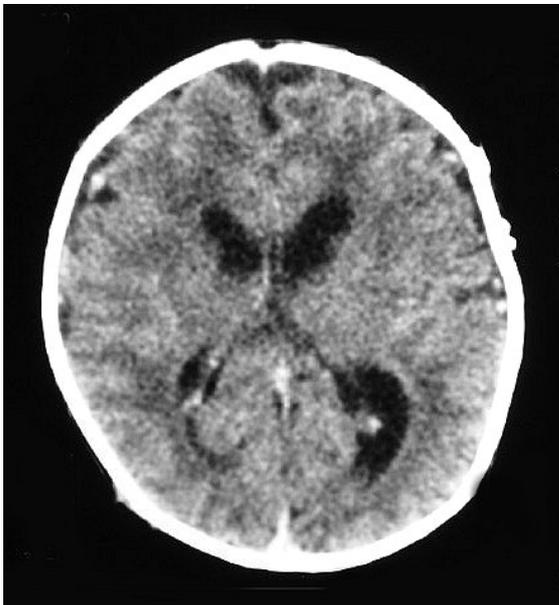
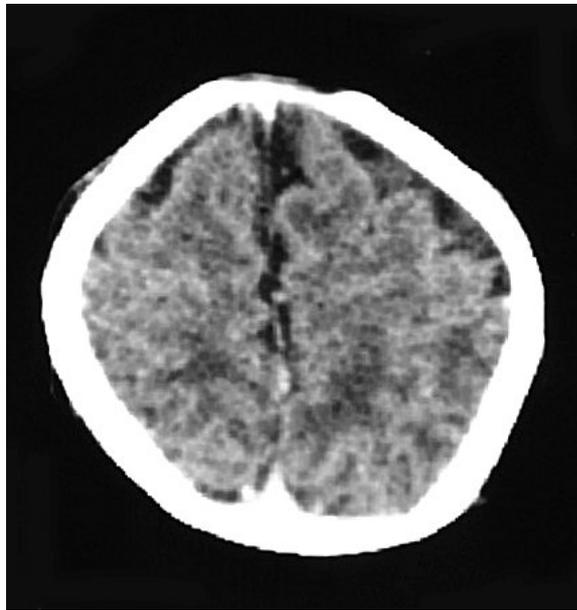
REM = Reflexo de Estiramento Muscular; Au = ausentes D = diminuídos + = presentes ++ = vivos

ADNPM = atraso no desenvolvimento neuropsicomotor Idade\* ao ser examinado pela autora; a idade assinalada em primeira avaliação refere-se àquela anotada na primeira consulta no setor Neuromuscular

Os exames laboratoriais significativos para o diagnóstico e manuseio dos pacientes foram resumidos na **Tabela 2**. A enzima muscular CK esteve anormal em 6 pacientes (casos 2, 3, 4, 5, 8 e 10) com aumentos variáveis de 1,12 a 4,5 vezes o limite superior da normalidade. A atividade enzimática foi normal em 4 pacientes.

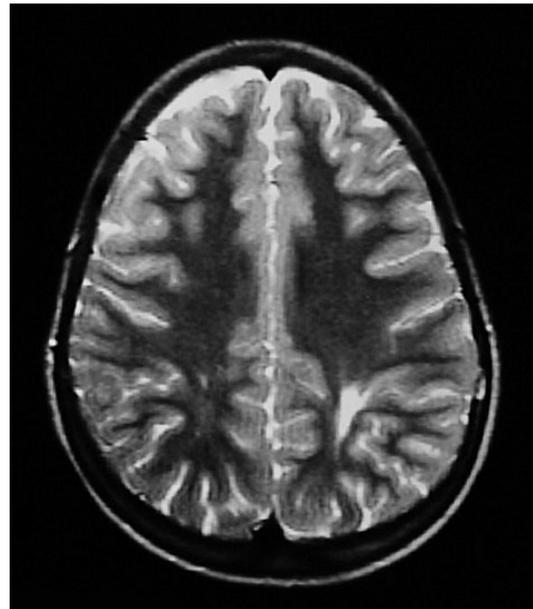
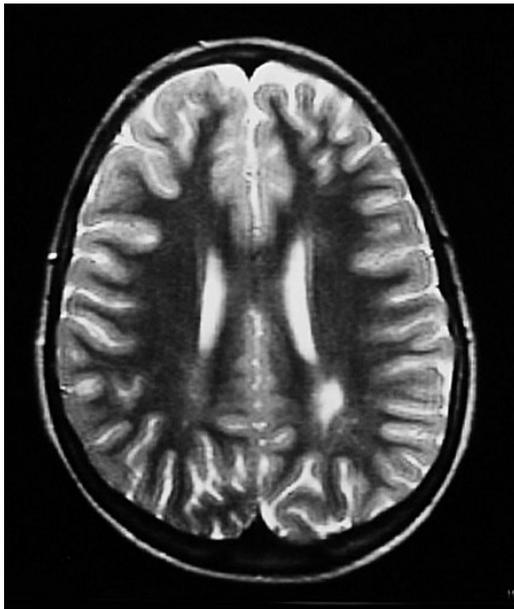
As velocidades de condução nervosa, sensitiva e motora, estavam nos limites da normalidade em 7 pacientes (casos 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 10). A EMG foi anormal em 6 pacientes (casos 3, 5, 6, 7, 8 e 10), nos quais descargas miotônicas estiveram presentes em associação com potenciais de breve duração, polifásicos e de baixa amplitude, predominantes distalmente. Houve uma paciente (caso 10) na qual as descargas miotônicas estiveram restritas ao músculo orbicular da boca. Os pacientes com DM-1 congênita e aquele referente ao caso 9 não se submeteram ao exame neurofisiológico.

A neuroimagem mostrou-se normal em 6 casos, sendo três exames de TC (casos 6, 8 e 10), duas RM (casos 5 e 9) e uma ultra-sonografia transfontanela (caso 1). No caso 2, DM-1 congênita, a TC realizada aos dois dias de vida mostrou agenesia parcial (rosto) de corpo caloso e dilatação posterior do ventrículo lateral esquerdo [**Figura 1**]. No caso 3, a RM aos 9 anos de idade diagnosticou lesão hiperintensa na substância branca adjacente ao corno posterior do ventrículo lateral esquerdo [**Figura 2**].



**Figura 1-** Tomografia Computadorizada, caso 2; dilatação do ventrículo lateral esquerdo mais acentuada posteriormente e disgenesia do corpo caloso; dois dias de vida.





**Figura 2-** Ressonância Magnética, caso 3; lesão cística, hiperintensa na substância branca adjacente ao corno posterior do ventrículo lateral esquerdo; 9 anos de idade.

A herança gênica anômala foi de transmissão através da mãe nos dois casos de DM-1 congênita e em outros dois pacientes (casos 4 e 8); e, herança através do pai em 6 pacientes (casos 3, 5, 6, 7, 9, 10). Os resultados do DNA no parente afetado e nos sujeitos do estudo revelaram que houve expansão em um caso (caso 8) e decréscimo no tamanho do fragmento expandido em um paciente (caso 7). Quatro casos (caso 2, 4, 6 e 10) tiveram expansões idênticas às dos ancestrais afetados. O paciente relativo ao caso 5 teve seu DNA com 5/110 tripletos CTG, não podendo ser comparado à expansão em seu pai falecido, após diagnóstico de DM-1 e seguimento no HC Unicamp.

