

# Distrofia Miotónica

**Segunda Edição**

**Peter S. Harper**

Professor Catedrático e Investigador (Emérito)  
de Genética Humana na Universidade de Cardiff,  
Cardiff, Reino Unido

**Tradução de:**

**Dr. Mário Gomes-Pereira,**

Investigador, Instituto Nacional de Saúde e Investigação

Médica (Inserm), Paris, França

**Dra. Fátima Pinto**

Médica de Clínica Geral, Porto, Portugal

**Com a participação de:**

**Maria Lúcia Levert**

Professora, Estrasburgo, França

**Maria Teresa Santos**

Farmacêutica, Porto, Portugal

TODA A INFORMAÇÃO DE QUE NECESSITA,  
DIRECTAMENTE DOS ESPECIALISTAS

---

## Dedicatória

Ao Grupo de Apoio da Distrofia Miotónica, cujo trabalho tem ajudado muitos doentes e as suas famílias no Reino Unido e não só.

Todos os lucros resultantes dos direitos de autor e provenientes da venda deste livro serão doados ao Grupo de Apoio da Distrofia Miotónica.

---

# Prólogo

Eu gostaria de ter tido uma cópia do livro “Os Factos” quando o meu marido e o meu filho de 12 anos foram diagnosticados com a Distrofia Miotónica em 1985.

Saí do consultório médico aliviada por ter um diagnóstico para o meu filho, que vinha enfrentando problemas quotidianos durante 9 anos.

Depois de conhecer o diagnóstico do meu filho e do meu marido - também diagnosticado durante a mesma consulta – eu não sabia onde procurar mais informação acerca da doença, sobre a qual nunca tinha ouvido falar. O meu marido e o meu filho desapareceram, sendo levados rapidamente para lhes serem tiradas fotografias no hospital. Mais tarde, dirigi-me a uma clínica pré-natal onde trabalhava como parteira e que partilhava com um clínico geral. Desabafei com ele e contei-lhe o que acabava de se passar. Ele consultou um livro médico para obter mais informações acerca da Distrofia Miotónica. O parágrafo que descrevia a doença tinha apenas 4 linhas e estava cheio de linguagem médica incompreensível.

Esta frase traz-me de volta ao livro “Os Factos”.

É com emoção que hoje posso aconselhar este livro às famílias que acabam de ser diagnosticadas com Distrofia Miotónica, para que elas possam ler acerca da doença, ou folhear o livro à procura de informações acerca de um assunto particular que os intriga, como por exemplo “Porque é que o meu filho nasceu com Distrofia Miotónica?” ou “Porque é que estou sempre cansado?”.

A resposta está escrita numa linguagem que todos poderemos compreender. Qualquer que seja a pergunta relativa à Distrofia Miotónica, a resposta estará no livro “Os Factos”.

Os diagramas são fáceis de perceber, os títulos ajudam a encontrar a informação adequada, e o texto é compreensível – o livro incentiva os leitores a aprender como evitar algumas das complicações resultantes da Distrofia Miotónica e explica como é que a doença afecta as nossas vidas.

Estou admirada que um professor catedrático tenha compreendido a necessidade de escrever um livro para as famílias com Distrofia Miotónica. Um “obrigado” sincero ao Professor Harper por ter escrito este livro, e pela sua vida de trabalho a ajudar doentes e famílias com Distrofia Miotónica, pelo mundo inteiro.

**Margaret Bowler, Enfermeira do Estado, Parteira Habilitada pelo Estado  
Coordenadora Nacional**

Grupo de Apoio da Distrofia Miotónica, Reino Unido

---

# Prefácio e Agradecimentos da Segunda Edição

Estou contente por saber que este livro foi considerado útil, e que tem sido possível traduzi-lo em várias línguas para pessoas que não falam inglês. Na preparação desta segunda edição tentei evitar modificações, a menos que necessárias. Dei particular importância à Distrofia Miotónica tipo 2, a qual estava ainda mal caracterizada quando escrevi este livro pela primeira vez, e tentei incluir todos os avanços e progressos relevantes.

Eu gostaria de agradecer aos meus colegas de Cardiff, especialmente ao Dr. Mark Rogers, pela sua ajuda e apoio. Estou particularmente grato a Margaret Bowler, Shannon Lord e Maggie Wahl pelos seus preciosos comentários sobre o manuscrito e por terem sugerido elementos adicionais. À Michele Matthews pela dactilografia e organização do texto. Os meus agradecimentos estendem-se ainda à Campanha da Distrofia Miotónica (Reino Unido), MDA, AFM, e ao Grupo de Apoio da Distrofia Miotónica pelas suas sugestões e pelo apoio financeiro concedido ao Centro Muscular de Cardiff durante muitos anos.

**Peter Harper**  
**Cardiff**  
2009

---

# Prefácio da Primeira Edição

A ideia de escrever este livro ocorreu-me pouco depois de ter terminado a terceira edição de um outro livro maior, intitulado Distrofia Miotónica. Este último foi escrito para especialistas, principalmente médicos e investigadores. Contudo, quando as primeiras edições apareceram, vários doentes e familiares disseram-me que tinham achado algumas partes do livro úteis. Uma vez esse livro acabado (depois de uma longa espera), eu estava consciente de que era necessário escrever um livro especificamente para as famílias com Distrofia Miotónica, e então eu pensei que deveria tentar fazê-lo.

Poder-se-ia dizer que um livro como este seria desnecessário, dada a Internet e a informação disponível a partir de outras fontes, mas eu duvido bastante que assim seja. Talvez eu seja antiquado, mas considero que há grandes vantagens em ter praticamente toda a informação necessária reunida em forma de livro, especialmente tratando-se de um livro pequeno e rápido de ler.

O momento para escrever um pequeno livro parecia certo, dado eu guardar em mente os detalhes do livro maior, e ter à mão as primeiras provas impressas do mesmo. Tinha ainda a oportunidade de o fazer enquanto descansava numa ilha remota na costa do País de Gales, sem telefone, electricidade, e todas as outras obstruções e interrupções da vida moderna.

Por isso, com o mar como pano de fundo, focas e pássaros para acompanhar a paz e sossego, escrevi este curto livro, e espero que os pacientes com Distrofia Miotónica e os seus familiares o considerem útil.

**Peter Harper**

**Ynys Enlli, Bardsey Island**

Verão 2001

---

# Conteúdos

1. O Que é a Distrofia Miotónica?	1
2. Sintomas Musculares e Distrofia Miotónica	6
3. Prognóstico	12
4. Não é Só Uma Doença Muscular	16
5. Crianças Com Distrofia Miotónica	22
6. Distrofia Miotónica “Tipo 2”	29
7. Aspectos Familiares e Riscos Genéticos	34
8. Progressos Na Investigação	49
9. Apoio e Informação	56
10. Controlo e Tratamento no Presente	61
11. O Futuro – em Direcção a Uma Prevenção e Tratamento Eficientes Para a Distrofia Miotónica	70
12. Conclusão	77
<i>Apêndice 1</i>	78
<i>Apêndice 2</i>	80
<i>Apêndice 3</i>	83
<i>Leitura Adicional</i>	85
<i>Índice</i>	91

## 1

# O Que é a Distrofia Miotónica?

## Algumas informações para aqueles que não sabem nada ou quase nada sobre a doença

A maioria das pessoas que começam a ler este livro sabem muito pouco ou nada sobre a Distrofia Miotónica. Podem ter acabado de ser diagnosticadas ou podem ter sabido que alguém na família tem a doença, mas têm apenas uma ideia vaga das implicações que isso lhes traz. Se isto se aplica a si, este capítulo é um bom ponto de partida. Se já tem um razoável conhecimento da doença, pode avançar para os capítulos seguintes.

### Porquê este nome?

Ao contrário de muitas outras condições médicas, a Distrofia Miotónica é um nome razoavelmente fácil de lembrar e de explicar. O termo miotonia é usado para uma rigidez muscular de um certo tipo, e distrofia é o nome usado para várias doenças hereditárias dos músculos em que há uma deterioração progressiva destes. Distrofia Miotónica (em inglês Myotonic Dystrophy) combina estes dois aspectos – daí o seu nome.

Infelizmente, a medicina tem utilizado outros nomes para a Distrofia Miotónica, o que pode causar confusão; estão resumidos na tabela 1.1, mas merecem uma pequena explicação. No passado os médicos usavam nomes latinos, assim pode encontrar nomes como miotonia distrófica, ou miotonia atrófica. São apenas outros nomes para a Distrofia Miotónica, e é melhor evitá-los.

**Tabela 1.1** Diferentes nomes para a Distrofia Miotónica e nomes de doenças semelhantes

<b>Outros nomes para Distrofia Miotónica</b>
Doença de Steinert
Distrofia muscular miotónica
Distrofia Miotónica (DM)
Miotonia distrófica
Miotonia atrófica
Distrofia miotónica tipo1/tipo2
DM1/DM2
<b>Nomes parecidos que não são Distrofia Miotónica</b>
Distrofia muscular (há muitos outros tipos)
Miotonia congénita (doença de Thomsen)
Distrofia muscular congénita

Se vive na Europa continental, pode ver o nome doença de Steinert, um médico alemão do século dezanove, que foi um dos descobridores da doença. A Distrofia Miotónica e a doença de Steinert são a mesma doença. É melhor cingirmo-nos a um só nome – Distrofia Miotónica. Quando a doença se manifesta à nascença ou na primeira infância, os médicos podem usar os nomes Distrofia Miotónica congénita ou Distrofia Miotónica de início na infância.



Figura 1.1 (a) Hans Steinert, Leipzig (1875-1911). (b) William Batten, London (1866-1918)

Desde que se reconheceu um segundo tipo de Distrofia Miotónica, pode encontrar os nomes Distrofia Miotónica (tipo 1 ou tipo 2), ou as suas abreviações DM1 e DM2. A maioria dos doentes contudo têm o tipo 1, uma forma muito mais frequente, e neste livro estaremos a falar do tipo 1, a não ser que seja especificado o outro tipo.

Outras doenças com nomes similares incluem a miotonia congénita, também chamada doença de Thomsen (ver nota no fim do capítulo), na qual não há distrofia e os músculos não sofrem de deterioração durante a vida. O termo distrofia muscular refere-se a um grupo de doenças em que ocorre uma fraqueza progressiva dos músculos, e este termo genérico inclui a Distrofia Miotónica e muitas outras doenças. A maioria dos doentes com distrofia muscular tem outros tipos de doenças e não Distrofia Miotónica. É especialmente importante saber que distrofia muscular congénita não é o mesmo que Distrofia Miotónica

congénita (ver Capítulo 5). Para informação sobre outras formas de distrofias musculares, consultar “Distrofia Muscular: os factos”, nesta série.

As diferenças entre Distrofia Miotónica “tipo 1” e “tipo 2”, são explicadas no Capítulo 6. Se já tem a certeza de ter o “tipo 2”, então pode querer passar a esse capítulo agora, uma vez que os próximos capítulos tratam principalmente da forma mais usual, o “tipo 1”.

### Quais são os principais problemas?

Agora que está (esperemos) mais esclarecido quanto ao nome que deram ao seu problema médico, vamos descrever em termos gerais as principais características da Distrofia Miotónica. Nos últimos capítulos retomá-las-emos em mais detalhe. Lembre-se que as manifestações clínicas da Distrofia Miotónica são tão variáveis, que podem não corresponder exactamente aos problemas que reconheceu em si mesmo ou no seu familiar.

Contudo, se não há absolutamente nenhuma similitude é razoável pôr o diagnóstico em questão. A Tabela 1.2 faz uma lista dos principais problemas encontrados nos doentes adultos com Distrofia Miotónica, que os levaram a procurar ajuda médica. Claro que muitas pessoas têm dificuldades em traduzir os seus sintomas em palavras precisas, assim fraqueza ou perda de força muscular pode ser expressa como “cansaço”, e o problema da miotonia, uma dificuldade de relaxamento muscular específica, é geralmente interpretado como uma rigidez geral, talvez mais relacionada com as articulações do que com os músculos.

**Tabela 1.2** Distrofia miotónica –principais sintomas no adulto

Sintomas musculares
Perda de força muscular (fraqueza)
Rigidez muscular (miotonia)
Outros sintomas
Sintomas intestinais e dor abdominal
Perturbações do ritmo cardíaco
Sonolência diurna
Cataratas

Os sintomas podem ser classificados naqueles que são devidos aos músculos, e naqueles que surgem noutros órgãos e sistemas do corpo. Uma vez que este segundo grupo pode ser tão importante, ou mais importante do que os sintomas musculares, é fundamental desde o início reconhecer que a Distrofia Miotónica não é só uma doença muscular, é uma doença multi-sistémica. O Capítulo 4 descreve estes sintomas em maior detalhe. Neste ponto é importante realçar como são variáveis as manifestações da Distrofia Miotónica,

não só em gravidade, mas também no tipo de sintomas e na idade de aparição. De facto, é provavelmente a doença médica com manifestações mais variáveis, algo que causa dificuldade no seu diagnóstico médico, assim como no seu reconhecimento pelos doentes e seus familiares. A Tabela 1.3 faz um sumário destas variações, mas é importante que todos os que lêem este livro reconheçam, que nem todos os problemas descritos ocorrem numa única pessoa, que membros diferentes da família podem ser afectados de maneira muito diferente, e que algumas pessoas com Distrofia Miotónica, especialmente nos casos diagnosticados em pacientes mais velhos, podem não chegar a desenvolver qualquer problema médico grave.

**Tabela 1.3** Distrofia miotónica – uma condição muito variável

Idade de início	0 – 80 anos
Gravidade dos problemas musculares	nenhuma a grave
Outros (tipos de) problemas	podem estar ausentes, ou podem ser mais penosos do que os sintomas musculares
Relação com a idade de manifestação de sintomas	no geral os sintomas são mais graves quando o início é na infância ou ao nascer
Padrão numa família	muito variável, especialmente de uma geração para a seguinte

Por outro lado, aqueles com diagnóstico no início da vida, especialmente ao nascimento (Distrofia Miotónica congénita), podem manifestar um padrão de problemas bastante diferente daquele visto quando o início é na idade adulta.

Quando é feito um diagnóstico de Distrofia Miotónica, e os familiares reconhecem a sua natureza genética, a hereditariedade é sempre uma questão importante e preocupante. Uma vez mais este é um tópico suficientemente importante para merecer um capítulo separado (Capítulo 6), especialmente porque muitas pessoas têm dificuldade em aceder a informações fidedignas quanto aos riscos para os familiares.

A nossa capacidade de responder a questões sobre risco genético e de realizar testes que mostrem com precisão quem na família tem ou não possibilidade de desenvolver Distrofia Miotónica evoluiu muito nos últimos anos. A investigação genética identificou o gene responsável pela doença (assim como o gene diferente responsável pela forma mais rara da doença, o “tipo 2”), e a alteração no gene que causa a doença. Esta investigação começa a explicar como a mutação genética causa alterações nos músculos, coração e outros órgãos que podem estar afectados. Quando pensamos na complexidade de todos estes órgãos, não é de admirar como é difícil, demorada (e cara) a tarefa de decifrar todos os passos e interacções necessários para o aparecimento dum sintoma. Mas, comparado com o que sabíamos há 10 anos, a nossa compreensão aumentou duma maneira incrível, como tentarei explicar no Capítulo 8.

Por último neste capítulo de introdução, abordarei as questões que todos gostaríamos de ver resolvidas. O que se pode fazer nos dias de hoje em termos de tratamento médico, prevenção e cura? Se estes não são possíveis actualmente, como podem os doentes ter a certeza que obtêm o melhor tratamento médico, e apoio geral? É preciso dizer que há muito ainda por fazer, e espero que escrever este livro ajude, mesmo que pouco, a melhorar a situação. Os últimos capítulos do livro retomam este tema.

Para aqueles que gostam da perspectiva histórica, a Tabela 1.4, apresenta alguns dos marcos principais no reconhecimento e compreensão da Distrofia Miotónica. Podemos ver que se passou um século desde a primeira descrição da doença em 1909, mas a nossa compreensão progrediu mais nos últimos 10 anos do que nos 90 anteriores. Esperemos que este ritmo se mantenha e que este aumento de compreensão se traduza em benefícios no tratamento.

**Tabela 1.4** Distrofia miotónica alguns pontos de referência

1909	Primeira descrição clara da Distrofia Miotónica como uma doença independente
1911	Primeira associação da Distrofia Miotónica e catarata
1916	Análise detalhada das alterações musculares ao microscópio
1947	Primeiros estudos genéticos e de famílias completas
1960	Reconhecimento da forma congénita de Distrofia Miotónica
1971	Mapeamento inicial do gene da Distrofia Miotónica
1992	Identificação do gene da Distrofia Miotónica (tipo 1) no cromossoma 19
1994	Reconhecimento da Distrofia Miotónica tipo 2
2000	Reprodução de Distrofia Miotónica em ratinhos de laboratório
2001	Isolado o gene da Distrofia Miotónica tipo 2
2003	Demonstrada a causalidade de “RNA tóxico” nas alterações nos músculos e outros órgãos

### Miotonia congénita (uma nota sobre a doença de Thomsen)

Nesta doença como disse anteriormente, não ocorre fraqueza muscular significativa, mas a rigidez da miotonia é muitas vezes pior do que na distrofia miotónica. Se tiver esta doença, então este livro não foi escrito para si. Infelizmente não posso sugerir uma fonte de informação adequada, embora a Internet possa ajudar. Pode estar interessado em saber que o Dr. Julius Thompson, um médico dinamarquês, que descreveu a doença alguns anos antes do reconhecimento da distrofia miotónica também sofria da doença. Ele publicou a descrição porque o seu filho, também afectado, estava em risco de ser recrutado para o exército porque ninguém acreditava que ele tivesse uma doença médica. É importante saber que nesta doença não há agravamento dos sintomas, que permanecem bastante estáveis ao longo da vida.

# 2

## Sintomas Musculares e Distrofia Miotónica



### Pontos essenciais

- ◆ Os sintomas musculares da Distrofia Miotónica são muito variáveis.
- ◆ O diagnóstico é muitas vezes impreciso ou atrasado, porque a Distrofia Miotónica não é posta como hipótese.
- ◆ A rigidez muscular (miotonia) é importante para o diagnóstico, mas para o doente o mais importante é a fraqueza muscular (perda de força muscular).
- ◆ As duas formas de Distrofia Miotónica (tipos 1 e 2) têm padrões diferentes de fraqueza muscular.
- ◆ O passo mais importante para o diagnóstico, é uma avaliação clínica completa (incluindo a história familiar).

### Fazendo o diagnóstico – e como o paciente o vê

O primeiro diagnóstico de Distrofia Miotónica pode ser feito por uma grande variedade de médicos, dependendo de quais os sintomas que primeiro afligiram a pessoa e a levaram a procurar ajuda médica. Para além dos especialistas, um médico de família pode suspeitar da condição; um pediatra se a doença começa na infância, ou o geneticista clínico, que já observou outros membros da família pode ser o primeiro envolvido. Pode ser ainda o próprio a reconhecê-la em si mesmo. Mas uma vez que a maioria dos doentes tem sintomas musculares, é o neurologista – um especialista em doenças do cérebro, nervos e músculos – que estará envolvido na maioria dos casos. Faz sentido começar neste ponto, e ver a situação do ponto de vista da pessoa que acaba de fazer uma consulta, ou ser referenciada para um neurologista, e delinear o decorrer mais provável dos acontecimentos – o que é que você espera que aconteça?

Eu já referi no capítulo de introdução que a fraqueza e a rigidez musculares são os dois sintomas principais que aparecem na Distrofia Miotónica. Para quase todos os doentes o sintoma que o aflige mais é a perda de força muscular, e pode ser irritante ver que os médicos estão mais preocupados com a rigidez (miotonia) do que com a fraqueza. Contudo, para fazer o diagnóstico de Distrofia Miotónica é a presença dos dois que é importante. Há muitas causas de fraqueza e um bom número de causas de miotonia, mas é a presença dos



## Perguntas mais frequentes

**Se é assim tão simples, porque é que em tantos doentes com Distrofia Miotónica não se chega ao diagnóstico antes de muitos meses e até anos, e porque é que um número significativo recebe inicialmente um diagnóstico errado?**

A resposta não é inteiramente a culpa ou ignorância do médico, uma vez que para fazer o diagnóstico é preciso pensar nele; e isto depende não só do conhecimento do médico, mas dos sintomas que são referidos. Mesmo os neurologistas (exceptuando alguns com uma área de interesse especial nesta doença) só vêm um doente com Distrofia Miotónica poucas vezes por ano, e os médicos de outras áreas só raramente lidam com esta doença. Assim a não ser que os sintomas sejam claros, é pouco provável que os médicos pensem nesta doença. De facto, os sintomas são expressos pelo doente de maneira muito vaga (alguns até os minimizam ou negam); assim, com esta combinação muitas vezes ninguém considera a doença. Mostro algumas das principais razões na Tabela 2.1.

dois sintomas juntos num paciente, que torna o diagnóstico de Distrofia Miotónica quase certo, mesmo antes de se fazerem quaisquer testes.

Assim, o que pode fazer para evitar esta situação infeliz, quer como doente quer como familiar? A Tabela 2.1 dá algumas dicas; certifique-se de que não falha nos problemas da segunda parte da tabela, enquanto que com paciência e persistência deve assegurar que o médico recebe todas as informações chave – em especial se mais alguém na família tem esta condição.

**Tabela 2.1** Razões para não se fazer o diagnóstico de Distrofia Miotónica

<b>Médico</b>
◆ Não familiarizado com as características da doença
◆ Só raramente vê pessoas afectadas
◆ Não ouve a história do doente
◆ Não faz a história familiar
◆ Não faz a história familiar
<b>Paciente</b>
◆ Não descreve os sintomas com clareza

- ◆ Nega ou minimiza os sintomas musculares
- ◆ Não menciona os familiares afectados

Vale a pena neste ponto, delinear as características da perda de força muscular que levam a um diagnóstico de Distrofia Miotónica, e outras que ajudam a descartar outras formas de distrofia muscular e outras condições neurológicas. A primeira destas é o padrão da fraqueza muscular (ver Tabela 2.2). É um padrão muito característico, que envolve especialmente os músculos da face e da mandíbula, incluindo a queda das pálpebras (termo médico – ptose) e a fraqueza dos músculos do pescoço, junto com os pequenos músculos das mãos e membros inferiores. Quase tão importante é alguns músculos serem poupados, pelo menos de início; estes incluem especialmente os grandes músculos das coxas, ombros, e tronco, que são muitas vezes os primeiros envolvidos noutras formas de distrofia muscular. Mas note que na Distrofia Miotónica do “tipo 2” os músculos envolvidos podem ser muito diferentes (ver Capítulo 6).

A miotonia quando presente juntamente com a fraqueza muscular é muito característica, por isso é muito importante mencionar qualquer dificuldade no relaxamento muscular, especialmente depois de agarrar com a mão um objecto, mesmo se isso não o incomoda. Testa-se a miotonia, pedindo ao paciente para agarrar com a mão com força e então largar rapidamente, e também dando um toque leve nos músculos do polegar. Alguns pacientes com Distrofia Miotónica, embora não muitos, têm uma rigidez muscular preocupante, mas apresentam pouca fraqueza. Neste caso pode ser difícil distinguir a Distrofia Miotónica de outras doenças em que ocorre miotonia mas sem (ou quase sem) diminuição de força muscular, e que são condições muito diferentes, com um prognóstico e hereditariedade muito diferentes.

Estas outras doenças miotónicas são todas muito raras; a mais frequente é a miotonia congénita ou doença de Thomsen. Uma vez que muitos doentes com Distrofia Miotónica têm sintomas de outros órgãos e sistemas, é importante que os mencione, mesmo que estes lhe pareçam sem relação com os problemas musculares. Eles podem ser de facto muito importantes, como mostro no próximo capítulo.

Se tem um familiar diagnosticado com Distrofia Miotónica – ou com características sugestivas disso – é muito importante que mencione esta informação ao seu médico, mesmo que não seja directamente pedida. Isto pode poupar muitos atrasos ou dificuldades, embora se possa chegar à conclusão que os seus sintomas não têm qualquer relação. Se conseguir autorização dos seus familiares para que o médico possa consultar as suas fichas clínicas, então isso pode ajudar ainda mais e pode poupar a repetição de testes a realizar.

Todos os passos referidos acima podem ajudar a ter uma forte suspeita do diagnóstico de Distrofia Miotónica (ou em alternativa a pô-la de lado) depois de uma única consulta meticulosa.

Isto também permite que qualquer teste requisitado seja o mais adequado, em vez de ser apenas um teste que só vai confundir as coisas ainda mais.

**Tabela 2.2** Distrofia miotónica (tipo 1) – grupos musculares mais afectados

Músculos ou grupo muscular envolvido	Nome médico dos músculos	Consequências para a pessoa afectada
Elevador das pálpebras	Elevador das pálpebras	Pálpebras caídas (ptose)
Músculos da face		Perda de expressão
Músculos da mandíbula	Temporal; Masseter	Queixo caído, respiração pela boca (principalmente nas crianças); fala indistinta; estalido do queixo ou este sair fora do lugar
Músculos do pescoço (principalmente flexão à frente)	Esternocleidomastoideu	Dificuldade em levantar a cabeça; risco de lesão em “chicotada”
Músculos do punho e antebraço	Supinador; Dorsiflexores do punho	Dificuldade em levantar objectos; desajeitado
Pequenos músculos da mão	Interósseos; fexores dos polegares	Dificuldade na escrita, nos pequenos movimentos (ex. botões); rigidez (devida à miotonia)
Músculos da perna e tornozelo	Tibial anterior; Peroneal; dorsiflexor do pé	Falta de estabilidade; queda do pé ao andar

## Efeitos da fraqueza muscular

O padrão característico da perda de força muscular é não só importante para o médico chegar a um diagnóstico preciso; como também determina aquilo que o doente não é capaz de fazer, ou acha difícil fazer, sendo assim o aspecto mais importante da Distrofia Miotónica como doença muscular. Algumas das consequências da fraqueza muscular estão listadas na Tabela 2.2; referimos também os nomes anatómicos dos músculos uma vez que são muitas vezes mencionados nos registos médicos. Pode reconhecer algumas das suas dificuldades nesta tabela, mas não é demais sublinhar a grande variabilidade da Distrofia Miotónica. Por exemplo enquanto a maioria dos doentes, na fase inicial, não tem dificuldade em levantar-

se numa cadeira ou manter-se de pé sozinho (o que requer a ação dos grandes músculos anti gravitacionais), alguns, especialmente os que apresentam o “tipo 2” de Distrofia Miotónica, podem achar isto muito difícil. Deve também lembrar-se que os sintomas principais numa pessoa refletem em parte o seu trabalho ou outras actividades, e que o mesmo grau de fraqueza incomodará assim mais uma pessoa do que outra.

Há muitos músculos em que não pensamos nunca – a não ser quando alguma coisa está mal. Os músculos envolvidos na respiração e na deglutição (engolir) são vitais, mas não pensamos nos problemas relacionados como sintomas musculares. Isto significa que muitos dos problemas gerais tratados no próximo capítulo têm como causa subjacente a fraqueza muscular, mesmo que o paciente (e o médico) não o percebam.

Qualquer músculo que esteja fraco, seja devido a doença muscular, falta de uso, ou problema na enervação do músculo, tende a atrofiar; vemos isto na maioria dos doentes com Distrofia Miotónica e por vezes a atrofia é visível antes de provocar sintomas preocupantes. Fotografias antigas revelarão o padrão de atrofia e fraqueza, especialmente na face; estas fotografias podem ser muito úteis para o médico indicar a data de início da doença, ou determinar se alguém que já morreu foi afectado pela doença.

## Exames e testes complementares

Todas as áreas delineadas acima podem fazer parte numa consulta médica e não requerem instalações ou testes especiais. Deveria ser possível nesta altura fazer um diagnóstico de Distrofia Miotónica na maioria dos casos, desde que se colhesse uma história clínica cuidadosa (incluindo a história familiar) e fizesse um exame clínico metuculoso. Muitas pessoas ficarão surpreendidas ao saber que estes são muito mais importantes do que testes para se chegar ao diagnóstico. Se o médico perdeu os pontos principais na história e no exame clínico, então podem ser pedidos os testes errados e os resultados podem não ser esclarecedores.

Apesar disto, muitos doentes farão algum tipo de testes, quer para confirmar o diagnóstico clínico, quer em situações em que os dados do exame são muito vagos ou não típicos, e quando é preciso excluir outras condições. Felizmente os exames são agora em menor número e menos desagradáveis do que há poucos anos atrás, graças fundamentalmente ao desenvolvimento de testes genéticos precisos para a Distrofia Miotónica e outras doenças musculares. Alguns outros testes podem ser necessários, não para fazer o diagnóstico, mas como parte da abordagem terapêutica; lidaremos com isto no Capítulo 10.

