



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Hipotonia Neonatal: A propósito de um caso clínico**

Ana Isabel Palma Pacheco

**Orientado por:**

José Nascimento da Cunha

---

**Julho'2024**

## Resumo

A síndrome do bebê hipotônico refere-se a uma criança com hipotonia generalizada presente ao nascimento ou na fase de lactente. Esta constitui um desafio clínico e requer uma abordagem multidisciplinar para se definir um diagnóstico etiológico precoce, instituir o tratamento dirigido, quando possível, estabelecer o prognóstico e oferecer um aconselhamento genético aos familiares.

A hipotonia neonatal é um sinal inespecífico frequente nesta faixa etária, muitas vezes associado a doença grave. No entanto, o reconhecimento atempado da sua etiologia pode alterar positivamente o prognóstico, pelo que se destaca a importância da sua avaliação detalhada. Devem ser consideradas causas de hipotonia central e periférica, entre as quais se incluem disfunções do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico, infecções, alterações genéticas, metabólicas e endócrinas.

Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido do sexo feminino, admitido ao primeiro dia de vida, com uma idade gestacional de 30 semanas e 2 dias, com história materna de taquicardia supra-ventricular durante a gravidez, hidrâmnios grave e redução dos movimentos fetais. Ao nascimento, por ausência de movimentos respiratórios eficazes, houve necessidade de ventilação mecânica. Ao longo do internamento, destaca-se a dependência ventilatória e suas complicações, os desafios iniciais na nutrição e estado neurológico preocupante, com hipotonia generalizada mantida, movimentos pobres, hiporreflexia e sucção fraca.

A investigação etiológica foi complexa, mas houve uma forte suspeita clínica de distrofia miotónica congénita, posteriormente confirmada pela avaliação genética.

A propósito deste caso clínico, foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre hipotonia neonatal com os seguintes objetivos: [1] Rever as suas principais causas; [2] Rever as orientações diagnósticas para um recém-nascido hipotónico; [3] Discutir as hipóteses diagnósticas do caso clínico apresentado.

**Palavras-Chave:** “hipotonia neonatal”, “síndrome do bebê hipotónico”, “distrofia miotónica tipo 1”

## **Abstract**

The floppy baby syndrome refers to a child with generalized hypotonia, present at birth or in early infancy. This constitutes a clinical challenge and requires a multidisciplinary approach to define an early etiological diagnosis, institute targeted treatments, when possible, establish the prognosis and offer genetic counseling to family members.

Neonatal hypotonia is a frequent nonspecific sign in this age group, often associated with serious illness. However, early recognition of its etiology can positively alter the prognosis, which highlights the importance of its detailed evaluation. Causes of central and peripheral hypotonia should be considered, which include dysfunctions of the central nervous system, infections, genetic, metabolic and endocrine changes.

We present a clinical case of a female newborn, admitted at the first day of life, with 30 weeks and 2 days of gestational age, with maternal history of supraventricular tachycardia during pregnancy, severe hydramnios and reduced fetal movements. At birth, due to the lack of effective respiratory movements, mechanical ventilation was necessary. Throughout hospitalization, ventilatory dependence and its complications, initial challenges in nutrition and worrying neurological status, with maintained generalized hypotonia, poor movements, hyporeflexia and weak suction, stood out.

The etiological investigation was complex, but there was a strong clinical suspicion of congenital myotonic dystrophy, later confirmed by genetic analysis.

Regarding this clinical case, a narrative review on neonatal hypotonia was performed, with the following objectives: [1] Review its main causes; [2] Review diagnostic guidelines for a hypotonic newborn; [3] Discuss the diagnostic hypotheses of the presented clinical case.