**Tabela 2-** Dados de exames complementares.

<b>Caso no.</b> <b>Idade/Sexo</b>	<b>TSH-us</b> <b>T4 livre</b>	<b>CK</b>	<b>ENMG</b>	<b>Imagem</b> <b>crânio</b>	<b>FA (CTGn)</b> <b>C (CTGn)</b>
Caso 1 7 m / M	2.89 1.83	73 nl	NR	USTF nl	Mãe 14/ 300 C – NR
Caso 2 2 a / M	NR	432 1.33 x	NR	TC dilatação posterior do VL E e disgenesia do corpo caloso	Mãe (7/ 150) C (10/ 150)
Caso 3 17 a / M	3.02 1.14	153 nl 779 4.5 x	Descargas miotônicas Potenciais miopáticos	RM lesão cística na SB, adjacente ao VL E	Pai - NR C (5/ 180)
Caso 4 12 a / M	NR	343 2 x	Normal	NR	Mãe (7/ 250) C (12/ 250)
Caso 5 17 a / M	2.30 1.01	192 1.12 x	Descargas miotônicas Potenciais miopáticos	RM normal	Pai falecido C (5/ 110)
Caso 6 12 a / F	4.77 1.22	121 nl	Descargas miotônicas Potenciais miopáticos	TC normal	Pai (7/ 200) C (14/ 200)
Caso 7 14 a / M	4.85 1.23	157 nl	Descargas miotônicas Potenciais miopáticos	NR	Pai (7/ 200) C (7/ 100)
Caso 8 15 a/ F	5.05 1.39	191 1.31 x	Descargas miotônicas Potenciais miopáticos	TC normal	Mãe (7/ 100) C (15/ 250)
Caso 9 17 a / M	3.87 1.24	116 nl	NR	RM normal	Pai - NR C - NR
Caso 10 17 a / F	4.80 1.30	265 1.82	Descargas miotônicas em orbicular da boca Potenciais	TC normal	Pai (7/ 200) C (7/ 200)

---

**Legendas:** SB = substância branca VL = ventrículo lateral E = esquerdo nl = normal NR = não realizado m = meses M = masculino F = feminino FA = familiar afetado

C = caso CTGn = número de expansão do triplete

Para as avaliações psicológicas utilizaram-se testes de acordo com a faixa etária. Os resultados do WISC-III e WAIS-R encontram-se respectivamente nas **Tabelas 3 e 4**. Resultados do teste gestáltico visuo-motor de Bender encontram-se na **Tabela 5**.

Os pacientes que apresentavam idade inferior a 6 anos não se submeteram a exames psicométricos. Em 8 pacientes a avaliação psicométrica foi realizada.

Quatro pacientes (idades entre 11 anos e 8 meses a 15 anos e 6 meses) foram submetidos ao WISC-III. Dois tiveram o QI total (QIT) classificados na média inferior (QIT = 80 e 81) e dois limítrofes (QIT = 71 e 78). Quanto ao QI verbal (QIV), um paciente esteve dentro da média (QIV = 98), dois na média inferior (QIV = 82) e um limítrofe (QIV = 75). Em relação ao QI execução (QIE), um paciente mostrou-se na média inferior (QIE = 81), dois limítrofes (QIE = 77 e 71) e um intelectualmente deficiente (QIE = 67).

Quatro pacientes submeteram-se ao WAIS-R: um teve QIT médio inferior (QIT = 83) e um limítrofe (QIT = 71); outros dois pacientes foram classificados como deficientes mentais leves (QIT = 64 e 65). O QIV foi médio em um paciente (QIV = 92), limítrofe em dois (QIV = 77 e 71) e um como deficiente mental leve (QIV = 68). O QIE foi limítrofe (QIE = 70 e 76) em dois pacientes e revelou deficiência mental leve em dois (QIE = 66 e 67).

**Tabela 3- Resultados do teste Wechsler de Inteligência para crianças, versão III**

Caso no.	Idade no teste escolaridade	QI Verbal	QI Execução	QI Total	Índice fatorial CV	Índice fatorial OP	Informação	Semelhança	Aritmética	Vocabulário.	Compreensão	Dígitos.	Completar Figuras	Código	Arranjo de Figuras	Cubos	Armar Objetos
Caso 4	11a8m5d	82	77	78	84	86	7	8	6	8	7	8	11	2	7	6	8
2ª Série	Inferior	Média	Limítrofe	Limítrofe	Média inferior	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Def	Média	Média	Média
Destro									Inferior							Inferior	
Caso 6	12a7m22d	75	71	71	78	67	5	5	4	8	8	6	8	9	4	3	5
5ª Série.	Destra	Limítrofe	Limítrofe	Limítrofe	Limítrofe	Déficit intelectual	Média Inferior	Média Inferior	Limítrofe	Média	Média	Média	Média	Média	limítrofe	Intel. Def.	Média Inferior
Caso 7	14a 17d	98	67	81	101	70	6	12	7	12	11	8	8	4	9	4	1
7ª Série	Destro	Média	Déficit intelectual	Média Inferior	Média	Limítrofe	Média Inferior	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Limítrofe	Média	Média	Def Inferior
Caso 8	15a6m4d	82	81	80	78	80	4	8	10	6	8	12	8	8	5	7	8
1º Colegial	Destra	Média Inferior	Média Inferior	Média Inferior	Limítrofe inferior	Média inferior	Limítrofe	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média	Média Inferior	Média	Média



As idades dos pacientes com DM-1 congênita, no período de estudo, não permitiram a aplicação do Bender. Os demais 8 casos mostraram desempenho abaixo do esperado para a faixa etária.

**Tabela 5-** Resultados do Teste Gestáltico Visuo-motor de Bender

<b>Caso no.</b>	<b>Idade no teste</b>	<b>Ângulos</b>	<b>Orientação Espacial</b>	<b>Posição Relativa</b>	<b>Total</b>
3	17 anos	6; Med 7 anos	8; Méd 7 anos	11; Méd 10 anos	30; Q1 8 anos
4	12 anos	7; Q1 9 anos	6; ↓ Q1 6 anos	8; Q1 9 anos	24; Q1 7 anos
5	17 anos	8; Q1 10 anos	8; Méd 7 anos	7; Med 6 anos	27; Q1-Q3 7 anos
6	12 anos	7; Q1 9 anos	4; ↓ Q1 6 anos	6; Q1 7 anos	19; ↓ Q1 6 anos
7	14 anos	10; Q1 14 anos	9; Q1 9 anos	11; Med 14 anos	37; Q1 12 anos
8	15 anos	5; Q1 7 anos	9; Q1 9 anos	9; Med 9 anos	27; Q1-Q3 7 anos
9	17 anos	6; Q1 8 anos	6; ↓ Q1 6 anos	6; Q1 7 anos	21; ↓ Q1 6 anos
10	17 anos	7; Q1 9 anos	10; Q1 10 anos	8; Q1 9 anos	30; Q1 8 anos

Legenda: ↓ = Abaixo de      Med = mediana    Q1 = primeiro quartil    Q3 = terceiro quartil

Obs. O item bonificação não está incluído na tabela

Quando se analisou os índices fatoriais de organização perceptual do WISC III, especificamente relacionados a área visuo-motora, em comparação com os resultados do Bender, constatou-se baixo rendimento em ambos os instrumentos.

