

ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS NA DISTROFIA MIOTÔNICA DE STEINERT: RELATO DE CASO

Danielly Dantas Pimentel¹, Filipe Cruz Carneiro², Raíssa Dantas Vital Ribeiro¹, José Olivandro Duarte de Oliveira¹; Monique Albuquerque Teles Pinho³, Deborah Rose Galvão Dantas⁶.

1. Discentes do Curso de Graduação em Medicina. Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). *Correspondência: Rua: Irineu Joffily, 245 – Ap. 602. Bairro: Centro / Campina Grande – PB. CEP: 58400-270. E-mail: daniellydantas2011@gmail.com.

2. Discente do Curso de Graduação em Medicina. Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa – PB.

3. Discente do Curso de Graduação em Enfermagem. Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza – CE.

6. Professora Doutora. UFCG. Campina Grande – PB.

RESUMO

A distrofia miotônica tipo 1 de Steinert (DM1) é considerada a forma mais comum de miopatia em adultos, sendo caracterizada clinicamente por miotonia e fraqueza progressiva. Apresenta, no entanto, uma grande variabilidade fenotípica, podendo ser encontradas manifestações cardíacas, endócrinas, gastrointestinais, oftalmológicas e cognitivas que podem dificultar seu diagnóstico. Esse estudo objetiva relatar um caso de DM1 com presença de manifestações endócrinas como diabetes mellitus e hipogonadismo, enfatizando o acometimento endocrinológico nesta síndrome. Para tanto, o relato de caso se pauta em construir a história de um fenômeno, passado ou corrente, desenhado a partir de múltiplas fontes de evidência, nas quais se incluem dados obtidos tanto em observações diretas e entrevistas sistemáticas, como em arquivos públicos ou privados; o paciente ora em questão foi esclarecido em concordância com o Comitê de Ética em Pesquisa. Por ser o tipo de distrofia muscular mais comum em adultos, a doença de Steinert e suas características clínicas devem ser reconhecidas pelos profissionais da área de saúde. Como é uma patologia que acomete múltiplos órgãos, o paciente deve ter um acompanhamento de diversas áreas do conhecimento médico, para que as possíveis complicações sejam tratadas ou prevenidas.

Descritores: Distrofia miotônica; Diabetes mellitus; Hipogonadismo.

ENDOCRINOLOGICAL CHANGES IN STEINERT'S MIOTONIC DYSTROPHY: A CASE REPORT

ABSTRACT

Steinert's myotonic dystrophy (DM1) is considered to be the most common form of myopathy in adults, being clinically characterized by myotonia and progressive weakness. It presents, however, great phenotypic variability, and might be found cardiac, endocrine, gastrointestinal, ophthalmic and cognitive manifestations that could difficult the diagnosis. The aim of this study is to report a case of DM1 with the presence of endocrine disorders as diabetes mellitus and hypogonadism, emphasizing endocrinological involvement in this syndrome. For this, the case report is based on building the phenomenon history, past or current, designed from multiple evidence sources, which includes data obtained from both direct observations and systematic interviews, as in private and public records; the patient in question was clarified in agreement with the Research Ethics Committee. For being the most common type of muscular dystrophy in adults, the Steinert's disease and its clinical characteristics should be recognized by health professionals. As it is a pathology that affects multiple organs, the patient must have a follow-up from multiple areas of medical knowledge, so that the possible complications can be treated or prevented.

Keywords: Myotonic Dystrophy; Diabetes Mellitus; Hypogonadism.

INTRODUÇÃO

As distrofias miotônicas são doenças autossômicas dominante caracterizada pela presença de miotonia, degeneração muscular distrófica e múltiplas alterações sistêmicas¹⁰. Uma delas é a Distrofia miotônica tipo 1(DM1) ou doença de Steinert, cujo gene responsável é o *DMPK* (sigla de *Dystrophia Myotonica-Protein Kinase*) localizado no cromossomo 19q13.3. A mutação do gene *DMPK* é um aumento anormal de repetições da trinca de nucleotídeos CTG, localizada na porção terminal do gene.⁶

A DM1 é o tipo mais comum de distrofia muscular em adultos, sendo caracterizada por miotonia, miopatia progressiva e envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo a intolerância à glicose⁶. Estima-se que a prevalência da DM1 é de cerca de