Podemos dividir por razões de conveniência os testes em testes ao sangue e testes musculares.

## Testes ao sangue

O teste ao sangue mais importante é o teste genético que pesquisa a alteração particular no gene da Distrofia Miotónica, que está presente em quase todos os doentes com a forma mais frequente, a Distrofia Miotónica do “tipo 1”. Este teste é explicado à frente em maior detalhe, do ponto de vista dos membros da família, mas confirmará (ou excluirá) o diagnóstico de Distrofia Miotónica na maioria dos pacientes com sintomas sugestivos desta doença. Um teste genético diferente pode identificar a alteração na Distrofia Miotónica mais rara, do “tipo 2”.

Um outro teste de sangue mede o nível de uma proteína muscular a creatina quinase (CK; ou creatina fosfoquinase, CPK), que está elevada em muitas doenças do músculo e pode dar indicação do grau de actividade da doença. Um resultado normal não significa que a pessoa não tem Distrofia Miotónica.

## Testes musculares

### Testes eléctricos (electromiografia (EMG))

Estes mostram o padrão característico da descarga eléctrica que aparece na verdadeira miotonia mas não noutras causas de rigidez muscular. Quando gravado em áudio tem um som característico, dito “de mergulho de bombardeiro”. Tem de se colocar uma agulha fina no músculo para fazer esta gravação e isto pode ser doloroso, mas não muito (eu próprio já fiz este exame). Hoje em dia este exame é usado principalmente quando há incertezas ou quando não há mais ninguém na família com um diagnóstico definido. Contudo a EMG não dá resultados absolutos. Se o paciente só está minimamente afectado, o teste pode não revelar a miotonia.

## Biópsia muscular

A biópsia muscular envolve retirar uma amostra de tecido muscular para estudar ao microscópio ou com análises químicas. Pode ser preciso fazer uma pequena incisão ou pode ser feita com uma (grande) agulha. A anestesia local deve tornar isto indolor, mas não é agradável (eu também já fiz uma!).

A biópsia muscular revela a alterações muito características, mas agora é raramente uma parte essencial do diagnóstico. Pode ser muito importante fazer análise do músculo para investigação, mas, se for este o caso, devem pedir a sua autorização para o efeito.

Chegamos agora a um ponto em que confirmamos um diagnóstico de Distrofia Miotónica no seu caso (ou no do seu familiar). Você vai querer saber o que isso significa para si e para a sua família, e em particular, o que o futuro lhe reserva em termos da sua fraqueza muscular. Tentarei apresentar este assunto no próximo capítulo.

## 3

## Prognóstico



### Pontos essenciais

Quando foi diagnosticada a Distrofia Miotónica e a pessoa aceitou que tem uma doença médica, é frequente surgirem estas perguntas que precisam ser respondidas:

- ◆ Até que ponto vai piorar a minha fraqueza muscular?
- ◆ E com que rapidez?
- ◆ Vai estender-se a outros músculos que estão por enquanto normais?
- ◆ Vou precisar de uma cadeira de rodas no futuro?
- ◆ Ficarei mais afectado que os meus familiares ou menos?

Como vai ver, a resposta a estas questões não é fácil, mas é possível pelo menos traçar um panorama daquilo que a pessoa pode esperar. Neste capítulo tratarei apenas dos sintomas musculares; os outros efeitos na saúde serão tratados no próximo capítulo.

Primeiro, é fácil lidar com a evolução da rigidez muscular ou miotonia – raramente piora muito depois do diagnóstico feito e pode melhorar mais tarde. Mas isto não é de grande ajuda para os pacientes uma vez que, na maior parte dos casos, eles nem sequer estão muito preocupados com este aspecto. A perda de força muscular é a sua maior preocupação. Assim qual é o futuro para a fraqueza muscular?

Neste ponto, a maioria dos médicos, especialmente aqueles com uma grande experiência em Distrofia Miotónica como eu mesmo, começarão a ficar muito cautelosos e imprecisos, o que você pode achar que não ajuda nada. Mas a verdade é que sabemos como a Distrofia Miotónica pode ser tão variável, por isso se formos muito precisos nas nossas previsões, estas sairão provavelmente erradas. É melhor voltarmos a algumas das questões e ver o que podemos responder.

Se tem Distrofia Miotónica e já tem fraqueza muscular significativa, esta terá tendência a piorar alguma coisa (a não ser que se descubra um tratamento eficaz). O grau de agravamento varia conforme a sua idade; se já passou dos 50 anos e só tem uma fraqueza ligeira, pode só piorar ligeiramente no resto da sua vida. Se nesta idade não tem fraqueza, e foi diagnosticado por um teste genético ou por causa de catarata, então pode não chegar a ter qualquer fraqueza significativa. Pelo contrário se já tem fraqueza desde o início da vida

adulta, é provável que esta vá piorando paulatinamente e se possa tornar grave ao fim de muitos anos. Se foi diagnosticado em jovem por causa da miotonia e não da fraqueza, ou porque um familiar está afectado, então quase de certeza a fraqueza não será um problema.

As crianças com a condição podem melhorar por um período (ver Capítulo 5). Quanto à deterioração poder ser rápida, podemos assegurar-lhe que não vai ser esse o caso. A Distrofia Miotónica nunca tem mudanças súbitas (ao contrário por exemplo da esclerose múltipla), nem muda usualmente o seu ritmo de progressão. Assim o melhor guia é quantificar o grau de evolução nos últimos 3, 5, ou 10 anos e projectar isso no futuro. Terá assim uma estimativa aproximada. Algumas pessoas pioram muito pouco num período de 5, 10 anos, outras um pouco mais; mas as mudanças notam-se ao fim de anos, não meses. Muitos dos doentes sobreviverão sem dúvida aos seus médicos.

A maioria dos doentes nunca irá precisar de cadeira de rodas, pelo menos para uso em casa. Isto porque os grandes músculos que são necessários para sustentar o peso do corpo e para andar estão geralmente só moderadamente afectados, excepto no “tipo 2”. É muito importante reconhecer que neste aspecto a Distrofia Miotónica é completamente diferente da distrofia de Duchenne e outras distrofias similares. Já a fraqueza muscular de outros grupos musculares, pode ser um problema grave numa altura em que a mobilidade é ainda razoável.

É muito difícil prever a gravidade a partir do caso dum familiar. Sabemos agora que a própria alteração genética pode variar muito dentro da mesma família, indo de mínima a grave.

A Distrofia Miotónica reduz o tempo de vida? A resposta simples é que pode, mas não necessariamente, e que muitas complicações potencialmente fatais podem ser evitadas. A maioria dos doentes com Distrofia Miotónica não morre da sua doença, mas por causa de problemas gerais de que falaremos no próximo capítulo, como problemas cardíacos ou dos pulmões, ou complicações cirúrgicas. O Capítulo 10 fala de como evitar essas complicações. É essencial consciencializar-se que a maioria das mortes precoces pode ser prevenida.

Se o início da doença foi numa idade madura, então a duração do tempo de vida não será provavelmente alterado. Só nos casos graves da forma congénita há uma taxa alta de mortalidade nos primeiros meses de vida. Em conclusão, um paciente com diagnóstico recente de Distrofia Miotónica tem à sua frente muitos anos de vida activa e produtiva, desde que tome medidas para conhecer a sua doença, cuide de si mesmo, e evite problemas desnecessários, e com um bom acompanhamento médico. Uma maneira positiva de encarar a vida será certamente uma grande mais-valia.

## Padrões familiares

É natural que presuma que uma vez que alguém na família tem uma forma grave de Distrofia Miotónica – ou leve – você vai ter a mesma evolução. Mas isto está muito longe da realidade. Uma das características da doença é a sua grande variação dentro duma só família. Explicarei porquê num próximo capítulo. Regra geral, há mais semelhança entre irmãos e irmãs do que duma geração para outra. Parece frequentemente ser mais grave na geração mais jovem do que na mais velha. Este contraste é particularmente notório nas crianças com doença grave (Capítulo 5), filhas de mães afectadas muito levemente. Todo o tópico dos riscos genéticos é tratado no Capítulo 7.

## O que pode piorar a doença – ou melhorá-la?

Atualmente não há nenhum tratamento médico que altere significativamente o curso da doença, embora estejam a decorrer vários ensaios. Também não há uma prova clara dos efeitos da dieta ou do exercício na doença (ver Capítulo 10). Já em relação a factores agravantes, que podem piorar o curso da doença, estão comprovadas algumas associações, e uma vez que alguns destes factores podem ser evitados, deve tê-los em atenção.

No topo da lista estão as lesões, especialmente se podem implicar uma perna engessada ou a retenção na cama por semanas. É surpreendente o grau de atrofia ou de fraqueza muscular que a imobilidade pode acarretar, mesmo por um período relativamente curto. Por isso precisa de avaliar cuidadosamente como evitar lesões, especialmente devidas a quedas, e se elas ocorrerem manter a maior mobilidade possível.

Claramente, algumas estarão totalmente fora de controlo, mas não faz sentido viver numa redoma à prova de qualquer risco. Muitos “acidentes” podem efectivamente ser prevenidos, desde que pense neles e planeie certas medidas.

**Tabela 3.1** Factores que podem piorar a Distrofia Miotónica

◆ Lesões
◆ Imobilidade
◆ Cirurgia ou anestesia não programada
◆ Excesso de peso
◆ Desconhecimento (ou negligência) de complicações conhecidas
◆ Tratamento para um diagnóstico errado

Olhe para a sua casa:

- ◆ As escadas são seguras?
- ◆ Devia mandar aplicar corrimões, apoios de mão ou outras ajudas? (veja Capítulo 10) Talvez tenha adiado as alterações necessárias? Ou talvez lhe custe admitir que tem um problema? (É muito orgulhoso ou muito teimoso, são expressões que já ouvi a familiares!)

**Condições no trabalho ou na condução** são outras áreas que precisa examinar, e pode precisar de ajuda para implementar as mudanças. Mas a “mensagem” é: evite lesões custe o que custar.

**Imobilidade** devida a doença ou cirurgia pode piorar a Distrofia Miotónica. Nestas situações o organismo gasta muitas vezes as suas próprias proteínas para gerar energia – incluindo as do músculo.

**Peso** é um problema importante e difícil. Ter excesso de peso provavelmente não altera por si só, o curso da doença (embora possa predispor a lesões). Mas certamente faz a fraqueza parecer pior – essencialmente porque está a sobrecarregar os músculos já à partida fracos, com um fardo extra, sem dar por isso.

**Gravidez** não é provavelmente um factor significativo de agravamento, a não ser que complicações obriguem a imobilidade. Pode realmente causar um cansaço crescente, como também o cuidar de filhos pequenos pode.

**Exercício** da mesma maneira não é provavelmente um factor negativo a não ser que torne mais prováveis as lesões. Não é também provável que melhore o curso natural da fraqueza muscular.

No conjunto há poucos “faça e não faça” que uma pessoa com Distrofia Miotónica precise de seguir, excepto os de senso comum, como vimos acima.

Contudo, como já vi muitas pessoas ignorarem estas medidas simples – e bastantes sofrerem lesões como resultado - não sinto necessidade de pedir desculpa por chamar a atenção para estes pontos que parecem óbvios.

## 4

## Não é Só uma Doença Muscular



### Pontos essenciais

A distrofia miotónica pode causar problemas noutras partes do corpo, incluindo:

- ◆ O coração
- ◆ Os pulmões
- ◆ A mandíbula e a língua (causando problemas ao engolir)
- ◆ O abdómen (especialmente os intestinos)
- ◆ Os olhos
- ◆ O cérebro (causando muitas vezes uma sensação de sonolência)
- ◆ Os níveis hormonais no corpo

### As manifestações gerais da Distrofia Miotónica

Quando lhe é diagnosticada a Distrofia Miotónica, já é duro ter de aceitar uma doença muscular que lhe pode dar problemas graves no futuro. Ser-lhe dito que para além disso ainda pode ter doença cardíaca ou outros problemas, é um abalo duro, ainda por cima quando a lista parece longa e séria. Vou tentar dar neste capítulo uma perspectiva positiva destes aspectos, e especialmente mostrar que o reconhecimento da possibilidade e importância destes problemas é a maior ajuda para evitar problemas graves de saúde. Só assim pode planear positivamente e manter controlo sobre o curso da sua doença. Antes disto, tanto os médicos como os pacientes têm de aceitar que a Distrofia Miotónica não é só uma doença muscular.

A Tabela 4.1 apresenta alguns dos principais problemas gerais de saúde associados com a Distrofia Miotónica. A lista parece assustadoramente longa, mas devo ressaltar que a maioria dos doentes só tem alguns dos problemas, alguns não têm nenhum, e mais importante ainda, que alguns dos problemas podem ser evitados, prevenidos ou tratados convenientemente se forem reconhecidos.

Como já foi mencionado antes, alguns destes problemas gerais estão indiretamente relacionados com a fraqueza muscular; outros são resultantes de processos distintos. As crianças com Distrofia Miotónica têm problemas bastante diferentes que serão abordados no Capítulo 5. No tipo 2 de Distrofia Miotónica (ver Capítulo 6) a maioria destes problemas ocorrem muito mais raramente. Os doentes com Distrofia Miotónica podem é claro ter

também outras doenças, pelo que é preciso averiguar cuidadosamente se um dado sintoma é ou não devido à Distrofia Miotónica.

**Tabela 4.1** Distrofia miotónica – problemas de saúde gerais

Coração	alteração do ritmo
Pulmões	infecções frequentes
Engolir (deglutição)	dificuldade ao engolir; engasgar
Perturbações dos intestinos	obstipação, diarreia
Dor abdominal	muitas vezes associada a perturbações intestinais
Diminuição da visão	pode ser devida a catarata
Sonolência	especialmente de dia

## Coração

Uma vez que o coração é feito de músculo, não é de surpreender que seja afectado na Distrofia Miotónica, mas devo realçar que de muitas maneiras não o é. Por exemplo o risco de doença coronária (a causa mais frequente de morte em muitas populações) não está aumentado, a hipertensão ou o AVC também não. De facto na Distrofia Miotónica a tensão arterial é geralmente baixa. Isto não causa mal algum, a não ser quando os médicos tomam medidas para as manter “normais” (por exemplo depois duma cirurgia). Vale a pena anotar a sua tensão arterial usual, para poder informar os médicos se necessário.

O principal problema cardíaco que ocorre na Distrofia Miotónica é uma perturbação na condução do batimento cardíaco. Isto resulta de problemas em pequenas áreas do tecido de condução do coração, estando muitas vezes o resto do músculo cardíaco normal. Como resultado o ritmo do coração pode estar muito rápido, muito lento, ou irregular. Qualquer destas alterações pode causar dificuldades na respiração, tonturas, desmaio, ou palpitações. Dor no peito não é comum.

Qualquer destes sintomas deve ser levado a sério e investigado, incluindo sempre um electrocardiograma (ECG), e dependendo da situação, outros exames ao coração. Se estiverem envolvidos especialistas do coração (cardiologista) ou médico hospitalar (internista ou medicina interna), precisam de ser informados da sua Distrofia Miotónica (podem não estar familiarizados com a doença por isso deve lhes dar informações relevantes). Se está a ser vigiado por um neurologista, é importante que este não se esqueça do coração (que não é do seu campo de especialidade).

A maior parte dos problemas de condução pode ser tratada satisfatoriamente (ver Capítulo 10), mas o melhor é a prevenção. Felizmente o ECG fornece uma maneira simples de detectar problemas, especialmente se houver uma ligeiro atraso da condução. Por esta razão deveria ser

pedido a cada paciente aquando do diagnóstico e provavelmente uma vez por ano daí em diante. Um ECG normal reduz (embora não exclua) a hipótese de ocorrerem problemas maiores da condução no futuro próximo, e pode ser comparado ano a ano. Devemos lembrar que podem ocorrer alterações cardíacas em pacientes com problemas musculares relativamente leves.

## Tórax e pulmões

Os pulmões não são afectados directamente na Distrofia Miotónica, mas sim os músculos da respiração (o diafragma e os músculos intercostais). Isto pode causar problemas de várias maneiras. Primeiro, se os músculos da respiração estão fracos pode ser difícil tossir e limpar as secreções do tórax, e como resultado ter infeções repetidas. Este problema é visto mais frequentemente em doentes gravemente afectados, mas pode piorar se houver problemas de deglutição (ver abaixo), que levem os alimentos a entrar na traqueia e nos brônquios, “no tubo errado”. Se tem Distrofia Miotónica e tem infeções repetidas dos pulmões, deve-se investigar a função dos músculos respiratórios, bem como a possibilidade de dificuldades ao engolir. São precisos exames especiais para esta avaliação.

O segundo problema resultante dos músculos respiratórios fracos é a baixa de oxigénio no sangue, especialmente à noite, causando tonturas e dor de cabeça. Mais uma vez estes são aspectos que merecem consideração atenta. Como no caso do ECG, testes simples de respiração feitos regularmente podem dar uma indicação de problemas que podem acontecer no futuro, e resultados normais significam que são improváveis

## Problemas na deglutição

Muitos doentes com Distrofia Miotónica notam que o seu queixo (maxilar inferior) e língua ficam duros por vezes e dificultam o engolir. Às vezes o maxilar pode “sair do sítio”, mas normalmente volta ao sítio sozinho. Esta rigidez na mastigação é provavelmente devida à miotonia destes músculos, mas é menos importante do que a parte “involuntária” da acção de engolir, quando a comida deixa a boca e viaja para o esófago para chegar ao estômago.

Aqui há músculos “involuntários” ou “lisos” envolvidos no processo, e se estiverem afectados, como pode acontecer na Distrofia Miotónica, os alimentos ou líquidos podem colar em algum ponto, ou entrar nos tubos que os levam aos pulmões em vez de seguirem para o estômago. Isto pode causar infeções dos pulmões (ver acima). Pode ainda levar a pessoa a tossir ou ter dificuldade da fala quando come ou bebe; pode parecer que a comida se cola e tem de ser empurrada por líquidos. Se os problemas ao engolir forem graves, pode ser necessário investigá-los por exames especiais de raios X. O conselho de terapeutas da fala e da deglutição podem ajudar muito. Falamos de abordagens ao tratamento no Capítulo 10, mas tal como nos problemas do coração é essencial que médicos e doentes reconheçam que eles podem ocorrer como uma parte da Distrofia Miotónica.

## Dor abdominal e problemas intestinais

São extremamente frequentes na Distrofia Miotónica e podem incomodar muito o doente, embora por eles mesmos não sejam perigosos. O seu verdadeiro perigo é serem mal interpretados por cirurgiões e outros médicos, e não serem relacionados com a Distrofia Miotónica – ou não saberem sequer que o doente tem esta doença. Raramente precisam de cirurgia, que pode ser perigosa e não costuma ajudar.

Aqui está um ótimo exemplo de como é importante que os doentes com Distrofia Miotónica estejam bem informados dos aspectos gerais da sua doença e preparados para informar os seus médicos quando necessário. A dor abdominal na Distrofia Miotónica é geralmente em cólica, geralmente central, mas variável na sua localização. É provavelmente devida a descoordenação da contração dos músculos da parede do intestino grosso, e é similar a condições conhecidas como “colon irritável” ou “colon espástico”. Geralmente responde a fármacos que relaxam as paredes musculares dos intestinos (ver Capítulo 10), e pode ser grave em algumas pessoas. Analgésicos potentes devem ser evitados, porque podem causar habituação. Uma medida de bom senso é uma alimentação saudável rica em fibras. A dor pode ser confundida erradamente com apendicite, obstrução intestinal, ou inflamação da vesícula biliar, e levar a cirurgia. Claro que os doentes com Distrofia Miotónica não estão imunes a estes problemas sérios, mas nunca deve deixar um cirurgião operá-lo sem saber que tem Distrofia Miotónica e os seus problemas intestinais; e mesmo aí a cirurgia deve ser evitada se possível. Se não for de todo possível adiar uma operação de emergência deve falar com o anestesista e o médico de medicina interna.

Diarreia e obstipação (prisão de ventre) podem também ser problemas, as crianças sendo afectadas principalmente por obstipação. Estes sintomas podem precisar de investigação para excluir outras doenças dos intestinos, tais como cancro dos intestinos. Mas mais uma vez os médicos envolvidos precisam de conhecer o seu diagnóstico de Distrofia Miotónica antes.

## Problemas dos olhos

Já mencionámos as pálpebras caídas, mas isto raramente é um problema sério. Pode-se fazer cirurgia mas nem sempre tem resultados duradouros. Um problema mais grave é a catarata, que pode ocorrer numa idade relativamente jovem. O aparecimento de catarata numa idade jovem é bastante característico da doença, assim os médicos dos olhos (oftalmologistas) podem ser os primeiros a fazer o diagnóstico. Felizmente o resultado da remoção da catarata é geralmente excelente e este procedimento tem um risco mínimo uma vez que só necessita duma anestesia muito leve ou local. Sabe-se há muitos anos que pode haver doentes com Distrofia Miotónica, em que o único problema médico é a catarata, com problemas musculares mínimos ou ausentes. Isto acontece especialmente em pacientes com início da doença em idades mais avançadas, que podem só saber do seu

diagnóstico quando um familiar é diagnosticado devido a problemas musculares. Isto era um enigma completo até muito recentemente, mas pode agora ser explicado em termos da variabilidade das alterações genéticas (ver Capítulo 8).

A catarata é o principal problema dos olhos na Distrofia Miotónica, mas outras alterações podem surgir – a mais frequente das quais é o excesso de lacrimejo e irritação dos olhos – por isso é recomendável fazer um exame ocular completo na avaliação médica inicial, e repeti-lo periodicamente, especialmente se houver sinais de catarata. No passado o exame dos olhos chegou a ser usado para detectar familiares que pudessem desenvolver a doença; este método não era preciso e actualmente foi substituído pelos testes genéticos.

## Sonolência e problemas relacionados

O excesso de sono (sonolência) é uma queixa frequente da Distrofia Miotónica e é geralmente mais notada pelos familiares. Muitos pacientes “caem no sono” à menor oportunidade, mesmo com sono adequado à noite, e sem muita actividade durante o dia. Já se tentaram vários medicamentos, mas sem grande resultado. Muitas pessoas ficam aliviadas por saber que este sintoma é parte da doença. Recentemente um medicamento, o modafinil, tem sido útil para muitos doentes, embora não para todos. Vale a pena fazer um ensaio terapêutico (ver Capítulo 10). É sempre importante excluir a dificuldade de respiração como causa da sonolência (ver acima), mas raramente é esse o caso, excepto em doentes muito afectados.

Provavelmente a causa da sonolência está no cérebro, não nos músculos, e alguns doentes podem ter outros sintomas como falta de energia ou perda de iniciativa, que podem ter origem no cérebro. Estes problemas são mais frequentes no caso do início da doença na infância, mas podem ocorrer em todas as idades. Podem ser um problema para os pais ou cuidadores, interferindo mais com a vida do dia a dia do que os sintomas musculares. É preciso sublinhar no entanto, que muitos dos doentes com Distrofia Miotónica (provavelmente a maioria) não têm este problema e podem realizar com sucesso qualquer tipo de trabalho profissional, que exija responsabilidades e qualificações.

## Problemas hormonais

Podem ocorrer tanto nos homens como nas mulheres, e provavelmente são subdiagnosticados. A diabetes (muito comum na população geral) terá provavelmente um ligeiro aumento de frequência, mas é geralmente leve. Muitos mais pacientes mostram em testes especiais tendência para a diabetes, mas a maioria não chegará a desenvolvê-la.

Nos homens pode ocorrer redução de fertilidade, que resulta de atrofia dos testículos. Impotência e outros problemas podem ser subestimados pelo embaraço das pessoas em levantar estes tópicos. Tal como na diabetes é difícil saber se são mais frequentes do que na população em geral. A fertilidade está menos reduzida nas mulheres do que nos homens,

mas na gravidez pode ocorrer uma série de problemas, que trataremos no Capítulo 7. Problemas menstruais e outros problemas ginecológicos comuns podem também ser mais frequentes. Estes e outros problemas hormonais (endócrinos) provavelmente não precisam de investigação detalhada, a não ser nos pacientes em que há sintomas sugestivos ou onde testes simples (como na diabetes) sugerem que é preciso investigar mais.

Não tentei ser exaustivo na enumeração de todos os problemas raros que podem aparecer na Distrofia Miotónica e que não são directamente relacionados com a doença dos músculos. A melhor maneira de proceder, caso surja um problema aparentemente não relacionado, é perguntar ao seu médico se ele acha que o problema pode estar relacionado, especialmente antes de ser enviado para um cirurgião. Se vier a precisar de exames ou tratamento por um especialista, assegure-se que estes não esquecem “o resto” da sua doença.

Lembre-se – é importante estar bem informado para você poder ser o seu melhor advogado. Cada vez mais os especialistas são peritos numa área pequena e podem saber pouco fora desta.

Sempre que possível deve ser tratado por alguém que esteja familiarizado com a sua doença como um todo, e que coordene as actividades de vários especialistas. Um médico de família bem informado é provavelmente a melhor opção, ou um pediatra no caso das crianças afectadas. Melhor ainda seria uma clínica especializada na Distrofia Miotónica e doenças afins, mas estas clínicas são ainda poucas e muito distantes. Voltaremos a falar disto no Capítulo 10.

Entretanto, o melhor é saber o máximo possível sobre a sua doença e os problemas que podem aparecer. Depois de ler este livro, e tendo de viver com a sua doença, é possível que você saiba mais sobre ela do que muitos médicos. Ao contrário do curso natural da sua doença muscular, evitar os problemas de saúde geral está em larga medida nas suas mãos.

## 5

## Crianças com Distrofia Miotónica



### Pontos essenciais

- ◆ Os primeiros sinais de que um recém-nascido tem Distrofia Miotónica congénita podem ser dificuldades de respiração e de alimentação. Estas são devidas à fraqueza dos músculos respiratórios.
- ◆ Esta situação é difícil para os pais que sabem pouco ou nada sobre esta doença, mas devem tentar reunir o máximo de informação possível; pois esta vai ajudá-los a tomar decisões acerca do cuidado e tratamento da vossa criança.
- ◆ Problemas devidos à forma mais rara, a Distrofia Miotónica do “tipo 2”, são praticamente inexistentes na infância.

Até agora neste livro, a Distrofia Miotónica foi considerada uma doença da vida adulta. Foi assim entendida por muitos médicos e doentes até recentemente. Podem encontrar-se sintomas mínimos, se os procurarmos, nas crianças maiores, que geralmente não darão problemas até à idade adulta, mas a maioria dos doentes com Distrofia Miotónica típica são saudáveis em criança. Note também que problemas devidos à forma mais rara do “tipo 2” são virtualmente desconhecidos durante a infância.

Contudo, há um grupo de doentes, que é totalmente diferente, no qual a Distrofia Miotónica pode causar problemas graves nos bebés recém-nascidos ou crianças jovens. Muitos destes problemas são diferentes dos que os adultos com Distrofia Miotónica apresentam, e merecem um capítulo separado. Escrevi-o na perspectiva dos pais desta criança, especialmente a mãe, em contraste com o resto do livro, onde o “você” se refere ao doente.

Deixe-me começar onde a maioria destes pais começa. Você não sabe nada acerca da Distrofia Miotónica, não há doenças musculares na sua família, e o seu bebé recém-nascido tem problemas graves de respiração e alimentação e pode muito bem estar numa unidade de cuidados intensivos, até com ventilador. Os médicos a princípio não tinham a certeza da causa, mas agora diagnosticaram Distrofia Miotónica. Para piorar a situação, você, a mãe, ficou a saber que tem um grau leve de Distrofia Miotónica, embora se considerasse bastante saudável. Agora parece que passou a doença ao seu filho, mas numa forma muito grave.

Qualquer um que tenha estado nesta situação sente inevitavelmente que a sua vida

desmoronou, e uma mistura de sofrimento, culpa e revolta farão com que não consiga assimilar muito do que lhe disseram inicialmente. Ler este capítulo também não ajudará muito de início. Mas à medida que o tempo passa estes sentimentos começam a mudar e começará a sentir que precisa de saber mais sobre esta fatalidade que se abateu sobre a sua família, e se é possível fazer alguma coisa. É nesta altura que se torna importante ter informações precisas sobre a Distrofia Miotónica e as suas consequências no seu filho e em si mesma.