Os resultados da VABS podem ser visualizados na **Tabela 6**. A totalidade dos pacientes submeteu-se ao teste. Considerando-se o resultado global, houve baixo desempenho no comportamento adaptativo de grupo. Maior

rebaixamento foi encontrado nos domínios da comunicação e das AVDs. Melhor desempenho ocorreu nos domínios da socialização e das habilidades motoras. Entretanto, os casos 1 e 2 (DM-1 congênita), destacam-se por apresentar rendimento reduzido em todos os domínios avaliados.

**Tabela 6- Resultados da Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland**

S	Comunicação		Atividades de vida diária			Socialização		Habilidades motoras			
	Linguagem receptiva	Linguagem expressiva	Escrita	Pessoal	Doméstica	Comunidade	Relações Interpessoais	Brincadeira e lazer	Hab. Adapt.	Global	Fina
1	2	2	0	6	0	0	8	0	0	0	0
	B	MB	A	A	A	A	MB	B	A	B	B
2	↓ 1m	↓ 1m	1a 5m	6m	1a3m	4m	4m	↓ 1m	11m	↓ 1m	↓ 1m
	20	11	0	36	3	5	25	19	2	14	14
3	B	B	B	B	MB	MB	B	A	B	B	B
	2a1m	1a3m	1a6m	2a4m	2a5m	2a7m	1a10m	3a4m	1m	1a2m	2a
4	26	55	25	75	27	40	41	24	23	34	32
	A	B	B	B	B	B	B	B	B	MB	MA
5	↑7a10m	6a6m	8a	11a3m	10a6m	9a8m	6a11m	6a	7a4m	4a	↑5a11m
	26	58	29	63	25	35	44	31	28	40	32
6	A	MB	MB	B	MB	B	MB	A	A	MA	MA
	↑7a10m	7a10m	8a8m	5a5m	9a6m	8a4m	9a4m	11a3m	10a6m	↑5a11m	↑5a11m
7	26	62	36	76	31	48	51	33	33	39	32
	A	A	MB	MB	A	A	A	MB	A	A	MA
8	↑7a10m	↑15a 6m	10a10m	12a3m	12a9m	14a9m	18a	13a	14a9m	↑5a11m	↑5a11m
	26	60	32	75	21	32	53	27	31	38	32
9	A	MB	MB	MB	B	B	MA	MB	A	A	MA
	↑7a10m	10a10m	9a2m	11a	7a 11m	7a 7m	↑18a 11m	7a 10m	12 a 6m	↑5a 11m	↑5a 11m
10	25	60	27	74	23	38	47	32	32	40	32
	B	MB	B	MB	B	B	A	A	A	MA	MA
11	7a9m	11a	8a4m	10a2m	9a	9a2m	14a	11a9m	13m6m	↑5a11m	↑5a11m
	26	62	39	78	40	62	51	34	34	39	26
12	A	A	A	A	A	MA	A	A	A	A	MB
	↑7a10m	↑15a 6m	13a 3m	↑17a6m	↑18a 11m	↑18a 11m	17a 9m	14a	17a	↑5a 11m	4*4m
13	26	56	18	78	39	54	50	33	27	37	6
	A	B	B	A	A	A	A	MB	B	A	B
14	↑7a10m	6a11m	7a 1m	↑17a6m	↑18a11m	17a3m	17a	13a	9a6m	↑5a11m	5a10m
	26	61	41	78	40	60	48	35	34	40	32
15	A	MB	A	A	A	A	MB	A	A	MA	MA
	↑7a10m	15a3m	15*6m	↑17a 6m	↑18a11m	↑18a11m	14*9m	15*6m	17a	↑5a11m	↑5a11m

S = sujeito; D = Direita; E = esquerda; a = anos; m = meses; MA = moderadamente adequada; A = adequada, MB = moderadamente baixa; B = baixa, ↑ = acima de; ↓ = abaixo de

Observação: A ordem de apresentação dos resultados refere-se a escore bruto; níveis adaptativos e idades equivalentes

S	Comunicação		Atividades de vida diária				Socialização			Habilidades motoras	
	Linguagem receptiva	Linguagem expressiva	Escrita	Pessoal	Doméstica	Comunidade	Relações Interpessoais	Brincadeira e lazer	Hab. Adapt.	Global	Fina
1	2 B ↓ 1m	2 MB ↓ 1m	0 A 1a 5m	6 A 6m	0 A 1a3m	0 A 4m	8 MB 4m	0 B ↓ 1m	0 A 11m	0 B ↓ 1m	0 B ↓ 1m
2	20 B 2a 1m	11 B 1a3m	0 B 1a6m	36 B 2a4m	3 MB 2a5m	5 MB 2a7m	25 B 1a10m	19 A 3a4m	2 B 1m	14 B 1a2m	14 B 2a
3	26 A ↑7a10m	55 B 6a6m	25 B 8a	75 B 11a3m	27 B 10a6m	40 B 9a8m	41 B 6a11m	24 B 6a	23 B 7a4m	34 MB 4a	32 MA ↑5a11m
4	26 A ↑7a10m	58 MB 7a10m	29 MB 8a8m	63 B 5a5m	25 MB 9a6m	35 B 8a4m	44 MB 9a4m	31 A 11a3m	28 A 10a6m	40 MA ↑5a11m	32 MA ↑5a11m
5	26 A ↑7a10m	62 A ↑15a 6m	36 MB 10a10m	76 MB 12a3m	31 A 12a9m	48 A 14a9m	51 A 18a	33 MB 13a	33 A 14a9m	39 A ↑5a11m	32 MA ↑5a11m
6	26 A ↑7a10m	60 MB 10a10m	32 MB 9a2m	75 MB 11a	21 B 7a 11m	32 B 7a 7m	53 MA ↑18a 11m	27 MB 7a 10m	31 A 12 a 6m	38 A ↑5a 11m	32 MA ↑5a 11m
7	25 B 7a9m	60 MB 11a	27 B 8a4m	74 MB 10a2m	23 B 9a	38 B 9a2m	47 A 14a	32 A 11a9m	32 A 13m6m	40 MA ↑5a11m	32 MA ↑5a11m
8	26 A ↑7a10m	62 A ↑15a 6m	39 A 13a 3m	78 A ↑17a6m	40 A ↑18a 11m	62 MA ↑18a 11m	51 A 17a 9m	34 A 14a	34 A 17a	39 A ↑5a 11m	26 MB 4*4m
9	26 A ↑7a10m	56 B 6a11m	18 B 7a1m	78 A ↑17a6m	39 A ↑18a11m	54 A 17a3m	50 A 17a	33 MB 13a	27 B 9a6m	37 A ↑5a11m	6 B 5a10m
10	26 A ↑7a10m	61 MB 15a3m	41 A 15*6m	78 A ↑17a 6m	40 A ↑18a11m	60 A ↑18a11m	48 MB 14*9m	35 A 15*6m	34 A 17a	40 MA ↑5a11m	32 MA ↑5a11m

S = sujeito; D = Direita; E = esquerda; a = anos; m = meses; MA = moderadamente adequada; A = adequada, MB = moderadamente baixa; B = baixa, ↑ = acima de; ↓ = abaixo de Observação: A ordem de apresentação dos resultados refere-se a escore bruto; níveis adaptativos e idades equivalentes



Os resultados da Escala de sonolência diurna de Epworth estão especificados na **Tabela 7**. Em um paciente o escore foi normal (caso 4), um limítrofe (caso 6) e em 6 constatou-se sonolência diurna excessiva.