3-15:100.000 habitantes na Europa. Os pacientes têm uma expectativa de vida em torno de 48-55 anos de idade. Os estudos evidenciaram a ausência de dados estatísticos sobre a DM1 na América Latina.¹⁰

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo fazer uma abordagem clínica, sobre a fisiopatologia de alterações endocrinológicas como: diabetes mellitus tipo 2, hipogonadismo hipergonadotrófico, hiperparatireoidismo e hipotireoidismo que estão associadas a DM1, através da análise de um caso recebido na enfermaria do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da cidade de Campina Grande – Paraíba (PB). Assim, por se tratar da distrofia miotônica mais comum e devido ao seu importante acometimento endocrinológico, a DM1 se torna de fundamental importância para o conhecimento da comunidade acadêmica.

RELATO DE CASO

O.F.M.F., 25 anos, sexo masculino, pardo, solteiro, ensino médio completo, natural e procedente de Puxinanã - PB. Em consulta ambulatorial, paciente relatou dores no corpo, sendo então encaminhado para a hospitalização e investigação. Afirmou que eventualmente apresentava episódios de mialgia generalizada associada à astenia. O paciente era sabidamente diabético e hipertenso há dois anos e estava em uso de insulina NPH (18+0+0) e captopril 25 mg, uma vez ao dia. Ambas as comorbidades foram diagnosticadas em exames pré-operatórios para cirurgia de catarata bilateral, a qual não foi realizada. Referiu polidipsia, polifagia e poliúria, além de cefaléia ocasional do tipo holocraniana e pulsátil, associada à fotofobia. Apresentava baixa acuidade visual a esquerda e lacrimejamento. Referiu ainda, disfagia e dispnéia aos grandes esforços.

O paciente nasceu de parto eutócico, a termo e teve desenvolvimento neuropsicomotor normal. Histórico de diabetes mellitus tipo 2 entre os cinco irmãos paternos e o genitor. Ao exame físico, possui certo enrijecimento muscular à palpação, principalmente em pescoço e abdome. Apresentava fácies sindrômica, com pescoço curto, alopecia frontal, orelhas de tamanho reduzido e algum grau de ptose bilateral. Apresentava ainda, ausência de testículo esquerdo à palpação.

Os resultados dos exames laboratoriais séricos foram: CK (Creatinoquinase): 63U/L; DHL: 268 U/L; anti-TPO inferior a 10; TSH:5.95 uUI/ml; T4 livre:1.07 ng/dl; testosterona:22.2 ng/dl; FSH (Hormônio Folículo Estimulante): 42.8 mUI/ml; LH

(Hormônio Luteinizante):15.6 mUI/ml. Na tomografia computadorizada (TC) do abdome total com contraste, observou-se testículo ectópico intra-abdominal. Além disso, realizou teste de acuidade visual revelou que o olho direito tinha uma acuidade de 20/80 e o olho esquerdo de 20/100 e a biomicroscopia revelou a existência catarata subcapsular em ambos os olhos. Também passou pela avaliação de um geneticista, que apontou como principal hipótese diagnóstica (HD) a DM1, devido ao grande número de característica clínicas compatíveis. Foi solicitado a eletroneuromiografia de membros inferiores para corroborar a HD e posteriormente confirmá-la com o estudo genético.

DISCUSSÃO

A DM1 é um distúrbio autossômico dominante causado pela expansão instável do trinucleotídeo CTG. Esta mutação é responsável pelo envelhecimento prematuro de vários órgãos e sistemas na DM1.³ A doença se desenvolve com a presença de sintomas clínicos que variam de muito leve (catarratas na meia-idade) a muito grave (hipotonia letal neonatal). A apresentação clássica inclui miotonia e fraqueza progressiva, atrofia dos músculos esqueléticos distais, originando ptose palpebral e dificuldade para falar, mastigar e engolir. Outros sinais clínicos são defeitos de condução cardíaca, envolvimento do músculo liso podendo causar constipação intestinal, sonolência excessiva, catarata e problemas endócrinos, como hipogonadismo, resistência à insulina com diabetes tipo 2, disfunção da tireoide, calvície prematura e atrofia testicular em homens^{5,9}. No paciente do caso relatado, alguns achados clínicos da doença foram encontrados, como: fraqueza muscular, calvície, ptose palpebral, disfagia, catarata, hipogonadismo hipergonadotrófico, diabetes tipo 2 e disfunção da tireoide. Dessa forma, buscou-se na literatura a correlação dos sintomas endocrinológicos com a manifestação da DM1.

