

Relato de Caso

**Distrofia miotônica de Steinert e hipersonia primária:
relato de caso**

Myotonic Dystrophy of Steinert and primary hypersomnia:

case report

João Ramalheira¹

José Manuel Lopes Lima²

Antonio Martins da Silva^{1,3}

Marleide da Mota Gomes⁴

Luiz Antonio Alves Duro⁵

Resumo

Este artigo apresenta o caso de uma paciente com distrofia miotônica tipo 1 (DM1) (doença de Steinert) e faz a revisão de literatura sobre sonolência excessiva diurna (SED) nestes pacientes. Paciente de 36 anos, portadora de (DM1), apresenta SED e testes múltiplos de latência com média de latências de 1 minuto e 22 segundos. DM1 e SED podem ter várias etiologias, a ressaltar as devidas à disfunção no sistema nervoso central ou à miopatia. No caso da paciente, provavelmente predomina a SED de origem central.

Palavras-chave: distrofia miotônica, sonolência excessiva diurna

ABSTRACT

This article presents the case of a myotonic dystrophy type 1 – Steinert's disease (DM1) patient and reviews the literature on excessive daytime sleepiness (EDS) in these patients. Patient of 36 years of age, with DM1, presents EDS and mean multiple sleep latency test of 1 minute and 22 seconds. DM1 and EDS can have some etiologies, mainly due to central nervous system dysfunction or to the myopathy. In the present case, probably predominate the SED of central origin.

Keywords: myotonic dystrophy, excessive daytime sleepiness

¹Serviço de Neurofisiologia, Hospital Santo Antonio/Centro Hospitalar do Porto (Portugal), ²Serviço de Neurologia, Hospital Santo Antonio/Centro Hospitalar do Porto (Portugal), ³Serviço de Neurofisiologia, Hospital Santo Antonio/Centro Hospitalar do Porto e UMIB/ICBAS - Universidade do Porto, Porto (Portugal), ⁴Setor de Neurofisiologia Clínica / Programa de Epilepsia do Instituto de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil), ⁵Setor de Neurofisiologia Clínica / Programa de Miopatias do Instituto de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil).

Correspondência: Dr. João Ramalheira - Serviço de Neurofisiologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Geral de Santo António, Largo Prof. Abel Salazar 4099 - 001 Porto – Portugal. E-mail: joaoramalheira@gmail.com

Introdução

A distrofia miotônica tipo 1 (DMI), conhecida como doença de Steinert, é a forma mais comum de distrofia muscular no adulto. Há também uma forma congênita que pode se manifestar na infância e afetar gravemente os recém-natos, principalmente quando a mãe for a transmissora^{9,10}. A doença caracteriza-se pela presença da miotonia, atrofia muscular, calvície, alterações cardíacas, encefálicas e endócrinas, podendo determinar complicações graves¹³. A DMI é decorrente de um excesso de repetições do triplo Citosina(C)-Timina(T)-Guanina(G), de variável comprimento, no gene DMPK localizado no cromossomo 19q13, herdado de forma autossômica dominante^{2,4,11,15}. Quando o número de repetições deste triplo for acima de 40, aparecerão sintomas clínicos da doença e o tamanho desta sequência repetida se relacionará com a gravidade de tais sintomas (quanto maior o número de repetições, mais intensos os sintomas e mais precoce o início dos mesmos, fenômeno este conhecido como hereditariedade progressiva)¹⁵. No entanto, Phillips *et al.*¹⁸ e Talbota *et al.*²¹ não encontraram relação entre sonolência excessiva diurna (SED) e o tamanho da expansão do triplo CTG.