**Tabela 7-** Resultados da Escala de sonolência diurna de Epworth

Caso nº	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Total
3	0	3	2	2	2	1	3	2	15
4	1	0	0	1	1	0	0	1	4
5	0	1	2	1	3	0	0	0	7
6	0	0	0	3	0	0	0	3	6
7	0	1	1	3	2	0	0	0	7
8	2	2	0	2	2	0	0	0	8
9	0	0	1	1	3	0	3	0	8
10	1	2	0	0	3	0	1	0	7

## *5- DISCUSSÃO*

No Brasil, as maiores casuísticas de DM-1 encontradas foram referidas por MENDONÇA (1983, 1987), DURO e PUCCIONI (1987) e PASSOS-BUENO et al (1995), com 58, 58 e 235 casos, respectivamente. PASSOS-BUENO et al informam que de 111 casos submetidos a exame de DNA, 7 tinham DM-1 congênita e infantil, correspondendo a 6,3 % de suas casuística. Não foi possível comparar a presente série, com idade máxima de 17 anos, e o número de casos da forma DM-1 juvenil de PASSOS-BUENO et al (1995), sem restrições etárias para inclusão na casuística.

DURO e PUCCIONI revisaram a literatura brasileira de 1932 a 1987 e encontraram 141 casos de DM-1, incluindo 58 casos próprios. Em 13 (22,8 %) a idade de início dos sintomas ocorreu no primeiro ano de vida, três (5.2 %) na primeira década e 20 (35 %) na segunda década de vida.

Interessante notar que do Banco de Dados de Doenças Neuromusculares da Unicamp, com um potencial de 15 casos de DM-1 em faixa pediátrica, 10 foram estudados, considerando que os restantes foram excluídos por não concordância de participação no estudo pelos pais. Deve ser notado que estes foram sujeitos de pesquisas correlatas, MIRANDA-PFEILSTICKER, BERTUZZO, NUCCI (2001) e MIRANDA-PFEILSTICKER (2002). Caberia aqui uma breve reflexão sobre o fato. Negação da doença nos filhos e desestruturação da família durante o diagnóstico de DM-1 foram possíveis variáveis associadas e de conhecimento da autora. Aspectos comportamentais ligados à doença, impedindo adequada compreensão e atuação sobre a mesma, como sugerido por GARRON et al (1986) e BRUMBACK (1987), poderiam sustentar a não participação no estudo. Também não estaria excluído o simples ato voluntário de dizer não, amplamente permitido e respeitado pela autora, segundo instruções do Comitê de Ética.

O diagnóstico da DM-1 em sua forma congênita é relativamente fácil, considerando as características fenotípicas da face, distúrbios da sucção e deglutição, hipotonia, déficit motor intensos e pés tortos congênitos, principalmente, segundo HARPER (2001). Esta descrição correspondeu aos dois primeiros pacientes da presente série, embora com sinais de intensidades

diferente, maior gravidade no paciente relativo ao caso 1. Este apresentava insuficiência respiratória agravada pela eventração do hemidiafragma direito. Condição similar foi encontrada em 8 casos de uma série de 56, segundo HARPER (2001).

Nenhum sinal acima descrito, isolado ou em conjunto, pode ser considerado patognomônico da DM-1 congênita, como indicava VANIER (1960), sendo obrigatória a busca do diagnóstico mais definitivo. A dosagem de CK não foi decisiva ao diagnóstico. A ENMG não foi indicada, devido a invasibilidade aliada a baixa sensibilidade do exame, como apontaram VANIER (1960), MENDONÇA (1983) e HARPER (2001).

A avaliação clínica dos pais pode sugerir a DM-1 no recém-nascido, na hipótese de um deles ser afetado. HARPER (2001) relatou que as formas congênitas graves de sua casuística foram transmitidas pela mãe, com maior frequência. Entretanto, a herança paterna tem sido descrita em casos de DM-1 em faixa pediátrica como assinalaram os artigos de FISCHBECK et al (1993), NAKAGAWA et al (1994); ZEESMAN et al (2002) e deve ser lembrada quando da avaliação dos familiares. WESSTRÖM et al (1986) e ROMÁN e GAGO (1992) enfatizaram que a doença em ancestrais próximos facilita o diagnóstico na criança, coincidindo com a experiência do presente estudo. No caso 1 a suspeita diagnóstica foi levantada pela observação da mãe, considerando seu fenótipo clássico e o genótipo com CTG expandido a 14/380. Não dispomos, no momento, do resultado de CTGn da criança, para comparação.

Em relação ao caso 2 havia a informação de um irmão da mãe do paciente ser afetado pela DM-1. A mãe, paucissintomática, teve sua doença confirmada por ENMG e exame de DNA, posteriormente ao nascimento da criança. Os níveis de expansão CTG encontrados foram de 7/150 na mãe e 10/150 no filho. Portanto, o fenômeno de antecipação em nível clínico, não se correlacionou com o aumento de expansão de tripletos. PASSOS BUENO et al (1995) relataram mãe e filho com DM-1 e com o mesmo

número de expansão de tripletos, sendo a antecipação clínica presente no filho, semelhante ao ocorrido com o paciente em discussão.

No grupo DM-1 congênita o exame de TC do caso 2 mostrou dilatação posterior do ventrículo lateral esquerdo e disgenesia do corpo caloso. Ventriculomegalia foi encontrada em 100% dos casos de MARTINELLO et al (1999), enquanto que hipoplasia do corpo caloso o foi em 60% e lesões na substância branca em 40%. O primeiro dado pode sugerir associação com lesões da substância branca, as quais sendo restritivas de seu volume, focalmente, resultariam em aumento do ventrículo adjacente. A não visualização da lesão na substância branca poderia justificar-se pelo tipo de exame ter sido TC, a qual tem menor sensibilidade de detecção em relação a RM.

A DM-1 tipo infantil, contrariamente à DM-1 congênita, tem fenótipos mais variados, como relatou HARPER (2001). Observou-se que a apresentação clínica inicial foi preferentemente miopática em dois dos 7 pacientes com DM-1 infantil, sendo muito evidente em um (caso 3). Por outro lado, 5 de 7 pacientes de DM-1 infantil expressaram a doença, inicial e predominantemente, como dificuldade de aprendizagem. A informação de casos definidos de DM-1 entre seus familiares sugeriu fortemente a possibilidade de DM-1. Deve ser lembrado, portanto, entre os diagnósticos etiológicos dos distúrbios de aprendizagem a DM-1.

Os níveis de CK estiveram aumentados em 4 de 7 pacientes, sendo o aumento discreto, de até 4,5 vezes o limite superior da normalidade. A EMG foi anormal em 5 pacientes, com sinais de miopatia e miotonia e sugeriu o diagnóstico. Na DM-1 infantil, contrariamente à forma congênita, a EMG tem maior sensibilidade diagnóstica, à semelhança do que ocorre com os DM-1 adultos, como sugeriram os resultados de MIRANDA-PFEILSTICKER, BERTUZZO, NUCCI (2001).