Por esta altura pode já ter lido alguma coisa sobre a Distrofia Miotónica, mas pode ter encontrado pouco sobre as crianças com a doença. Os problemas do seu bebé parecem-lhe muito diferentes; tem perguntas diferentes e precisa de respostas diferentes. Vamos começar pelo nome - Distrofia Miotónica congénita. “Congénito” simplesmente significa presente à nascença. É o que se passa neste caso, embora em algumas crianças as características à nascença sejam mínimas ou não reconhecíveis. Na verdade a doença pode ter começado antes do nascimento e ter dado problemas durante a gravidez, voltaremos a este assunto mais tarde.

Quais são os principais problemas que um bebé com Distrofia Miotónica enfrenta? Faço uma lista na Tabela 5.1, e todos têm um factor comum subjacente – os músculos estão muito fracos e subdesenvolvidos. O perigo imediato mais grave são os problemas respiratórios, e podem levar ao internamento do bebé nos cuidados intensivos. No passado muitos bebés morriam nesta altura, em parte porque os meios de reanimação eram menos desenvolvidos, mas também porque não era reconhecida a Distrofia Miotónica – e em todo o caso muitos mais bebés morriam logo a seguir ao parto. A causa principal dos problemas respiratórios é que os músculos da respiração estão muito fracos e pouco desenvolvidos; um problema adicional é que os bebés saudáveis “respiram” no útero, o que ajuda a desenvolver os músculos e a amadurecer os pulmões. Os bebés com Distrofia Miotónica têm músculos fracos e pulmões rígidos, que não enchem de ar facilmente – a combinação pode significar que o bebé não sobrevive. Alimentação e a deglutição são os obstáculos seguintes que o bebé enfrenta; mais uma vez são precisos músculos bem desenvolvidos e bem coordenados, e na Distrofia Miotónica congénita são precisamente estes (músculos da face, maxilar inferior, e palato) que estão mais afectados. Como nos adultos a comida pode entrar nos pulmões e causar problemas, mesmo num bebé que conseguiu de início respirar bem. Biberões especiais como os usados nos bebés prematuros podem ajudar. Muitos bebés com esta doença movem-se muito pouco e quando pegamos neles parecem moles (termo médico – hipotónico). Pode ter notado como mãe que o seu bebé se mexia muito pouco no útero. Esta fraca mobilidade geral reflete o facto de todos os músculos estarem fracos e pouco desenvolvidos; vistos ao microscópio os músculos parecem ter ficado parados numa fase precoce da vida fetal.

**Tabela 5.1** Distrofia miotónica congénita – os principais problemas num bebé

<b>Problema</b>	<b>Causa</b>
Dificuldade de respiração	Músculos da respiração mal desenvolvidos
Incapacidade de se alimentar ou mamar	Músculos de engolir e da face fracos
Poucos ou nenhuns movimentos da face	Músculos da face particularmente fracos
Moleza; poucos movimentos espontâneos	Músculos fracos e imaturos duma maneira geral
Pés caídos (“pé boto”)	Desequilíbrio dos músculos antagonistas no útero

Este fraco desenvolvimento dos músculos em geral pode ter uma série de consequências que à primeira vista não parecem relacionadas com problemas musculares. Por exemplo, os pés podem estar virados para baixo numa posição fixa, conhecida como “pé boto”. Pode haver outras contracturas nas articulações. Isto deve-se ao facto do bebé não se ter movimentado normalmente no útero e do desequilíbrio de diferentes grupos de músculos ter levado a uma posição fixa da articulação. Já mencionei que muitas mães destes bebés afectados, notaram problemas no fim da gravidez, como a falta de movimentos. Ecografias sensíveis podem hoje em dia detectar posições anómalas das articulações. Outro problema na gravidez pode ser o excesso de líquido no útero (termo médico – hidrâmnio). Isto pode resultar do bebé não engolir o líquido que o rodeia, e que assim se acumula.

Tudo considerado pinteí um quadro muito negro da Distrofia Miotónica congénita – e na verdade é um caso muito grave para os bebés que têm a combinação de problemas que apresentei, e que como mãe você pode ter experimentado em primeira mão. Apesar de todos os esforços e tecnologia dos cuidados neonatais intensivos, ainda morrem muitos bebés, e a perspectiva para os que sobrevivem não é das melhores. Duma maneira geral, quanto mais graves os problemas iniciais e quanto mais tempo o bebé precisa de ventilação assistida, maior é a hipótese de não sobreviver.



## Perguntas mais frequentes

### **Até que ponto devemos ir e por quanto tempo devemos persistir em medidas activas de tratamento tais como a ventilação artificial?**

Esta questão tem de ser encarada muitas vezes nesta fase inicial pelos pais e pelos médicos. Não há uma resposta simples, e de facto é normal que estas decisões não sejam fáceis, mas eu pessoalmente acho que todos os pais que se encontram nesta situação devem ser envolvidos na tomada de decisões, juntamente com os médicos. Qualquer que seja a decisão tomada dependerá em parte da gravidade da doença naquela altura, no caso daquela criança particular e em parte também dos desejos e pontos de vista éticos e religiosos dos pais.

Conhecer as consequências da doença quer a curto quer a longo prazo, é também um factor importante. É difícil para os pais que sabem pouco sobre a doença, e que estão inevitavelmente angustiados com o que aconteceu, tomar uma decisão informada, sobre o que pode vir a ter consequências graves no futuro. Contudo, seja qual for a vossa decisão, deve ser aceite e apoiada por todos os profissionais.

## Diagnóstico da Distrofia Miotónica congénita

Como pode ter a certeza de que o seu filho tem realmente Distrofia Miotónica, e não uma de numerosas outras doenças graves dos músculos e dos nervos que podem afectar recém-nascidos? A resposta é difícil de dar, o que justifica o atraso do diagnóstico. Felizmente esta situação melhorou, em parte porque há mais pediatras, em particular os especialistas em recém nascidos, que estão mais alerta para esta doença. Em parte porque os testes genéticos no sangue mostram não só a alteração específica da Distrofia Miotónica, mas também a sua enorme magnitude, característica desta forma grave. A terceira razão, mais preocupante, é que como mãe, terá provavelmente sinais pequenos da doença, mesmo que você mesma não se tenha apercebido. Ou uma história de Distrofia Miotónica noutras ramos da família pode dar também a pista. A descoberta de miotonia e talvez alguma fraqueza na mãe, em combinação com os problemas no seu bebé, levaram ao teste genético e confirmaram que o problema é de facto a Distrofia Miotónica. Estas questões mais gerais da família são retomadas no Capítulo 7.

## Os próximos anos

Se o seu bebé sobreviveu os problemas graves das primeiras semanas de vida, ou se a doença não foi tão grave nesta fase, o que pode esperar durante os próximos anos de infância? Primeiro e muito importante, não é provável que o seu bebé morra durante este período, a não ser que tenha complicações graves resultantes do longo período de

internamento nos cuidados intensivos. De facto as coisas devem melhorar em termos de respiração e alimentação, embora se mantenham como áreas problemáticas. Os “pontos de referência” de conseguir sentar e andar serão provavelmente lentos, mas serão atingidos a seu tempo. Os problemas dos pés precisam de fisioterapia e ocasionalmente de cirurgia, mas o seu filho vai andar, e conseguir andar sem ajudas. Isto não acontece em algumas outras doenças musculares da infância, por isso é muito importante que você e todos os profissionais envolvidos compreendam isso. É necessário uma aproximação activa e não deve ficar desencorajada se alguém lhe disser que o seu filho nunca irá andar – ele ou ela, vai andar, a seu tempo.

A moleza do período neonatal também desaparece gradualmente, mas algum grau de rigidez (miotonia) pode aparecer em seu lugar, embora geralmente pouco significativo. Se uma criança jovem tem miotonia grave, geralmente não é devida à Distrofia Miotónica mas antes a uma outra doença miotónica, e o diagnóstico deve ser posto em causa. Uma série de problemas físicos pode permanecer, e podem agravar-se; muitas vezes o diagnóstico só é reconhecido nesta altura. A fraqueza dos músculos da face pode ser muito notória, assim como a fraqueza do maxilar inferior. Podem tornar a fala indistinta, e a falta de expressão pode ser mal interpretada como falta de compreensão.

Uma questão importante que começa agora a levantar-se é a do desenvolvimento intelectual, e esta questão preocupa os pais tanto ou mais do que os problemas físicos. Infelizmente, e ao contrário da Distrofia Miotónica de início na idade adulta, muitas crianças com início congénito apresentarão realmente uma significativa incapacidade mental. Parece estar presente desde o nascimento ou antes, e reflete-se muitas vezes em alterações num exame ao cérebro. Não piora com o tempo e é muito variável de criança para criança. Não é apenas o resultado das dificuldades de respiração ao nascimento e é geralmente difícil caracterizá-la com precisão, devido às dificuldades da fala e à falta de expressão facial. Mas geralmente é um problema grave por si mesmo, e as suas consequências têm de ser encaradas, particularmente quando se começam a levantar as questões de educação e vida futura.

Compreensivelmente muitos pais têm relutância em aceitar que o seu filho possa ter este fardo extra para além dos problemas físicos graves. Mas é importante aceitar, pelo menos como uma possibilidade, e fazer tudo para que sejam realizadas avaliações físicas e psicológicas detalhadas numa fase inicial, para discernir tanto quanto possível, quanto do atraso de desenvolvimento da criança é devido aos problemas físicos e quanto aos problemas mentais.

## Na adolescência e depois

O nosso conhecimento a longo termo das crianças que nasceram com Distrofia Miotónica

congénita é limitado pelo facto desta forma da doença só recentemente ter sido amplamente reconhecida. Também muitas destas crianças nascidas há 30 anos e que morreram teriam hoje sobrevivido até à idade adulta. Assim o que sabemos tem de ser visto como provisório. Só poucas crianças afectadas congenitamente morrerão na infância tardia, adolescência, ou como jovem adulto, por isso como pais devem preparar-se para o longo termo. Como noutras famílias saudáveis, é provável que morra antes do seu filho. Em termos de saúde física as características da Distrofia Miotónica mais típicas do adulto, começam a desenvolver-se no fim da infância e tornam-se mais notórias na adolescência. Como adultos apresentarão doença muscular mais grave do que a média, mas esta não parece deteriorar-se mais rapidamente do que nos pacientes com início na idade adulta. É importante não perder contacto quando o paciente sai da idade pediátrica; é nesta altura que uma clínica especializada em doenças musculares pode ajudar a dar continuidade aos cuidados médicos.

Os problemas que envolvem a deglutição e os intestinos podem causar problemas, especialmente obstipação (prisão de ventre), que pode levar a acumulação de matéria fecal. Também é importante mencionar que os músculos anais podem estar muito laxos, levando a pequenas perdas involuntárias de fezes (incontinência fecal). Isto pode ser mal interpretado pelos médicos atribuindo-o a abuso sexual. Já vi casos destes causar grande perturbação na família, e os médicos têm de se lembrar que há uma ligação directa entre obstipação e deterioração dos músculos, que ocorre na zona anal como noutra local qualquer.

Um electrocardiograma (ECG) regular para monitorizar a condução no coração, é muito importante, tal como para os adultos.

Para os pais é muito difícil lidar com as consequências da deficiência mental. Um estudo realizado por colegas e por mim mesmo mostrou que muito poucos dos doentes com início da doença ao nascer, conseguem levar uma vida independente ou ter um emprego sem ajuda. Isto é resultado dos problemas físicos e mentais em combinação, mas representa um fardo pesado e a longo prazo para as famílias. Significa também que é necessário uma cuidadosa ponderação e um plano, que envolva o máximo de ajuda possível das autoridades locais, escolas, e outras instituições, para se atingir um resultado a longo prazo tão satisfatório quanto possível.

Finalmente, falemos do resto da família. Como mãe é provável que tenha Distrofia Miotónica também. Quando o bebé nasceu isto pode ter sido irrelevante, mas mesmo assim é essencial que tome as precauções em relação a cirurgias e outros aspectos descritos noutros capítulos deste livro. Quando o seu filho tiver 20 anos, você pode já ter problemas significativos, e deve com certeza fazer as suas próprias consultas e exames de monitorização como doente e não só ir à clínica como mãe. Evite tarefas físicas pesadas como levantar pesos, e duma maneira geral, cuide de si, em vez de deixar que a sua vida se resuma a andar à volta da

doença do seu filho. Procure ter o maior bem estar físico e psicológico possível, dentro das suas circunstâncias. Afinal de contas isso é tão importante para si como para toda a família.

Se tem outros filhos, eles podem também estar afectados, quer sejam rapazes ou raparigas. A questão do risco genético será tratada no Capítulo 7 e é importante que você como paciente e como mãe tenha informações completas e precisas quanto à probabilidade de ocorrência da Distrofia Miotónica outra vez na família.

## **Distrofia Miotónica com início na infância**

Este é um grupo entre os casos de início à nascença (Distrofia Miotónica congénita) e os casos com início da doença em adulto. Estas crianças não têm os problemas médicos graves ao nascer que se vêm na forma congénita, e quer o pai quer a mãe podem estar afectados. Geralmente, são mais proeminentes os problemas mentais ou de comportamento; e os sintomas musculares podem não se notar por algum tempo, até que se torna claro que a criança tem efectivamente dificuldades físicas para além das intelectuais. A ajuda de uma unidade de psicologia infantil pode ser necessária, e você terá de informar os profissionais das características da Distrofia Miotónica. É muito importante que escolas e outras pessoas e instituições envolvidas, levem em conta esta combinação de dificuldades mentais e físicas. Os problemas médicos graves são normalmente poucos, mas devo realçar a importância da monitorização dos aspectos médicos, tais como o coração, e as precauções relativas à cirurgia.

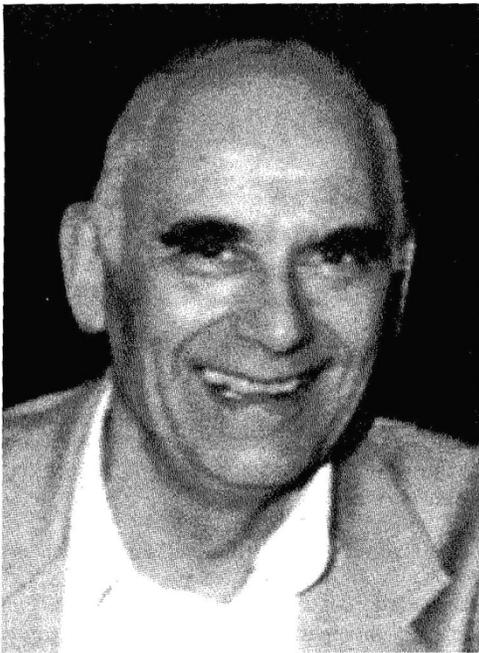
## 6

## Distrofia Miotónica “Tipo 2”



### Pontos essenciais

- ◆ O gene da Distrofia Miotónica do “tipo 2” foi descoberto em 2000, e isto foi muito importante para a nossa compreensão da Distrofia Miotónica no global.
- ◆ Esta condição é geralmente moderada e de progressão lenta.
- ◆ Raramente ocorre na infância e nunca na forma congénita grave que pode ocorrer na Distrofia Miotónica tipo 1.



**Figura 6.1** Dr. Kenneth Ricker

Em 1993, um perito em doenças musculares que trabalha na Alemanha, o Dr. Kenneth Ricker (Figura 6.1) reconheceu uma nova doença entre os muitos doentes enviados à sua consulta de toda a Europa. Estes pacientes apresentavam perda de força muscular e atrofia e muitos tinham miotonia, mas o padrão de envolvimento muscular era diferente do que seria esperado na Distrofia Miotónica, afectando principalmente os grandes músculos proximais dos membros. Chamou a esta condição miopatia proximal miotónica (PROMM, do inglês proximal myotonic miopathy).

Por volta dessa altura havia um grupo de doentes que era um quebra-cabeças. Pareciam ter Distrofia Miotónica, mas não tinham a correspondente alteração genética (mutação) no cromossoma 19, recentemente descoberta.

Havia em particular uma família grande do Minnesota, que apresentava características não usuais de Distrofia Miotónica.

Passado pouco tempo percebeu-se que estes dois grupos eram de facto a mesma doença e resolveu chamar-se-lhe Distrofia Miotónica tipo 2, às vezes abreviada para DM2. À medida que o número de doentes foi aumentando, tornou-se clara a diferença entre esta e a

Distrofia Miotónica clássica (e as similitudes). Na Tabela 6.1 sumário estas semelhanças e diferenças. Os detalhes não são ainda todos conhecidos, por isso este sumário deve ser visto apenas como um guia incompleto.

**Tabela 6.1** Distrofia miotónica tipo 2 (DM2; PROMM): diferenças e semelhanças quando comparada com o tipo 1 (DM1)

Diferenças
◆ Músculos grandes (por ex.. nas coxas) mais afectados do que pequenos músculos (ex.: mãos)
◆ Relativamente leve e de início tardio, numa maneira geral
◆ Problemas “não musculares” raros ou ausentes (excepto a catarata e possivelmente o ritmo cardíaco)
◆ Muito rara (possivelmente ausente) na infância
◆ Gene (e teste genético) diferente
◆ Não ocorre na mesma família que o tipo 1
◆ Rara em todo o mundo (excepto na Alemanha)
Semelhanças
◆ Ambas com alguma miotonia (rigidez muscular), embora menor no tipo 2
◆ Alterações musculares semelhantes vistas ao microscópio
◆ O mesmo padrão de hereditariedade (“dominante”), embora sem o agravamento dos sintomas numa geração para a seguinte (“antecipação”)
◆ Mesmo mecanismo para a alteração genética que causa a doença muscular

Dum ponto de vista prático, a principal diferença é que o envolvimento dos grandes músculos que sustentam o peso, pode causar perturbação da mobilidade mais cedo. Por outro lado, a doença é geralmente moderada e só lentamente progressiva. Em particular, raramente aparece na infância e nunca na forma congénita grave que pode ocorrer na Distrofia Miotónica tipo 1.

Outra diferença importante é que na Distrofia Miotónica tipo 2 os problemas devidos a envolvimento de outros órgãos e sistemas como o cérebro, hormonas, ou o tubo gastrointestinal são raros, se não ausentes. As cataratas são comuns, e provavelmente os problemas cardíacos também, embora isto não seja totalmente claro. A hereditariedade é a mesma (“dominante”) nos dois tipos, mas o aumento da gravidade da doença em gerações sucessivas (antecipação) é ligeiro ou negligenciável na Distrofia Miotónica tipo 2.

Qual é a frequência da Distrofia Miotónica tipo 2? É difícil responder, porque as características são muito difusas e a miotonia pouco notória, o que levou a fazer-se outros diagnósticos durante muitos anos. Temos agora um quadro mais claro da situação. Na

maioria dos países, incluindo o Reino Unido e os EUA, a Distrofia Miotónica tipo 2 é muito rara, provavelmente só 5%, ou mesmo só 1% de todos os pacientes com Distrofia Miotónica. Na Alemanha é muito mais frequente, possivelmente tanto como o tipo 1; e a maioria dos doentes em todo o mundo, parecem descender de um número muito pequeno de ancestrais alemães.

O gene do tipo 2 da Distrofia Miotónica foi descoberto em 2000, e isto foi muito importante para a nossa compreensão da Distrofia Miotónica no conjunto, uma vez que o gene é completamente diferente do gene do tipo 1, mas a alteração genética é semelhante (ver Capítulo 8). Existe hoje em dia um teste genético específico que confirma o diagnóstico, e este deve ser sempre realizado, uma vez que um diagnóstico de certeza não se pode fazer sem este teste.

Uma vez que a maioria dos doentes com Distrofia Miotónica foi diagnosticada antes do reconhecimento da Distrofia Miotónica tipo 2, e não sabem que há mais do que um tipo de miotonia, podem ficar confusos com estes novos dados. Apresento a seguir uma lista das questões mais frequentes.



### Perguntas mais frequentes

**Diagnosticaram-me Distrofia Miotónica há 10 anos e ninguém me falou dos “tipos 1 ou 2”. Como sei que tipo tenho?**

Tem quase de certeza o tipo 1, especialmente se fez (ou um familiar seu) o teste genético que revelou a correspondente anomalia.

**Vários membros da minha família têm Distrofia Miotónica, um deles com problemas graves na infância, mas os meus sintomas são muito leves, embora com alguma fraqueza nos músculos grandes. Poderei ter o “tipo2”?**

Não é nada provável; os dois tipos são transmitidos por famílias diferentes. Uma vez que o “tipo 1” é muito mais comum e é muito variável, é muito mais provável que tenha o “tipo 1”. Se houver dúvidas reais, um teste genético pode confirmar o diagnóstico.

**Por muitos anos pensou-se que eu tinha alguma forma de distrofia muscular, mas ninguém tinha certezas. Agora os meus médicos dizem que eu tenho Distrofia Miotónica tipo 2, mas eu não tenho rigidez muscular. Será que eles têm razão?**

Muitos doentes com Distrofia Miotónica tipo 2 têm pouca ou nenhuma miotonia e foram diagnosticados como tendo outra doença primeiro, por isso provavelmente os seus médicos têm razão. Um teste genético dará a certeza.

**Tenho de certeza a Distrofia Miotónica tipo 2; a minha filha de 10 anos parece saudável, mas tem vários problemas escolares e de comportamento. Isto pode ser um sinal precoce da doença e ela deveria fazer um teste genético?**

Muito provavelmente não há relação. Seria sensato ela ser observada por um médico, mas enquanto ela estiver fisicamente bem é melhor evitar um teste genético. Não vai ajudar a responder às suas dúvidas seja qual for o resultado, e será melhor deixar esperar até que seja ela a decidir se quer saber.

**Tenho Distrofia Miotónica tipo 2, mas os médicos não têm a certeza de quais as complicações que posso ter no futuro ou que exames de avaliação devo fazer regularmente.**

Não deve ficar surpreendido com isso, uma vez que a Distrofia Miotónica tipo 2 é muito rara na maioria dos países e há ainda muito que não sabemos acerca da doença. É sensato fazer uma revisão médica regularmente, se possível num centro familiarizado com a Distrofia Miotónica, e ter as mesmas precauções com as anestésias e exames cardíacos que no tipo 1, embora os problemas sejam menos prováveis. Mantenha-se em contacto com o seu grupo de apoio para se manter actualizado nos avanços no conhecimento relativos à sua doença.

Por aquilo que escrevi acima, pode ver que há ainda uma data de “não se sabe” acerca da Distrofia Miotónica tipo 2; e devido à sua raridade ainda passarão alguns anos até que possa haver mais certezas sobre alguns aspectos. A não ser que viva na Alemanha ou tenha antepassados alemães, a sua forma de Distrofia Miotónica é muito rara em relação com a forma comum do tipo 1. Assim você precisa de se lembrar que a maioria do que ouvir ou ler acerca da Distrofia Miotónica se refere ao tipo 1, e não se aplica a si; e a maioria dos médicos pode não conhecer o seu tipo. Isto pode levá-lo a sentir-se como o “parente pobre”, mas a melhor resposta é ter paciência e oferecer-se para fazer parte de estudos em curso sobre a Distrofia Miotónica tipo 2, que deverão a longo prazo fornecer as respostas às suas perguntas.

## 7

## Aspectos Familiares e Riscos Genéticos



### Pontos essenciais

- ◆ Na Distrofia Miotónica tipo 1 (a forma mais frequente), apenas um gene específico está alterado.
- ◆ Na distrofia miotónica do tipo 2, muito menos frequente, um outro gene diferente está alterado.
- ◆ Os genes que causam Distrofia Miotónica podem ser detectados através de testes genéticos.
- ◆ Tanto a Distrofia Miotónica tipo 1 como a Distrofia Miotónica tipo 2 são hereditárias. Por isso mesmo, é provável que vários membros da mesma família apresentem a doença.
- ◆ A probabilidade de uma criança herdar Distrofia Miotónica de um dos pais portadores da doença é de 50%.

Até agora temos olhado para a Distrofia Miotónica ao longo deste livro na perspectiva da pessoa doente e dos seus problemas – o diagnóstico, o perfil e o curso da doença, os seus efeitos mais alargados, e as questões particulares relativas às crianças afectadas. No entanto, numa das consultas médicas iniciais você terá provavelmente ouvido os termos “genético” e “hereditário”. As questões colocadas pelos médicos sobre a sua família podem-lhe ter dado a impressão de que os seus familiares deveriam também ser portadores da doença, mesmo que ainda não o sejam. É possível que já tenha conhecimento de outros familiares com Distrofia Miotónica ou qualquer outra doença semelhante. Ou, ainda mais preocupante, é possível que encontre pontos em comum entre os problemas dos seus filhos, ou de outro familiar próximo, e o seu próprio diagnóstico.

Tudo isto constitui um fardo pesado, e já o referimos quando considerámos as crianças mais severamente afectadas pela doença e as suas mães. É um problema que toca em vários pontos sensíveis: todas as famílias são diferentes umas das outras, e os diferentes ramos de uma mesma família nem sempre se dão bem. Algumas famílias encontram-se dispersas por todo o mundo mantendo pouco ou nenhum contacto entre si. As “crianças” depressa se transformam em adultos, necessitando de tomar decisões nas suas vidas, enquanto que os avós, envelhecidos e frágeis, têm dificuldade em aceitar que uma doença possa existir na sua

família. Globalmente há um grande número de dificuldades que devem ser consideradas.

Este capítulo está também escrito para o familiar que, apesar de saudável, acaba de saber que alguém na família foi diagnosticado com Distrofia Miotónica. Quais são os riscos que esta informação (geralmente inesperada) representa para alguém nessa posição e para a sua família?

Nesta situação algumas pessoas fecham os olhos aos possíveis riscos que se apresentam à família mais alargada, e enterram o assunto por completo. Esta atitude é perfeitamente compreensível, mas insensata, em parte porque a falta de conhecimento sobre a doença pode provocar sérios danos, mas também porque a verdade virá inevitavelmente ao de cima mais cedo ou mais tarde, e os familiares podem ficar zangados e amargurados pelo facto de esta informação importante não lhes ter sido transmitida. Ainda mais importante é o facto de estar hoje disponível ajuda profissional por parte dos serviços de genética médica, para aliviar o sofrimento e ajudar a responder às questões que o leitor (seja ele doente ou familiar) possa ter, e para as quais não consegue encontrar resposta por si só.

Tendo eu trabalhado como médico geneticista (médico especialista em doenças genéticas e nos seus riscos) durante 40 anos, e lidado com uma grande variedade de doenças para além da Distrofia Miotónica, vivi em primeira mão muitas das questões e dificuldades que surgem nos doentes e suas famílias. Tentarei delinear as principais neste capítulo. De uma maneira geral, acredito que mesmo quando não se consegue dar uma resposta tão exacta às questões como se gostaria, ou quando as respostas parecem desanimadoras, a maioria das pessoas aprecia a oportunidade de colocar as suas questões, assim como o tempo dedicado a analisar detalhadamente as suas preocupações.

## Uma palavra sobre a transmissão hereditária

A Distrofia Miotónica é uma doença que resulta de uma modificação genética e que pode ser transmitida hereditariamente, de pai para filho. É por isso importante conhecer como é que a doença se transmite de forma hereditária, antes de abordar os aspectos mais práticos relativos aos riscos de transmissão.

O funcionamento dos nossos corpos é determinado, pelo menos em parte, por factores genéticos, ou genes (cerca de 25 000 no total). Se, de uma ou de outra forma, algum destes deixar de funcionar, esta situação pode originar uma doença hereditária. Na Distrofia Miotónica tipo 1 (forma mais frequente), apenas um determinado gene está alterado (os detalhes são abordados no Capítulo 8). Esse gene é hoje conhecido e a modificação que causa a Distrofia Miotónica pode ser detectada através de um teste genético. Na Distrofia Miotónica tipo 2, muito menos frequente, um outro gene é alterado, mas o modo de transmissão da doença é o mesmo que aquele descrito neste capítulo.

Cada um de nós tem duas cópias de cada gene (uma cópia proveniente do pai e uma outra proveniente da mãe). Em algumas doenças genéticas (incluindo a Distrofia Miotónica), apenas uma destas duas cópias necessita de estar alterada para provocar a doença. Isto significa que cada indivíduo afectado pela doença tem uma cópia alterada assim como uma cópia normal do gene. O pequeno diagrama e a árvore genealógica (Fig. 7.1) poderão ajudá-lo a compreender melhor esta situação, e a perceber como é que a doença é transmitida. Neste exemplo eu mostro os pais e duas crianças de uma família. É importante notar que nas árvores genealógicas os indivíduos do sexo masculino são representados por um quadrado, e os indivíduos do sexo feminino por um círculo. Neste exemplo é o pai que têm Distrofia Miotónica, mas repare que ele tem também uma cópia normal do gene. Quando uma criança é concebida, apenas uma das duas cópias de cada gene é transmitida a partir do pai; a segunda cópia de cada gene da criança virá do outro progenitor (neste caso a mãe). A mãe terá quase inevitavelmente duas cópias normais do gene da Distrofia Miotónica. Portanto, o facto de a criança herdar ou não Distrofia Miotónica depende de qual das cópias do gene é transmitida pelo progenitor afectado pela doença (neste caso o pai). Uma vez que as duas cópia apresentam igual probabilidade de transmissão, a probabilidade de herdar a doença é de 50% ou 50:50 (ver Tabela 7.1).