Como a doença pode se apresentar com variadas manifestações nos diversos tecidos, trabalhos recentes atribuem esta característica ao RNA produzido pelo alelo mutante que irá interferir na função celular, disparando os mecanismos que determinam as manifestações da doença, independente da proteína que este RNA irá codificar²³. Este RNA redundante vai modificar os mecanismos normais dos fatores de "splicing" alterando a regulação do processamento do RNA para outros genes. Dessa forma, o RNA mutante seria o fator patogênico, as proteínas ligadas pelo RNA, os intermediários e, um específico conjunto de transcritos de risco, os alvos celulares. Isso explicaria porque a DM é uma doença que pode se manifestar de forma tão complexa e com fenótipo multifacetado²⁵.

Dentre os múltiplos sintomas da DM, tem sido frequentemente citado a SED^{16,21} que se associa secundariamente à fraqueza da musculatura respiratória¹⁵ ou primariamente à alterações cerebrais. Dentre essas, têm sido descritas atrofia da região anterior do corpo caloso, perda neuronal e gliose do mesencefalo e da rafe pontina, com risco aumentado de apneia central³. A hipoventilação alveolar e a hipersonia podem se correlacionar às alterações cerebrais mencionadas anteriormente.

Atribui-se a Rohrer a primeira descrição de SED na DM na literatura internacional¹⁸, mas coube a Hansotia e Frens¹² relatarem na literatura a primeira polissonografia em DM. Os autores descreveram episódios apnéicos centrais e concluíram haver alterações dos controles respiratório central primário e do sono, decorrentes de comprometimento de neurônios reguladores da função respiratória e do sono, localizados no tronco cerebral e no hipotálamo, o que determina a hipoventilação alveolar e hipersonia.

Diversos autores têm experimentado medicamentos de ação central numa tentativa de combater a SED, como a selegilina, metilfenidato e o modafinil^{1,5,8,20,22}.

Meche *et al.*¹⁷ estudaram através de polissonografia 5 pacientes e avaliaram os efeitos de metilfenidato em 11 pacientes. Concluíram que não houve correlação entre fraqueza muscular e hipersonolência e que esta não foi causada por a obstrutiva do sono, mas que o padrão era de hipersonolência idiopática, primária a um fenômeno central. A ação do metilfenidato teve efeito positivo em 7 dos 11 pacientes, mas o estudo não teve grupo controle. A ação da selegilina avaliada por Antonini *et al.*¹ não evidenciou resultados satisfatórios. Um novo medicamento em experimentação é o Modafinil que ativa os neurônios orexinas no hipotálamo lateral. Orexinas são uma classe de neuropeptídeos que desempenham papel no comportamento alimentar e no ciclo sonovigília²⁰. Apesar de não agir na cataplexia, tem demonstrado eficácia na narcolepsia ao ser usado entre 200 a 400mg/24h^{5,22}. Damian *et al.*⁸ utilizaram o Modafinil em 11 pacientes, com relato de melhoras expressa inclusive na Escala de sonolência de Epworth. Talbota *et al.*²¹ referiram melhoras no uso de Modafinil, sem efeitos colaterais, porém assinalaram a necessidade de novos estudos com análise comparativa a grupo controle.

O presente trabalho propõe-se a apresentar o caso de um paciente com DM-1 e hipersonia. Discutem-se as suas várias possibilidades etiológicas, não excludentes.

Relato de caso

Paciente feminina, 37 anos, 47,5 kg, 1,54 m de altura, com queixas de SED de longa data. Chegou a adormecer enquanto conduzia automóvel. Referiu que não ressona e negou sono fragmentado. O relato não sugeriu cataplexia, paralisia do sono ou alucinações

anos, saudável e a outra, com dois anos, que apresenta DM-1. O pai, com quadro similar de hipersonia e DM-1, morreu devido a carcinoma de pulmão. Ao exame neurológico, constatou-se fenômeno miotônico à percussão da eminência tenar, força muscular em MMSS e em MMII, 4+/5. Não havia evidência de atrofia muscular.

Exames complementares

Avaliação cardiológica (em 01.07.2009): 67 bpm, 110/70 mmHg, ACP, N; ECG: RS, berd.