A transmissão da DM-1 infantil, via paterna, ocorreu em 6 pacientes e a via materna em um. Em 4 pares mãe ou pai-filho(a) pudemos comparar a extensão da expansão, sendo que em três pares houve similaridade de expansão e o paciente

relativo ao caso 7 mostrou menor número de repetições de tripletos que seu pai. ASHIZAWA et al (1994) referiram que 50 % dos seus casos, de comprovada contração da expansão dos tripletos CTG, esteve associada a antecipação clínica da DM-1, como ocorrido no citado paciente (caso 7).

Exames de imagem foram realizados em 5 dos 7 pacientes com DM-1 infantil, havendo dois exames de RM e dois de TC normais. No caso 3 a RM, realizada aos 9 anos de idade, mostrou lesão da substância branca adjacente ao ventrículo lateral esquerdo. Também Glantz et al (1988) encontraram lesões da substância branca periventricular em 48% de seus casos. Tanabe et al (1992) confirmaram similar achado em todos os seus pacientes, nos quais as lesões eram de localização occipital e em associação com ventriculomegalia. Interessante associar-se aqui a informação de que o paciente relativo ao caso 3 era o mais acometido do seu grupo, sob o aspecto muscular, e obteve um QIT de 64, sendo considerado intelectualmente deficiente. O teste de Bender referendou sua baixa performance no aspecto visuo-motor e o VABS confirmou um baixo desempenho adaptativo.

No grupo DM-1 infantil, destaca-se a ocorrência de *flutter* atrial no paciente relativo ao caso 5, diagnosticado em função de sintomas avaliados em consultas sistemáticas de seguimento. O *flutter* atrial foi encontrado em 16 pacientes de um total de 222 examinados (7%), através de eletrocardiograma, numa população de DM-1, segundo informações em HARPER (2001). Este paciente foi o único da série com arritmia clínico-laboratorial, inclusive necessitando intervenção terapêutica.

No estudo houve único caso do tipo DM-1 juvenil (caso 8), de apresentação peculiar, pois relacionada a distúrbio funcional oro-mandibular, iniciado após os 10 anos de vida. Essa possibilidade de manifestação foi enfatizada por NORONHA et al (1996) e CHIAPPETTA et al (2001). O diagnóstico de DM-1, no caso 8, foi validado através de miotonia de percussão na língua, CK ligeiramente elevado, EMG com descargas miotônicas e potenciais polifásicos breves, e repetição

de tripletos CTG de 15/250, maior que a apresentada por sua mãe. A paciente foi submetida a TC de crânio com resultado normal.

Exames complementares variados foram indicados ao longo da evolução dos pacientes do estudo, em função da clínica em cada consulta. Entretanto, o TSH-us e o T4 livre foram solicitados mais freqüentemente. O fenótipo na DM-1 assemelha-se, em vários aspectos, ao do paciente hipotireoideo, inclusive em relação a sonolência excessiva e ao baixo rendimento cognitivo. Faz-se necessário, portanto, assegurar-se de que uma doença tratável com reposição hormonal, não seja mascarada pela DM-1. A incidência de hipotireoidismo não está aumentada na DM-1, de acordo com HARPER (2001), coincidentemente aos nossos resultados, todos normais.

A avaliação psicométrica dos pacientes foi realizada através do WISC III ou WAIS-R, em função da idade do paciente no momento da aplicação do teste. Os coeficientes QIT mostraram que nenhum paciente apresentou o equivalente à classificação muito superior, superior, média superior ou média e sim abaixo destes resultados. Desempenho intelectual inferior à média foi igualmente demonstrado em estudos de BIRD, FOLLET e GRIEP (1983), MENDONÇA (1983 e 1986), PORTWOOD et al (1986), CENSORI et al (1990), TUIKKA, LAAKSONEN e SOMER (1993), STEYAERT et al (1997), WIGG e DURO (1995 e 1999) e PERINI et al (1999).

No estudo, o QIE mostrou uma tendência a piores resultados do que o QIV, diferentemente do encontrado por STEYAERT et al (1997) que não demonstrou diferenças significativas entre QIV e QIE em seus pacientes.

Comparando-se o índice fatorial de Compreensão Verbal com o de Organização Perceptual do WISC-III ou WAIS-R, observou-se a discrepância dos resultados entre ambas as dimensões, ficando mais evidente a diferença anteriormente descrita, qual seja, entre a parte verbal e de execução, com maior prejuízo do último aspecto. Resultados reiterados reforçaram-se mutuamente.

Quando se analisou os índices fatoriais de organização perceptual do WISC III, especificamente relacionados a área visuo-motora, em comparação com os resultados do Bender, constatou-se baixo rendimento em ambos os instrumentos. O teste visuo-motor de Bender foi usado com o propósito de adicionar um índice de maturação percepto-motora ao anteriormente aplicado.

Disfunções cerebrais do tipo visuo-espaciais foram encontradas também por CHANG et al (1993) e se correlacionaram positivamente com anormalidades do fluxo sanguíneo em áreas fronto-temporais anteriores, entretanto, sem correlação significativa com imagens anormais de RM cerebral.

Distúrbios do sono têm sido descritos desde os primeiros artigos sobre a doença de Steinert, segundo HARPER (2001). Sonolência diurna ocorreu em cerca de 30 % dos pacientes, de acordo com a experiência de REIMÃO, LEMMI e BERTORINI (1985). Pensou-se que a hipersônia pudesse interferir, pelo menos em parte, na performance escolar dos pacientes, considerando a alta incidência de dificuldade de aprendizagem. Buscando saber qual a frequência deste achado no grupo em estudo, aplicamos a ESS. Sonolência diurna acima dos escores normais ocorreu em 75%, indicando sonolência diurna excessiva. PHILLIPS et al (1999) estudaram 35 pacientes usando a ESS e encontraram hipersônia em 22 pacientes, cerca de 62%; ambos os resultados bem acima dos de REIMÃO, LEMMI e BERTORINI (1985).

Encontrou-se dificuldade para comparação dos resultados do VABS do estudo com os resultados da análise comportamental em trabalhos de outros autores, os quais usaram instrumentos diferentes de avaliação. O baixo desempenho global no comportamento adaptativo dos pacientes poderia ser, ao menos em parte, o reflexo das dificuldades visuo-motoras documentadas pelo Bender; e, o epifenômeno das restrições intelectuais comparativas mostradas pelo WISC-III e WAIS-R.

Considerando-se que o estudo avaliou pacientes em faixa etária de grande desenvolvimento bio-psico-social, seria interessante refletir sobre a eficácia

de programas de intervenções psico-pedagógicas, e sobre como mensurá-la. Outra reflexão a partir de uma das conclusões do estudo seria o possível benefício de intervenção terapêutica quanto à sonolência diurna excessiva.