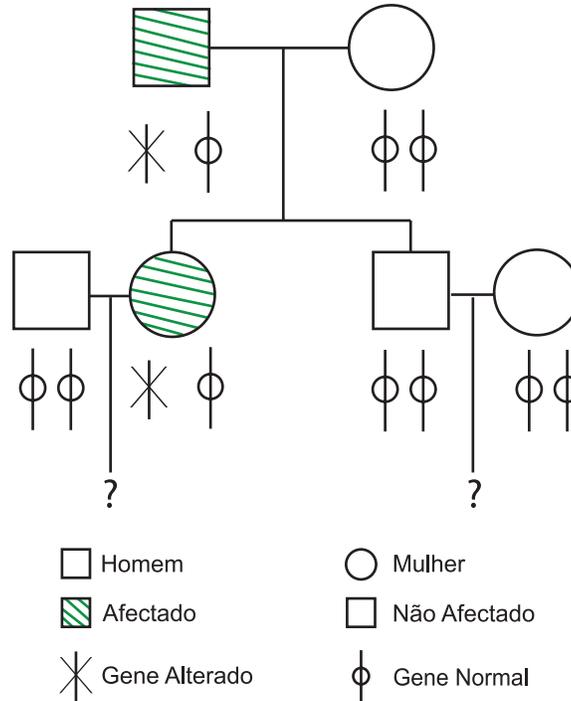
Na Figura 7.1 eu mostro que é a filha que herda a doença, mas a probabilidade de herdar a doença é a mesma entre rapazes e raparigas. De igual modo a probabilidade de um progenitor afectado transmitir a doença aos seus filhos é a mesma entre homens e mulheres. Espero que este exemplo tenha esclarecido a razão da probabilidade de 50%, que está na base de muitos dos riscos genéticos da Distrofia Miotónica.

Se olharmos novamente para a figura e imaginarmos agora que o filho e a filha se interrogam sobre os riscos para os seus próprios filhos, poderemos deduzir claramente que não há risco para as crianças do filho, uma vez que neste ambas as cópias do gene são normais. Já a filha apresenta o mesmo risco de 50% para as suas crianças, idêntico àquele da geração anterior.

Este padrão simples de transmissão, conhecido como hereditariedade autossómica dominante, aplica-se invariavelmente às famílias com Distrofia Miotónica. Todas as incertezas descritas abaixo não resultam de variações no modo de transmissão do gene alterado, sendo antes consequência da variabilidade considerável no modo como a alteração genética se traduz nas manifestações clínicas da Distrofia Miotónica.

**Tabela 7.1** Riscos genéticos na Distrofia Miotónica (aplica-se a ambos os tipos 1 e 2)

Descendência de pai ou mãe afectado(a)	50%
Descendência de pai e mãe indubitavelmente não afectado(a)	0%



**Figura 7.1** Riscos genéticos na Distrofia Miotónica

Antes de deixarmos de lado este simples modo de transmissão, é importante corrigir ideias erradas que podem surgir em relação ao risco de 50%. Eu tenho encontrado as seguintes:

1. Tenho duas crianças, as duas com Distrofia Miotónica. Como pode isto acontecer se me disse que o risco era de 50%?
2. Acabei de ter uma criança com Distrofia Miotónica. Uma vez que a probabilidade era de 50%, quer isto dizer que posso ter outra sem risco de ela vir a ser afectada pela doença?
3. Eu sou o filho mais velho na minha família e herdei a doença. É verdade que o meu primeiro filho terá um risco mais elevado?

A resposta a todas estas três perguntas e a outras idênticas (ver Tabela 7.2) é a seguinte: o risco de 50% aplica-se cada vez que uma criança é concebida. Não há qualquer relação entre o facto de uma criança apresentar a doença e o risco para as outras, assim como não há qualquer efeito da ordem de nascimento dos filhos. Esta situação não é diferente da probabilidade de uma moeda lançada ao ar aterrar com o lado cara ou coroa para cima. Podemos agora prosseguir com outras questões que o leitor terá já colocado acerca da transmissão da doença.

**Tabela 7.2** Factores não determinantes da magnitude do risco genético na Distrofia Miotónica (ambos os tipos 1 e 2)

◆ Ordem de nascimento na família
◆ Sexo masculino ou feminino (do pai ou da criança)*
◆ Se uma criança nascida precedentemente é afectada ou não pela doença
◆ Número de outros indivíduos afectados na família
◆ Gravidade da doença apresentada pelo pai/mãe
*Estes factores podem estar envolvidos na determinação da gravidade da doença (ver texto), embora não afectem a magnitude do risco genético

### Crianças nascidas de um pai/mãe afectado(a)

Já expliquei que estas crianças têm uma probabilidade de 50% de não herdar a doença, independentemente de o progenitor afectado ser do sexo masculino ou feminino, ou de este ser ainda moderada ou gravemente afectado pela doença. Mas, para uma criança que herdou o gene alterado estes dois factores influenciam a idade provável de aparição da doença e a gravidade dos sintomas. Neste campo as previsões são muito menos nítidas, pelo que não avançarei com números exactos. Porém lembro-lhe que poderá beneficiar do aconselhamento genético por parte de especialistas. [É de notar que os aspectos referidos se aplicam principalmente à forma mais frequente da Distrofia Miotónica (tipo 1).]

Em primeiro lugar, e de um modo geral, qualquer filho de um progenitor afectado pela doença tem uma probabilidade maior de apresentar a doença a uma idade mais precoce, e com sintomas mais graves, do que aqueles do seu pai ou mãe (embora esta seja a situação mais vulgar há excepções). A razão desta situação é explicada no próximo capítulo, mas basicamente deve-se ao facto de a modificação genética responsável pela doença ser instável e poder agravar-se de uma geração para a geração seguinte. A este fenómeno chama-se “antecipação”.

Em segundo lugar, as mulheres com Distrofia Miotónica têm um risco considerável de ter uma criança gravemente afectada pela forma congénita da doença, enquanto que isto raramente acontece no caso de ser o pai quem transmite a doença. Esta diferença parece ser explicada pelo facto de os espermatozóides que transportam as grandes modificações genéticas que causam a forma congénita não sobreviverem ou não serem capazes de realizar a fecundação. É importante notar que apenas as mulheres que apresentam sintomas (embora frequentemente muito ligeiros) têm um risco elevado de ter uma criança com a forma congénita da Distrofia Miotónica. Se a mãe nestas circunstâncias teve precedentemente uma criança sofrendo da forma congénita, então é provável que qualquer outra futura criança que seja afectada pela doença apresente também sintomas graves. (Isto significa também que se uma criança da mesma mãe parece não apresentar sinais da doença, essa

criança terá então uma forte probabilidade de não ter herdado a doença).

## Riscos para familiares saudáveis

Depois de a Distrofia Miotónica ser diagnosticada numa família, não tardará até que familiares, aparentemente saudáveis, se questionem se eles mesmos ou se os seus filhos apresentam riscos de desenvolver a doença, ou ainda de a transmitir à descendência. O alcance e a rapidez destas questões variam enormemente entre famílias e é natural que assim seja. Alguns membros levarão tempo a aceitar a possibilidade da existência de um risco, enquanto que outros desejarão encontrar respostas o mais cedo possível. É neste momento que será necessária ajuda profissional de aconselhamento genético por parte dos serviços de genética médica. É importante evitar situações em que muitos dos familiares se inquietam, apresentam pontos de vista contrários sobre o modo de agir, ou não sabem onde se dirigir para procurar ajuda. Por isso, se você for um familiar próximo de alguém que foi diagnosticado com Distrofia Miotónica, seja ele um irmão ou uma irmã, como poderá obter os conselhos e a ajuda de que precisa? Eis aqui algumas sugestões.

Primeiro, deve perguntar a si próprio se reparou em algum sintoma que possa ser devido à Distrofia Miotónica. Obviamente que a perda de força e rigidez musculares são sintomas relevantes, mas também o são as cataratas precoces ou os problemas cardíacos de causa desconhecida. É possível que você se tenha preocupado com estes sintomas durante anos sem ter consultado um médico, ou que o seu médico não tenha identificado ou considerado a Distrofia Miotónica como uma possibilidade. Se está nesta situação, ser diagnosticado com Distrofia Miotónica pode apresentar-se como um alívio para si, e o diagnóstico evitará certamente potenciais complicações médicas. O procedimento correcto para si será o de procurar ajuda médica, ser sujeito a um exame minucioso, e pôr de lado as questões genéticas até ter a certeza se é ou não afectado pela Distrofia Miotónica.

No caso de estar de boa saúde, ou ainda se os seus sintomas não revelarem qualquer relação com a Distrofia Miotónica, é possível que coloque questões do tipo “Será que eu posso ainda vir a manifestar a doença mais tarde?” ou “Mesmo permanecendo saudável, posso transmitir a doença?”. Relativamente a este ponto referimos novamente a importância do aconselhamento genético. É provável que um especialista neste domínio esteja mais familiarizado com estas questões do que a maior parte dos neurologistas ou outros médicos, que atarefados se preocupam principal e naturalmente com aqueles que apresentam efectivamente sintomas da doença.

Talvez seja importante eu descrever a minha experiência pessoal nestas situações, como um exemplo do que pode eventualmente acontecer. Primeiro, investigo cuidadosamente a história clínica, em particular os sintomas que possam estar associados a uma forma precoce ou ligeira da Distrofia Miotónica, seguido da história familiar, incluindo tantos

detalhes quanto possível sobre os familiares afectados ou possivelmente afectados pela doença. Segue-se o exame médico e a procura de ligeiros sinais de fraqueza muscular ou de miotonia, que possam não ter causado qualquer sintoma evidente por enquanto. Por fim, tento combinar as informações, explicá-las à pessoa que examino, e responder às suas questões da forma mais completa possível.

Quais são os possíveis resultados? Primeiro, há problemas sérios que podem estar presentes, mesmo que tenham passado despercebidos até então. Surpreendentemente isto acontece de forma frequente, embora eu suspeite que em alguns dos casos isto se deve ao facto de a pessoa em questão decidir não reparar nos seus problemas. Em segundo lugar, pode haver sinais que lançam suspeitas, mas que não são suficientes para um diagnóstico seguro. Nesta situação eu informo a pessoa que são necessários mais testes para obter uma resposta convincente, seja ela positiva ou negativa. Em terceiro lugar (e mais frequentemente), pode não haver nada de anormal na história clínica ou nos resultados do exame médico – por outras palavras, o indivíduo não apresenta Distrofia Miotónica neste momento. Isto representa geralmente um grande alívio, mas não esclarece se a doença se poderá desenvolver no futuro. É em situações como esta que os testes genéticos podem ajudar, como explicarei mais tarde. Porém é possível dar indicações sobre o futuro de forma aceitável mesmo sem realizar qualquer teste. Vários estudos mostram que 90% dos adultos com um pai/mãe ou irmão afectado pela doença e que não apresentam sinais no exame médico, obtêm um resultado normal no teste genético. Por outras palavras, a Distrofia Miotónica apresenta-se cedo durante a vida adulta, se procurarmos e investigarmos com atenção. E ainda, se a doença se desenvolver mais tarde, tem tendência a manifestar-se de forma ligeira, de tal forma que um familiar adulto completamente saudável pode estar em grande medida tranquilo relativamente à sua saúde futura.

E se as suas preocupações principais se relacionam com a transmissão da doença, tanto à sua família actual como a futuras crianças que possa vir a ter? Apenas um teste genético pode responder definitivamente a este tipo de questões. Felizmente estes testes são hoje possíveis, fiáveis e estão amplamente à disposição – o que não era o caso há 15 anos atrás. Antes de proceder com o teste genético deve, no entanto, reflectir cuidadosamente na questão principal que se coloca. Quer saber se tem presentemente Distrofia Miotónica? Se é este o caso, então é de um extenso exame médico que necessita, seguido de exames médicos adicionais caso se encontrem sinais reveladores ou suspeitos. Se as suas questões se prendem principalmente com a transmissão da doença, então o teste genético será mais útil.

Basicamente, questões médicas necessitam de respostas médicas; questões genéticas necessitam de abordagens genéticas. Claro que muitas pessoas, talvez a maioria, encontrará ajuda na conjugação de ambas.

## Testes genéticos para a Distrofia Miotónica

Esta é uma área que se desenvolveu de forma radical durante os últimos 10 anos, em resultado da identificação das causas genéticas da Distrofia Miotónica por parte dos investigadores, descritas no próximo capítulo. No passado, os testes precedentes usavam marcadores genéticos próximos do gene da Distrofia Miotónica, ou ainda análises oftalmológicas ou musculares capazes de detectar alterações precoces antes do aparecimento dos sintomas. Alguém que tenha sido informado que iria ou não apresentar Distrofia Miotónica com base nestes testes lembrar-se-á que eles apresentavam uma margem de erro real. A maioria dos testes genéticos realizados a partir de 1993 é específica para o gene modificado e é altamente precisa (embora nenhum teste seja infalível). Um outro teste genético está também disponível para os casos mais raros de Distrofia Miotónica tipo 2, apesar de a experiência com este teste ser mais reduzida e o resultado poder ser de difícil interpretação.

A alteração genética que causa a Distrofia Miotónica está presente num indivíduo ao longo da sua vida, desde a concepção até à morte, independentemente do facto de a pessoa vir ou não a desenvolver sintomas. Esta situação é muito diferente da maioria dos testes médicos, que apenas dão resultados anormais quando a pessoa tem efectivamente a doença em questão, ou quando o indivíduo está talvez perto de apresentar os primeiros sintomas. É muito importante que uma pessoa que se sujeita a um teste genético para a Distrofia Miotónica, especialmente alguém que não apresenta sintomas, perceba que possuir a alteração genética não é o mesmo que ter a doença.

Os testes genéticos da Distrofia Miotónica podem ser utilizados em várias situações distintas, e embora os aspectos laboratoriais do teste sejam semelhantes em todas elas, os seus aspectos mais vastos não o são, e variam de situação para situação. A Tabela 7.3 resume os seus usos principais.

O teste genético de diagnóstico é extremamente útil para doentes com sintomas, para os quais a Distrofia Miotónica é uma hipótese provável ou uma possibilidade. Dado que o teste, normalmente realizado com amostras de sangue, é muito específico (não dando resultados anormais noutros tipos de doenças musculares) e sensível (praticamente todos doentes com Distrofia Miotónica no mundo inteiro apresentam a modificação), tornou-se o método de confirmação do diagnóstico por excelência, tendo amplamente substituído outros testes como a biópsia muscular e testes electrofisiológicos, excepto em situações especiais. Convém notar que o teste pode também ser realizado quando não há história familiar da doença.

**Tabela 7.3** Testes genéticos para a Distrofia Miotónica.

Diagnóstico	Ajuda a esclarecer se a Distrofia Miotónica é a causa de doença numa pessoa que apresenta sintomas que o sugerem
Pré-sintomático (preditivo)	Indica a probabilidade de um familiar saudável vir a desenvolver ou a transmitir a doença
Pré-natal	Esclarece se o bebé proveniente de uma gravidez em curso herdou ou não a doença
Pré-implantação	Indica se um embrião herdou a doença, antes da sua implantação no útero

Como já foi mencionado, a alteração genética na base da Distrofia Miotónica varia na sua dimensão entre indivíduos, e em certa medida esta variação está relacionada com a gravidade e idade de aparição dos sintomas. Crianças que sofrem da forma congénita apresentam as alterações de maior dimensão, enquanto que os doentes que sofrem apenas de cataratas possuem as alterações mais pequenas. Entre estas duas situações extremas existe apenas uma relação incerta entre a dimensão da alteração genética e a evolução da doença, de tal modo que o teste genético não é um guia fiável para fazer previsões acerca do curso da doença num indivíduo. Porém, como método de confirmar ou excluir a Distrofia Miotónica, o teste é altamente preciso.

A Distrofia Miotónica tipo 2, mais rara e identificada mais recentemente, pode também ser reconhecida por um teste genético feito com amostras de sangue, mas trata-se de um teste diferente do anterior, e não está à disposição de forma tão alargada. De um modo geral, este teste é apenas necessário quando o teste da forma mais frequente da Distrofia Miotónica (tipo 1) revela, de forma inesperada, resultados normais; ou então quando há aspectos clínicos que apontam especificamente para esta forma da doença (tipo 2). Naturalmente que se um familiar obteve previamente um resultado anormal (resultado que revela a presença da alteração genética) no teste da Distrofia Miotónica tipo 2, apenas este teste necessita de ser realizado.

### Testes pré-sintomáticos

Já expliquei antes que o teste genético detectará a alteração genética da Distrofia Miotónica, independentemente de a pessoa apresentar sintomas ou não. O teste pode por isso ajudar enormemente familiares saudáveis que desejam saber definitivamente se são portadores da alteração genética, podendo possivelmente transmiti-la aos seus filhos ou apresentar eles mesmos problemas mais tarde. De um modo geral, os testes genéticos para indivíduos saudáveis mas com risco de desenvolver doenças de manifestação tardia tem levantado várias questões importantes, e é algo de relativamente novo na prática da medicina. Um

especialista em genética médica está normalmente numa boa posição para realizar este tipo de testes e abordar as questões complexas e muitas vezes difíceis que se seguem. Esta situação é diferente do teste de diagnóstico, geralmente pedido por neurologistas e outros médicos especialistas para pessoas que já apresentam sintomas.

É muito importante que um indivíduo saudável, mas com risco de desenvolver a doença, que realiza um teste pré-sintomático compreenda os detalhes e as implicações do teste, e tenha tempo suficiente para reflectir se o quer realmente efectuar ou não. O teste nunca deve ser feito de forma espontânea, como rotina, apenas porque o médico considera ser uma boa ideia, ou porque outros membros da família assim o entendem. É uma decisão importante que cabe à pessoa a ser testada. É necessária autorização por escrito, mas esta não substitui a informação e as explicações pormenorizadas.

Naturalmente que a principal razão pela qual as pessoas pedem para realizar um teste pré-sintomático é a esperança de lhes ser dito que não são portadoras da alteração genética, sendo nesse caso tranquilizadas pela garantia quase certa de que não vão apresentar nem transmitir a Distrofia Miotónica. Deve-se contudo guardar em mente que a possibilidade de o teste poder dar um resultado anormal para a Distrofia Miotónica existe (apesar de as probabilidades de isto acontecer com um indivíduo adulto saudável serem reduzidas, como mencionado antes). Estas pessoas devem por isso preparar-se antecipadamente para esta situação, em vez de confiar simplesmente que o seu resultado será o desejado. Seguem-se algumas das questões sobre as quais vai precisar de reflectir.

1. Será que está familiarizado o suficiente com a doença, com os vários graus de gravidade e os seus efeitos? (Algumas pessoas podem não ter vivido esta experiência se não interagiram de perto com um familiar afectado pela Distrofia Miotónica).
2. Está preparado para viver com a informação de que herdou a alteração genética, em vez de esta ser apenas uma possibilidade?
3. Será que um resultado anormal no teste genético trará consequências para o seu trabalho ou para os seus seguros?
4. Vai dizer aos seus filhos que, em consequência do seu resultado anormal, eles próprios enfrentam agora um risco de 50%?
5. Se tenciona ter mais filhos, pretende testar o bebé durante a gravidez?

Como pode imaginar todas estas questões necessitam de muita reflexão – antes do teste, e não depois. Tomar uma decisão pode ser difícil, exigindo não só informação mas também tempo para a processar. Nestas circunstâncias o aconselhamento genético pode oferecer-lhe uma ajuda real, uma vez que os especialistas em genética estão familiarizados com as várias questões que geralmente se levantam, podendo ajudá-lo nas suas considerações, sem nunca o colocar sob pressão. É muito raro que um neurologista, ou um outro médico especialista comparável, tenha a experiência ou o tempo necessários para agir de um modo igualmente cuidadoso e minucioso. Por isso não tenho dúvidas de que o teste genético de indivíduos pré-sintomáticos deveria ser realizado por um serviço de genética médica. Independentemente de quem realiza o seu teste, você deve certificar-se de que todas as questões são analisadas em detalhe e com tempo suficiente. Se o seu médico não está preparado para o fazer, deve pedir para ser encaminhado para um outro capaz de o fazer.

## Teste em crianças

Este é um domínio difícil que necessita de profunda reflexão. Assim como todos os outros aspectos relativos aos testes genéticos, a regra deve ser de pensar primeiro e de realizar o teste depois – e não o contrário! Se um pediatra ou neuro-pediatra suspeita que um bebé ou uma criança apresenta Distrofia Miotónica, o teste genético será muito útil. Tal como nos adultos, o teste permitirá confirmar ou rejeitar o diagnóstico clínico. Todavia testar crianças saudáveis com uma história familiar de Distrofia Miotónica é um assunto diferente.

Já mencionei que para um adulto saudável, a decisão acerca do teste genético solicita especial reflexão; nem toda a gente toma a decisão de prosseguir com o teste. Crianças jovens não são capazes de tomar este tipo de decisões nem de dar consentimento. Por isso, excepto em caso de indicação médica particular, muitos profissionais de saúde acreditam que não é prudente testar crianças muito novas, mas em vez disso esperar até ao momento em que elas possam tomar as suas próprias decisões, ou pelo menos participar nelas. De forma geral, os pais concordam com este procedimento, uma vez discutidas as questões envolvidas.

No entanto, os pais sentem por vezes o dever – e o direito – de testar os seus filhos, independentemente dos conselhos dos especialistas. Na minha opinião isto acontece apenas muito raramente, e eu não creio que deva existir um regulamento rígido contra os testes em crianças. Considero porém que se deve fazê-lo unicamente em situações excepcionais, e que os pais necessitam de tempo para ponderar todas as questões antes de o teste ser planeado. De uma forma geral, os pais estão principalmente preocupados com a saúde dos seus filhos, e um exame médico aprofundado pode tranquilizá-los relativamente a este ponto. Os testes genéticos são sobretudo necessários para tomar decisões genéticas, que se tornam importantes apenas quando a criança é mais velha. Escusado será dizer que nenhum médico deve sugerir o teste genético a uma criança saudável, apenas porque este

é tecnicamente possível.

O pedido de testes por parte de adolescentes é um cenário bem diferente daquele das crianças mais jovens. Muitos pretendem saber se são realmente saudáveis. Esta pergunta poderá obter uma melhor resposta através de um exame médico cuidado. Se um jovem que deseja realizar um teste genético, já teve a oportunidade de discutir plena e abertamente as questões envolvidas, não vejo razão pela qual não o deva fazer. Mas muitas vezes estes indivíduos contentam-se com a possibilidade de discutir a doença da sua família com um especialista em aconselhamento genético e decidem deixar o teste para mais tarde.

## Avós e outros familiares mais idosos

É frequente os pais de uma pessoa que é diagnosticada com Distrofia Miotónica na idade adulta (a qual pode eventualmente já ter tido filhos afectados pela doença) desconhecerem se são eles mesmos afectados. Hoje sabemos que a alteração genética é transmitida quase sempre por um dos membros da geração mais velha. Decidir se se deve agir numa situação como esta, e como proceder exige muito tacto e reflexão.

Dada a tendência da Distrofia Miotónica ocorrer cada vez mais cedo em gerações sucessivas da mesma família, os avós são geralmente ligeiramente afectados pela doença. Frequentemente apresentam apenas cataratas, sem sinais evidentes de problemas musculares. Alguns podem ser saudáveis sob todos os aspectos e ainda assim possuírem uma forma menor da alteração genética. Compreensivelmente estas pessoas sentir-se-ão revoltadas e culpadas depois de se aperceberem que elas próprias transmitiram a doença que trouxe graves problemas aos seus filhos, e que será possivelmente fatal para os seus netos.

Por vezes é solicitada uma amostra de sangue aos avós para realizar pesquisas familiares, sem lhes dar a oportunidade de reflectir nas implicações, ou mesmo sem lhes explicar por que é importante fazer a análise. Isto nunca deveria acontecer. Se é necessário efectuar um teste, então os membros mais idosos da família devem ser objecto de uma reflexão tão cuidadosa como os familiares mais jovens. É bem provável que os avós prefiram não prosseguir com o teste, especialmente se nenhum apresenta sintomas. Frequentemente, a realização do teste não tem implicações significativas para a saúde dos familiares mais idosos, em particular se a alteração genética encontrada é de mínima dimensão. É importante que eles percebam isto. Já no caso de haver sinais de leves problemas musculares de origem desconhecida, a identificação da Distrofia Miotónica como causa dessas formas ligeiras será útil e importante para evitar problemas provenientes de anestesia ou cirurgia.

## Teste durante a gravidez

O teste genético pode detectar se uma gravidez herdou a alteração genética da Distrofia

Miotónica, e isto pode ser feito cedo durante a gravidez. Por isso, aqueles que desejam ter crianças sem transmitir a doença podem interromper a gravidez, caso os seus valores éticos e religiosos, assim como a legislação do seu país o permitirem. Tal como o teste pré-sintomático esta é uma decisão muito pessoal e individual, que não deve ser influenciada pelas opiniões de médicos ou de outros especialistas. Na realidade, poucas pessoas solicitam o teste pré-natal. Entre aqueles que o fazem, encontram-se principalmente casais que já tiveram precedentemente uma criança gravemente afectada pela forma congénita da Distrofia Miotónica. Uma vez que todos os testes realizados durante a gravidez acarretam riscos de provocar um aborto, não é sensato realizar o teste caso a interrupção da gravidez não seja uma das opções consideradas no caso de um resultado anormal (presença da alteração genética responsável pela Distrofia Miotónica).

O teste pré-natal da Distrofia Miotónica deve ser realizado de preferência por volta das 10 semanas de gravidez, através de um procedimento que dá pelo nome de biopsia das vilosidades coriônicas (BVC), no qual um amostra da membrana que circunda o embrião é recolhida com uma agulha, através do abdómen ou através da vagina. O resultado demora geralmente 1-2 semanas. O teste pode ser realizado mais tarde por volta das 15 semanas por amniocentese, procedimento que recolhe uma amostra de fluido do útero. Neste caso as células que se encontram no fluido têm que ser cultivadas em cultura, o que pode demorar 2-3 semanas adicionais.

**Tabela 7.4** Riscos durante a gravidez para mães com Distrofia Miotónica

◆ Excesso de fluido no útero – “hidrâmnio”
◆ Parto precoce
◆ Hemorragia exagerada depois do parto
◆ Riscos associados à anestesia ou cirurgia no caso de necessidade de cesariana
◆ Depressão respiratória no caso de necessidade de sedativos fortes

Caso pretenda realizar um teste pré-natal deve, sempre que possível, fazer planos antecipadamente e discutir amplamente todas as questões com um especialista em aconselhamento genético, antes de engravidar. Assim sendo terá nas suas mãos o contacto de uma pessoa que a conhecerá tanto a si como doente, assim como à doença e que virá a ser útil mais tarde, quando possivelmente engravidar. Uma vez estando grávida, e tomada a decisão de efectuar o teste, deve informar este seu contacto imediatamente, dado que a organização do teste com o laboratório e o ginecologista pode demorar algum tempo. Não aguarde até ser encaminhada para uma consulta pré-natal, e não espere que o seu obstetra/ ginecologista tenha vastos conhecimentos sobre a Distrofia Miotónica, a menos que já tenham discutido a doença anteriormente.

Uma vez que a maior parte das mães que solicitam o teste pré-natal são elas próprias

afectadas pela Distrofia Miotónica, é muito importante assegurar-se que como mãe não é esquecida durante o processo. Há vários problemas importantes que podem ocorrer e afectá-la directamente, principalmente durante a fase final da gravidez ou durante o parto. A Tabela 7.4 apresentam uma lista de alguns. Você deve assegurar-se de que o seu obstetra está ao corrente e preparado para lidar com estes problemas. Estas complicações podem ocorrer mesmo se o seu bebé não apresenta a doença. Se existe a possibilidade de o seu bebé sofrer da forma congénita da Distrofia Miotónica, é necessário preparar a situação antecipadamente com um pediatra experiente e bem informado. Naturalmente, caso seja o seu companheiro que é afectado pela doença, não é de antecipar qualquer problema particular com a gravidez e o parto. Tudo isto significa que qualquer mãe grávida com Distrofia Miotónica, em particular se existe o risco de o bebé ser gravemente afectado, deve receber cuidados pré-natais e dar à luz numa unidade hospitalar totalmente equipada e com instalações capazes de proporcionar o melhor apoio à mãe e ao bebé durante e depois do parto, no caso de ocorrerem problemas.

