

SÍNDROME DE IRRITABILIDADE MUSCULAR AUMENTADA: TRATAMENTO COM NIFEDIPINA

REGISTRO DE UM CASO

*CARMEN CHAIB MION **

*ANA MARIA TSANACLIS **

*EDGARD LUSVARGHI **

*MARIO WILSON BROTTTO **

*JOSE ANTONIO LEVY ***

Em 1975 Torbergsen¹³ descreveu, em 5 pacientes de uma família, uma doença hereditária dominante caracterizada por caimbras, contrações musculares clinicamente semelhantes à miotonia, mioedema, contrações musculares ondulantes desencadeadas por estímulos mecânicos e hipertrofia muscular. Exceto pela enzima creatinofosfoquinase (CPK) discretamente elevada, todos os exames complementares realizados foram normais, incluindo biópsia muscular e eletromiografia (EMG). Esta mostrou silêncio elétrico durante as contrações musculares involuntárias. Em 1980, Alberca et col.¹ descreveram um paciente que apresentava caimbras em membros inferiores ao iniciar exercícios, respostas musculares à estimulação mecânica semelhantes à miotonia, mioedema e movimentos ondulantes dos músculos, além de síndrome cerebelar por atrofia de cerebelo, provavelmente não relacionada com os demais sintomas descritos. Além da CPK discretamente elevada, nenhuma outra alteração laboratorial foi observada, mesmo nos estudos histoquímicos, de microscopia eletrônica, e de EMG, que mostrou silêncio elétrico durante as contrações musculares involuntárias. Os autores consideraram o caso semelhante ao descrito por Torbergsen, com aparente apresentação esporádica e com manifestações cerebelares associadas.

Nosso objetivo é descrever o caso de paciente com síndrome neuromuscular semelhante à descrita pelos autores citados, caracterizada por irritabilidade muscular aumentada.

OBSERVAÇÃO

J.C.S., 21 anos, sexo masculino, ceramista, com queixa de caimbras de grande intensidade em membros inferiores há 4 anos. As caimbras apresentavam a característica de se intensificarem principalmente ao iniciar a marcha após longo período de repouso e melhorarem sensivelmente com a continuação do exercício. Há 2 anos essas contrações passaram a ser mais frequentes e intensas, comprometendo também os membros

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * médico-assistente; ** professor-adjunto.

superiores. Referia piora progressiva até que há 6 meses tornou-se impossibilitado de exercer atividades normais e trabalhar. Os antecedentes individuais não apresentavam dados dignos de nota. Nos antecedentes familiares, há referência de tia materna que faleceu com dificuldade progressiva à marcha e irmã com queixa de contrações musculares dolorosas em membros superiores. Não nos foi possível examinar esta irmã. Ao exame o paciente apresentava marcha cuidadosa, interrompida por contrações musculares dolorosas em quadriceps e gastrocnêmios. Ao realizar movimentos com os membros superiores apresentava também contrações involuntárias dolorosas que dificultavam ou mesmo impediam a movimentação. À percussão, apresentava intensa contração idiomuscular com dificuldade de relaxamento, clinicamente semelhante à miotonia, mioedema prolongado e movimentos musculares ondulantes, principalmente em membros superiores, proximalmente, e músculo peitoral. Nenhuma alteração foi observada na musculatura inervada pelos nervos cranianos. O restante do exame neurológico foi inteiramente normal.

A exceção de CPK (146 UI; normal até 50 UI) e de eletrocardiograma que mostrou bradiarritmia sinusal com zona de fibrose ântero-septal, os seguintes exames complementares realizados foram normais: hemograma, glicemia em jejum, teste de tolerância à glicose, dosagem sérica de Na, K, Ca, P inorgânico, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-pirúvica, transaminase glutâmico-oxalacética, lipidograma, eletroforese de proteínas séricas, líquido cefalorraqueano, RX de ossos longos, RX de tórax, e RX de crânio. Foram realizadas provas de função tireoidiana, renal e hepática, com resultados normais. Foi realizada prova do lactato, isto é, dosagem de lactato venoso após exercício isquêmico. O resultado foi uma curva achatada, praticamente não aumentando o nível sérico de lactato após o exercício isquêmico, indicando provável distúrbio da via glicolítica. As dosagens das enzimas da via glicolítica foram normais. O resultado da prova do lactato foi interpretado como falso positivo, devido à incapacidade do paciente realizar exercícios vigorosos com a mão devido às calibras. A eletromiografia realizada em diversos músculos dos membros superior e inferior direitos foi inteiramente normal. Não foram observadas descargas de alta frequência ou descargas miotônicas em nenhum músculo examinado. O mioedema, as contrações ondulantes e as calibras eram silenciosas eletricamente. As velocidades de condução nervosa sensitiva e motora foram normais em vários nervos examinados. À prova de estimulação repetitiva com frequência de 20 estímulos/segundo, observou-se facilitação. Foi realizada biópsia do músculo biceps braquial. O material foi submetido à inclusão com parafina e corado com hematoxilina-eosina e tricrômio de Gomori; outra parte do material foi congelada em nitrogênio líquido, cortada em criostato e submetida às seguintes colorações: PAS, Sudan Black, Gomori modificado, ATPase em pH 9,4, pH 4,6 e pH 4,3, NADH, SDH, miofosforilase e fosfatase alcalina. Outra parte do material foi preparada para microscopia eletrônica. Em nenhuma das técnicas utilizadas, parafina, histoquímica e microscopia eletrônica, foi observada qualquer alteração.