Estudos mostraram que pacientes com disfunção muscular têm uma frequência de síndrome metabólica (SM) significativamente maior do que na população em geral, isto pode estar relacionado ao estilo de vida sedentário devido à fraqueza muscular, o que é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica nesses pacientes⁷. Isso foi possível observar no paciente em questão, já que relatou ser sedentário e não realizar atividades laborais. A sensibilidade à insulina reduzida também tem sido explicada através do splicing alterado do receptor de

insulina em músculo esquelético, que leva à expressão de uma forma do receptor que possui menor sensibilidade para a insulina do que a forma adulta. Uma hipótese é que essa resistência pode ser resultado do metabolismo anormal de RNA do receptor da insulina nas células do paciente⁹. É importante notar que o gene do receptor de insulina está no cromossomo 19, assim como o gene da DMPK, portanto, uma extensa inativação transcricional do cromossomo 19 pode conseguir explicar a diminuição de RNA do receptor de insulina. Outras hipóteses também já foram testadas, através da quantificação do RNA e níveis de proteína dos receptores de insulina em biópsias musculares, sendo verificadas reduções estatisticamente significativas no RNA do receptor de insulina no músculo com distrofia miotônica. Consistente com os dados de RNA foi encontrada uma diminuição das proteínas dos receptores de insulina no músculo de paciente com DM, específica da doença. Estes resultados considerados em conjunto mostram que o gene mutante da DMPK é transcrito em RNA contendo a mutação de expansão, e que o RNA mutante é processado de forma inadequada, formando agregados dentro dos núcleos de pacientes onde sequestra proteínas de ligação RNA CUG, tornando-os indisponíveis para realizar normalmente suas funções citosólicas. A perda de proteínas de ligação CUG a partir do citoplasma, em seguida, tem um efeito dominante sobre o metabolismo do RNA, conduzindo a desregulação de múltiplos RNA, incluindo o RNA do receptor de insulina. Esta hipótese poderia explicar a herança dominante, a variabilidade clínica dramática e a natureza multissistêmica da doença por meio de alterações de moléculas de RNA específicas de outros genes, em uma forma de desenvolvimento e tecido-específicas.⁹

Outras causas potenciais de resistência à insulina são: secreção diminuída de insulina do pâncreas de células da ilhota e diminuição da massa muscular devido ao processo de distrofia.⁷ Além disso, baixas concentrações de adiponectina junto com seus oligômeros de alto peso molecular (HMW) estariam envolvidos nas complicações metabólicas da DM1⁸. Sabe-se que a adiponectina e HMW são potentes sensibilizadores de insulina. Portanto, seus níveis diminuídos podem ajudar a explicar a diminuição da sensibilidade à insulina nos pacientes com DM1. Assim, pode-se vislumbrar um ciclo vicioso entre resistência à insulina, alterações nas funções dos tecidos adiposos e muscular e hipoadiponectinemia, em que cada um destes fatores fortalece os outros. É concebível que este ciclo vicioso pode ser interrompido por aumento exógeno dos níveis de adiponectina, o que resultaria em uma redução das complicações metabólicas de DM1.⁸ Assim, o aumento da incidência de diabetes e a

intolerância à glicose sugere que o metabolismo da glicose deve ser investigada regularmente em pacientes com DM1.⁷