### Diagnóstico genético pré-implantatório

O diagnóstico genético pré-implantatório (DGP) começou recentemente a ser possível, mas continua ainda numa fase inicial. Basicamente, o que se faz é misturar óvulos com espermatozóides fora do útero (fertilização in vitro, FIV) e depois testar vários embriões, na esperança de que pelo menos um deles não apresente a alteração genética e possa então ser colocado no ventre materno. Esta possibilidade permite evitar a interrupção da gravidez, mas é importante notar que o procedimento da FIV é complexo, apresenta uma taxa de sucesso baixa (cerca de 20% a cada tentativa), e geralmente não está incluído nos serviços gratuitos postos à disposição pelos sistemas nacionais de saúde.

Os aspectos laboratoriais são por enquanto extremamente complicados, e actualmente há ainda poucos centros no mundo inteiro com experiência comprovada, para os quais eu encaminharia os doentes sem reservas. Há outros centros que se encontram ainda numa fase precoce e também um número de centros que (infelizmente) anunciam falsas promessas. Se o DGP é uma opção para si, deve primeiro consultar um serviço de aconselhamento genético, e depois pedir informações detalhadas ao seu especialista acerca dos centros existentes na sua região ou no seu país, e dos procedimentos que eles podem (ou não) realizar. Não é sensato consultar directamente um centro de FIV e DGP, uma vez que há vários aspectos que necessitam de ser abordados primeiro.

Espero ter coberto neste capítulo a maior parte das questões difíceis que os doentes e os seus familiares colocam acerca dos aspectos familiares e genéticos da Distrofia Miotónica. Infelizmente, os médicos conferem menos atenção a este tipo de questões do que aos aspectos clínicos da Distrofia Miotónica. Se você pensa ser este o seu caso, deve então pedir para ser encaminhado para um serviço de aconselhamento genético, onde terá o tempo e a liberdade

para levantar as questões que são importantes para si sem estar sob pressão. Cada vez mais os neurologistas reconhecem a importância deste ponto, assim como o facto de não estarem completamente preparados (excepto aqueles com experiência particular) para lidar com as dúvidas dos familiares saudáveis. Uma ligação e parceria próximas entre os especialistas em neurologia e em genética está presente em várias regiões, e na maioria dos países existe uma rede de clínicas genéticas que podem ajudá-lo a aliviar-se das preocupações e do fardo que resulta da falta de resposta às questões relativas aos aspectos familiares da doença.

## 8

## Progressos Na Investigação



### Pontos essenciais

- ◆ A Distrofia Miotónica é uma das doenças mais complexas que a medicina conhece.
- ◆ Actualmente faz-se muita investigação em Distrofia Miotónica.
- ◆ Foram precisos 10 anos de investigação meticulosa para identificar e isolar o gene da Distrofia Miotónica no início de 1992.
- ◆ A investigação do modo como a alteração genética na Distrofia Miotónica causa danos musculares e outros problemas progride muito rapidamente hoje em dia.

### O que sabemos realmente acerca das causas da Distrofia Miotónica?

Até aqui escrevi muito pouco sobre a investigação científica, tendo-me concentrado nos aspectos práticos do diagnóstico da doença, nos problemas clínicos relacionados com os músculos e outros órgãos e sistemas do corpo, e nas áreas particulares da doença infantil e dos aspectos genéticos. A maioria das pessoas estará mais interessada nos objectivos da investigação a longo termo (tratamento eficaz e prevenção dos sintomas), do que nos próprios detalhes da investigação. No entanto o leitor vai querer ter uma ideia da situação actual: que áreas se desenvolvem rapidamente, podendo oferecer pistas para o tratamento; e ainda se é possível ajudar de alguma forma o progresso da investigação. Tentarei resumir a informação de forma simples neste capítulo – o que não é uma tarefa fácil, dado a Distrofia Miotónica ter vindo a revelar-se como uma doença muito complexa. O que eu referir aqui será definitivamente uma simplificação, e estará em parte ultrapassado num futuro próximo – o leitor deve sentir-se animado por assim o ser, dado isto querer dizer que se trata de um domínio que progride rapidamente.

Primeiro, gostaria de realçar que muita da investigação depende directamente de si, como doente e membro de uma família afectada. Isto não apenas pela angariação de fundos para a investigação, embora isto seja muito importante dado o custo extremamente elevado do trabalho laboratorial. A sua participação directa é igualmente valiosa, e tem sido na realidade essencial durante os últimos anos para permitir todos os principais progressos que ocorreram até aqui. Esta é a minha oportunidade para dizer “obrigado” a todos aqueles

que forneceram amostras de sangue ou de outros tecidos, assim como informação acerca da família e não só, não apenas a mim e aos meus colegas, como também a outros grupos de investigação pelo mundo inteiro.

É impossível subestimar a importância da vossa participação, no presente e no futuro também. O leitor poderá ter uma ideia do progresso da investigação através da consulta do meu outro livro mais completo Distrofia Miotónica. Eu não poderei abordar completamente o assunto aqui. A grande partilha da informação entre diferentes investigadores espalhados pelo mundo deve ser motivo de ânimo; os dados obtidos por um grupo de investigação são rapidamente postos à disposição de outros, havendo uma rede activa de investigadores laboratoriais e clínicos que se reúnem regularmente para discutir os seus avanços e as novas ideias.

Por que é que assim sendo, o processo de desvendar a complexidade da Distrofia Miotónica e de descobrir um tratamento eficaz é tão demorado? Eu tentarei explicar aqui as razões para isso. Na realidade a Distrofia Miotónica é uma das doenças mais complexas que a medicina conhece, como você já se teve ter apercebido a partir da sua variabilidade clínica e da diversidade de órgãos e sistemas do corpo envolvidos.

Nos tempos iniciais, a investigação envolvia principalmente as características clínicas da doença, as alterações microscópicas no músculo, coração e outros órgãos, e o padrão de transmissão nas famílias. Todos estes aspectos eram muito importantes, mas deixaram-nos muito longe de compreender a causa primeira da doença. O verdadeiro passo em frente foi dado há 25 anos, quando novas técnicas de genética permitiram traçar o mapa e a localização de determinados genes sobre os cromossomas, de modo a permitir a identificação das alterações específicas que estão na base de uma doença genética, o papel do gene normal no organismo e ainda como é que este é alterado na doença. Tentarei guiá-lo passo a passo através deste processo, sentindo um enorme privilégio em ter participado e contribuído para este esforço colectivo de investigação durante a minha vida profissional. No início dos anos 80 já sabíamos que a Distrofia Miotónica era causada por um gene principal, e que este se localizava no cromossoma 19. Mas este cromossoma, apesar de pequeno, possui muitas centenas de genes, pelo que esta informação deixava ainda um longo caminho por percorrer. Foram precisos 10 anos de trabalho metucioso para finalmente identificar e isolar o gene da Distrofia Miotónica no início de 1992. A investigação podia enfim descolar do solo.

Nesse momento vários factos notáveis e muito importantes começaram e emergir. Primeiro, a modificação ou alteração genética (termo científico: mutação) era a mesma em praticamente todos os doentes com Distrofia Miotónica do mundo inteiro. Situação muito diferente da maioria das doenças hereditárias, onde se encontram frequentemente várias centenas de

mutações distintas, distribuídas de modo diferente por diversas populações. Em termos práticos, isto trouxe a grande vantagem de permitir que um único teste genético feito com uma amostra de sangue possa ser usado para os doentes do mundo inteiro – e convém lembrar que os investigadores colocaram o teste gratuitamente à disposição de todos.

De seguida, tornou-se claro que a mutação era muito variável entre doentes, mesmo no interior de uma família, facto que imediatamente explicou porque é que a doença se apresentava de forma extraordinariamente variável. Além disso tratava-se de uma alteração instável, com uma tendência a aumentar de uma geração para a seguinte. Este facto explicava as questões relativas à antecipação – a tendência que a doença tem para se desenvolver cada vez mais cedo em gerações sucessivas, e que já tinha sido observada muitos anos atrás mas que ninguém tinha conseguido explicar.

Já mencionei que os doentes mais graves e com uma aparição dos sintomas mais precoce são geralmente aqueles que possuem as maiores alterações no gene da Distrofia Miotónica; tínhamos assim uma associação entre a modificação genética e o quadro clínico, e uma explicação para a variabilidade da doença.

Todas estas descobertas resolveram a maior parte dos aspectos genéticos mais intrigantes da Distrofia Miotónica. Mas uma outra pista importante foi a descoberta de que a parte instável do gene consiste numa série de “tripletos” repetidos, isto é, repetições de pequenos conjuntos de três dos elementos de base (ou moléculas) que constituem a sequência de DNA dos genes. Enquanto que a maior parte dos indivíduos na população geral têm menos de 30 destes tripletos consecutivos, os doentes com Distrofia Miotónica apresentam mais de 50, frequentemente várias centenas, e algumas crianças severamente afectadas apresentam vários milhares. O “número de repetições” ou o “comprimento da repetição” pode ser medido e serve hoje de base aos testes genéticos da Distrofia Miotónica.

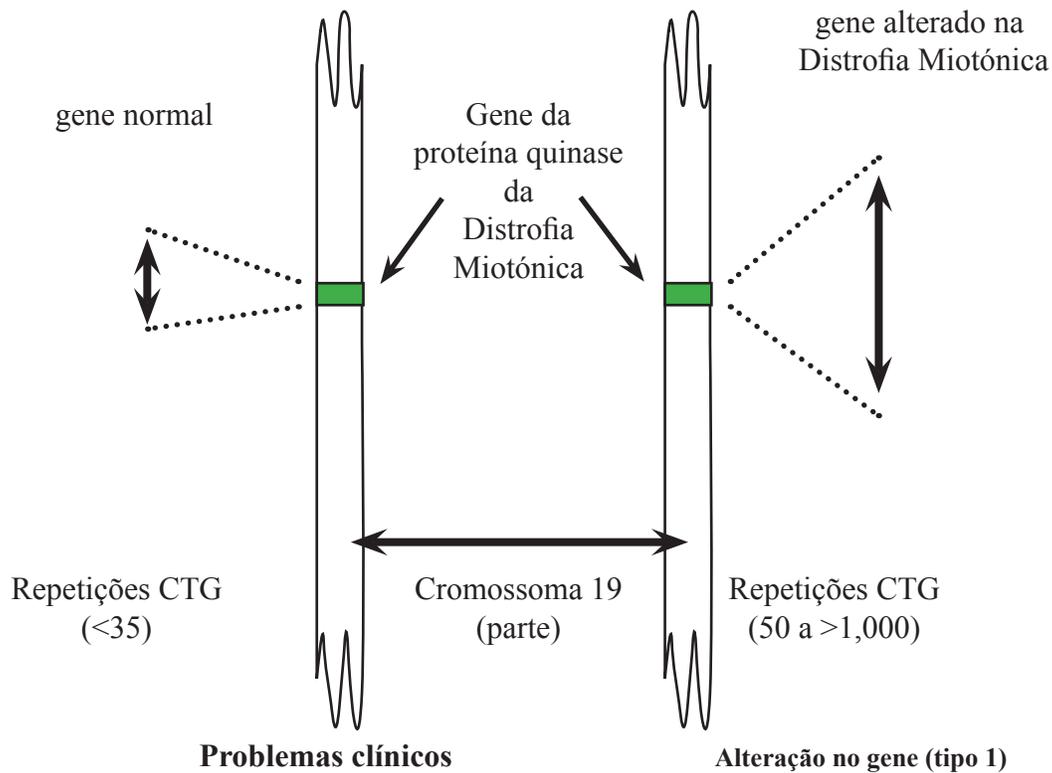
O triplete é constituído pelos elementos de base C, T e G, dando origem ao triplete CTG. A Figura 8.1 mostra (aproximadamente) a diferença entre a situação normal e a ampliação anormal da Distrofia Miotónica.

Os cientistas aperceberam-se de que a Distrofia Miotónica não era a única doença a apresentar uma alteração deste tipo. Neste mesmo período, várias outras doenças genéticas revelaram estar associadas a “repetições de tripletos” instáveis, todas elas mostrando uma instabilidade no seio da família semelhante à Distrofia Miotónica, muito embora a natureza clínica das doenças seja muito diferente. Estas doenças incluem o Síndrome do X Frágil, a doença de Huntington e outras.

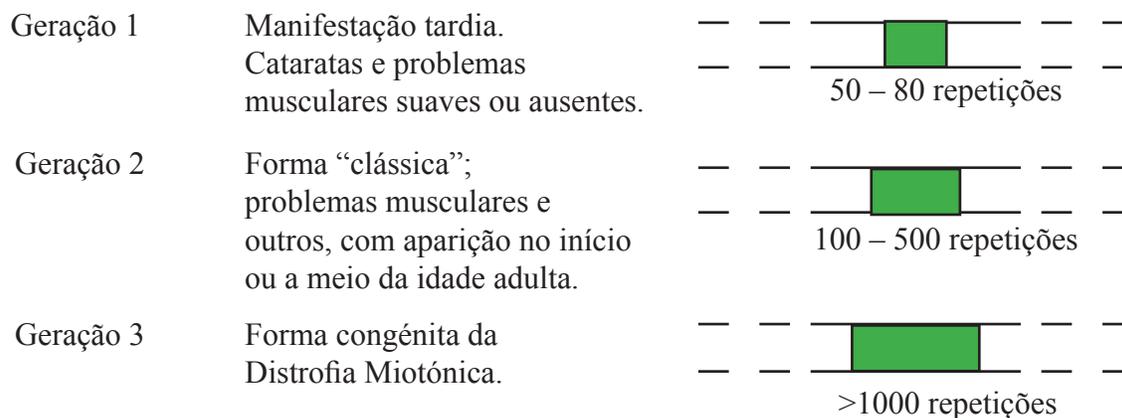
Um ano ou dois anos após a descoberta do gene da Distrofia Miotónica, tínhamos uma

explicação clara para a variabilidade da doença, para a antecipação entre gerações e ainda um teste genético preciso. Todos estes aspectos eram importantes e de utilidade prática para as famílias. De seguida compreendeu-se que entre o reduzido número de doentes que não apresentavam a modificação no cromossoma 19, a maioria possuía uma alteração diferente (embora nalguns aspectos semelhantes) no cromossoma 3. Estes eram os doentes com Distrofia Miotónica tipo 2 (ver Capítulo 6), e a identificação deste segundo gene conduziu a avanços importantes na compreensão da Distrofia Miotónica na sua globalidade.

Gli attuali componenti della tripletta sono i mattoni C, T e G, che costituiscono la tripletta CTG. La Figura 8.1 mostra (in modo molto approssimativo) la differenza tra la condizione normale e l'espansione nella Distrofia Miotonica.



**Figura 8.1** A alteração genética na Distrofia Miotónica



**Figura 8.2** Antecipação na Distrofia Miotónica (tipo 1) (ver explicação no texto)

Mas como é que isto nos pode ajudar a compreender o que é que o gene realmente faz e como é que a sua alteração provoca Distrofia Miotónica? Esta questão revelou-se muito difícil, e só foi resolvida recentemente. Não se preocupe se as próximas páginas lhe parecerem difíceis de compreender – até muito recentemente esta área foi vista como sendo muito confusa por toda a comunidade.

Quando os investigadores descobrem um gene, a primeira coisa que fazem é determinar a sua sequência exacta, em termos da composição nos quatro elementos básicos A, C, G e T (adenina, citosina, guanina e timina) que constituem o DNA que se encontra no núcleo de uma célula. Se colocarmos esta sequência num computador, ele poderá prever o tipo de proteína que o gene supostamente produz, o que por sua vez pode indicar a sua função provável no corpo humano. Quando isto foi efectuado para a Distrofia Miotónica, a análise revelou características particulares que sugeriam que a proteína pertencia à família das proteínas quinases. Por isso o gene tornou-se conhecido como proteína quinase da Distrofia Miotónica, sendo abreviado para DMPK (em inglês).

O resultado parecia promissor, mas as propriedades de DMPK revelaram ser pouco específicas e durante algum tempo mesmo confusas. Alguns investigadores encontraram os níveis da proteína aumentados na Distrofia Miotónica, enquanto que para outros os níveis estavam diminuídos. De modo semelhante, não ficou inicialmente claro se a proteína estava presente apenas no músculo ou em todo o corpo, ou ainda se as suas características estavam alteradas na Distrofia Miotónica. Desconhecia-se também como é que a proteína DMPK explicava as características da doença. Resolver estas questões demorou vários anos, e mesmo hoje nem todos os aspectos estão esclarecidos. A Tabela 8.1 mostra como é que se pode investigar a anomalia a diferentes níveis.

O que parece hoje ser claro é que a proteína DMPK está principalmente presente no músculo e no coração, e não noutros tecidos, e que a falta desta proteína em modelos animais de

laboratório não causa anomalias musculares semelhantes àqueles da Distrofia Miotónica, embora tenha consequências sobre a condução cardíaca. A conclusão destas observações é que embora a mutação da Distrofia Miotónica esteja definitivamente localizada no gene DMPK, não podemos atribuir todos os sinais clínicos da doença unicamente a esta proteína. Um avanço importante foi o estudo de ratinhos “transgénicos”, nos quais se introduziu um gene humano normal ou alterado, permitindo aos investigadores estudar as consequências em pormenor. A introdução de uma sequência alargada de repetições no DNA do ratinho permitiu ter um conhecimento concreto sobre modo como a Distrofia Miotónica ocorre. Este tipo procedimento revelar-se-á também muito útil na avaliação da eficácia e dos riscos de novos tratamentos, como será discutido no Capítulo 11.

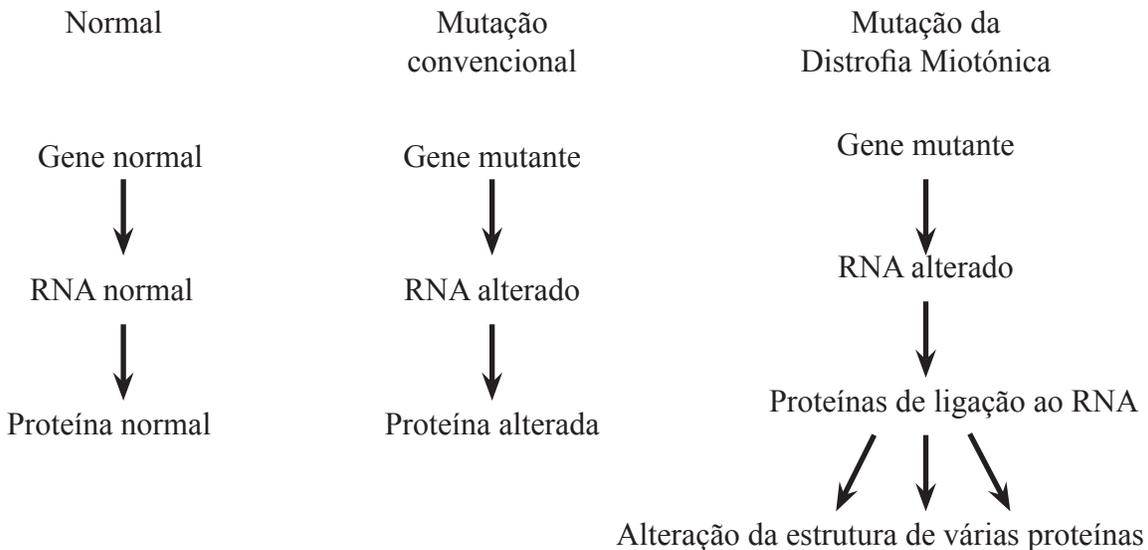
**Tabela 8.1** O que está errado na Distrofia Miotónica? O defeito de base visto de diferentes perspectivas.

O gene (DNA)	Amplificação de uma sequência de “repetições de tripletos” no cromossoma 19.
O mensageiro intermediário (RNA)	Permanece no núcleo da célula. Liga e perturba outros tipos de RNA.
O mensageiro intermediário (RNA) As proteínas (os principais componentes dos tecidos do corpo)	Efeitos sobre a produção de diferentes tipos (no músculo, coração e outros órgãos).
O músculo (ou outro órgão afectado)	Defeitos ou insuficiências em proteínas essenciais. Danos secundários devidos a outros factores.

Os ratinhos transgénicos criados em laboratório apresentam tanto miotonia como anomalias musculares, e as suas alterações musculares assemelham-se àquelas detectadas no músculo de doentes com Distrofia Miotónica. De modo igualmente importante, a sequência de repetições parece não afectar unicamente DMPK ou qualquer outra proteína de forma individual, mas antes uma série de proteínas importantes. O modo como isto acontece está ilustrado na Figura 8.3 e parece ser o seguinte.

Primeiro, a repetição no DNA do gene é ela mesma transformada numa repetição semelhante na molécula intermediária de RNA, a qual é directamente responsável pela produção das proteínas. Os blocos de construção no RNA são porém ligeiramente diferentes daqueles do DNA, de tal forma que a repetição no RNA é agora CUG, em vez de CTG, mas é no resto semelhante. O RNA alterado permanece preso no interior do núcleo da célula, afectando outros tipos de RNA, de tal forma que estes ficam incapazes de produzir as suas proteínas como normalmente. Este processo não afecta unicamente o músculo; algumas das proteínas envolvidas são importantes para o funcionamento do coração, para a regulação da insulina, e ainda para outras funções perturbadas na Distrofia Miotónica. Um tal modo de acção explica

como é que tantos sistemas e tecidos diferentes são perturbados pela Distrofia Miotónica – diferentes proteínas participam neste processo, mas os seus genes não necessitam de se localizar perto uns dos outros. A identificação do gene da Distrofia Miotónica tipo 2 proporcionou um forte apoio a este mecanismo de desregulação da função celular. O gene da Distrofia Miotónica tipo 2 encontra-se num cromossoma diferente (cromossoma 3) e não tem semelhanças com o gene DMPK ou com outros genes da sua vizinhança. No entanto, o gene da Distrofia Miotónica tipo 2 contém uma repetição muito grande (CCTG) nos doentes, sugerindo que, tal como no tipo 1, o mais importante é a mutação em si e não o gene na qual aquela está localizada. As semelhanças (e diferenças) entre estas duas doenças resultam provavelmente da natureza das proteínas que são afectadas pelo RNA preso no núcleo.



**Figura 8.3** RNA tóxico e a mutação da Distrofia Miotónica

De forma notável, a investigação do modo como as alterações genéticas na Distrofia Miotónica causam danos musculares e outros problemas está a progredir muito rapidamente, e cada vez mais perto de nos revelar alvos concretos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Se recuarmos 15 anos apercebemo-nos que naquela altura não conhecíamos quase nada acerca do mecanismo por detrás da Distrofia Miotónica. Penso por isso que concordarão comigo quando digo que percorremos um longo caminho. Com o apoio e encorajamento de todos, este caminho estender-se-à até permitir uma ajuda efectiva aos doentes.

Em vez de tentar explicar detalhadamente o progresso recente da investigação neste capítulo, deixo algumas referências a artigos científicos que passam em revista estes aspectos, na secção “Leitura adicional” no final deste livro.

## 9

## Apoio e Informação



### Pontos essenciais

- ◆ Existem vários grupos de apoio e associações para ajudá-lo a perceber e a lidar com a Distrofia Miotónica.
- ◆ Estes grupos podem ajudar tanto a pessoa que foi diagnosticada como os seus entes queridos.
- ◆ A característica essencial dos grupos de apoio é que eles são dirigidos não só “por” mas também “para” os doentes e as suas famílias.

Se você já leu este livro até aqui, então já deve ter aprendido muito sobre a Distrofia Miotónica, os problemas que lhe estão associados, os seus aspectos genéticos e ainda alguns esclarecimentos sobre as suas causas. Porém, não terá encontrado por enquanto informação acerca da ajuda disponível para os diferentes problemas que a Distrofia Miotónica causa, nem acerca da gestão ou do tratamento da doença. Os próximos três capítulos tentam cobrir este domínio, o mais importante para si como doente. Escrevi este capítulo acerca do apoio e informação separadamente dos outros, uma vez que este assunto é frequentemente descuidado ou omitido em trabalhos de orientação médica. O apoio pode ter várias facetas (Tabela 9.1) e eu tenciono referir cada uma delas.

### Apoio da família e dos amigos

Esta é a forma de apoio mais natural que os indivíduos com Distrofia Miotónica podem receber – é na realidade tão natural que é muitas vezes esquecida ou considerada um dado adquirido. Se subitamente removêssemos todo o apoio dado pelas famílias quotidianamente ao longo dos anos, o resultado seria o colapso rápido da sociedade. Infelizmente, nem todas as famílias têm este apoio. Pode também acontecer que este é interrompido subitamente devido à morte de um dos pais ou de um companheiro, ou ainda por questões de divórcio. Algumas pessoas consideram muito difícil aceitar ajuda e apoio, especialmente proveniente dos familiares mais distantes ou dos amigos. Mas na generalidade, a família permanece a principal base de apoio para a maioria dos doentes.

**Tabela 9.1** Distrofia Miotónica – fontes de apoio

◆ Família e amigos
◆ Grupos de apoio
◆ Associações mais amplas de Distrofia Miotónica
◆ Grupos de interesse de pessoas com deficiência
◆ Agências de apoio social

É por esta razão que se torna ainda mais importante reconhecer que os auxiliares, assistentes e os membros da família necessitam também eles de apoio. Os familiares podem sentir-se ameaçados pelo seu próprio risco de apresentar a doença, pela perda de rendimento familiar, ou pela ligação próxima a um doente severamente afectado, o que lhes deixa poucas oportunidades de repouso e alívio. É natural que as pessoas queiram atingir os seus próprios objectivos na vida sem que tudo gire em torno da doença. É uma situação frequentemente difícil de resolver, mas o seu reconhecimento já ajuda. Espero que com este livro os problemas associados à Distrofia Miotónica fiquem mais claros para as famílias, auxiliares de saúde e outros cuidadores.

Os amigos podem julgar particularmente difícil continuar uma relação próxima com alguém que provavelmente não é capaz de participar em actividades comuns. Por vezes eles não sabem se devem abordar o assunto da Distrofia Miotónica, ou ainda quando o devem fazer, inquietando-se pelo transtorno que podem causar. De um modo geral, também os amigos encontram benefícios em saber mais acerca da doença.

## Grupos de apoio

Não tenho dúvidas de que a criação de grupos de apoio foi de grande importância para muitas doenças, especialmente para as menos frequentes ou menos conhecidas. A Distrofia Miotónica é um excelente exemplo, e não hesito em dizer que a maioria dos doentes assim como as suas famílias encontrarão tantos benefícios na adesão a um desses grupos como naquilo que os médicos têm para lhes oferecer. A minha experiência pessoal vem das actividades do grupo de apoio britânico, mas um número cada vez maior de grupos de apoio vai-se desenvolvendo noutros países. O que é que os grupos de apoio têm para oferecer?

Primeiro o reconhecimento de que não se está só, e que a Distrofia Miotónica é um problema que afecta muitos outros indivíduos e famílias. Isto apresentar-se-á não apenas como um alívio, mas frequentemente como uma surpresa, uma vez que a maioria das famílias não terá encontrado uma outra família afectada na sua vizinhança mais próxima, ou mesmo na sua cidade. Ainda que você não faça mais nada, o simples facto de saber que você faz parte de um grupo mais amplo de indivíduos com a mesma doença pode ajudá-lo

consideravelmente.

A vantagem seguinte é o acesso a informação correcta e relevante. O grupo de apoio é frequentemente a primeira fonte de informação, ou pelo menos a primeira fonte de informação claramente relevante para si. Isto aplica-se mesmo nos tempos actuais da Internet (ver abaixo), na qual se pode encontrar informação confusa ou de interpretação difícil.

Um terceiro domínio de ajuda providenciado pelos grupos de apoio prende-se com as sugestões práticas para lidar com os problemas da doença, como a mobilidade, outras actividades quotidianas, ou outros problemas mais específicos. Uma vez que alguns destes problemas podem beneficiar pouco da ajuda médica, a experiência individual de outros doentes ou de famílias que lidam com eles pode ser particularmente útil para si. Este tipo de ajuda encontra-se frequentemente sob forma de contribuições ou textos escritos em boletins de informação ou comunicados em reuniões. O contacto pessoal durante as reuniões locais, ou mesmo durante reuniões mais alargadas, desempenha um papel importante dos grupos de apoio. Uma grande reunião anual torna-se frequentemente num evento social agradável no calendário, e pode originar amizades próximas. Naturalmente, algumas pessoas têm um temperamento mais social do que outras. A ideia de encontrar um grupo de pessoas com a mesma doença que a “sua” pode ser inicialmente perturbadora, especialmente se elas sofrerem de uma forma mais severa; mas no geral muitas pessoas tiram um grande partido destes encontros.