**Keywords:** “neonatal hypotonia”, “floppy baby syndrome”, “myotonic dystrophy type 1”

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## Índice

1. Resumo/Abstract.....	1
2. Índice.....	3
3. Introdução.....	4
4. Objetivos e Metodologia.....	5
5. Abordagem da Hipotonia Neonatal.....	5
5.1. Etiologia.....	5
5.2. Marcha Diagnóstica.....	6
6. Caso Clínico.....	14
7. Revisão Teórica sobre Distrofia Miotónica Congénita.....	20
7.1. Definição e Etiologia.....	20
7.2. Prevalência e Incidência.....	21
7.3. Apresentação Clínica.....	21
7.4. Diagnóstico.....	23
7.5. Tratamento e Prevenção de Complicações Secundárias.....	23
7.6. Prognóstico.....	25
7.7. Aconselhamento Genético.....	26
8. Discussão.....	26
8.1. Hipóteses Diagnósticas e Diagnóstico Presuntivo.....	26
8.2. Desafios na Investigação.....	28
9. Conclusão.....	29
10. Referências Bibliográficas.....	29
11. Agradecimentos.....	32

## Introdução

A síndrome do bebé hipotónico refere-se a uma criança com hipotonia generalizada presente ao nascimento ou na fase de lactente. Esta constitui um desafio clínico e requer uma abordagem multidisciplinar para se definir um diagnóstico etiológico precoce, instituir o tratamento dirigido, quando possível, estabelecer o prognóstico e oferecer um aconselhamento genético aos familiares. (Lisi & Cohn, 2011) (Mercuri et al., 2019) (Duarte, 2018)

A hipotonia neonatal é um sinal inespecífico frequente nesta faixa etária, muitas vezes associado a doença grave. No entanto, o reconhecimento atempado da sua etiologia pode alterar positivamente o prognóstico, pelo que se destaca a importância da sua avaliação detalhada, metódica e sistematizada. (Lisi & Cohn, 2011) (Yozawitz et al., 2018)

Hipotonia corresponde a uma diminuição da resistência ao movimento passivo, que pode estar ou não associada a outras alterações, como diminuição da força, fraqueza, fatigabilidade, alteração do trofismo muscular, dos reflexos, da sensibilidade ou da marcha. A pesquisa destes sinais aquando da observação de um doente com hipotonia fornece pistas cruciais para o diagnóstico. (Guixot et al., 2017)

A hipotonia pode ser generalizada ou focal; ter início súbito ou insidioso; ser aguda ou crónica; ser transitória – que dura menos de 24 horas, estática – que mantém a intensidade ao longo do tempo, instável/flutuante – que varia a intensidade ao longo do tempo, ou progressiva – que aumenta a intensidade ao longo do tempo. (Mesquita et al., 2018)

Devem ser consideradas causas de hipotonia central e periférica, entre as quais se incluem disfunções do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico, infeções, alterações genéticas, metabólicas e endócrinas. Alguns autores consideram ainda causas de hipotonia mista. (Lisi & Cohn, 2011) (Yozawitz et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022)

Esta revisão focar-se-á na abordagem da síndrome do bebé hipotónico, com destaque das causas de hipotonia periférica, tendo em conta o caso clínico apresentado.

## **Objetivos e Metodologia**

Este trabalho visa descrever um caso clínico original e apresentar uma revisão narrativa da literatura sobre hipotonia neonatal, tendo em conta os seguintes objetivos: [1] Rever as suas principais causas; [2] Rever as orientações diagnósticas para um recém-nascido hipotónico; [3] Discutir as hipóteses diagnósticas do caso clínico apresentado.

Foi empregue a seguinte metodologia: [1] Consulta dos processos clínicos do recém-nascido e da mãe; [2] Pesquisa dos termos “hipotonia neonatal”, “síndrome do bebé hipotónico”, “distrofia miotónica tipo 1”, “síndrome miasténica congénita” e os seus equivalentes na língua inglesa, nas bases de dados Medline, SciELO e Orphanet; [3] Consulta das publicações disponibilizadas pela Sociedade Portuguesa de Pediatria relativas ao tema hipotonia neonatal; [4] Consulta de obras de relevo, discriminadas nas referências bibliográficas; [5] Elaboração de uma breve revisão narrativa sobre o tema hipotonia neonatal; [6] Apresentação e discussão do caso clínico.

## **Abordagem da Hipotonia Neonatal**

### **Etiologia**

A literatura recomenda uma avaliação sistematizada da hipotonia neonatal, começando pela distinção entre causas de hipotonia geral e periférica.