O paciente deste relato ainda foi submetido a uma série de exames laboratoriais, dentre eles estão a dosagem do FSH, LH e da testosterona. Os resultados mostraram FSH de 42.8 mUI/ml e LH de 15.6 mUI/ml, ambos considerados acima do limite de normalidade para a idade e sexo masculino, além disso, a testosterona foi de 22.2 ng/dl, muito abaixo do que é considerado normal. Assim, foi possível observar outra consequência da DM1, o hipogonadismo hipergonadotrófico e a ausência de testículo esquerdo em região de bolsa escrotal, posteriormente identificado sendo ectópico em região intra-abdominal por meio da tomografia computadorizada do abdome total com contraste. A literatura mostra que a atrofia testicular é uma característica comum em DM1 e tem sido descritos por afetar 60-80% dos pacientes do sexo masculino com Doença de Steinert⁴, mas também refere que rotineiramente tem sido observada hipotrofia testicular e oligozoospermia. Alguns estudos histológicos mostraram que os testículos de pacientes com DM1 são caracterizados por um aumento do número e tamanho de células de Leydig, bem como por atrofia tubular, hialinização, fibrose dos túbulos seminíferos e espermatogênese reduzida. Estas mudanças estruturais das gônadas correlacionam-se com os achados endócrinos, que apontam para um FSH maior, LH moderadamente aumentado ou normal e níveis de testosterona reduzidos, o que desempenha um papel importante na patogênese da disfunção erétil (DE) em DM1². Esses fatores justificam as taxas e análises laboratoriais dos hormônios do paciente em questão.

Outra alteração metabólica que se correlaciona com a DM1 é o hiperparatireoidismo. A literatura mostra o aumento da prevalência dessa patologia na DM1, e isso ocorre devido a reatividade anormal do receptor do hormônio da paratireoide (PTH) ou na sua via de sinalização, o que foi justificado através da disfunção do receptor de PTH renal e uma aumento da absorção intestinal de cálcio, que contribui na disfunção do metabolismo do cálcio em pacientes com DM1, resultando em pseudohipoparatiroidismo (PHP). Logo, pacientes com PHP tem baixo nível de cálcio, alto nível de fosfato e PTH elevado, podendo também haver casos de PTH elevado e normocalcemia, que contribui para o desenvolvimento de PHP e hipocalcemia ao longo do tempo. Assim, sintomas podem surgir, e dentre eles estão a catarata, que estava bastante prevalente no paciente do relato, deformidades ósseas, retardo mental e miotomia.^{1,4}

Ainda como manifestações endocrinológicas, podemos citar as tireoidopatias. Nesse caso, o paciente possuía inicialmente hipotireoidismo subclínico, não confirmado em exames posteriores. Estudos mostram que a incidência dessa patologia em indivíduos com DM1 é a mesma da população em geral¹.

CONCLUSÃO

É imprescindível observar a variabilidade dos fatores demográficos, sociais, genéticos e clínicos que podem influenciar o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

Por ser o tipo de distrofia muscular mais comum em adultos, a doença de Steinert e suas características clínicas devem ser reconhecidas pelos profissionais da área de saúde. Como é uma patologia que acomete múltiplos órgãos, o paciente deve ter um acompanhamento de diversas áreas do conhecimento médico, para que as possíveis complicações sejam tratadas ou prevenidas.

REFERÊNCIAS

1. Dahlqvist, J. R., et al. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *European Journal of Neurology*, 2014; (22.1): 116-122.
2. Antonini, G., et al. Hypogonadism in DM1 and its relationship to erectile dysfunction. *Journal of neurology*, 2011; (258.7): 1247-1253.
3. Peric, S., et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *ActaMyologica*, 2013; (32.2): 106.
4. Orngreen, M. C., et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of neurology*, 2012; (259.5): 912-920.
5. Meola, G., et al. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *ActaMyologica*, 2013; (32.3):154.
6. Takarada, T., et al. Resveratrol enhances splicing of insulin receptor exon 11 in myotonic dystrophy type 1 fibroblasts. *Brain and Development*, 2014; (36.10): 98-102.
7. Vujnic, M., et al. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle & nerve*, 2014; (50.5): 76-82.
8. Daniele, A., et al. Decreased concentration of adiponectin together with a selective reduction of its high molecular weight oligomers is involved in

metabolic complications of myotonic dystrophy type 1. *European Journal of Endocrinology*, 2011; (165.6): 969-975.

9. Morrone, A., et al. RNA metabolism in myotonic dystrophy: patient muscle shows decreased insulin receptor RNA and protein consistent with abnormal insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 1997; (99.7): 1691.
10. Salvador, R.; Alexandra, D.; Zambrano, P. F. Distrofia Miotónica de Steinert. *IntraMed Journal*, 2014; (3.3).

Recebido: janeiro / 2017

Aceito: abril / 2017