COMENTÁRIOS

Acreditamos que o nosso paciente é portador de síndrome neuromuscular semelhante à descrita por Torbergesen¹³ e por Alberca e col.¹. Esta síndrome

é basicamente caracterizada por irritabilidade muscular aumentada evidenciada pelos sinais e sintomas apresentados, quais sejam: exaltação do reflexo idiomuscular com dificuldade de relaxamento, mioedema, contrações musculares ondulantes em resposta a estímulo mecânico direto e contraturas importantes desencadeadas por contrações musculares voluntárias. Não encontramos explicação plausível para a melhora das contraturas com a continuação do exercício, assim como para a facilitação observada após estimulação repetitiva à eletromiografia. A alteração básica comum que concorreria para o aparecimento destes sintomas, parece ser uma irritabilidade muscular acentuada paralela à dificuldade acentuada de relaxamento. Outras condições caracterizadas por hiperatividade muscular e que apresentam contraturas, como as glicogenoses⁷, síndrome de Lambert-Brody³ miotonia congênita com espasmos musculares dolorosos¹¹ e mixedema¹⁴ foram facilmente excluídas como hipóteses diagnósticas, pelo aspecto clínico, eletromiográfico ou anátomopatológico.

Experimentalmente, as contraturas podem ser induzidas em músculo normal exposto à cafeína ou rianodina, que são agentes que provocam liberação do Ca^{++} armazenado no retículo sarcoplasmático e também interferem com a captação de Ca^{++} após a contração muscular na fase de relaxamento⁸. Fenômeno semelhante ocorre quando o músculo é exposto a iodoacetato ou dinitrofluorobenzeno, inibidores metabólicos que bloqueiam a formação de ATP interferindo com a recaptação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático¹⁰.

Admitindo que nosso paciente apresentasse distúrbio da função miofibrilar e baseando-nos na importância do nível intracitoplasmático de Ca^{++} no mecanismo da contração muscular (não apenas como desencadeante do processo contrátil, mas também controlando quantitativamente o desenvolvimento de tensão mecânica através da regulação da quantidade de ATP metabolizado durante a atividade muscular) realizamos tentativa terapêutica com nifedipina, um bloqueador dos canais de Ca^{++} . Essa droga, embora largamente utilizada em musculatura cardíaca e lisa, é pouco estudada em musculatura esquelética^{2,5,6}. Com esta droga, na dose de 40 mg/dia v.o., obtivemos remissão quase completa dos sintomas: o paciente voltou a deambular livremente com desaparecimento das contraturas dolorosas após duas semanas. Houve diminuição das contrações ondulantes e do mioedema. É importante ressaltar que durante os últimos dois anos o paciente já havia sido submetido à tentativa terapêutica com hidantoínicos, benzodiazepínicos, assim como com diversas vitaminas, sem resposta. Com a introdução do placebo houve recrudescimento dos sintomas após uma semana, voltando o paciente a apresentar o mesmo quadro clínico relatado anteriormente. A reintrodução de nifedipina na dose já mencionada, foi seguida de nova melhora pronunciada da sintomatologia. Como os agentes bloqueadores da Ca^{++} atuam sobre a musculatura lisa dos vasos sanguíneos, relaxando o tono vascular e diminuindo a resistência periférica, poder-se-ia supor que o paciente apresentou boa resposta devido à melhora da perfusão tecidual⁶. No entanto, vasodilatadores já foram utilizados anteriormente no tratamento das cãimbras sem sucesso¹².

Face à resposta terapêutica do paciente a um agente bloqueador dos canais lentos de Ca^{++} poderíamos também supor que o paciente apresentasse alteração

do metabolismo intracelular de Ca^{++} por distúrbio intrínscico do mecanismo de liberação e recaptação de Ca^{++} ou por distúrbio que afete indiretamente a concentração de Ca^{++} . Esta alteração estaria relacionada ao aumento na concentração do Ca^{++} intracelular livre, que permaneceria persistentemente elevado, mantendo a ligação actina-miosina e, conseqüentemente, a tensão e o encurtamento do músculo. No entanto, ainda não foi demonstrado efeito direto da nifedipina sobre o músculo estriado esquelético.