Exame funcional respiratório (02.01.2009): curvas débito-volume e mecânica ventilatórias normais; POI (ar ambiente) e pressões respiratórias máximas estáticas normais. Gasometria arterial (em repouso e ar ambiente) com normoxemia (PaO₂=83,3 mmHg) e hipercapnia (PaCO₂=47,6 mmHg). Espirometria (03.11.2008): valores normais, exceto hipercarbida de 47,6 mmHg.

Eletromiografia (09.04.2008): em repouso, descargas miotônicas, predomínio distal. Atividade voluntária: disparo aumentado de potenciais polifásicos, curta duração e pequena amplitude, sugerindo polifásicos do tipo miogênicos.

Genética molecular (21.09.2007): presença de 1 alelo de tamanho normal (5 repetições trinucleotídicas) e de um outro com incremento patogênico no número de tripletos repetitivos (média de aproximadamente 1250 repetições trinucleotídicas), confirmando o diagnóstico de Distrofia Miotônica tipo 1.

Polissonografia (26.10.2010, vide figura síntese): utilizaram-se 3 canais de EEG (Fp1-F7; C3-A2; Pz-O1), 2 canais de EOG e EMG bilateral dos músculos submentonianos e dos tibiais anteriores. Avaliaram-se ainda: fluxo aéreo nasobucal, respiração diafragmática, esforço torácico, oximetria de pulso, decúbitos adotados, ruído respiratório, ECG e pulso periférico. Realizado registro através de vídeo.

O exame se iniciou às 22h 18' e terminou às 6h do dia seguinte (tempo total de registro: 7h 42 m). Tempo total de sono: 7h 35 min. Eficiência do sono: 99,1%. Latência ao sono: 4 min (encurtada). Latência ao REM: 3h 09 min (aumentada). Número de ciclos de sono: 3. Número total de alterações respiratórias: 137 (1 apneia e 136 hipopneias obstrutivas). Índice de apneias/hipopneias: 18,03/hora de sono. Saturação (Sat) média de O₂: 96%. Sat mínima: 90%. Ligeira alteração do ritmo cardíaco com 16 períodos de bradicardia ao longo da noite (frequência média: 67 batimentos/min). Sem movimentos periódicos das pernas.

Conclusão: PSG noturna com 3 ciclos de sono NREM/REM, revelando diminuição da latência do sono e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) moderada, com índice de apneias/hipopneias de 18/hora, sem dessaturação de

O₂ e basicamente relacionado com hipopneias. Apenas uma apneia obstrutiva. Na manhã seguinte, realizado Teste de latências múltiplas (MSLT).

Teste de latências múltiplas (26.10.2010): realizado com 3 canais de EEG (Fp1-F7; C3-A2; Pz-O1), 2 canais de EOG e EMG dos músculos submentonianos. Quatro possibilidades para dormir, com intervalos de 2 horas em vigília, efetuado no dia seguinte à polissonografia noturna.

Latência do sono no 1º teste: 2,30 min em sono NREM.

Latência do sono no 2º teste: 1 min em sono NREM.

Latência do sono no 3º teste: 1 min em sono NREM.

Latência do sono no 4º teste: 1 min em sono NREM.

Latência média ao sono: 1,22 min.

Conclusão: MSLT revelando hipersonia grave, com latência média do sono de 1 min e 22 s. Não se registraram SOREMP. Não se observaram critérios laboratoriais indicativos de Narcolepsia.

Discussão

Paciente com DM1 pode ter hipersonia expressa na PSG e MSLT com latência curta para o sono e apresentar "sleep-onset REM periods" (SOREMP), que não se expressou na paciente.

Em vários casos da literatura¹¹ e no apresentado, as anormalidades respiratórias *per se* não justificam a SED apresentada.

A PSG e o TLM caracterizam bem a SED, como apresentada no caso. No entanto, esses instrumentos não são amplamente disponíveis. Para o reconhecimento da origem da SED, a oximetria pode ser instrumento útil de triagem, pois a SED frequentemente é devida a outras causas que não a transtornos respiratórios do sono, como mencionam Kumar *et al.*¹⁵.