## ***6 - CONCLUSÕES***

1. A avaliação clínica na população de estudo encontrou dois pacientes de DM-1 tipo congênito, 7 de DM-1 infantil e um de DM-1 juvenil. Os casos congênitos foram os mais graves e de maior expressão neuromuscular. Os casos infantis se destacaram por 100% de dificuldade de aprendizado e mais discretas manifestações musculares. O caso de DM-1 juvenil expressou-se por distúrbios mastigatórios e leve miopatia miotônica.
2. Dos exames laboratoriais, a CK esteve anormal em 6 pacientes, com aumento máximo de 4,5 vezes o limite superior da normalidade. A EMG sugeriu o diagnóstico de miopatia com miotonia em 6 de 7 pacientes examinados. Em um paciente a TC foi anormal e em outro a RM; três tiveram TC e dois RM normais. A expansão de CTG, analisada em 80% da casuística, variou de 100 a 250 tripletos.
3. A avaliação psicométrica pelo WISC-III mostrou, quanto ao QIT, 50% dos doentes na média inferior e 50% limítrofe. O WAIS-R mostrou QIT 25% na média inferior, 25% limítrofe e 50% com deficiência mental leve. Em ambos os testes a dimensão verbal foi melhor que a dimensão execução.
4. A avaliação visuo-motora pelo Bender mostrou desempenho abaixo do esperado para idade em 100% dos casos.
5. O resultado global da VABS mostrou baixo desempenho no comportamento adaptativo de grupo. Maior rebaixamento foi encontrado nos domínios da comunicação e das AVDs.
6. A ESS detectou 75% de sonolência diurna excessiva nos doentes testados.

## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

ABE K, FUJIMURA H, TOYOOKA K et al. Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. **J Neurol Sci** 127: 179-185, 1994

ABERCROMBIE JF, ROGERS J, SWASH M. Faecal incontinence in myotonic dystrophy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 64 (1): 128-130, 1988

ASHIZAWA T, ANVRET M, BAIGET M et al. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. **Am J Hum Genet** 54: 414-423, 1994

AVRAHAMI E, KATZ A, BORNSTEIN N, KORCZYN AD. Computed tomographic findings of the brain and skull in myotonic dystrophy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 50: 435-438, 1987

BELL DB, SMITH DW. Myotonic dystrophy in the neonate. **J Pediatr** 81: 83-86, 1972

BENDER L. **The Bender visual motor gestalt test for children - A manual.** Western Psychological Services, 1979

BIRD TD, FOLLET C, GRIEP E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 46: 971-980, 1983

BRUINENBERG JFM, RIEU PNMA, GABREELS FM, TOLBOOM J . Intestinal pseudo-obstruction syndrome in a child with myotonic dystrophy. **Acta Paediatr** 85: 121-123, 1996

BRUMBACK RA . Disturbed personality and psychosocial adjustment in myotonic dystrophy: relationship to intellectual/cognitive function and underlying affective disorder (depression). **Psychol Rep** 60: 783-796, 1987

BRUNNER HG, JENNEKENS FGI, SMEETS HJM et al. Myotonic dystrophy (Steinert disease), In: Emery ed. **Diagnostic criteria for neuromuscular disorders.** 2<sup>a</sup> ed. Londres, Royal Society of Medicine Press, 1997

BRUNNER HG, HAMEL BCJ, RIEU P, HÖWELER CJ, PETERS FTM. Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. **J Med Genet** 29: 791-793, 1992

BRUNNER HG, NILLESEN W, VAN OOST BA et al. Presymptomatic diagnosis of myotonic dystrophy. **J Med Genet** 29: 780-784, 1992

CENSORI B, DANNI M, DEL PESCE M, PROVINCIALI L. Neuropsychological profile in myotonic dystrophy. **J Neurol** 237: 251-256, 1990

CHANG L, ANDERSON T, MIGNECO OA et al. Cerebral abnormalities in myotonic dystrophy: cerebral blood flow, magnetic resonance imaging, and neuropsychological tests. **Arch Neurol** 50: 917-923, 1993

CHIAPPETTA ALML, ODA AL, ZANOTELI F, GUILHERME A, OLIVEIRA ASB. Disfagia orofaríngea na distrofia miotônica. **Arq Neuropsiquiatr** 59 (2-b): 394-400, 2001

CIRIGNOTTA F, MONDINI S, ZUCCONI M et al. Sleep related breathing impairment in myotonic dystrophy. **J Neurol** 235: 80-85, 1987

DAMIAN MS, BACHMANN G, HERRMANN D, DORNDORF W. Magnetic resonance imaging of muscle and brain in myotonic dystrophy. **J Neurol** 240: 8-12, 1993

DUBOWITZ V. **Muscle Biopsy: A Practical Approach**. Londres, Baillière Tindall, pp 380-395, 1985

DURO LAA, PUCCIONI MNO. Aspectos epidemiológicos da distrofia miotônica. **Rev Bras Neurol** 23: 131-135, 1987

ECKARDT VF, NIX W, KRAUS W et al. Esophageal motor function in patients with muscular dystrophy. **Gastroenterology** 90: 628-635, 1986

FERNANDES MA. **Bender – Teste gestáltico viso-motor**. Manual da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, 1995

FISCHBECK, KH, BERGOFFEN J, SLADKY J et al. Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy. **Am J Med Gen Suppl** 53: 157 A, 1993

GARCIA-GOMEZ T, MAESTRE J, GARRIDO ML et al. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy and prediction of clinical seriousness. **Rev Neurol** 29: 499-502, 1999

GARRON DC, GLANTZ RH, COMO PG et al. Personality changes in myotonic dystrophy. **Neurology** (supl) 36: 195, 1986

GENARELLI M, NOVELLI G, BRASSI FA et al. Prediction of myotonic dystrophy clinical severity based on the intragenic CTGn trinucleotide repeats. **Am J Med Genet** 65:342-347, 1996.

GIUBILEI F, ANTONINI G, BASTIANELLO S et al. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. **J Neurol Sci** 164: 60-63, 1999

GLANTZ RH, WRIGHT RB, HUCKMAN MS, GARRON DC, SIEGEL IM. Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy. **Arch Neurol** 45: 36-37, 1988

HANSOTIA P & FRENS D. Hipersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy. **Neurology** 31: 1336-1367, 1981

HARLEYHG, RUNDLE SA, MACMILLAN JC et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parenteral transmission in myotonic dystrophy. **Am J Hum Genet** 52: 1164-1174, 1993

HARPER PS. **Myotonic dystrophy**. 3<sup>a</sup> ed. Filadelfia, WB Saunders Co. pp 1-436, 2001

HUBER SJ, KISSEL JT, SHUTTLEWORTH EC et al. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. **Arch Neurol** 46: 536-540, 1989

IDMC – The international myotonic dystrophy consortium – New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). **Neurology** 54: 1218-1221, 2000

JASPERT A, FAHSOLD R, GREHL H, CLAUS D. Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of CTG trinucleotide repeat. **J Neurol** 242:99-104, 1995

JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep** 14: 540-545, 1991

KOCH MC, GRIMM, HARLEY HG, HARPER PS. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. **Am J Hum Genet** 48: 1084-1091, 1991

LAVEDAN C, HOFFMAN-RADVANY H , SHELBOURNE P et al. Myotonic dystrophy: size and Sex dependent dynamics of CYG meiotic instability and somatic mosaicism. **Am J Hum Genet** 52: 875-883, 1993

MAHADEVAN M, TSILFIDIS C, SABOURIN L et al. Myotonic dystrophy mutation; an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. **Science** 255: 1253-1255, 1992.