Uma das funções mais importantes dos grupos de apoio é a de proporcionar uma rede de informação acerca das instalações médicas (e outras instalações de auxílio) disponíveis na área, e de promover o seu melhoramento. Enquanto que as acções das associações mais amplas é normalmente necessária no caso de haver planos definidos a nível nacional, os grupos de apoio estão melhor colocados para explorar a experiência pessoal dos doentes e famílias acerca dos médicos e clínicas de uma determinada região: quais são aqueles que têm os melhores conhecimentos e que oferecem a melhor ajuda; e quais se devem evitar. É possível (e frequente) que uma ou duas famílias particularmente activas despertem o interesse por parte dos médicos e outros profissionais de saúde da região, o qual não existia por falta de consciência ou de conhecimento acerca da Distrofia Miotónica. Numa situação destas é aconselhável agir de forma gradual e diplomática, e com a ajuda e a informação provenientes dos grupos de apoio, o que tornará a tarefa mais fácil.

A característica essencial dos grupos de apoio é que eles são não só geridos “por”, assim como dirigidos “para” doentes e as suas famílias. Eles podem incluir especialistas ou outros profissionais que actuam como consultores, ou então que oferecem ajuda em casos particulares, mas é importante que estes não dominem o grupo ou interfiram na sua gestão.

Do mesmo modo, os grupos de apoio terão frequentemente muitos membros com grande vontade de promover e participar em actividades de investigação, mas é essencial que os investigadores não tirem partido ilegítimo desta situação. Sendo que os membros dos grupos de apoio têm geralmente ligações pessoais entre si, e um tamanho pequeno, há actividades que devem ser realizadas por organizações maiores, com infra-estruturas mais desenvolvidas e suporte administrativo. É nestes pontos que as associações mais largas e com implicações na Distrofia Miotónica podem geralmente desempenhar um papel particularmente importante.

## Associações mais amplas de Distrofia Miotónica

O apoio que estas organizações disponibilizam aos doentes com Distrofia Miotónica e aos membros das suas famílias complementa as funções dos grupos de apoio. Estas associações têm normalmente um carácter nacional, como por exemplo a Associação Americana da Distrofia Muscular, a Associação Francesa contra as Miopatias (AFM; França), e a Campanha da Distrofia Miotónica (Reino Unido). Estas associações são particularmente importantes em países pequenos em que apenas algumas famílias apresentam um dos vários tipos de distrofia. O endereço Web e a morada destas associações é fornecido no Apêndice 1. Em resultado dos seus rendimentos altos e das suas actividades de angariação de fundos, estas organizações estão numa melhor posição, relativamente aos grupos de apoio, para financiar trabalhos de investigação, nomeadamente pesquisas de laboratório que são particularmente dispendiosas. Nestes casos, estas associações incluem frequentemente uma comissão científica independente que assegura uma avaliação pormenorizada e imparcial das candidaturas e pedidos de financiamento.

A produção de material escrito é também possível a uma escala maior que aquela dos grupos de apoio. No Reino Unido encontram-se disponíveis brochuras e pequenos livros muito úteis sobre a Distrofia Miotónica, assim como livros mais abrangentes sobre as possíveis medidas de ajuda à incapacidade. O financiamento dos profissionais e auxiliares de saúde em diferentes regiões têm-se revelado de grande utilidade para estabelecer ligações entre os doentes e as instituições médicas.

O inconveniente destas associações mais amplas é que elas devem cobrir uma grande variedade de doenças musculares distintas, pelo que lhes é difícil concentrar-se especificamente numa em particular. É por isso que tanto os grupos de apoio como outras organizações maiores desempenham papéis valiosos mas distintos.

## Outras organizações úteis

A nível internacional é importante estabelecer ligações próximas entre países, particularmente para ajudar os países mais pequenos ou aqueles com instalações menos desenvolvidas. A Aliança Europeia das Associações de Distrofia Muscular (EAMDA),

actuando de modo federativo, juntamente com o Centro Neuromuscular Europeu (ENMC) têm desempenhado um papel valioso na organização de pequenos grupos especializados em diferentes distrofias musculares, incluindo a Distrofia Miotónica. Estas organizações internacionais têm um papel cada vez mais proeminente na promoção e uniformização dos ensaios clínicos realizados sobre potenciais terapias inovadoras.

No que respeita aos grupos de pressão política (lobbying), uma abordagem colectiva é mais eficaz do que abordagens individuais por parte de numerosos pequenos grupos. No Reino Unido, o Grupo de Interesse da Genética (GIG), que representa mais de 100 associações de doenças diferentes, tem sido extremamente eficaz na promoção de serviços para as doenças genéticas. Por seu lado, vários grupos de interesse de pessoas com incapacidade têm batalhado por questões que dizem respeito a diferentes doenças, como a mobilidade e a educação escolar.

## A internet e a informação

Dado que muitas famílias (provavelmente mesmo a maioria em alguns países) têm acesso à Internet, esta tornou-se uma ferramenta robusta na ajuda de doentes com Distrofia Miotónica. Em termos práticos ela permite a compra e aquisição fáceis de produtos a todos aqueles com mobilidade reduzida. Além disso, a Internet tornou-se hoje a maior fonte de informação sobre os aspectos médicos de muitas doenças, incluindo a Distrofia Miotónica. No Apêndice 1 citam-se alguns dos portais (ou sítios Web) mais úteis.

A quantidade impressionante de informação disponível faz com que hoje em dia muito poucas pessoas permaneçam desinformadas. O problema actual prende-se antes com a selecção da informação que é correcta, apropriada e relevante para si. Um colega descreveu a situação como “tentar beber de uma boca de incêndio” – o perigo é o de ser derrubado pela enorme quantidade e pressão da informação.

Quando utilizar este tipo de material, você deve lembrar-se de que a informação não é seleccionada, verificada ou censurada – pelo que pode ser correcta ou não. Deve ser muito prudente quando coloca à disposição informação a seu respeito na Internet – esta informação ficará acessível a todo o mundo. De modo semelhante, embora os grupos informais de discussão na Internet possam ser muito relevantes para pessoas com problemas de mobilidade, que vivem em áreas remotas, ou que evitam por timidez o contacto pessoal dos grupos de apoio, deve-se ter algum cuidado e prudência no uso desses mesmos grupos. Para concluir, existe hoje muito apoio e informação disponíveis para si e para a sua família. A maior parte da informação é clara e relevante. Existem ainda imensas pessoas prestáveis e bem informadas que o podem ajudar. Não há razão para ainda se sentir só. Se tirar partido do seu grupo de apoio da melhor forma, encontrará benefícios para si e poderá ainda ajudar outros numa situação semelhante.

# 10

## Controlo e Tratamento no Presente



### Pontos essenciais

- ◆ Embora não existam tratamentos específicos para a Distrofia Miotónica, pode-se fazer muito para o controlo e tratamento de certos aspectos da doença, o que o ajudará tremendamente.
- ◆ Cada caso de Distrofia Miotónica é diferente, e diferentes doentes necessitam de abordagens distintas, dependendo da severidade dos problemas que apresentam e da sua idade.
- ◆ A informação apresentada neste capítulo pode ser utilizada para discutir o controlo e a gestão da doença com médicos ou outros profissionais de saúde.
- ◆ É obviamente importante manter-se saudável e fisicamente activo, mas exercícios extenuantes podem causar mais danos do que benefícios.
- ◆ Preste atenção ao ambiente que o rodeia, e pense nas possibilidades de alterar a sua casa ou o seu local de trabalho de modo a facilitar a sua vida.

Muitas pessoas com Distrofia Miotónica, que logo após o diagnóstico perguntam quais são os tratamentos disponíveis, sentem-se desanimadas quando a resposta é “nenhum”. Embora actualmente isto seja verdade no que respeita a uma cura ou tratamento médicos que permitam modificar radicalmente o curso da doença, a situação é inteiramente diferente em termos de medidas que podem ser úteis em vários pontos ao longo do curso da doença, ou ainda essenciais para salvar vidas. Há sintomas específicos que podem ser tratados à medida que vão aparecendo. O Capítulo 11 contempla as perspectivas de cura ou de tratamentos definitivos. Neste capítulo tentarei referir o que pode ser feito hoje em dia, e que deveria estar à disposição de todos os doentes com Distrofia Miotónica.

Em vários momentos ao longo deste livro salientei a variabilidade da Distrofia Miotónica; o que implica que doentes diferentes necessitem de diferentes abordagens, dependendo da severidade dos seus problemas particulares, e ainda da sua idade. Uma vez que a idade é um factor determinante, considero separadamente o controlo da doença em adultos do controlo da doença em crianças, apesar de existirem vários pontos em comum. Tentei resumir grande parte da informação em tabelas e faço referência a capítulos anteriores que cobrem os diferentes problemas abordados. O leitor pode considerar útil fotocopiar algumas das tabelas e trazê-las consigo, caso encontre médicos ou outros profissionais de saúde com quem discutir aspectos do controlo e da gestão da doença.

## Sintomas musculares

Ver Tabela 10.1. Actualmente a rigidez muscular causada pela Distrofia Miotónica é o único sintoma muscular que pode precisar e que responde a um tratamento medicamentoso – isto é apenas necessário num número menor de indivíduos. Lembre-se de que a miotonia estender-se-á por muitos anos, e que apesar de os efeitos secundários serem pouco frequentes, estes podem ocorrer no final de um longo período de tratamento. O medicamento actual mais frequentemente utilizado é a mexiletina, mas alguns doentes preferem continuar a tomar medicamentos mais antigos como a fenitoína, quinina ou a procainamida. As doses devem ser determinadas pelo seu médico. A maioria destes fármacos pode ter efeitos inibidores sobre a condução cardíaca (muito embora também sejam indicados fora do contexto das doenças musculares, no tratamento de doenças do coração), pelo que se você tiver problemas cardíacos, deve então evitar estes medicamentos ou tomá-los unicamente sob um rigoroso acompanhamento médico. A fenitoína em excesso pode causar desequilíbrio; assim como prejudicar o bebé durante a gravidez, pelo que se está grávida ou (igualmente importante) se é provável engravidar, é melhor evitar todo o tipo de medicação para a miotonia. A perda de força muscular não beneficia actualmente de nenhum medicamento, embora se espere que os medicamentos actualmente em fase de ensaio clínico, ou mesmo novos químicos que surgirão no futuro, possam alterar esta situação. É importante deixar aqui o aviso de que é melhor não usar medicamentos conhecidos pelos seus benefícios noutras doenças musculares, na esperança que o possam ajudar a si também. É improvável que assim seja, e mesmo possível que alguns desses medicamentos possam causar alguns danos. Isto aplica-se a esteróides de vários tipos, a doses elevadas de diferentes vitaminas e minerais, e a produtos da herbanária ou outros remédios tradicionais. Lembre-se de que os medicamentos “naturais” podem ser tão tóxicos como os artificiais – a dedaleira (ou campainhas) e a beladona são bons exemplos!

A dieta já foi referida no Capítulo 3 no que respeita ao excesso de peso. Não existem provas de que factores alimentares possam melhorar a força muscular. Enquanto que é de bom senso seguir uma dieta nutritiva, há muito poucas vantagens em gastar dinheiro em dietas especiais, na esperança de que estas irão melhorar os seus músculos.

O exercício é um domínio que levanta várias questões, e que também já foi referido antes. O exercício é certamente e de um modo geral importante para se manter saudável e fisicamente activo, mas esforços exaustivos como a corrida de longas distâncias ou o levantamento de pesos são provavelmente mais prejudiciais do que benéficos (embora eu deva dizer que há poucas provas que o confirmem). A natação parece ser benéfica para muitos, uma vez que a água ajuda a suportar o peso do corpo. Não tente perder peso através do aumento do exercício físico, em vez de diminuir o consumo de calorias – esta estratégia raramente tem êxito.

Se não é capaz de fortalecer os seus músculos, pode pelo menos aliviar alguma da pressão a que estão sujeitos, através de um plano cuidadoso. Para isso pode tomar partido de várias medidas de senso comum – que surpreendentemente não são usadas com frequência. Relativamente à mobilidade geral, as necessidades dos doentes com Distrofia Miotónica são semelhantes em certa medida àquelas de outros doentes com problemas musculares, e serão por isso melhor avaliadas por um especialista neste domínio; normalmente um terapeuta ocupacional (ou ergoterapeuta), que frequentemente trabalha em conjunto com um fisioterapeuta. Hoje em dia, estes especialistas trabalham em centros que permitem uma avaliação mais pormenorizada e mais fácil das necessidades dos doentes do que nas clínicas médicas. Nestes centros existe frequentemente uma grande variedade de equipamentos e de instrumentos de apoio que podem ser testados pelos doentes com deficiências musculares. É importante que todos aqueles que estão envolvidos (de uma forma ou de outra) tenham conhecimento de que a Distrofia Miotónica causa mais frequentemente problemas de mobilidade através da perda de força na parte inferior da perna e nos pés, do que como resultado de anomalias dos músculos maiores que sustentam o peso do corpo. Este facto pode alterar a conduta a seguir.

Conduzir é particularmente importante se a perda de força muscular o impede de se deslocar a pé ou se o sistema de transportes na sua localidade é fraco. Deve reflectir cuidadosamente se o seu carro necessita de adaptações. Antes de trocar de carro, procure um profissional que o ajude a escolher o modelo mais adequado para si. Lembre-se de que devido à perda de força nos músculos do pescoço é particularmente importante ter um bom apoio para a cabeça. Isto aplica-se não só no caso se ser condutor, como no caso de viajar como passageiro.

**Tabela 10.1** Tratamento dos sintomas musculares na Distrofia Miotónica

Rigidez muscular (miotonia)	Medicamentos apenas se os sintomas causam incómodo (ver texto)
Perda de força das pernas e pés	Talas de plástico para o tornozelo; aparelho dorsiflexor
Perda de força do pescoço	Colar cervical macio; suporte para a cabeça nos carros e nas cadeiras
Queda das pálpebras	Óculos especiais (raramente cirurgia)
Fraqueza geral dos músculos	Cadeira de rodas (em especial motorizada, para uso no exterior)

As consequências da perda de força de certos músculos podem ser aliviadas. O pé caído (ou pendente), um problema comum devido à perda de força no tornozelo, pode ser corrigido através do uso de talas leves, em plástico modelado, que se colocam no interior dos sapatos, e que são invisíveis do exterior. Um colar cervical macio, como aqueles usados por pessoas

com outros problemas do pescoço, pode ser especialmente útil se as dores no pescoço ou de cabeça estiverem associadas à perda de força do pescoço. A queda da pálpebra (ptose palpebral) pode ser corrigida com “óculos” especiais para o efeito.

## Equipamento e aparelhos no lar

Ao tentar aliviar a sua fraqueza muscular, não se deve deixar ficar pelas adaptações directamente relacionadas com o seu corpo; deve também estudar o espaço que o rodeia, e considerar as alterações pode introduzir para seu benefício. Isto diz principalmente respeito à sua casa, mas o seu local de trabalho é também importante. As adaptações que se fazem para evitar acidentes são obviamente indispensáveis e já foram referidas antes, mas este tipo de alterações servirá também para evitar tensões e esforços acrescidos, e impedir-lo-ão de se cansar facilmente. Qualquer tipo de alterações deste tipo requer planificação com a ajuda de profissionais – mais uma vez, poderá usufruir dos conhecimentos de um terapeuta ocupacional (ou ergoterapeuta) ou da ajuda de um centro de apoio a pessoas com deficiência. Tudo isto necessita de ser considerado e preparado com antecedência – não adie os planos e reflexão até ser confrontado com um grave problema.

Por fim, se a perda de força muscular de que sofre é grave, e se a sua mobilidade está cada vez mais reduzida, será que já considerou o uso de uma cadeira de rodas, em particular no exterior ou em terrenos com que está pouco familiarizado? Eu tenho notado que no início muitas pessoas recusam esta possibilidade, mesmo que isso implique o abandono de actividades que apreciam enormemente. Uma cadeira de rodas, em especial motorizada, pode ajudar estas pessoas a continuar as suas actividades e a permanecer independentes. Eu comparo a resistência destas pessoas àquela dos nossos antepassados de algumas gerações atrás, que rejeitavam o uso de inovações modernas, como o carro e o comboio. Quantas pessoas optariam hoje por caminhar de uma cidade até outra? De um modo geral, uma vez que as pessoas se apercebem por si sós dos benefícios, é-lhes mais fácil aceitar o uso de uma cadeira de rodas, ou de qualquer outro equipamento de apoio. A cadeira de rodas não é indispensável para a maioria dos doentes com Distrofia Miotónica, mas esta opção não deve ser esquecida.

## Problemas médicos

Eu já salientei que para algumas pessoas, os variados problemas médicos associados à Distrofia Miotónica causam tanto ou mais incómodo do que a fraqueza muscular. Se estes problemas não forem identificados e tratados, podem trazer riscos importantes mesmo para os doentes sem sintomas musculares graves. É fundamental verificar que estes aspectos sejam verificados regularmente pelos neurologistas ou outros especialistas de doenças musculares, sem serem menosprezados ou esquecidos. A Tabela 10.2 resume os problemas médicos mais importantes que podem necessitar de controlo e tratamento; estes problemas são abordados com mais atenção no Capítulo 4, pelo que apenas alguns comentários acerca

dos tipos de tratamento são referidos aqui.

### Problemas cardíacos

O tratamento necessário depende do tipo de anomalia cardíaca do doente, e deverá ser decidido por um cardiologista. Se os medicamentos não corrigem ou mantêm um ritmo cardíaco regular, um tratamento elétrico pode ser necessário para corrigir a condução eléctrica. Se por outro lado a condução cardíaca é lenta (“bloqueio cardíaco”), pode ser preciso um pacemaker artificial. Hoje debate-se consideravelmente se se deve introduzir este último antes da aparição dos sintomas ou se é mais sensato esperar. A propósito, se estes procedimentos lhe parecem alarmantes, deve lembrar-se de que eles se aplicam muitas vezes a indivíduos idosos ou frágeis, com bons resultados, e em qualquer dos casos serão apenas necessários numa minoria de pessoas com Distrofia Miotónica.

**Tabela 10.2** Controlo e tratamento dos problemas médicos

Coração	ECGs regulares; exames médicos mais detalhados se necessário. Medicamentos específicos para corrigir o ritmo cardíaco; pacemaker cardíaco se aconselhável
Peito/respiração	Evitar a entrada de alimentos ou líquidos nos pulmões. Tratamento imediato de infecções com antibióticos. Ventilação assistida durante a noite, se necessário
Intestinos	Medicamentos “antiespasmódicos” para dores abdominais e sintomas de “intestino irritável”
Sonolência diurna	Descartar problemas respiratórios. Medicamentos como o modafinil, podem ajudar
Diabetes	Alterações na dieta; insulina raramente necessária
Cataratas	Remoção cirúrgica com bons resultados

### Problemas pulmonares

Se estes se devem ao facto de se engasgar com os alimentos, então a solução é identificar a origem do problema e corrigi-la. O ajuste da dieta, em associação com um terapeuta da fala e da deglutição pode ajudá-lo. Deve ainda procurar dormir com a cabeça ligeiramente elevada, e evitar uma refeição nocturna pesada e tardia, para evitar o retrocesso dos alimentos do estômago para o esófago durante a noite.

Se os problemas têm por causa a fraqueza dos músculos respiratórios, então pode aliviá-los através do uso de um dispositivo que estimula a respiração nocturna, muito embora esta medida nem sempre seja necessária. É importante que todas as crises de bronquite ou inflamações da garganta sejam tratadas imediatamente com antibióticos, no sentido de evitar que a infecção se alastre ao “resto do peito”, o que é mais provável acontecer caso a tosse seja fraca. Mais uma vez, um fisioterapeuta pode ensinar-lhe exercícios de respiração

que manterão os seus pulmões limpos. O exame da função respiratória deve fazer sempre parte de qualquer avaliação médica da Distrofia Miotónica.

### **Problemas intestinais e dores abdominais**

Este tipo de problema pode ser aliviado por vários medicamentos que ajudam a relaxar os músculos da parede dos intestinos, tal como no síndrome do intestino irritável. Uma dieta rica em fibras pode ajudar. Se um tratamento para a prisão de ventre estiver em curso, é importante evitar parafina líquida (pouco usada hoje em dia), uma vez que pode ser altamente prejudicial se entrar nos pulmões.

### **Sonolência diurna**

Este é um sintoma incomodativo, para o qual existem ensaios clínicos com vários medicamentos actualmente em curso, pelo que vale a pena informar-se acerca do progresso dos mesmos. O modafinil é o fármaco mais estudado nesta área; embora não ajude toda a gente, vale a pena experimentar, caso o problema de sonolência seja considerável.

### **Diabetes**

A diabetes manifesta-se apenas num número pequeno de doentes com Distrofia Miotónica, e trata-se frequentemente do tipo de diabetes que não necessita de insulina. No caso de a diabetes se manifestar na Distrofia Miotónica, o controlo é ainda mais importante para estes doentes do que para os outros diabéticos; com certeza que não vai querer adicionar uma dificuldade desnecessários à sua lista de problemas de saúde.

### **Cataratas**

As cataratas podem ser removidas por intervenção cirúrgica com excelentes resultados, mesmo nos doentes mais idosos ou de saúde mais débil.

Naturalmente que há muitas complicações mais raras da Distrofia Miotónica que eu não referi neste capítulo. De um modo geral o seu tratamento não é diferente dos casos em que esses mesmos problemas ocorrem fora do contexto da Distrofia Miotónica. No entanto, é muito importante que a pessoa que se ocupa do tratamento de qualquer um destes problemas particulares seja informada de que você tem Distrofia Miotónica, caso contrário você corre o risco de agravar outros aspectos da doença.

### **Cirurgia e anestesia**

Todos iremos provavelmente precisar de cirurgia ou de anestesia em algum momento das nossas vidas, seja em consequência de doença ou de acidente. Se você tem Distrofia Miotónica, não há razão para não usufruir dos benefícios destes procedimentos – mas estes devem ser-lhe aplicados com grande cuidado, e com o conhecimento de que sofre de Distrofia Miotónica. Há vários aspectos que você e o seu médico devem considerar.

- 1. Precisa realmente de cirurgia?** Deve reflectir seriamente se a cirurgia vai fazer uma grande diferença na sua vida, se há alternativas não cirúrgicas, e se o diagnóstico cirúrgico é correcto. Será que os sintomas (ex.: dores abdominais) estão relacionados com a Distrofia Miotónica e deveriam ser tratados por outros procedimentos médicos? Se precisa realmente de cirurgia, então deve considerar as questões que se seguem.
- 2. Onde é que a intervenção cirúrgica deve ser feita?** A resposta simples é que a cirurgia deve ser unicamente realizada com equipamentos de apoio apropriados, incluindo unidades de cuidados intensivos, necessários caso haja um problema durante a cirurgia. Isto aplica-se especialmente a procedimentos relativamente simples, que podem ser efectuados em espaços privados ou noutros locais que não possuem as devidas unidades de apoio. Estes cenários podem ser suficientes e apropriados para um indivíduo saudável, mas não o são para um doente com Distrofia Miotónica. No Reino Unido, e mesmo nos casos em que o doente possui um seguro médico privado, não existe melhor opção do que os hospitais públicos do Serviço Nacional de Saúde (NHS), que possuem pessoal que permanece de urgência toda a noite.
- 3. O cirurgião e o anestesista devem ter conhecimento prévio da sua situação médica.** De nada serve dizer-lhes enquanto se dirige para a bloco operatório! Eles devem conhecer os possíveis riscos, de forma a preparar os equipamentos e procedimentos necessários.
- 4. O que necessita ser feito antes, durante e depois da operação?** Isto varia de acordo com o tipo de operação e anestesia, pelo que não é prudente determinar regras fixas. No Apêndice 2 apresento uma lista dos procedimentos estabelecidos pelos anestesistas e outros colegas do nosso centro. Apesar de se tratar de uma lista técnica, deve fotocopiá-la e entregá-la àqueles que participam na sua cirurgia.
- 5. Cirurgia de emergência.** Se tiver um acidente automóvel ou se passar por uma outra situação de emergência, é possível não haver tempo para a planificação e para as considerações descritas aqui. No entanto pode sempre trazer consigo um cartão de cuidados especiais, ou usar uma pulseira que indique claramente que sofre de Distrofia Miotónica, de forma a prevenir e alertar o pessoal acerca do seu problema. O Grupo de Apoio da Distrofia Miotónica do Reino Unido criou um cartão de cuidados especiais plastificado que os doentes podem levar na sua carteira ou no porta-moedas, e ainda uma folha desdobrável que dá informação básica acerca da doença (ver Apêndice 3).

## Parto

Os problemas da gravidez e do parto foram mencionados no Capítulo 7, mas caso tenha distrofia miotónica e esteja grávida, é importante saber que a cesariana ou a anestesia são procedimentos prováveis. É por isso fundamental tanto para si como para o seu bebé, que o parto se realize num hospital completamente equipado.

## Gestão global

Depois de ler este capítulo, ter-se-à apercebido que será mais fácil e mais eficiente se os vários aspectos da gestão, controlo e tratamento da distrofia miotónica forem coordenados, em vez de serem tratados de forma fragmentada e individual por uma série de especialistas diferentes. Naturalmente que a distrofia miotónica necessita de determinados especialistas para lidar com problemas como as cataratas e as complicações cardíacas, mas estes especialistas não serão capazes de gerir e de coordenar a sua doença na globalidade.

No Reino Unido, onde toda a gente está registada num médico de família, este ainda é a pessoa mais indicada para agir como coordenador na gestão da sua saúde, mesmo que muitos destes médicos de família estejam sobre grande pressão. Para obter a melhor ajuda do seu médico de família, não deve esperar até ficar doente. Em vez disso deve visitá-lo para se apresentar e falar-lhe da sua doença. Leve consigo documentos e informações relevantes que possam ser adicionados ao seu processo médico (mas apenas uma ou duas páginas!), e pergunte se deve organizar as consultas regulares e os exames médicos necessários (electrocardiograma, ECG) com o seu centro de saúde ou com o hospital.

Lembre-se de que a maioria dos centros de saúde têm serviços de enfermagem, que se podem revelar como a sua melhor ligação ao centro médico e que podem ser uma peça importante na organização de várias questões, como a terapia ocupacional ou os benefícios sociais. Se o pessoal do seu centro estiver familiarizado consigo e com os problemas associados à sua doença, você terá então maiores probabilidades de receber ajuda quando estiver doente. A maioria dos médicos estará genuinamente interessada na sua doença, a qual não terão encontrado frequentemente antes. Lembre-se ainda que o seu médico de família dispõe de muita informação acerca dos especialistas na sua localidade, e saberá quem recomendar.

A nível do tratamento hospitalar, é possível que tenha acesso a um serviço especializado em doenças musculares. Se este lidar com um número considerável de doentes com distrofia miotónica, então este serviço será certamente um ponto de contacto útil e uma fonte de ajuda especializada. Infelizmente existe apenas um número reduzido de serviços como este, pelo que os que existem não se podem ocupar de todos os doentes com distrofia miotónica de forma frequente. Porém eles continuam a ser o local ideal para efectuar exames regulares à sua condição muscular e para obter informações acerca dos últimos desenvolvimentos.

A melhor combinação é de ter um médico de família interessado assim como o pessoal que lhe está associado, e fazer consultas ocasionais (talvez uma vez por ano) num serviço especializado no músculo, sendo os outros problemas específicos tratados pelos especialistas mais indicados. Se juntar a isto o contacto com um grupo de apoio activo a nível local e nacional, terá então um enquadramento suficiente para o ajudar com a maioria dos problemas que possam eventualmente surgir associados à sua doença. Infelizmente, poucas pessoas desfrutam deste tipo de acompanhamento, mas este é um objectivo pelo qual se deve lutar. Caso tenha ao seu dispor um sistema que funciona bem em determinadas áreas da gestão e controlo da sua doença, então será mais fácil convencer os responsáveis a melhorar outros domínios consideradas deficientes.