As causas centrais de hipotonia são as mais frequentes no período neonatal, constituindo cerca de 60 a 80% das mesmas. Destaca-se a encefalopatia hipóxico-ischémica como principal diagnóstico de hipotonia neonatal de etiologia central. As causas periféricas são mais raras, constituindo cerca de 20 a 40%; no entanto, têm habitualmente um prognóstico grave. No período neonatal, as principais causas de hipotonia periférica são a atrofia muscular espinhal tipo I, a distrofia miotónica congénita e as miopatias congénitas. (Martins et al., 2013) (Mendonça & Varjão, 2022)

Relativamente às causas de etiologia central, devem ser consideradas as seguintes patologias que acometem o sistema nervoso central: encefalopatia hipóxico-ischémica, hemorragias intracranianas, malformações do sistema nervoso central, causas infecciosas (incluindo meningite, encefalite e infeções do grupo TORCH), cromossomopatias (com destaque da trissomia 21 e da trissomia 18), doenças génicas (como o síndrome de Prader-Willi e o síndrome de Lowe), doenças metabólicas (tais

como doenças peroxissomais, a doença de Pompe, doenças congénitas da glicosilação, doenças mitocondriais e a síndrome Smith-Lemli-Opitz), endocrinopatias (com destaque do hipotiroidismo), tóxicos, agentes teratogénicos, traumatismo crâneo-encefálico e medular.

Relativamente às causas de etiologia periférica, devem ser consideradas as doenças neuromusculares, que constituem um grupo heterogéneo de patologias que comprometem a unidade motora, nomeadamente: o corno anterior da medula espinhal (como a atrofia muscular espinhal tipos I a III – causa genética, e a poliomielite – causa adquirida), o nervo periférico (neuropatias hereditárias sensitivo-motoras, como a síndrome Dejerine-Sottas – causa genética, síndrome de Guillain-Barré e Paralisia de Bell – causa adquirida – estas últimas apenas expectáveis em idade mais avançada), a junção neuro-muscular (como os síndromes miasténicos congénitos – causa genética, a miastenia neonatal transitória, o botulismo e a intoxicação por magnésio – causa adquirida) e o músculo (a distrofia miotónica congénita, outras distrofias miotónicas, distrofias musculares congénitas, miopatias congénitas e miotonias – causa genética, miopatias tóxicas, miopatias infecciosas, miopatias inflamatórias – causa adquirida). (Videira-Amaral, 2022) (Martins et al., 2013) (Lissauer & Clayden, 2012)

Na hipotonia mista, há compromisso central e periférico simultâneo, com sobreposição dos sinais clínicos associados a ambos. Os autores que referem esta categoria dão como exemplo as distroglicanopatias, as miopatias mitocondriais, as doenças congénitas de glicosilação, as leucodistrofias e as mielopatias. (Lisi & Cohn, 2011) (Videira-Amaral, 2022) (Erazo-Torricelli, 2000)

### **Marcha Diagnóstica**

Existem várias propostas de algoritmo diagnóstico da hipotonia neonatal, desde a distinção inicial entre hipotonia central e periférica, como previamente mencionado, a sequências de exames complementares de diagnóstico, de acordo com a sua disponibilidade no centro hospitalar e adequabilidade para o caso clínico em questão, tendo em conta a estabilidade clínica do doente e a possibilidade de realizar exames invasivos. Como primeiro passo da marcha diagnóstica, todas as propostas destacam a importância de uma história clínica e de um exame objetivo completos e detalhados. Com esta investigação inicial, cerca de metade dos casos de hipotonia neonatal são

diagnosticados e, nos restantes, é possível fazer a distinção entre lesões do sistema nervoso central e periférico, que por sua vez orienta a escolha dos exames complementares de diagnóstico a realizar. A grande diversidade de causas de hipotonia neonatal e a panóplia de exames complementares ao dispor realça a importância de uma investigação metódica e sistemática. (Yozawitz et al., 2018) (Mesquita et al., 2018) (Martins et al., 2013) (Lissauer & Clayden, 2012) (Sparks, 2015)

### 1. História Clínica

A anamnese deve incluir a história familiar (idealmente, com informação sobre 3 gerações), a pré-natal, a perinatal, a neonatal e a evolução do quadro clínico. (Lisi & Cohn, 2011) (Videira-Amaral, 2022) (Mendonça & Varjão, 2022)