Coccagna *et al.*⁷ avaliaram a polissonografia de 24 horas de dois pacientes. O segundo caso, estudado duas vezes, mostrou, no primeiro estudo, vários episódios de sono durante o dia, com duração de 20 minutos. Acordou diversas vezes durante o sono noturno e, ao adormecer, muitas vezes entrava direto no sono REM. Esta fase do sono somou 35,5% do tempo do sono. No segundo estudo, o paciente dormiu 11,45 horas no período de 24 horas e o sono REM totalizou 30%. Em dois episódios de sono diurno, o sono REM surgiu pouco após o início do sono. Houve ainda períodos de hipopnéia, seguidos de apnéia central, com 10 a 20 s de duração. A apnéia foi observada nas fases I, II e REM. A conclusão desses autores foi que a hipoventilação decorria da hipoexcitabilidade latente dos centros respiratórios, surgindo inicialmente durante o sono, pois neste instante existiria tendência fisiológica para a

respiração periódica e a hipoventilação e a hipercapnia crônica durante o sono determinaria maior hipoexcitabilidade dos centros de CO₂ levando a hipoventilação alveolar, inclusive durante os períodos de alerta.

Utilizando a Escala de sonolência Epworth, Rubensztejn *et AL.*¹⁹, analisaram as diferenças entre pacientes com DM e doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT). 36% dos pacientes com DM apresentaram SED, com apenas dois desses pacientes apresentando síndrome da apneia do sono. A ressaltar que nossa paciente teve

detectada à PSG, SAOS moderada, sem dessaturação de O₂.

Cirignotta *et al.*⁶, ao estudarem 8 pacientes, encontraram sono noturno muito fragmentado e episódios de apneia central durante o sono.

Concluimos que a apresentação do caso da paciente é ilustrativa das várias possíveis etiologias implicadas na SED em patients com DM1, além das relacionadas à fraqueza muscular. Esse conhecimento pode favorecer a escolha de medidas farmacoterapêuticas e clínicas a serem ensaiadas.