Para concluir, há muito que se pode fazer no que respeita à gestão e tratamento de aspectos específicos da distrofia miotónica, no sentido de proporcionar uma grande ajuda aos doentes, mesmo que ainda não exista possibilidade de cura. Alguns dos pontos referidos requerem ajuda médica, tanto de especialistas em áreas particulares como de coordenadores globais. Mas há muita coisa que você mesmo pode fazer, ou pelo menos iniciar, se estiver bem informado acerca da sua doença. Pode adoptar uma atitude sensata no sentido de evitar complicações, e pode ainda ser persistente e ao mesmo tempo paciente e cooperante com o pessoal médico que o vai ajudar, e que provavelmente saberá menos acerca da distrofia miotónica do que você mesmo. As sugestões delineadas neste capítulo devem ajudá-lo a manter-se em boa saúde tanto quanto possível, de tal forma que quando um tratamento eficaz para a distrofia miotónica estiver disponível, você será capaz de tirar partido do mesmo.

# 11

## O Futuro – em Direcção a uma Prevenção e Tratamento Eficientes para a Distrofia Miotónica



### Pontos essenciais

- ◆ Não há tratamento médico comprovado que influencie o ritmo de progressão da Distrofia Miotónica, ou que previna a sua aparição naqueles que possuem a alteração genética.
- ◆ Actualmente faz-se muita investigação sobre a Distrofia Miotónica.
- ◆ Agora que os genes responsáveis pela Distrofia Miotónica foram identificados, a investigação científica concentra-se na descoberta de um tratamento eficaz.
- ◆ A pesquisa realizada noutros tipos de doenças musculares pode fornecer pistas importantes acerca do que se passa na Distrofia Miotónica.

No momento em que escrevo este livro não há tratamento médico comprovado que influencie o ritmo global de progressão da Distrofia Miotónica, ou que possa impedir a sua aparição nos indivíduos portadores da alteração genética. Esta parece ser uma frase desanimadora para começar o último capítulo principal deste livro, mas é melhor ser honesto desde o início. Olharemos de seguida para o modo e para as razões que conduzirão a uma mudança provável desta situação. Eu já referi muitas medidas que podem ser tomadas para ajudar determinados aspectos da doença na ausência de tratamento específico, mas todas elas são essencialmente medidas temporárias até que algo capaz se alterar eficazmente o curso da doença seja descoberto. Eu estou hoje mais optimista relativamente a este ponto do que em qualquer outro momento dos últimos 30 anos, em que estive envolvido no campo da Distrofia Miotónica. Por isso, neste capítulo, eu gostaria de discutir como e onde é que os progressos parecem oferecer uma ajuda prática provável.

### Conhecimento e investigação

O Capítulo 8 descreve a situação actual. É fácil de esquecer que até 1992 não tínhamos qualquer ideia acerca da natureza da alteração genética por detrás da Distrofia Miotónica. Foi apenas nos últimos 5 anos que começámos a ser capazes de estabelecer a ligação entre

a alteração genética e o modo como ocorrem complicações no músculo e noutros sistemas do corpo humano.

Isto não teria acontecido sem a investigação científica, muita da qual é realizada em laboratórios; mas também a investigação clínica que se faz em indivíduos como você e a sua família. Momentos houve em que a investigação pareceu frustrante, ou mesmo desanimadora. Porém, os cientistas e investigadores clínicos têm continuado as pesquisas sempre com o objectivo de compreender como é que as coisas funcionam – ou deixam de funcionar – na esperança de desenvolver um tratamento eficaz. O ano de 1992 foi provavelmente um momento crítico neste processo: uma vez descoberto o gene da Distrofia Miotónica e a sua mutação, ficou claro que seria apenas uma questão de tempo, trabalho árduo e persistência até se compreenderem os detalhes daquilo que corre mal nesta doença. A descoberta serviria também de ponto de partida para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Poderia uma cura para a Distrofia Miotónica aparecer sem este processo longo de acumulação de conhecimento através da investigação? Na minha opinião esta situação seria muito improvável, apesar de não ser absolutamente impossível. A maioria dos novos tratamentos médicos que não são baseados em provas experimentais ou factos claros revela-se ilusória. Têm existido algumas reivindicações não fundamentadas, deste tipo, noutras distrofias musculares, mas nenhuma superou os testes rigorosos a que foram sujeitas, trazendo a desilusão para inúmeros doentes e famílias. Por muito frustrante que seja a espera, não existe um atalho que acelere o progresso.

Porém é importante reconhecer que não é apenas a investigação na Distrofia Miotónica que se revela útil. O trabalho de pesquisa noutros tipos de doenças musculares pode fornecer pistas essenciais acerca do que se passa na Distrofia Miotónica. De igual modo, a investigação fundamental dos mecanismos normais de biologia básica pode também ser de grande importância – mesmo se os investigadores que a fazem nunca tenham ouvido falar de Distrofia Miotónica! É por isso que é importante que todos aqueles envolvidos na investigação mantenham o contacto e se encontrem para discutir ideias – nunca se sabe de onde é que virá o próximo passo em frente.

## **Que avanços da investigação são mais prováveis de resultar em tratamento**

A partir deste ponto serei obrigado a especular, pelo que existe a possibilidade de estar errado. Mas não há inconveniente em partilhar as minhas ideias, desde que o leitor reconheça que se trata apenas do meu ponto de vista, e guarde em mente que eu sou principalmente um especialista clínico, e não um investigador de laboratório.

### Terapia ao nível do gene

Vamos começar pela alteração genética ou “mutação” e perguntar se um dia seremos capazes de corrigir este defeito. Vimos que quase todos os doentes com Distrofia Miotónica têm a mesma modificação genética; a amplificação de uma sequência de “tripletos repetidos” numa determinada parte de um gene específico. De um modo muito geral, quanto maior for a amplificação desta sequência, mais grave será a doença. Será que podemos alterar esta situação de alguma forma? Na realidade isto acontece de forma natural mas muito rara na natureza, dado que existem casos descritos de indivíduos que herdaram claramente do seu progenitor afectado pela doença a cópia “anormal” do gene, mas que são eles mesmos saudáveis. Isto deve-se ao facto da repetição ampliada ter diminuído, voltando ao tamanho normal. Será que é possível fazer com que isto aconteça num doente? Com toda a publicidade feita à terapia genética, pode parecer possível substituir o gene alterado por uma cópia normal, e assim impedir o desenvolvimento da doença. Infelizmente, esta não é no meu ponto de vista uma possibilidade provável, por várias razões. Principalmente, porque a correcção do defeito genético teria de ser feita numa fase muito precoce do embrião, de modo a corrigir a alteração em todo o corpo. É pouco provável que a introdução de uma cópia normal do gene por exemplo no músculo, num momento posterior da vida de um doente, traga benefícios, uma vez que há provas que sugerem que não é a falta de um gene normal que causa o problema. Afinal de contas, todos os doentes com Distrofia Miotónica possuem uma cópia normal do gene assim como uma cópia alterada; ainda assim esta situação não impede a doença de se desenvolver. Por isso eu tenho dúvidas de que alguma forma de “terapia genética” venha a ajudar os doentes de forma significativa.

### Mudar o RNA

Este é talvez o método mais excitante e promissor e que pode proporcionar uma abordagem terapêutica totalmente inovadora. Para aqueles que já se esqueceram (desde o Capítulo 8) o que é o RNA, eu lembro que se trata da molécula que serve de intermediário entre o gene (constituído de DNA) e as proteínas, as quais desempenham várias funções no corpo humano. Vimos no Capítulo 8 que a sequência ampliada da Distrofia Miotónica afecta a produção de moléculas de RNA no núcleo da célula, através da ligação que estabelece com elas. Este processo pode envolver uma variedade de diferentes tipos de RNA, os quais produzem proteínas essenciais para a função do músculo, coração e outros sistemas do corpo humano. Se for possível criar meios de impedir que isto aconteça, então os diferentes tipos de RNA perturbados durante este processo poderão sair do núcleo e produzir diferentes proteínas como numa situação normal. Este método é tão recente que seria pouco prudente esperar que proporcione avanços rápidos no tratamento da doença. Mas agora que a metodologia foi reconhecida, constitui uma área a desenvolver – um bom exemplo da importância primordial de desvendar primeiro o processo por detrás da doença, para depois tentar corrigi-lo. Os investigadores já estão a estudar modelos animais, onde uma sequência ampliada de tripletos foi introduzida e onde é possível estudar o processo

de sequestração e perturbação do RNA e o modo de o modificar.

### **Tratamento ao nível da proteína**

Já mencionei que a Distrofia Miotónica – em contraste com algumas doenças genéticas – não resulta de um simples defeito numa determinada proteína, a qual pode eventualmente ser substituída de uma ou de outra forma. No entanto, vai-se tornando cada vez mais claro que várias proteínas diferentes estão provavelmente implicadas, devido ao envolvimento das respectivas moléculas de RNA, o que impede as proteínas de serem produzidas de forma correcta. Assim sendo, deverá ser possível identificar especificamente a proteína implicada num determinado aspecto da doença (músculo, coração, olhos, e por aí fora), e desenvolver um modo de melhorar o seu funcionamento. É provável que esta estratégia se anuncie mais praticável que a modificação do RNA, especialmente dado já sabermos muito acerca de algumas das proteínas que parecem estar implicadas na doença. Não ficaria surpreendido que alguns ensaios clínicos baseados neste tipo de metodologia se tornem viáveis nos próximos 5 anos.

### **Investigação animal**

Todos nós gostaríamos de evitar a investigação em animais caso fosse possível, mas temos de admitir que para muitas das linhas de investigação, incluindo algumas das mais importantes, o uso de animais é essencial. Este é especialmente o caso dos modelos animais “transgénicos” (frequentemente ratinhos de laboratório), nos quais é hoje possível introduzir alterações genéticas responsáveis por uma determinada doença humana, como a distrofia miotónica, para depois estudar os seus efeitos. Por razões éticas e de segurança, estes métodos não podem ser realizados em voluntários humanos. Alguns dos avanços mais recentes e promissores para a compreensão da Distrofia Miotónica resultaram da investigação feita em animais.

Os modelos animais serão igualmente importantes para a etapa que se segue, quando o objectivo for o de testar novos agentes de tratamento, verificar se funcionam ou se possuem efeitos nocivos. Deve-se ter consciência de que investigação genética tem permitido evitar muita da investigação animal. Dado que o nosso património genético é tão semelhante àquele de todos os outros organismos vivos, tem sido possível realizar muita da investigação relevante para a Distrofia Miotónica em organismos simples, tal como as leveduras ou as bactérias, em vez de utilizar espécies de mamíferos. De modo semelhante as técnicas de cultura celular permitem estudar células humanas fora do corpo. No entanto, seria errado concluir que a investigação animal pode hoje ser evitada, e que sem ela poderíamos ainda assim compreender e desenvolver tratamentos para a Distrofia Miotónica. Esta situação não é possível, e tem de ser reconhecida por todos aqueles que desejam um tratamento melhor e uma compreensão mais aprofundada das doenças genéticas complexas.

## Ensaio de novos tratamentos

A etapa seguinte merece uma reflexão cuidada. Uma vez reunidas as provas acerca dos vários aspectos que não funcionam correctamente na Distrofia Miotónica, e identificados os agentes que parecem mostrar efeitos positivos nos modelos animais e nos processos celulares básicos, como poderemos iniciar os ensaios clínicos destes em doentes com Distrofia Miotónica? É fundamental ter a noção de que todos os novos tratamentos desenvolvidos pela medicina têm que ser submetidos a procedimentos muito bem definidos, que necessitam de ser respeitados antes de declarar um novo tratamento como eficaz. Estes procedimentos são demorados, dispendiosos e muitas vezes acabam por produzir resultados desanimadores. A simples alternativa de tentar estratégias novas de modo fortuito revelou-se bem menos satisfatória ao longo dos anos, sendo que nestas situações o entusiasmo inicial dá lugar a incertezas e confusão, trazendo ainda riscos sérios para os doentes.

Na Tabela 11.1 resumo alguns dos aspectos principais relativamente a estes testes. É possível que desconheça a necessidade destes procedimentos complexos. Depois de ler este capítulo compreenderá melhor por que razão uma nova estratégia terapêutica não é imediatamente posta à disposição. O ponto mais importante a salientar é a necessidade de existirem várias provas científicas convincentes, mesmo antes de a avaliação começar. É irresponsável proceder a um ensaio clínico simplesmente com base num “palpite”, ou na resposta positiva de um único doente. Um ensaio correcto custa muitos milhares de euros, pelo que iniciar um ensaio sem provas reais que apoiem a estratégia a testar, pode desviar os fundos necessários para estudar outras questões mais bem fundamentadas.

**Tabela 11.1** Ensaio clínicos de novos tratamentos – algumas etapas importantes

◆ Provas provenientes da investigação fundamental – é adequado?
◆ Segurança – conhecem-se os riscos em animais e em humanos?
◆ Efeitos pretendidos – podem ser quantificados?
◆ Número de doentes necessários – centro único ou vários?
◆ Grupo “controlo” para comparação.
◆ Análise dos resultados – como sabemos se existem benefícios significativos?

Os aspectos relativos à segurança do tratamento são de importância vital – o velho adágio médico “em primeiro lugar, não causar dano” é tão importante hoje em dia, como o era no passado. Naturalmente, é possível que o que está a ser testado seja um fármaco já utilizado noutras condições médicas e que se sabe ser seguro. Mas caso se trate de uma droga completamente nova, então são necessários testes rigorosos, primeiro em animais e depois em doentes. Uma vez reunidos os requisitos para um ensaio clínico correcto, deve pensar-se seriamente nos seus objectivos e nos métodos para medir os seus efeitos. Se o objectivo for o de melhorar a força muscular, então não será relevante avaliar a miotonia.

Para uma doença de progressão lenta como a distrofia miotónica, é fundamental avaliar os efeitos terapêuticos sobre um longo período de tempo, de modo a permitir a observação de um efeito real, especialmente se o resultado esperado for a interrupção da perda de força muscular, em vez de uma melhoria acentuada da força muscular. Este aspecto influencia também o número de indivíduos implicados no estudo; a menos que os efeitos sejam dramáticos (situação pouco provável), são frequentemente necessários muitos mais doentes do que você possa imaginar. A ajuda de especialistas em estatística é fundamental, e são necessários cada vez mais ensaios que envolvem vários centros médicos de modo a obter um número suficiente de indivíduos a testar.

O mesmo tipo de ajuda estatística é necessário para se determinar quando é que um resultado conclusivo é atingido – o qual esperamos que seja comprovativo dos benefícios da terapia. Mas é igualmente importante saber quando terminar o ensaio, caso esteja a agravar a situação das pessoas envolvidas.

Quase todos os ensaios necessitam de estabelecer uma comparação com um grupo “controlo” que não recebe o tratamento. Isto deve-se ao facto de que a simples participação num ensaio pode, por si só, fazer com que os doentes se sintam melhor, ou permitir-lhes acesso a um melhor controlo e gestão da sua doença. A única solução é de incluir no ensaio clínico um grupo de indivíduos que recebe um tratamento inerte ou “placebo”, e assegurar que nem o doente nem os médicos conhecem a natureza do tratamento recebido até o teste ser dado por terminado.

Neste capítulo eu assumi que os ensaios clínicos se concentram no estudo dos efeitos globais da doença, especialmente na progressão da perda de força muscular. No entanto, ensaios centrados em objectivos mais limitados são igualmente válidos e importantes, e alguns estão já em curso. A sonolência diurna e os problemas abdominais são exemplos de sintomas, cujo controlo traria benefícios reais para os doentes, mesmo quando o seu tratamento não afecta a doença na sua globalidade. Um sistema que inclua variados ensaios clínicos pode e deve ser posto em prática para estudar o tratamento de determinados sintomas, assim como para avaliar tratamentos mais gerais que permitam a cura da doença.

### **A preparação dos ensaios clínicos hoje**

Pode ver a partir daquilo que escrevi que mesmo quando a investigação científica começa a produzir agentes promissores que devem ser testados (sejam fármacos, ou outras metodologias), o processo de avaliação é complexo e demorado. Os ensaios não se organizam simplesmente de um dia para o outro. É por isso muito importante que os alicerces necessários para o fazer sejam construídos hoje. Isto quer basicamente dizer que é importante ter clínicas orientadas para a investigação, com pessoal e com tempo adicionais

que lhes permitam a avaliação médica detalhada dos doentes durante uma série de anos. É importante também que estas clínicas estejam em contacto com outras clínicas, muitas vezes noutros países, de tal forma que todas se regem pelos mesmos padrões. Se assim for, quando algo promissor se tornar disponível, já existirá uma estrutura de suporte que poderá apoiar a sua avaliação e difusão.

Infelizmente tem sido muito difícil, pelo menos no Reino Unido, fomentar o interesse ou o apoio das agências de financiamento envolvidas antes de existir uma substância específica disponível para ser avaliada. Embora se tenham estabelecido redes e contactos informais, estes só podem funcionar bem se existir uma série de clínicas devidamente financiadas e coordenadas para isso – com níveis de financiamento que ultrapassam aqueles que são necessários para que essas mesmas clínicas proporcionem os serviços já existentes. Apenas a pressão forte dos grupos de apoio de vários países, trabalhando lado a lado com aqueles envolvidos noutros tipos de distrofias musculares, pode fazer com que as coisas se concretizem. Nos EUA, estes aspectos estão bastante mais evoluídos.

Por outro lado, um dos aspectos mais animadores do trabalho sobre a Distrofia Miotónica é a cooperação próxima e a camaradagem que existe entre todos aqueles que trabalham nesta doença. Este aspecto tornou-se evidente no período da identificação das bases genéticas da Distrofia Miotónica, e é igualmente óbvio hoje em dia na preparação dos ensaios clínicos. O número e a variedade de interesses dos investigadores que trabalham na Distrofia Miotónica tem aumentado imenso, em relação ao grupo pequeno que existia antes da identificação do defeito genético. As relações entre os investigadores de laboratório e os investigadores clínicos nunca estiveram tão próximas. Uma vez que os contactos e ligações se estabelecem internacionalmente, qualquer progresso feito num canto do mundo terá um impacto imediato noutros países. Um exemplo prático é o modo como o uso dum teste genético baseado na alteração genética, ficou imediatamente à disposição dos doentes e famílias do mundo inteiro, sem restrições e sem custo.

Hoje, quando todos se concentram na descoberta de um tratamento eficaz, você pode ter a certeza que, se houver apoio financeiro e motivação geral por parte de diferentes organizações envolvidas, os investigadores e médicos que trabalham na Distrofia Miotónica continuarão a fazer avanços sólidos em direcção à descoberta de agentes que terão efeitos reais no curso da doença.

# 12

---

## Conclusão

Cheguei ao fim deste livro e estou consciente de que há muito mais que poderia ter incluído, e de que aquilo que digo pode nem sempre estar escrito da forma mais clara. Reconheço também que as pessoas estarão à procura daquilo que nem eu nem mais ninguém lhes poderá oferecer neste momento: a promessa de um tratamento eficaz num futuro próximo. Apesar disso, eu espero que este pequeno livro tenha permitido, pelo menos a alguns de vocês, ter uma ideia clara da vossa doença, e que vos tenha proporcionado algumas sugestões práticas acerca da ajuda que podem obter do vosso médico e de si próprio. Tentei conciliar uma visão realista e optimista, estando firmemente convicto de que a esperança real nos progressos futuros é hoje maior do que nunca, e de que há numerosos passos úteis que podem ser tomados já hoje. A maioria dos aspectos práticos que delineeii aplicam-se a qualquer parte do mundo onde possa viver. Espero ainda que este livro ajude a assegurar uma melhoria progressiva dos cuidados oferecidos aos doentes e às famílias com Distrofia Miotónica vivendo em locais onde o sistema de saúde está menos bem desenvolvido, de forma a proporcionar-lhes cuidados semelhantes aos oferecidos em países mais afortunados.

O futuro está não só nas mãos dos investigadores, médicos e outros profissionais, mas também nas mãos dos doentes, dos grupos de apoio e das associações internacionais – a colaboração estreita entre eles acelerará o progresso. Já ocorreram importantes desenvolvimentos e avanços desde a primeira edição deste livro.

Por fim, escrever este livro proporciona-me a oportunidade de afirmar que o meu trabalho com doentes com Distrofia Miotónica e as suas famílias ao longo um período de 40 anos tem sido tanto um prazer como um privilégio. Apesar de eu ter frequentemente a noção do pouco que consegui ajudar em determinadas ocasiões, esta é a minha oportunidade, especialmente agora que me reformei da prática médica, para agradecer a todos vocês sob a forma deste livro.

# Apêndice 1

---

## Grupos de apoio e organizações

### Brasil

#### **Organização de Apoio aos Portadores de Distrofias**

<http://www.oapd.org.br>

Rua Constantino de Sousa, 453, Campo Belo

São Paulo, SP, CEP 04605-001, Brasil

E-mail: [contato@oapd.org.br](mailto:contato@oapd.org.br)

#### **ABDIM – Associação Brasileira de Distrofia Muscular**

[www.abdim.org.br/](http://www.abdim.org.br/)

Email: [servicosocial@abdim.org.br](mailto:servicosocial@abdim.org.br)

Rua Engenheiro Teixeira Soares, 715 – Butanta

CEP:05505-030 – Sao Paulo – SP Tel: (11) 3814-8562

#### **ANADIM – Associação Nacional de Distrofia Miotónica**

<http://www.anadim.net/>

E-mail: [anadim@anadim.net](mailto:anadim@anadim.net)

### EUA

#### **Associação da Distrofia Muscular da América (MDA)**

3300 East Sunrise Drive, Tucson, AZ 87718-3208

[www.mdausa.org](http://www.mdausa.org)

[www.mdausa.org/disease/dm.html](http://www.mdausa.org/disease/dm.html) (página específica da Distrofia Miotónica)

#### **Fundação da Distrofia Miotónica**

[www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)

[www.community.myotonic.org](http://www.community.myotonic.org)

### Europa (geral)

#### **Aliança Europeia das Associações de Distrofia Muscular (EMDA)**

E-mail: [eamda@hotmail.com](mailto:eamda@hotmail.com)

#### **Centro Neuromuscular Europeu (ENMC)**

[www.enmc.org](http://www.enmc.org)

Patrocinador de uma série pequenos mas valiosos workshops sobre doenças neuromusculares, incluindo a Distrofia Miotónica.

### **França**

#### **Associação Francesa contra as Miopatias (AFM)**

[www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)

1, rue de l'Internationale, BP59, 91002 Evry

Organização especialmente valiosa para as pessoas que vivem em França ou noutros países francófonos.

### **Portugal**

#### **Associação Portuguesa de Doentes Neuromusculares (APN)**

[www.apn.pt](http://www.apn.pt)

Rua das Cruzes, n° 580

4100-191 Porto Portugal

#### **Raríssimas - Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras**

[www.rarissimas.pt](http://www.rarissimas.pt)

Rua das Açucenas, Lote 1, Loja Dta

1300-003 Lisboa

Portugal

E-mail: [info@rarissimas.pt](mailto:info@rarissimas.pt)

### **Reino Unido**

#### **Grupo de Apoio da Distrofia Miotónica (UK)**

[www.mdsguk.org](http://www.mdsguk.org)

E-mail: [Mdsg@tesco.net](mailto:Mdsg@tesco.net)

Um grupo de apoio específico para doentes com Distrofia Miotónica e suas famílias, capaz de fornecer informação prática e ajuda.

#### **Campanha da Distrofia Muscular (UK)**

7-11 Prescott Place, London SW4 6BS [www.muscular-dystrophy.org](http://www.muscular-dystrophy.org)

E-mail: [info@muscular-dystrophy.org](mailto:info@muscular-dystrophy.org)

# Apêndice 2

---

## Considerações acerca da anestesia na Distrofia Miotónica

Baseado no 99º Workshop do Centro Neuromuscular Europeu (ENMC), realizado a 10/11/2001.

Reproduzido com autorização do Drs. Mark T. Rodgers e Paul Clyburn (Hospital Universitário do País de Gales, Cardiff).

A anestesia pode colocar sérios riscos ao doente com Distrofia Miotónica. A maioria das complicações pode ser antecipada e prevenida através de uma avaliação pré-operatória cuidadosa, do não uso de certos fármacos, e um bom cuidado pós-operatório.

### Considerações acerca da anestesia

- i. mio-tonia
- ii. subluxação temporomandibular
- iii. arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca (cardiomiopatia)
- iv. hipotensão
- v. depressão respiratória
- vi. sonolência – apnéia central e obstrutiva do sono
- vii. dificuldades de deglutição
- viii. disfunção do esfíncter cardíaco (cárdia)
- ix. diabetes mellitus

### Que subclasse de doentes apresenta maiores riscos?

- Sintomáticos mas não diagnosticados (a situação é por isso inesperada)
- Moderada e severamente afectados
- Doente grávida

### Considerar métodos alternativos para reduzir os riscos

- Anestesia local
- Anestesia regional
  - Espinal
  - Epidural
  - Raquianestesia
  - Anestesia intravenosa regional
- Laparoscopia

**Princípios da anestesia: pré-operatório**

- Boa avaliação e cuidados pré-operatórios
- Evitar pré-medicação sedativa

**Princípios da anestesia: intra-operatório**

- Inalação mínima de anestésico para evitar tremores pós-operatórios
- Bloco e fluidos de aquecimento
- Evitar fluidos contendo potássio (K+)
- Usar bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e de curta duração (ex.: atracúrio ou vecurónio) É por isso de evitar o uso de neostigmina e o possível bloqueio paradoxal despolarizante que daí pode resultar – (um caso descrito).
- Proteger as vias respiratórias e minimizar os riscos de aspiração, especialmente em pacientes grávidas.

**Princípios da anestesia: analgésicos e pós-operatório**

- Analgésicos
- Evitar ou minimizar o uso de opiáceos (a auto-administração por doentes foi experimentada com resultados positivos)
- Anestesia local intra-operatória
- Anestesia epidural ou regional (incluindo pós-operatório)
- Sintomas neurológicos transitórios
- Período pós-operatório inicial em unidade de cuidados intensivos (obrigatório); fisioterapia pulmonar (obrigatória)

**Antecipação de possíveis complicações**

- Aspiração (ranitidina, pressão cricóide durante intubação)
- Hemorragia pós-parto

**Sugestão de procedimento**

Baseado em Bennun, M., Goldstein, B., Finkelstein, Y., et al. (2000) Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. Br. J. Anaesth. 85, 407-9.

**Pré-operatório**

- Testes
- Hemograma
- Bioquímica do sangue
- Ecografia
- ECG
- Exames da função pulmonar

### Evitar medicação pré-anestesia

- Capacidade vital e volume corrente em supinação (na sala de anestesia)
- Intubação para proteger vias respiratórias

### Acompanhamento intra-operatório

- i. ECG
- ii. Medição não-invasiva da pressão arterial
- iii. Oximetria de pulso
- iv. Capnografia
- v. Estimulador de nervos
- vi. Temperatura rectal

### Indução

- i. Fentanil 0.05 mg
- ii. Propofol 2.5 mg/Kg
- iii. Atracúrio 0.5 mg/Kg

### Manutenção

- i. N<sub>2</sub>O 70%
- ii. Propofol 6 mg/Kg por hora
- iii. Bolus de fentanil
- iv. Doses crescentes de atracúrio 0.2 mg/Kg
- v. Descida da pressão arterial > 20% - 5 mg efedrina

### Recuperação

- Avaliação da fase final pelo abrir do olho, levantamento da cabeça, e força de preensão manual (naturalmente modificada pela progressão da doença)
- O uso de agentes não despolarizantes de curta duração deve prevenir a necessidade de anticolinesterase

### Pós-operatório

- Unidade de cuidados intensivos
- Fisioterapia pulmonar (obrigatória)
- Evitar sedativos (hipnóticos e opiáceos)
- Prevenção e tratamento vigoroso de infecções
- Acompanhar a saturação do oxigénio no sangue

# Apêndice 3

---

Cartão de cuidados da Distrofia Miotónica (com a autorização do Dr. Douglas Wilcox, Glasgow).

Disponível a partir da Rede Escocesa do Músculo (SMN),  
<http://www.smn.scot.nhs.uk/myotonicdystrophy.html>

baseado em informação dos Centros Escoceses e Galezes, e do Grupo de Apoio da Distrofia Miotónica. A folha em tamanho A4 pode ser imprimida a partir da página da Internet, e dobrada para caber numa carteira ou porta documentos (detalhes disponíveis na página Web acima mencionada).

Versões específicas de cada região encontram-se à disposição. Nas duas páginas que se seguem vai encontrar a versão adaptada pela Fundação da Distrofia Miotónica para famílias dos Estados Unidos da América. Pode também imprimi-la a partir deste website:

Trazer consigo um cartão de cuidados da Distrofia Miotónica pode ser extremamente útil no caso de uma emergência médica, para informar o pessoal médico acerca da doença e ainda da sua informação médica pessoal. Isto é particularmente importante uma vez que nem todo o pessoal médico conhece suficientemente bem a Distrofia Miotónica.