Dos antecedentes familiares, destacam-se a idade materna e paterna, consanguinidade, história das gravidezes prévias, história familiar de doenças neurológicas, particularmente neuromusculares (por vezes presentes, mas não diagnosticadas), malformações congénitas, défice cognitivo, história de nados-mortos e mortes perinatais. (Lisi & Cohn, 2011) (Duarte, 2018) (Yozawitz et al., 2018) (Mendonça & Varjão, 2022)

Da história pré-natal, devem ter-se em conta infeções maternas, a exposição a microorganismos patogénicos, agentes teratogénicos e drogas, alteração e redução dos movimentos fetais, hidrâmnios, restrição de crescimento intrauterino, alterações detetadas nos exames laboratoriais e nas ecografias obstétricas e a idade gestacional. De salientar que a tríade de artrogripose (deformações articulares, com limitação do movimento da articulação e atrofia muscular consequentes), diminuição dos movimentos fetais e hidrâmnios (por dificuldades da deglutição do feto) está associada a hipotonia periférica. (Lisi & Cohn, 2011) (Yozawitz et al., 2018) (Mesquita et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Mendonça & Varjão, 2022)

Relativamente ao parto, destaca-se a rotura prematura de membranas, o tipo de parto, a apresentação (frequentemente a pélvica, nas doenças neuromusculares), traumas, asfixia perinatal, o índice de Apgar (de notar que um índice igual ou inferior a 5, ao 5º minuto, é preocupante) e necessidade de reanimação. Evidência de hipoxia, acidemia e um baixo índice de Apgar são sugestivos de

encefalopatia hipóxico-isquêmica. (Lisi & Cohn, 2011) (Yozawitz et al., 2018) (Mesquita et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Mendonça & Varjão, 2022) (Esteireiro et al., 2020)

Do período neonatal, destaca-se a necessidade de ventilação mecânica, alterações do padrão respiratório, convulsões, dificuldade alimentar, hipoglicemia e doença cardíaca. (Mesquita et al., 2018) (Mendonça & Varjão, 2022)

Quanto à evolução do quadro clínico, deve ter-se em conta o modo de apresentação e a variação da hipotonia ao longo do tempo, o envolvimento de outros sistemas e a sequência temporal dos possíveis sintomas associados. (Lisi & Cohn, 2011) (Yozawitz et al., 2018)

## 2. Exame Objetivo

A avaliação do bebê hipotônico deve ser o mais completa possível, com particular minuciosidade no exame neurológico. (Esteireiro et al., 2020)

No exame físico geral, devem avaliar-se dismorfismos faciais, o estado de alerta e, metodicamente, todos os sistemas. Uma fácies miopática, ou seja, uma face alongada, com dolicocefalia e ptose, pode observar-se em miopatias congénitas, distrofias musculares e síndromes miasténicas. Um palato ogival/arqueado alto também pode ser observado em doenças neuromusculares congénitas. Destaca-se ainda a pertinência de avaliar a mobilidade articular, procurando malformações osteoarticulares (como o pé boto, por exemplo) e hiperlaxidão ligamentar. (Duarte, 2018) (Yozawitz et al., 2018) (Mesquita et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Fay, 2019)

Relativamente ao exame neurológico, devem ser avaliados os seguintes parâmetros: estado de consciência, resposta a estímulos externos, contacto visual, movimentos oculares, tónus, movimentos espontâneos (um bebê saudável produz movimentos vigorosos dos membros com frequência, enquanto um recém-nascido hipotônico apresenta pobres e raros movimentos espontâneos), força muscular, volume das massas musculares, sensibilidade, reflexos ósteo-tendinosos e arcaicos, presença de fasciculações da língua (comum na atrofia muscular espinhal), reflexos de sucção, deglutição e tosse, e esforço respiratório. É de valorizar uma mímica facial pobre, um choro fraco, dificuldade em encerrar totalmente as pálpebras e ptose palpebral. (Duarte, 2018) (Mesquita et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Mendonça & Varjão, 2022) (Sparks, 2015) (Fay, 2019)

Deve ser avaliado o tónus postural (central) e o periférico, preferivelmente quando o bebé estiver consciente, alerta e calmo. Além do tónus ser difícil de avaliar nesta faixa etária, especialmente quando se trata de recém-nascidos prematuros (pois o tónus está dependente da idade gestacional), não existem escalas de avaliação precisas para diagnosticar e quantificar a hipotonia, sendo a avaliação muito dependente da experiência do examinador. Ainda assim, de acordo com a literatura, um observador experiente, com recurso a alguns testes, será capaz de determinar o grau de gravidade da hipotonia. Os testes mais frequentemente utilizados são os seguintes:

- Manobra de tração ou “puxar para sentar” – consiste em tracionar as mãos da criança para uma posição sentada, testando o tónus axial do pescoço e dorso e o tónus apendicular dos ombros; o recém-nascido hipotónico apresenta falta de sustento da cabeça;

- Manobra de suspensão horizontal ventral – consiste em suspender a criança, colocando uma mão sob o seu tórax e abdómen; o recém-nascido hipotónico fica com a cabeça e os membros pendentes, em “U” invertido;

- Manobra de suspensão vertical ou axilar – consiste em segurar a criança pelas fossas axilares, testando-se o tónus apendicular dos ombros e o tónus axial da cabeça; o recém-nascido hipotónico apresenta queda anterior da cabeça e membros inferiores pendentes, sem a normal semi-flexão, podendo escorregar pelas mãos do examinador;

- Manobra do cachecol – consiste em tracionar as mãos do recém-nascido sobre o tórax em direção ao ombro contralateral, até se obter uma ligeira resistência, testando-se o tónus apendicular dos ombros; o recém-nascido hipotónico apresenta fraca resistência à movimentação passiva dos membros superiores e os cotovelos cruzam-se além da linha média; de notar que este teste é particularmente sensível à idade gestacional, ao grau de laxidão dos ligamentos e ao estado de alerta da criança. (Duarte, 2018) (Yozawitz et al., 2018) (Mesquita et al., 2018) (Mendonça & Varjão, 2022) (Sparks, 2015) (Fay, 2019) (Bodensteiner, 2008) (Santos-Moreno et al., 2023)

A postura em batráquio, mais conhecida por posição de sapo, ou seja, com hiperabdução das coxas, associada a extensão dos membros superiores, também é indicativa de hipotonia e é frequentemente relatada. A dificuldade em manter posturas anti-gravitacionais, a manobra do recuo do braço (que consiste em segurar os braços da criança em flexão durante um breve período de tempo e depois rapidamente proceder

à sua extensão, largar e aguardar a normal resposta de retorno à posição de flexão – que num bebé hipotónico não acontece), a manobra de recuo da perna (semelhante à anterior), a sensação de menor resistência à mobilização passiva de articulações e uma amplitude do ângulo popliteu (compreendido entre a perna e a coxa) superior a 90 graus (sugerindo hipotonia) são outras descrições utilizadas aquando da avaliação do tónus. (Yozawitz et al., 2018) (Santos-Moreno et al., 2023)

Deve ser feita a distinção entre hipotonia generalizada e de predomínio axial.

A força muscular é avaliada pela resistência voluntária com máximo esforço a um movimento realizado pelo examinador. Como expectável, este parâmetro também é difícil de avaliar em recém-nascidos, não existindo escalas de avaliação específicas para esta faixa etária. Geralmente, é avaliada pela observação dos movimentos espontâneos e pela manutenção de posições anti-gravitacionais. Em caso de diminuição da força muscular, deve-se distinguir se é de predomínio distal, característico de neuropatias, ou de predomínio proximal, que pode estar associado a miopatias ou doenças que afetem o corno anterior da medula. (Martins et al., 2013) (Mendonça & Varjão, 2022) (Sparks, 2015) (Fay, 2019)

Os reflexos primitivos podem encontrar-se incompletos ou mesmo ausentes, num recém-nascido com hipotonia generalizada, e assimétricos, em caso de trauma focal do sistema nervoso central ou periférico. Os reflexos ósteo-tendinosos estão geralmente reduzidos de forma proporcional ao grau da hipotonia e fraqueza, nas doenças do sistema nervoso periférico. Numa lesão aguda do sistema nervoso central, os reflexos podem estar reduzidos ou ausentes, numa fase inicial; após um período de dias ou semanas, tipicamente ocorre uma transição para hiperreflexia. (Yozawitz et al., 2018) (Fay, 2019)