RESUMO

Em 1980 Alberca e col. descreveram caso de paciente que apresentava irritabilidade muscular aumentada, com contrações ondulantes do músculo, mioedema e respostas musculares à estimulação mecânica semelhantes à miotonia, sugerindo um disfunção ao nível de miofibrilas. Os autores descrevem caso semelhante de paciente com contraturas intensas em membros inferiores, silenciosas eletricamente, principalmente ao iniciar a marcha ou qualquer movimento voluntário, contração idiomuscular intensa com período de relaxamento aumentado, semelhante à reação miotônica, mioedema prolongado e movimentos musculares ondulantes em tronco e membros superiores. A EMG assim como estudos histoquímicos e de microscopia eletrônica dos músculos foram normais. Apesar da fisiopatogênese do aumento da irritabilidade muscular não estar elucidada, assim como a ação de nifedipina, bloqueador de Ca^{++} , no músculo esquelético ser desconhecida, a administração desta droga na dose de 40 mg/dia v.o. determinou melhora acentuada da sintomatologia. Com a introdução de placebo, houve reaparecimento dos sintomas. Os autores inferem que provavelmente, a irritabilidade muscular aumentada deve estar relacionada ao metabolismo celular de Ca^{++} .

SUMMARY

Increased muscle irritability syndrome: treatment by niphedipine. Report of one case.

In 1980 Alberca et al. described a patient with a syndrome of increased muscle irritability, who presented undulating muscle rolling movements and electrically silent cramps, myoedema and muscle reactions to mechanical stimulation similar to myotonic response, suggesting a dysfunction at myofibrillar level. We saw a similar case, of a male patient, 21 years of age, who complained of cramps of severe intensity for the past four years. These cramps were painful in the upper and lower limbs and impaired his locomotion; they were electrically silent. At percussion the patient showed severe idiomuscular contraction, with a period of increased relaxation, similar to a myotonic reaction and also, prolonged myoedema and rolling muscle contractions. Electromyography was normal, as were histochemical and electron microscopy studies. We carried out a therapeutic trial with niphedipine (a calcium antagonist), on the assumption that the patient showed a disturbance of the myofibrillar

function — even though physiopathogenesis of the hyperirritability muscle syndrome was not yet clearly defined — and with a basis on the importance of the intracytoplasmatic level of Ca^{++} free in the muscle contraction mechanism, not only as the initiating factor of the contactile process, but also as a quantitative controller of the mechanic tension development through regulation of the amount of ATP metabolized during muscle activity. Administration of the drug in a dose of 40 mg daily, per os, brought a remission of the symptoms after two weeks, and the patient could walk normally again. On the introduction of a placebo, on two different opportunities, there occurred a recrudescence of the symptoms after about one week's time. It is important to note that the patient did not show improvement in the symptomatology on utilization of benzodiazepinics or diphenil-hydantoine.

REFERÊNCIAS

1. ALBERCA, R.; RAFEL, E.; CASTILLA, J.M. & GIL-PERALTA, A. — Increased mechanical muscle irritability syndrome. *Acta neurol. scand.* 62:250, 1980.
2. BRAUNWALD, E. — Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *New Engl. J. Med.* 307:1618, 1982.
3. BRODY, I.A. — Muscle contracture induced by exercise. A syndrome attributable to decreased relaxing factor. *New Engl. J. Med.* 281:187, 1969.
4. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M.H. — Muscle biopsy: a modern approach. Saunders. London, 1973, pg. 74.
5. DUSTIN, H., ed. — Hypertension. American Heart Association, vol. 5 (suppl. 2), 1983.
6. FLECKENSTEIN, A. — Specific pharmacology of calcium in myocardium cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17:149, 1977.
7. GRUENER, R.; McARDLE, B. & RYMAN, B. — Contracture of phosphorilase deficient muscle. *J. Neurol. Neurosur. Psychiat.* 31:268, 1968.
8. LAYZER, R.B. & ROWLAND, L.P. — Cramps. *New Engl. J. Med.* 285:31, 1971.
9. MUNSAT, T.L. — A standardized forearm ischemic exercise test. *Neurology (Minneapolis)* 27:1171, 1970.
10. NAUSS, K.M. & DAVIES, R.E. — Changes in phosphate compounds during the development and maintenance of rigor mortis. *J. Biol. Chem.* 24:2818, 1966.
11. SAUNDERS, D.B. — Myotonia congenita with painful muscle contractions. *Arch. Neurol. (Chicago)* 33:580, 1976.
12. SCHMITT, J. — Cramps musculaires. *Encyclop. Médico-Chirurgicale: Neurologie* 17186 A10, 5:01. Paris, 1979.
13. TORBERGSEN, T. — A family with dominant hereditary myotonia, muscular hypertrophy and increased muscular irritability. *Acta neurol. scand.* 51:225, 1975.
14. WILSON, J. & WALTON, J.N. — Some muscular manifestations of hypothyroidism. *J. Neurol. Neurosur. Psychiat.* 22:320, 1959.