MARCHINI C, LONIGRO R, VARRIELLO L , PELLIZZARI L, BERGONZI P, DAMANTE G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. **Clin Genet** 57: 74-82, 2000

MARTINELLO F, PIAZZA A , PASTORELLO E, ANGELINI C, TREVISAN CP. Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy. **J Neurol** 246; 186-192, 1999

MATHIEU J, DE BRAEKELLEER M, PRÉVOST C, BOILY C. Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in a isolated population with presumed homogenous mutation. **Neurology** 42: 203-208, 1992

MENDONÇA LIZ. **Contribuição para o estudo da distrofia miotônica.** Análise de 58 casos. Tese de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo, 1983

MENDONÇA LIZ. **Avaliação da função cognitiva na distrofia miotônica.** Análise de 32 casos. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1989

MIRANDA-PFEILSTICKER BH. **Avaliação eletroneuromiográfica na DM: correlação com o fenótipo miopático e a expansão de tripletos CTG no cromossomo 19.** Tese de doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas, 2002

MIRANDA-PFEILSTICKER BH, BERTUZZO CS, NUCCI A. Electrophysiological evaluation in myotonic dystrophy. Correlation with CTG length expansion. **Arq. Neuropsiquiatr** 59:186-191, 2001

NAKAGAWA M, YAMADA H, HIGUCHI I et al. A case of paternally inherited congenital myotonic dystrophy. **J Med Genet** 31: 397-400, 1994

NORONHA CFC, DURO LAA, PENQUE GMC. Avaliação orofacial em crianças e adolescentes com distrofia miotônica (Doença de Steinert) - estudo de casos. **Rev Bras Neurol** 32(1): 3-6, 1996

NOVELLI G, GENNARELLI M, MENEGAZZO E et al. CTGn triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. **Biochem Med Biol** 50: 85-92, 1993

O'BRIEN T, HARPER PS. Reproductive problems and neonatal loss in women with myotonic dystrophy. **J Obstet Gynaecol** 4: 170-173, 1984

ONO S, KURISAKI H, SAKUMA A, NAGAO K. Myotonic dystrophy with alveolar hypoventilation and hypersomnia: a clinic-pathological study. **J Neurol Sci** 128: 225-231, 1995

ONO S, TAKAHASHI K, JINNAI K et al. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. **Neurology** 51: 1121-1124, 1998

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** 32:14-18, 1995

PERINI G, MENEGAZZO E, ERMANI M et al. Cognitive impairment and CTGn expansion in myotonic dystrophy patients. **Biol Psychiatr** 46:425-431, 1999

PHILLIPS MF, ROGERS MT, BARNETSON R et al. Daytime somnolence in myotonic dystrophy. **J Neurol** 246: 275-282, 1999

POTWOOD MM, WICKS JJ, LIEBERMAN JS, DUVENECK, MJ. Intellectual and cognitive function in adults with myotonic muscular dystrophy. **Arch Phys Med Rehabil** 67: 299-303, 1986

PUCCIONI M, DURO LAA, NOVIS SP. Distrofia Miotônica na infância. Relato de caso. **Rev Bras Neurol** 24: 43-50, 1988

REARDON W, NEWCOMBER, FENTON I, SIBERT J, HARPER PS. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. **Arch Dis Child** 68: 177-181, 1993

REED UC, PASSOS-BUENO HR, NAGAHASHI-MARIE SK et al. Distrofia miotônica. Estudo da correlação clínico-genética em um par familiar (pai-filho). **Arq Neuropsiquiatr** 52:545-548, 1994

REED U C. Doenças neuromusculares. **J Pediatr** 78 (Sup11): S89-S103, 2002

REIMÃO R, LEMMI H, BERTORINI T. Sonolência excessiva diurna, apnéia do sono tipo central e distrofia miotônica. **Arq Neuropsiquiatr** 43: 391-395, 1985

RITLER M, FELD V, MONTAGNO M. Distrofia miotônica congênita. **Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá** 16 (1): 34-40, 1997

ROMÁN RQ, GAGO RB. La enfermedad de Steinert neonatal (ESN). Reporte de cuatro casos en Costa Rica y revisión de la literatura. **Neuroeje** 10: 13-19, 1992

ROSS EA, CESPEDES G, GONZALEZ JE. Distrofias musculares estudio epidemiológico. **Arch Hosp Vargas** 39: 129-133, 1997

SPARROW S, BALLA D, ARCHETTI D. **Vineland Adaptive Behavior Scale**. Articles Rines, MN: American Guidance Service, 1984.

STEYAERT J, UMANS S, WILLEKENS D et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. **Clin Genet** 52: 135-141, 1997

TANABE Y, IAI M, TAMAI K et al. Neuroradiological findings in children with congenital myotonic dystrophy. **Acta Paediatr** 81: 613-617, 1992

TUIKKA RA, LAAKSONEN RK, SOMER HVK. Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study. **Eur Neurol** 33: 436-441, 1993

VAN DER MECHÈ FGA, BOGAARD JM, VAN DER SLUYS JCM, SCHIMSHEIMER RJ, VERVERS CCM, BUSCH HFM. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnea. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 57:628-638, 1994

VAN HILTEN JJ, KERKHOF GA, VAN DIJK JG, DUNNEWOLD R, WINTZEN AR. Disruption of sleep-wake rhythmicity and daytime sleepiness in myotonic dystrophy. **J Neurol Sci** 114: 69-75, 1993

VANIER TM. Dystrophia myotonica in childhood. **Br Med J** 2: 1284-11288, 1960

VAITSES VDC, FONTANARI JL. Deficiência mental como manifestação maior na distrofia miotônica de Steinert associada a anóxia neonatal. Observação de dois

casos em escolas especiais, até então sem etiologia identificada. **RAMRIGS** 29 (4): 337-339, 1985

WECHSLER D. **Escala de inteligência para crianças**, 3ª ed. The Psychological Corporation. Adaptação e padronização brasileira por Vera Lúcia Marques de Figueiredo, 1991

WESSTROM G, BENSCH J, SCHOLLIN J. Congenital myotonic dystrophy: incidence, clinical aspects and early prognosis. **Acta Paediatr Scand** 75: 849-854, 1986

WIGG CMD & DURO LAA The Kohs' block test as an important instrument to investigate the visuo-spatial impairments in myotonic dystrophy. **Arq Neuropsiquiatr** 57: 547-555, 1999

WIGG CMD & DURO LAA. Estudos através de exames psicológicos em pacientes com distrofia miotônica. **Arq Bras Psicol** 47: 92-101, 1995

WIGG CMD & DURO LAA. Estudo psicológico longitudinal na distrofia miotônica. **Arq Neuropsiquiatr** 53: 749-754, 1995

WINTZEN AR, SCHIPPERHEYN JJ. Cardiac abnormalities in myotonic dystrophy. Electrocardiographic and echocardiographic findings in 65 patients and 34 of their unaffected relatives. Relation with age and sex and relevance for gene detection. **J Neurol Sci** 80: 259-268, 1987

WOODWARD JB, HEATON RK, SIMON DB et al. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. **J Clin Neuropsychol** 4: 335-342, 1982.