Ao exame objetivo, destacam-se então várias diferenças entre as 2 etiologias: na hipotonia neonatal central, observa-se um nível de consciência diminuído, contacto visual pobre, hipotonia predominantemente axial, força mantida e reflexos ósteo-tendinosos normais ou aumentados (podendo, numa fase aguda, estar diminuídos), por vezes reflexos primitivos persistentes ou anómalos, exame neurológico com assimetrias, características dismórficas, malformações multiorgânicas e alterações da função cerebral (como convulsões, movimentos oculares anómalos, apneia, padrão respiratório anormal e sinais neurológicos focais); na hipotonia neonatal periférica, o recém-nascido

está geralmente alerta, responde adequadamente aos estímulos em redor e apresenta um padrão de sono-vigília normal, a hipotonia é generalizada, associada a atrofia muscular, fraqueza muscular, hipomobilidade e hipo ou arreflexia (osteotendinosa e dos reflexos arcaicos), fasciculações da língua, as dificuldades alimentar e respiratória e as alterações dos movimentos oculares e faciais são frequentes, e pode apresentar artrogripose. (Lisi & Cohn, 2011) (Mesquita et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Martins et al., 2013) (Mendonça & Varjão, 2022) (Esteireiro et al., 2020) (Fay, 2019)

Ao suspeitar de uma doença neuromuscular, deve-se ter em conta alguns padrões característicos, sugestivos de um diagnóstico. Um défice motor com predomínio distal, atrofia muscular, hipo ou arreflexia, compromisso distal da sensibilidade e, posteriormente, marcha com *steppage* (a flexão excessiva das coxas compensa a parésia de dorsiflexão dos pés pendentes) sugerem o diagnóstico de neuropatia periférica. A fadigabilidade crescente ao longo do dia é típica de miastenia. As miopatias metabólicas têm um padrão de surtos desencadeados por infeções, atividade física ou jejum. Na distrofia miotónica e nas miotonias congénitas, ocorre o fenómeno de miotonia, que consiste na dificuldade no relaxamento muscular após uma contração voluntária, habitualmente mais proeminente nos músculos distais. Nalguns subtipos de distrofia muscular congénita e na distrofia miotónica, há envolvimento do sistema nervoso central. Algumas doenças neuromusculares associam-se a cardiopatia (miocardiopatia ou disritmias), como a distrofia muscular progressiva de Duchenne e de Becker, algumas mitocondriopatias, glicogenoses, algumas miopatias congénitas e a distrofia miotónica. (Videira-Amaral, 2022)

### 3. Exames complementares de diagnóstico

Na avaliação inicial do recém-nascido hipotónico, devem ser sempre excluídas doenças sistémicas, como quadros sépticos, desequilíbrios hidroeletrólíticos, hipoglicémia, hipotiroidismo, cardiopatias graves com insuficiência cardíaca ou exposição a tóxicos, por exemplo. Assim, devem ser realizados os seguintes exames laboratoriais: gasimetria, hemograma, ionograma, proteína-c-reativa, glicémia, função hepática, renal e tiroideia, exame sumário de urina, hemocultura, urocultura e exame cultural do líquido céfalo-raquidiano (este último ponderado). (Martins et al., 2013)

Posteriormente, podem ser pedidos diversos exames, de acordo com a apresentação clínica e os resultados prévios. A investigação deve orientar-se, sempre que necessário e possível, com o apoio de um neuropediatra, geneticista e/ou especialista em doenças metabólicas. Os exames mais úteis na avaliação da hipotonia são os seguintes: estudo metabólico (glicémia, equilíbrio ácido-base, provas de função hepática, amônia, lactato, piruvato, ácido úrico, cromatografia de aminoácidos no sangue, na urina e, em caso de sinais de encefalopatia, no líquido céfalo-raquidiano, cromatografia de ácidos orgânicos, pesquisa de substâncias redutoras na urina e outros mais específicos), avaliação cardíaca (com eletrocardiograma e ecocardiograma), enzimologia muscular (doseamento da creatina quinase), eletromiograma, biópsia muscular, biópsia de nervo, provas terapêuticas (como o teste de edrofônio, utilizado na suspeita de miastenia gravis), exames imagiológicos (ecografia transfontanelar, tomografia computadorizada e ressonância magnética) e os estudos genéticos. Deve ainda ponderar-se a realização de serologias do grupo TORCH, virúria para o citomegalovírus e a pesquisa de tóxicos na urina.