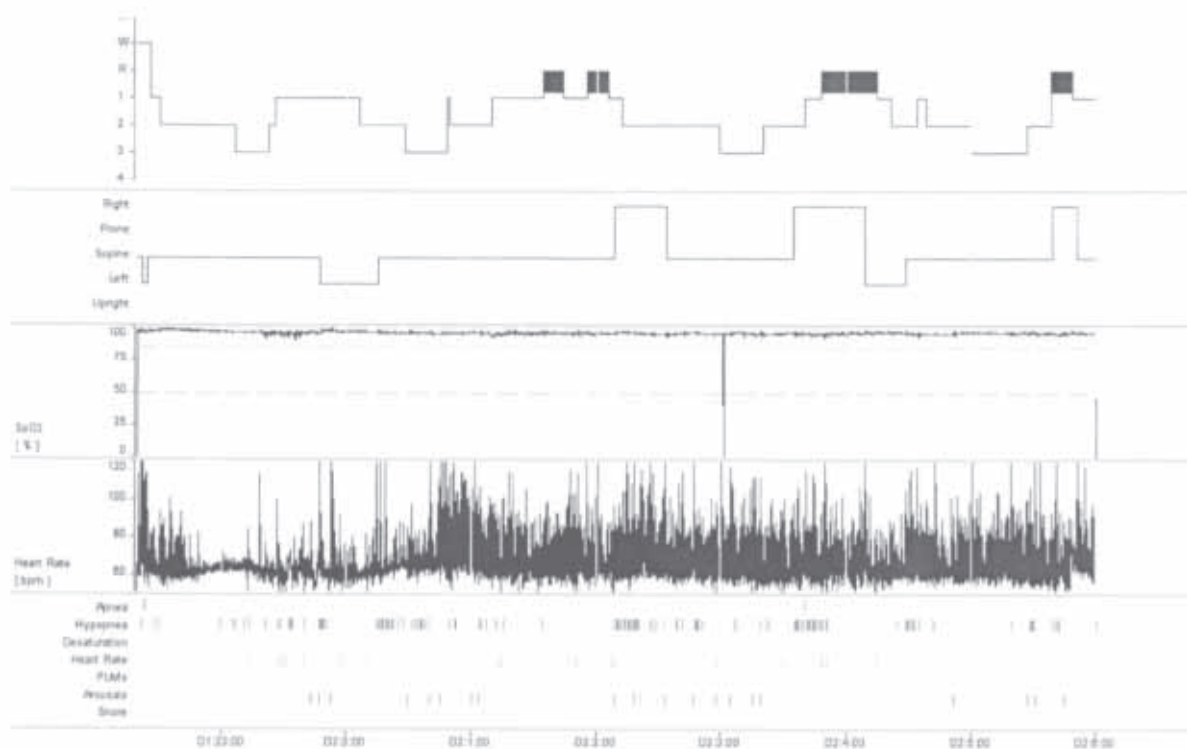


Figura. Hipnograma revelando 3 ciclos de sono NREM/REM, diminuição da latência do sono, saturação de O₂ normal sem variação com o decúbito (assim como as hipopneias), ritmo cardíaco de 120-60 bpm, 1 apneia e várias hipopneias.

Referências

1. Antonini G, Morino S, Fiorelli M, Fiorini M, Giubilei F. Selegiline in the treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy: a pilot study. *J Neurol Sci* 1997;147(2):167-169.
2. Ashizawa T. International Myotonic Dystrophy Consortium. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology* 2000; 54:1218-1221.
3. Avidan AY. Neurologic disorders in Atlas of clinical sleep, Kryger MH editor. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010, 107-148.
4. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68:799-808.
5. Broughton RJ, Fleming JA, George CF, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, Montplaisir JY, Morehouse RL, Moscovitch A, Murphy WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997;49(2):444-451.
6. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, *et al.* Sleep-related breathing impairment in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1987;235(2):80-85.
7. Coccagna G, Mantovani M, Parchi C, Mironi F, Lugaresi E. Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38(10):977-84.
8. Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56(6):794-796.
9. Dodge PR, Gamstorp I, Byers RK, Russell P. Myotonic dystrophy in infancy and Childhood. *Pediatrics* 1965;35:3-19.
10. Dubowitz V. *The Floppy Infant*, 2nd ed. London: Heinemann, 1980.
11. Gibbs JW 3rd, Ciafaloni E, Radtke RA. Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy. *Sleep* 2002;25(6):662-665.
12. Hansotia P, Frens D. Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy. *Neurology*. 1981;31(10):1336-7.
13. Harper PS. Myotonic dystrophy. London: WB Saunders Company, 2001.
14. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14(6):540-545.
15. Kumar SP, Sword D, Petty RK, Banham SW, Patel KR. Assessment of sleep studies in myotonic dystrophy. *Chron Respir Dis*. 2007;4(1):15-18.
16. Laberge L, Bégin P, Dauvilliers Y, Beaudry M, Laforte M, Jean S, Mathieu J. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):642-646.
17. Meche FG van der, Bogaard JM, van der Sluys JC, Schimsheimer RJ, Ververs CC, Busch HF. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(5): 626-628.
18. Phillips MF, Steer HM, Soldan JR, Wiles CM, Harper PS. Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1999;246(4):275-282.
19. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(4):510-515.
20. Scammell TE, Estabrook IV, McCarthy MT. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000;20(22):8620-8628.
21. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003;13(5):357-364.
22. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann Neurol* 1998;43(1):88-97.
23. Wheeler TM, Thornton CA. Myotonic dystrophy: RNA-mediated muscle disease. *Current Opinion in Neurology* 2007;20:572-576.