**Myotonic Dystrophy and how it could affect your health.**  
**Personality changes** are often the main problems reported by families and can include lack of motivation, inertia, stubbornness and liking a set routine. This can lead to relationship problems with family, friends and at school or work.  
**Tiredness** is very common and sometimes can be extreme. Sleeping during the day increases with age and sleep at night is often poor.  
**Muscle weakness** is very variable and can range from mild to severe. It particularly involves the face and eyelids, jaw, neck, forearms and hands, lower legs and feet. It can affect speech and give lack of facial expression. Handwriting may start well but become a scrawl after a few lines.  
**Myotonia** is a difficulty in relaxing a muscle after it has been contracted, e.g. after gripping something, it might be difficult to let go.  
**Heart problems** can cause abnormal rhythm of the heart which might require treatment. This can affect adults, even those without symptoms. Regular ECGs (heart tracings) of affected adults are advised to detect problems at an early stage.  
**Chest and breathing problems** include chest infections. These may result from weakness of breathing muscles, including the diaphragm, or from food entering lungs as a result of choking. Inadequate breathing during the night might lead to disturbed sleep, snoring, difficulty waking, morning headaches and daytime sleepiness.  
**Digestive problems** are common as the muscle throughout the digestive system may be affected. This may lead to: swallowing problems (which can also be a cause of food entering the lungs); pains in the bowels with constipation and diarrhea, vomiting of underweight particularly when stressed or excited and occasionally enlargement of the large bowel. Colicases, which can cause painful spasms after eating fatty food, can be a problem in myotonic dystrophy (even in young adults) and great care needs to be taken with any surgical treatment. Many patients have reported that medicines containing codeine cause severe constipation.

**Eye problems** include cataracts which cause blurring and dimming of vision. This may be the only problem caused by myotonic dystrophy, particularly in the first affected generation of a family. Droopy eyelids can cause a problem with reading and watching television. You should have regular checks at the optician and see a medical eye specialist if there is any concern.  
**Anaesthetics and surgery.** Myotonic dystrophy can cause problems with your recovery after an operation when certain anaesthetic drugs are used. **Makes sure the surgeon and anaesthetist know about your myotonic dystrophy before an operation.** They may wish to contact a specialist centre for advice. Carry this document or an Alert Card in your wallet or purse at all times, in case of an accident or emergency. **Anaesthetic guidelines are at: [www.gla.ac.uk/muscle/dm/anaesthesia.htm](http://www.gla.ac.uk/muscle/dm/anaesthesia.htm)**  
**Other problems include:** Diabetes, (ask to have your blood or urine sugar checked); male infertility; the muscle in the womb can be involved and lead to long difficult labour (possibly with bleeding afterwards), and obstetric help may be required, the brain can be affected causing thinking and learning difficulty, especially when onset is in childhood.  
**Special difficulties in affected children:** Muscle involvement can be more severe, especially when myotonic dystrophy is present at birth. Sometimes severely affected babies may live only a short time. However, if an affected baby survives infancy, parents and doctors are often surprised by the good progress the child subsequently makes but speech, educational and behaviour problems are common.  
**Inheritance:** Other family members are frequently affected. It can affect and be passed on by both sexes, but affected mothers are more at risk of having a seriously affected baby than affected fathers. Genetic counselling is advised if genetic testing is being considered. Accurate genetic tests are possible for healthy people who are at risk of developing myotonic dystrophy because they have an affected relative and in early pregnancy where one parent is affected.  
**Note: it is very unlikely one person would develop all these problems.**

- The bearer of this card has **MYOTONIC DYSTROPHY**, a neuromuscular condition that may cause the following:
- A. muscle weakness and stiffness.
  - B. extreme tiredness.
  - C. speech difficulties.
  - D. Adverse reaction to commonly used anaesthetic agents.
  - E. Abnormal heart rhythm.

**MEDICAL ALERT**



Fig 2

**Further Information**  
**Scottish Muscle Network:**  
 Coordinator: Dr Alison Wilcox  
 Tel: 0141 201 0365  
 Email: [A.Wilcox@clinmed.gla.ac.uk](mailto:A.Wilcox@clinmed.gla.ac.uk)  
**Myotonic Dystrophy Support Group:**  
 a self help group, willing to provide support to families affected by Myotonic Dystrophy.  
 Tel: 0115 987 0060  
 Email: [mdsg@seaco.net](mailto:mdsg@seaco.net)  
 Web: [www.mdsguk.org](http://www.mdsguk.org)  
**Muscular Dystrophy Campaign:**  
 a charity funding medical research and support, including Family Care Officers, for people with neuromuscular conditions.  
 Tel: 0207 720 8055  
 Email: [info@muscular-dystrophy.org](mailto:info@muscular-dystrophy.org)  
 Web: [www.muscular-dystrophy.org](http://www.muscular-dystrophy.org)  
**Scottish Muscle Network:**  
 information, regional and updated versions of the Card at: [www.gla.ac.uk/clinmed/dm.htm](http://www.gla.ac.uk/clinmed/dm.htm)  
 Card enquiries and suggestions to: [D.a.wilcox@clinmed.gla.ac.uk](mailto:D.a.wilcox@clinmed.gla.ac.uk)

**Personal Details**  
 Name \_\_\_\_\_  
 DoB \_\_\_\_\_  
 Address \_\_\_\_\_  
 Phone \_\_\_\_\_

**Emergency Contact**  
 Name \_\_\_\_\_  
 Address \_\_\_\_\_  
 Phone \_\_\_\_\_

Version 10.02 : 06/06/02

# Leitura Adicional

---

## Geral

Emery, E.A.H. (2008) Muscular dystrophy. The facts, 3a ed. Oxford University Press, Oxford.

Este livro escrito de forma clara, faz parte da série em que inclui este mesmo livro, trata principalmente da a distrofia de Duchenne, uma forma grave de distrofia muscular, mas contém informações valiosas sobre doenças musculares em geral. Inclui também uma lista completa de organizações que lidam com Distrofia Miotónica, e que podem ser úteis para os doentes em países onde não existem grupos de apoio específicos para a Distrofia Miotónica.

Harper, P.S. (2001) Myotonic dystrophy, 3a ed. Saunders, London.

Um livro escrito para especialistas, mas que apesar disso, tem sido considerado útil por alguns doentes. Trata-se de um livro caro, pelo que talvez a melhor opção seja a aquisição pelo seu médico ou clínica!

Harper, P.S., van Engelen, B., Eynard, B., et al. (ed.) (2004) Myotonic dystrophy: present management, future therapy. Oxford University Press, Oxford.

Harpin, P. (2000) Muscular dystrophy. Adaptations manual. Muscular Dystrophy Campaign, London.

Este livro fornece valiosas informações acerca de uma grande variedade de meios de ajuda e adaptação, muitos dos quais poderão ser extremamente úteis para doentes com Distrofia Miotónica, em particular para aqueles com pronunciada perda de força muscular. Também está disponível em CD.

Iwakita, H. (2000) Myotonic dystrophy. Igaku-Shoin, Tokyo. T

Este livro, escrito em japonês, contém capítulos acerca dos meios de ajuda para lidar com a incapacidade associada à doença, e meios de reabilitação. É um livro muito útil para os doentes que vivem no Japão assim como para os seus médicos.

Jennekens, F., De Die-Smulders, C., Busch, H., et al. (2001) Myotone dystrofie. Elsevier, Amsterdam.

Este livro, escrito em holandês, dirige-se especialmente aos doentes e famílias, e será muito útil para qualquer pessoa que viva nos Países Baixos ou em regiões vizinhas.

Karpati, G., Griggs, R.C., and Hilton-Jones, D. (ed.) (2001) Disorders of voluntary muscle, 7a ed. Cambridge University Press, Cambridge.

### Primeiros relatos da doença

Batten, F.E. and Gibb, H.P. (1909) Myotonia atrophica. *Brain* **32**, 187–205.

Steinert, H. (1909) Myopathologische Beiträge 1. über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* **37**, 58–104.

Vanier, T.M. (1960) Dystrophia myotonica in childhood. *BMJ* **2**, 1284–8.

### Músculo liso

Brunner, H.G., Hamel, B.G.C., Rieu, P., et al. (1992) Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J. Med. Genet.* **29**, 791–3.

Goldberg, H.I. and Sheft, D.J. (1972) Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. *Gastroenterology* **63**, 134–9.

Ronnbom, A., Forsberg, H., and Danielsson, A. (1996) Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand. J. Gastroenterol.* **31**, 654–7.

### Problemas cardíacos, pulmonares e relacionados com a anestesia

Aldridge, L.M. (1985) Anaesthetic problems in myotonic dystrophy—a case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients. *Br. J. Anaesth.* **57**, 1119–30.

Bassez, G., Lazarus, A., Desguerre, I., et al. (2004) Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* **63**, 1939–41.

Gilmartin, J.J., Cooper, B.G., Griffiths, C.J., et al. (1991) Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Q. J. Med.* **78**, 21–31.

Groh, W.J., Groh, M.R., Saha, C., et al. (2008) Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2688–97.

Lazarus, A., Varin, J., Ounnoughene, Z., et al. (1999) Relationships among

electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* **99**, 1041–6.

Mathieu, J., Allard, P., Gobeil, G., et al. (1997) Anaesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* **49**, 646–50.

Phillips, M.F. and Harper, P.S. (1997) Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc. Res.* **33**, 13–22.

### Sonolência e problemas relacionados

Phillips, M.F., Steer, H.M., Soldan, J.R., et al. (1999) Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J. Neurol.* **246**, 275–82.

Rubinsztein, J.S., Rubinsztein, D.C., Goodburn, S., et al. (1998) Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **64**, 510–15.

Talbot, K., Stradling, J., Crosby, J., et al. (2003) Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromusc. Disord.* **13**, 357–64.

Wintzen, A.R., Lammers, G.J., and van Dijk, J.G. (2007) Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double blind placebo-controlled crossover study. *J. Neurol.* **254**, 26–8.

### Hormonas

Morrone, A., Pegoraro, E., Angelini, C., et al. (1997) RNA metabolism in myotonic dystrophy: patient muscle shows decreased insulin receptor RNA and protein consistent with abnormal insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **99**, 1691–8.

Vazquez, J.A., Pinies, J.A., Martual, P., et al. (1990) Hypothalamic–pituitary testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J. Endocrinol. Invest.* **13**, 375–9.

Verpoest, W., de Rademaeker, M., Sermon, K., et al. (2008) Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum. Reprod.* **23**, 1654–60.

### Forma infantil da Distrofia Miotónica

De Die-Smulders, C. (2000) Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy. Thesis, University of Maastricht.

Hageman, A.T., Gabreels, F.J., Liem, K.D., et al. (1993) Congenital myotonic dystrophy: a report on thirteen cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.* **115**, 95–101.

Sjogreen, L., Engvall, M., Ekstrom, A.B., et al. (2007) Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* **49**, 18–22.

### Distrofia miotónica tipo 2

Day, J.W., Roelofs, R., Leroy, B., et al. (1999) Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromusc. Disord.* **9**, 19–27.

Day, J.W., Ricker, K., Jacobsen, J.F., et al. (2003) Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* **60**, 657–64.

Liquori, C., Ricker, K., Moseley, M.L., et al. (2001) Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* **293**, 864–7.

Liquori, C., Ikeda, Y., Weatherspoon, M., et al. (2003) Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am. J. Hum. Genet.* **73**, 849–62.

Ricker, K., Koch, M.C., Lehmann-Horn, F., et al. (1994) Proximal myotonic myopathy; a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* **44**, 1448–52.

Udd, B., Meola, G., Krahe, R., et al. (2006) 140th ENMC International Workshop: Myotonic dystrophy BM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromusc. Disord.* **16**, 403–13.

### Aspectos genéticos

Fokstuen, S., Myring, J., Evans, C., et al. (2001) Presymptomatic testing in myotonic dystrophy: genetic counselling approaches. *J. Med. Genet.* **38**, 846–50.

Harper, P.S., Harley, H.G., Reardon, W., et al. (1992) Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am. J. Hum. Genet.* **51**, 10–16.

Harper, P.S. (2004) Practical genetic counselling. Butterworth-Heinemann, Oxford.

A primeira parte deste livro cobre os aspectos gerais do aconselhamento genético e áreas relacionadas.

Höweler, C.J., Busch, H.F.M., Geraedts, J.P.M., et al. (1989) Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* **112**, 779–97.

Kakourou, G., Dhanjal, S., Mamas, T., et al. (2008) Preimplantation genetic diagnosis for myotonic dystrophy type 1 in the UK. *Neuromusc. Disord.* **18**, 131–6.

Martorell, L., Cobo, A.M., Baiget, M., et al. (2007) Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat. Diagn.* **27**, 68–72.

Mathieu, J., De Braekeleer, M., and Prévost, C. (1990) Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology* **40**, 839–42.

Salehi, L.B., Bonifazi, E., Stasio, E.D., et al. (2007) Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. *Genet. Test.* **11**, 84–90.

### Aspectos sociais

Gagnon, C., Mathieu, J., and Noreau, L. (2007) Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J. Rehabil. Med.* **39**, 560–6.

Gagnon, C., Mathieu, J., Jean, S., et al. (2008) Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **89**, 1246–55.

Mathieu, J., De Braekeleer, M., Prévost, C., et al. (1992) Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* **42**, 203–8.

Prevost, C., Veillette, S., and Perron, M. (2004) Psychosocial impact of predictive testing for myotonic dystrophy type 1. *Am. J. Med. Genet.* **126**, 68–77.

### Investigação básica

Brook, J.D., McCurrach, M.E., Harley, H.G., et al. (1992) 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* **68**, 799–808.

Cho, D.H. and Tapscott, S.J. (2007) Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim. Biophys. Acta.* **1772**, 195–204.

Day, J.W. and Ranum, L.P. (2005) Genetics and molecular pathologies of the myotonic dystrophies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **5**, 55.

Day, J.W. and Ranum, L.P. (2005) RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies.

*Neuromusc. Disord.* **15**, 5–16.

Mankodi, A., Logigian, E., Callahan, L., et al. (2000) Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* **289**, 1769–73.

Orengo, J.P., Chambon, P., Metzger, D., et al. (2008) Expanded CTG repeats within the DMPK 3' UTR causes severe skeletal muscle wasting in an inducible mouse model for myotonic dystrophy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 2646–51.

Osborne, R.J. and Thornton, C.A. (2006) RNA-dominant diseases. *Hum. Mol. Genet.* **15**, 162–9.

# Índice

## A

- abdominal, dor **3, 17, 19**
- abrangentes, efeitos **59**
- actividade física **9 - 10, 17 - 18**
- adenina **53**
- adolescência **26 - 27, 45**
- ajuda, equipamento e aparelhos em casa **64**
- Aliança Europeia das Associações de Distrofia Muscular **59, 78**
- alimentação **19, 22, 26**
- amigos, apoio dos **56 - 57**
- amniocentese **46**
- anal, músculo **27**
- análises ao sangue **11, 51**
- anestesia **11, 18, 19, 45, 46, 66, 67, 68, 80, 81, 82, 87**
- animais transgénicos **53 - 54, 74**
- antecipação **30, 38, 51, 52**
  - distrofia miotónica tipo 2, natureza moderada da **29 - 30**
- apoio e informação **56, 60**
  - associações **14, 56, 58, 59, 60, 77**
  - família e amigos **56 - 57**
  - grupos de apoio **56 - 60, 76, 77, 86**
  - internet **60**
- articulações, contracturas **24**
- Associação contra as Miopatias (AFM) **59, 79**
- Associação da Distrofia Muscular da América **78**
- auxiliar de saúde **64**
- avós e outros familiares idosos **45**

## B

- Batten, William **2, 87**
- biópsia **11, 41**
- biopsia das vilosidades coriónicas **46**
- bronquite **65**

## C

- cabeça, dor de **17**
- cadeira de rodas **12 - 13, 64**
- Campanha da Distrofia Muscular (UK) **79**
- cardíacos, problemas **13, 30, 32, 39, 62, 65, 87**
  - distrofia miotónica tipo 2 **29 - 32**

cartão de cuidados especiais **67**  
cartão/pulseira de cuidados especiais da distrofia miotónica **84 - 85**  
cataratas **30, 39, 42, 45, 68**  
    distrofia miotónica tipo 2 **29 - 32**  
causas **6, 11, 41, 49, 56**  
CCTG **55, 89**  
centro de apoio a pessoas com deficiência **64**  
Centro Neuromuscular Europeu **59, 78, 80**  
cesariana **46, 68**  
cirurgia **15, 17, 19, 26, 28, 45, 46, 63, 66 - 67**  
citosina **53**  
clínicas, características **50**  
clínicas especialistas do músculo **68**  
**conduzir**  
congénita, distrofia miotónica **2, 3**  
congénita, distrofia muscular **1, 4 - 5, 8, 13, 22 - 25, 27 - 30, 38, 42, 46, 47**  
contacto pessoal **58, 60**  
controlo e tratamento **61, 64**  
    ajuda, equipamento e aparelhos em casa **64**  
    cardíacos, problemas **65**  
    cataratas **30, 39, 42, 45, 68**  
    cirurgia e anestesia **66-67**  
    diabetes **20 - 21, 66, 80**  
    Generalidades **68 - 69**  
    médicos, problemas **64**  
    musculares, sintomas **3 - 4, 6, 8, 10, 12, 20, 28, 63 - 64**  
    parto **68**  
    problemas intestinais e dor abdominal **66**  
    pulmonares, problemas **65**  
    sonolência **16, 20, 66, 75, 80**  
controlo, grupos **75**  
creatina quinase, creatina fosfoquinase **11**  
crianças **22 - 28**  
    distrofia miotónica tipo 2 **22, 29 - 30**  
    nascidas de um progenitor afectado **38**  
    teste **30 - 32, 35, 40 - 46, 51 - 52**  
cromossomas **50 - 55**  
    distrofia miotónica tipo 2 **29**  
CUG **54, 91**  
cura *ver* prevenção e cura

## **D**

deglutição, problemas de **10, 17, 18, 23, 27, 65**  
degradação **13**  
desejos pessoais **25**

desenvolvimento muscular fraco 24  
desmaio 17  
diabetes 20 - 21, 66, 80  
diagnóstico 3- 4, 6 - 14, 18 - 20, 25 - 26, 31, 34, 39, 40 - 41, 43, 47, 49, 61, 67  
    congénita, distrofia miotónica 25  
diagnóstico, teste genético 25, 41 - 48  
diarreia 17  
dieta 14, 62, 65, 66  
distrofia miotónica tipo 2 2, 29 - 31  
    fraqueza muscular, efeitos da 9-10  
    genes 34 - 35, 50 - 51, 55, 70  
    infância, raridade dos problemas na 22, 29 - 30  
    musculares, sintomas 6 - 11, 62  
    prevalência 29 - 30  
    saúde, problemas de 17, 29 - 30  
    testes genéticos 10, 20, 25, 34, 40 - 42, 44, 51  
    transmissão 4, 35, 36, 37, 40, 50  
distrofia muscular 2, 3, 8, 31, 86  
DMPK 53 - 55, 91  
DNA 52, 53, 54, 72, 88  
doença de Thomsen *ver* miotonia congénita

## **E**

electrocardiograma (ECG/EKG) 17, 27, 68  
electromiografia (EMG) 11  
ensaios clínicos 60, 66, 73 - 76  
estados unido 76  
estatística, especialistas em 75  
esteróides 62  
éticos, valores 25, 45 - 46  
**evitar danos/prejuízos maiores**  
exame médico 40, 44, 45  
explicação da distrofia miotónica 1 - 5  
    informação 3, 8, 22, 35, 43, 44, 49, 50, 56, 58, 60, 67, 68, 79, 83, 92  
    nome, razão do 1 - 3  
    problemas 3 - 5  
expressão facial, falta de 26

## **F**

factores agravantes 14  
fala, dificuldades na 25 - 26, 65 - 66  
família, apoio da 56 - 57  
família e genética, aspectos e riscos 34 - 48, 57  
    avós e outros familiares idosos 45 - 46

- crianças nascidas de um progenitor afectado **38**
- diagnóstico genético pré-implantatório **47 - 48**
- distrofia miotónica tipo 2 **2, 29 - 31**
- familiares saudáveis, risco para **39**
- teste durante a gravidez **45 - 46**
- teste em crianças **44 - 45**
- testes genéticos **41 - 42**
- transmissão **35 - 36**
- fenitoína **62**
- fertilização in vitro **47**
- fertilidade, reduzida **20 - 21**
- fisioterapia **26, 81**
- força muscular, perda de **6, 17, 63, 75**
  - agravamento **12**
  - aspectos familiares e riscos genéticos **39 - 40**
  - consequências **9 - 10**
  - e excesso de peso **15**
  - e problemas de mobilidade **63 - 64**
  - em bebés **24 - 25**
  - padrão **7 - 8**
  - prognóstico **12 - 13**
- forma infantil **28**
- futuro, olhar para o **12 - 15**
  - factores de agravamento e de melhoria **14 - 15**
  - família, padrões de **14**

## **G**

- garganta, infecção **65**
- genes **34 - 35, 50 - 51, 55, 70**
  - distrofia miotónica tipo 2 **29, 31, 51, 55**
- genética **ver** família e genética, aspectos e riscos
- ginecológicos, problemas **21**
- gravidez **21 - 24, 42, 45 - 47, 62, 68**
  - interrupção **45 - 46**
  - teste **45 - 46**
- Grupo de Apoio da Distrofia Muscular (UK) **79**
- Grupo de Interesse da Genética **60**
- grupos musculares afectados **9 - 10**
- guanina **53**

## **H**

- herbanária, produtos **63**
- hereditariedade autossómica dominante **36**
- hidramnios **24**

hipotonia **24**  
história da doença **9 - 10**  
história familiar **6, 7, 10, 39, 41, 44**  
história dos sintomas **39**  
históricos, marcos **4, 5**  
hormonais, problemas **20 - 21**  
Huntington, doença de **52 - 53**

## **I**

idade de aparição, idade de manifestação **4, 9, 13, 15, 20, 63**  
    distrofia miotónica tipo 2 **30**  
    *ver também* forma infantil; congénita, distrofia miotónica; aparição precoce;  
    manifestação tardia, doenças de  
imobilidade **14, 15**  
impotência **20 - 21**  
incontinência anal **27**  
infecção pulmonar **18, 23, 65**  
informação **57 - 60**  
    *ver também* apoio e informação  
instabilidade **51**  
Internet **58, 60, 83**  
intestinais, problemas **17, 19 - 20, 26 - 27, 65 - 66**  
    *ver também* músculos anais; prisão de ventre; diarreia; incontinência anal  
investigação animal **73 - 74**  
    *ver também* animais transgénicos  
investigação científica **70 - 76**  
    animais **73**  
    avanços **49 - 55**

## **L**

língua **16, 18**

## **M**

manifestação precoce **53**  
manifestação tardia, doenças de **41, 51**  
massa muscular, perda de **9 - 10**  
mastigação **19**  
maxilar **18, 23, 26**  
médicos, problemas **64 - 66**  
melhoria, factores de **14 - 15**  
menstruais, problemas **20 - 21**  
mental, incapacidade **25 - 28**  
mexiletina **62**  
minerais **62**

miopatia miotónica proximal *ver* distrofia miotónica tipo 2  
miotonia congénita (doença de Thomsen) **2, 3, 4 - 5, 8**  
mobilidade **1, 14, 23, 30, 58, 60, 63, 64**  
    distrofia miotónica tipo 2 **29**  
modafinil **20, 65, 66, 88**  
moleza ou hipotonia **24**  
músculo, sintomas **6 - 11, 62 - 3**  
    diagnóstico **6 - 11**  
    distrofia miotónica tipo 2 **6, 29, 31**  
    investigação **9 - 11**  
    perda de força muscular, efeitos da **9**  
mutação **4, 29, 50, 51, 54, 55, 71, 72**

## **N**

não-diagnóstico **6 - 7**

## **O**

oculares, problemas **17 - 20**  
    *ver também* cataratas; pálpebra, queda da

## **P**

padrões familiares **14**  
pálpebra, queda da **19 - 20, 63 - 64**  
palpitações **18**  
parto **23, 46, 4, 68, 81**  
pé boto **24**  
pé caído **63**  
pescoço, problemas do **63 - 64**  
peso **13, 14, 15, 30, 62, 63**  
pesquisa **11, 70, 71**  
polidrâmnios **24**  
pré-implantatório, diagnóstico genético **47 - 48**  
pré-natal, teste **42, 46, 47**  
pré-sintomático, teste **41, 42 - 43**  
prevenção e cura **70 - 76**  
    compreensão e investigação **71 - 76**  
    ensaios clínicos **73 - 76**  
    investigação animal **73 - 74**  
    proteína **73**  
    RNA **73 - 74**  
    terapia a nível do gene **73**  
prisão de ventre **19, 27, 66**  
problemas **3 - 5**  
procainamida **62**

PROMM **ver** distrofia miotónica tipo 2  
proteína **11, 52, 53, 54, 73**  
    quinase **11, 53**  
pulmonares, problemas **16 - 18, 28, 39, 53, 64 - 64, 68**

## **Q**

quinina **62**

## **R**

raios X **18**  
religiosos, valores **25, 45**  
remédios tradicionais **62**  
respiratórios, músculos **18, 23, 65**  
respiratórios, problemas **18 - 19, 20 - 21, 24, 26**  
Ricker, Kenneth **29**  
rigidez **1, 3, 6, 9, 11, 12, 18, 26, 30, 31, 39, 62**  
    aspectos familiares e riscos genéticos **39 - 40**  
    prognóstico **12**  
Risco **38 - 39, 46**  
    50% **34, 36 - 38**  
    *ver também* aspectos familiares e riscos genéticos  
RNA **5, 54, 55, 72, 73, 88, 90**

## **S**

saudáveis, risco para familiares **38 - 39**  
saúde, controlo da **16**  
saúde, problemas de **16, 17 - 18, 28, 39, 53, 62, 63 - 64, 75**  
sequência **51, 53, 54, 72**  
sintomas **3 - 8, 10 - 12, 17, 19, 20 - 22, 28, 30, 31, 38 - 39, 41 - 43, 45, 49, 51, 61, 63 - 65, 75**  
sonolência **16, 20, 66, 75, 80**  
Steinert, Hans **2**  
sugestões práticas **58, 77**

## **T**

terapia ao nível do gene **73**  
terapia ocupacional (ergoterapia) **68**  
teste **9, 11, 25, 30, 31, 32, 35, 40 - 46, 51, 52, 75, 76**  
    biópsia **10 - 11**  
    crianças **43 - 46**  
    diagnóstico genético **41 - 42**  
    electrofisiológico *ver* electrocardiograma; electromiografia  
    genético **25, 30, 31, 41 - 43**

gravidez **45 - 46**  
músculo **10 - 11**  
pré-implantatório **41 - 42**  
pré-natal **41, 45 - 46**  
sangue **10 - 11, 52**  
teste genético **11, 12, 25, 30, 32, 35, 40, 41 - 45, 51, 52, 76**  
    distrofia miotónica tipo 2 **29, 31, 53, 56**  
testes musculares **10**  
Thomsen, Julius **5**  
timidina **53**  
trabalho, condições de **15**  
transmissão **35 - 37, 40, 50**  
    distrofia miotónica tipo 2 **29, 31, 53, 56**  
tratamento *ver* controlo e tratamento  
tratamentos, ensaio de novos **74 - 76**  
tripletos genéticos **52, 72**

## V

ventilação artificial **25**  
vitaminas **62**

## X

X frágil, cromossoma **18**

Versão Inglesa de Distrofia Miotónica - Os Factos, Segunda Edição, de Peter S. Harper, publicada em formato de bolso pela Oxford University Press, 2009.

A versão de bolso (unicamente em Inglês) está disponível para compra em

[http://ukcatalogue.oup.com/p2p/endecaSearch.do?keyword=The+Facts&sortby=authorAscend&thumbby=10&crawlpage=1&thumbby\\_crawl=10&page=6](http://ukcatalogue.oup.com/p2p/endecaSearch.do?keyword=The+Facts&sortby=authorAscend&thumbby=10&crawlpage=1&thumbby_crawl=10&page=6)

ou

[http://www.amazon.com/s/ref=nb\\_sb\\_noss?url=search-alias%3Dstripbooks&field-keywords=Myotonic+dystrophy+The+Facts](http://www.amazon.com/s/ref=nb_sb_noss?url=search-alias%3Dstripbooks&field-keywords=Myotonic+dystrophy+The+Facts)

Traduzido para Português em 2012 com autorização do autor.