O doseamento da creatina quinase pode ser útil na diferenciação entre doenças musculares primárias e neuropatias. Uma elevação da creatina quinase pode indicar distrofia muscular congênita ou distrofia miotônica congênita, no entanto, também pode estar aumentada após um parto complicado. Se a creatina quinase se encontrar dentro dos parâmetros da normalidade, não se pode excluir presença de doença neuromuscular e deverá utilizar-se o estudo eletrofisiológico. (Yozawitz et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Martins et al., 2013) (Sparks, 2015)

É de destacar a dificuldade técnica na realização e interpretação do estudo eletrofisiológico no recém-nascido, devido à dificuldade em provocar movimentos ativos, à menor amplitude de sinal face ao adulto e à interferência elétrica das unidades de cuidados intensivos neonatais, bem como a recomendação deste ser realizado num centro de referência. O eletromiograma permite identificar o segmento da unidade motora afetado, sendo útil no diagnóstico de atrofia muscular espinhal tipo I (doença de Werdnig-Hoffman), de neuropatia (distinguindo a neuropatia desmielinizante da axonal, através do registo da velocidade de condução nervosa) e de doença da placa motora (a estimulação repetitiva do músculo induz fadigabilidade progressiva).

(Yozawitz et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Martins et al., 2013) (Sparks, 2015) (Fay, 2019) (Jones Jr, 1990)

Apesar de atualmente ser menos utilizada nesta faixa etária, a biópsia de músculo permite o diagnóstico dos vários tipos de doenças musculares, através da microscopia ótica, eletrônica e/ou com estudo imuno-histoquímico. Na distrofia muscular congênita, distrofia muscular progressiva e distrofia miotônica congênita, a microscopia ótica comprova a distrofia, sendo necessário o estudo imuno-histoquímico para uma classificação mais completa. A microscopia eletrônica permite identificar alterações dos organelos, inclusões e material armazenado. A biópsia muscular é ainda utilizada para caracterizar as várias miopatias congênitas, devido às suas características patológicas únicas, e no diagnóstico de miopatia inflamatória.

Quando o estudo eletrofisiológico apresenta um padrão neuropático, a biópsia de nervo e os estudos de genética molecular podem identificar as neuropatias hereditárias.

A biópsia do nervo confirma a hipótese de neuropatia, classificando-a.

A ecografia transfontanelar é útil nos casos de parto traumático e nos de suspeita de encefalopatia hipóxico-isquêmica, infecções congênitas e malformações cerebrais.

A ressonância magnética cerebral e espinhal permite diagnosticar malformações estruturais e orientar a investigação genética, infecciosa ou metabólica, de acordo com as alterações encontradas. No entanto, é de destacar o desafio na interpretação dos resultados, dado o incompleto processo de mielinização nos recém-nascidos. É útil nos casos de hipotonia central, mas também periférica, nomeadamente nas distrofias musculares congênitas (onde se podem encontrar defeitos de desenvolvimento cortical e atrofia cerebelosa), na distrofia miotônica congênita (áreas de possível gliose cerebral) e miopatias mitocondriais (alteração de sinal dos núcleos da base e da substância branca). A ressonância magnética com espectroscopia é útil na suspeita de doença metabólica e encefalopatia hipóxico-isquêmica. (Yozawitz et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Martins et al., 2013) (Sparks, 2015)

Os estudos de genética molecular, realizados em centros especializados, permitem realizar diagnósticos definitivos, evitando procedimentos invasivos. São particularmente vantajosos na suspeita de patologias com mutações conhecidas, como no caso de um recém-nascido com características sugestivas de atrofia muscular

espinhal ou em caso de história materna de distrofia miotónica. Os painéis de genes (painéis de sequenciamento de nova geração), que identificam grande parte das doenças musculares, da junção neuromuscular e das neuropatias, e a sequenciação de todo o exoma/genoma são ferramentas também muito úteis. No entanto, é necessário um geneticista para interpretar corretamente as alterações detetadas e, no caso de sequenciação de todo o exoma/genoma, também se recomenda a avaliação de familiares do 1º grau, para ajudar a identificar os polimorfismos patogénicos. É ainda de frisar que os painéis de sequenciamento de nova geração não identificam as doenças neuromusculares genéticas devidas à variação do número de cópias de tripletos, sendo necessário testes específicos, como ocorre na distrofia miotónica, por exemplo. (Videira-Amaral, 2022) (Sparks, 2015) (Fay, 2019)

### **Caso Clínico**

A D.D.A., recém-nascido do sexo feminino, 2º filho de pais não consanguíneos.