WRIGHT RB, GLANTZ, RH, BUTCHER J. Hearing loss in myotonic dystrophy. **Ann Neurol** 23: 202-203, 1988

YAMANE R. Distrofia miotônica de Steinert: aspectos oculares. **Rev Bras Oftalmol** 37: 497-504, 1978

ZEESMAN S, CARSON N, WHELAN DT. Paternal transmission of congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature. **Am J Med Genet** 107: 222-226, 2002

***8 - ANEXOS***

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do projeto:** Avaliação Neuromuscular e Neuropsicológica na Distrofia Miotônica Congênita, Infantil e Juvenil

**Pesquisadora:** Ana Teresa Vieira Villaça

**Orientadora:** Profa. Dra. Anamarli Nucci

Nome da criança:

Prontuário

Data de nascimento:

Idade:

Nome do responsável:

RG:

Endereço:

Telefone:

Grau de parentesco:

A disciplina de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas da Unicamp está realizando uma pesquisa que visa juntar dados para melhor entendimento da doença de seu filho(a). Muitos estudos existem em relação a doença iniciada na vida adulta, porém pouco se estudou a respeito da doença iniciada ao nascimento, na infância ou na adolescência. Nosso objetivo é fazer uma avaliação física e intelectual do seu filho (a), e correlacionar os achados com exames de sangue e de imagem.

Permitindo a participação do seu filho(a) nesse estudo, os pesquisadores farão exame neurológico e aplicarão testes de avaliação intelectual. Será colhida amostra de sangue para dosagem de enzimas musculares, e seu filho(a) será submetido a exame de ressonância nuclear magnética de crânio.

Será necessário disponibilidade para seguimento regular, visto que serão aplicados testes, simples, porém um em cada consulta. Os riscos associados aos exames de sangue e de ressonância nuclear magnética são mínimos. Porém, para realizar a ressonância nuclear magnética, é necessário que a criança fique quieta por algum tempo, e para isso, às vezes recorreremos à sedação (remédio para dormir) durante o procedimento. Não será necessária hospitalização.

Os resultados encontrados serão comunicados aos senhores, também para retribuir, em parte, sua colaboração.

Toda informação obtida decorrente dessa pesquisa fará parte do prontuário do seu filho(a) e será submetida aos regulamentos do HC/Unicamp referentes ao sigilo da informação. Nenhum nome será utilizado se os resultados ou informações coletados forem utilizados para fins de publicação científica.

Estou de acordo com que meu filho participe da pesquisa.

#### FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Informações adicionais relativas ao estudo poderão ser requisitadas a qualquer momento. A Profa. Dra. Anamarli Nucci, tel (19) 3788-7933 e a pesquisadora Dra Ana Teresa Villaça, tel (19) 9117-6707 estarão disponíveis para responder suas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, entrar em contato com a secretaria da Comissão de Ética da FCM-Unicamp pelo tel (19) 3788-8936.

Eu,

-----  
\_\_\_\_\_, confirmo que a profa. Dra Anamarli Nucci ou a Dra. Ana Teresa V. Villaça explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais meu filho (a) será submetido, os riscos e possíveis vantagens dessa pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.  
-----  
-----

assinatura do responsável

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu,

expliquei

a

----- o objetivo  
do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens ligados ao  
estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer  
uma cópia desse formulário de consentimento ao responsável.

-----  
-----

Dra. Ana Teresa Vieira Villaça

data

Neurologista Infantil CRM 92933

-----  
-----

Profa. Dra. Anamarli Nucci

data

Neurologista CRM 20785

ESCALA DE COMPORTAMENTO ADAPTATIVO DE VINELAND

Folha de Resposta Traduzida da Escala Vineland de Comportamento Adaptativo

Escala de Comportamento Adaptativo Vineland: Edição de Entrevista Formulário de Inquérito

Nome do indivíduo: \_\_\_\_\_ Idade cronológica \_\_\_\_\_  
 Data da entrevista \_\_\_\_\_ Grupo de Norma Suplementar (se aplicado) \_\_\_\_\_

	Score Bruto	Score Padrão X=100 SD=15 Tabelas B.1 e B.2	Margens de Erro % Confiança Tabela B.3	Percentil do rank Nacional Tabela B.4	Stanine Tabela B.4	Percentil no rank do Grupo de Norma Suplementar Tabela B.5	Nível Adaptativo Tabelas B.6 e B.8	Nível Adaptativo do Grupo de Norma Suplemen- tar Tabelas B.7 e B.9	Equiva- lência Estáta Tabelas B.10 e B.11
Subdomínio									
Receptivo									
Expressivo									
Escrito									
DOMÍNIO DA COMUNICAÇÃO	soma								
Personal									
Doméstico									
Comunidade									
DOMÍNIO DAS HABILIDADES DO DIA A DIA	soma								
Relações Interpessoais									
Brincar e Lazer									
Habilidades de Adaptação									
DOMÍNIO DA SOCIALIZAÇÃO	soma								
Idades de 5-11-30	Grossa								
	Fina								
DOMÍNIO DAS HABILIDADES MOTORAS	soma								
SOMA DOS SCORES PADRÕES									
COMPOSIÇÃO DO COMPORTAMENTO ADAPTATIVO									

Veja o Capítulo 5 do manual para anotar as pontuações **PERFIL DE PONTUAÇÃO**

Score Padrão		+/- Margem de Erro	
DOMÍNIO DA COMUNICAÇÃO			
DOMÍNIO DAS HABILIDADES DO DIA A DIA			
DOMÍNIO DA SOCIALIZAÇÃO			
DOMÍNIO DAS HABILIDADES MOTORAS			
COMPOSIÇÃO DO COMPORTAMENTO ADAPTATIVO		Posição do Percentil	Média
OPCIONAL DOMÍNIO DO COMPORTAMENTO MAL ADAPTADO		Score Bruto	Níveis de Má Adaptação do Grupo de Norma Suplementar: Tabela B.12 Tabela B.13
(Para ser aplicado nas idades a partir de 5-0-0)	Parte 1		
	Partes 1 e 2		

Informações interpretativas adicionais (veja os Capítulos 5 e 6 no manual) \_\_\_\_\_

Recomendações \_\_\_\_\_

---

**ESCALA DE SONOLÊNCIA – EPWORTH**

Nome----- HC-----

Data da avaliação -----/-----/ 2003 Idade: -----anos

Sexo: M F Altura:----- Peso:-----

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

Não queremos saber se você tem a sensação de cansaço.

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

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

- 0 = NUNCA dorme  
 1 = LEVE CHANCE de dormir  
 2 = MODERADA CHANCE de dormir  
 3 = ALTA CHANCE de dormir

**SITUAÇÕES:****CHANCE de dormir**

- |                                                                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Você está sentado e lendo                                                                                                 | ----- |
| 2. Você está assistindo TV                                                                                                   | ----- |
| 3. Você está sentado, inativo, num lugar público (ex.: teatro, reunião, sala de aula, sala de espera de consulta na Unicamp) | ----- |
| 4. Você é um passageiro que está dentro de um carro há uma hora, sem qualquer parada                                         | ----- |
| 5. Você está deitado para descansar, no período da tarde, quando as circunstâncias permitem                                  | ----- |
| 6. Você está sentado e conversando com alguém                                                                                | ----- |
| 7. Você está sentado, calmamente, após um almoço, (não álcool)                                                               | ----- |
| 8. Você está dentro de um carro, no tráfego, e o carro parou por poucos minutos                                              | ----- |
| Score total = ----- pontos                                                                                                   |       |