A mãe, de 37 anos de idade, enfermeira, grupo sanguíneo O Rh positivo, tinha os seguintes antecedentes pessoais: obesidade, hipertrigliceridémia e hipercolesterolemia familiar; fibrilhação auricular, com um primeiro episódio em contexto de sépsis às 24 semanas na gravidez anterior, submetida a cateterismo que não revelou alterações e com posterior realização de ecocardiograma que sugeriu arritmia sinusal; bócio nodular com evolução para carcinoma, submetida a tiroidectomia total aos 35 anos, com função tiroideia normal durante a gravidez; microenfarte esplénico aos 27 anos, em contexto de mononucleose infecciosa; síndrome de cushing em estudo.

O pai era aparentemente saudável, sem antecedentes de relevo.

O irmão, de 10 anos de idade, era aparentemente saudável, sem antecedentes de relevo.

A família negava conhecimento de patologias de carácter heredo-familiar, particularmente doenças neuromusculares.

A gestação foi planeada, com necessidade de recurso a fertilização *in vitro*, foi vigiada e durou 30 semanas e 2 dias. As análises serológicas e as ecografias do primeiro e segundo trimestres não apresentaram alterações de relevo. Foi realizado um ecocardiograma fetal, que não detetou alterações morfológicas. Foi ainda realizado um cariótipo fetal em sangue materno, sem alterações.

No entanto, a ecografia realizada às 29 semanas e 3 dias evidenciou hidrâmnios moderado-grave (com índice de líquido amniótico de 31 centímetros) e diminuição dos movimentos fetais. Foi realizada nova ecografia às 29 semanas e 4 dias, com descrição de movimentos normais dos membros e tronco, mas postura equina dos pés.

Por história materna de taquicardia supraventricular durante a gravidez (medicada com bisoprolol e flecainida), hidrâmnios grave e diminuição dos movimentos fetais, a mãe foi então admitida no Hospital Garcia de Orta (HGO) às 29 semanas e 2 dias de gestação. Não houve instabilidade hemodinâmica associada, mas houve necessidade de 4 cardioversões externas ao longo do internamento, com reversão temporária. Às 29 semanas e 8 dias de gestação, a mãe foi submetida a ablação de feixe.

Foi realizada indução maturativa com betametasona.

Às 30 semanas e 2 dias de gestação, por manutenção de taquicardia supraventricular materna, com repercussão nos fluxos fetais, sinais de compromisso do bem-estar fetal e apresentação pélvica, foi realizada cesariana sob anestesia geral.

Ao nascimento, o índice de Apgar foi de 2, 3 e 5, aos 1º, 5º e 10º minutos, respetivamente, constatando-se sofrimento perinatal agudo, sem critérios de asfixia segundo a gasimetria arterial realizada, nomeadamente sem acidose metabólica. Por ausência de movimentos respiratórios eficazes, houve necessidade de ventilação mecânica, com recuperação progressiva e lenta. Os dados antropométricos ao nascimento foram os seguintes: peso de 1386 gramas (percentil 54), comprimento de 39 centímetros (percentil 52) e perímetro cefálico de 28,5 centímetros (percentil 81).

A D.D.A. foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

Paralelamente, é de destacar que a mãe ficou também internada, por complicações da cesariana urgente, nomeadamente: choque hemorrágico; hematoma supra e subaponevrótico com hemoperitoneu, com necessidade de embolectomia da artéria epigástrica inferior; deiscência da ferida operatória e quadro infeccioso abdominal. Teve alta clínica após cerca de 2 meses, mas foi reinternada 4 dias depois, por quadro de náuseas e vômitos. Teve alta com melhoria clínica após 10 dias.

De referir ainda que o pai da D.D.A. foi sempre o contacto de referência com a equipa médica, dado o complicado quadro clínico e estado psicológico da mãe.

Ao longo do internamento, a D.D.A. manteve sempre dependência ventilatória, não tolerando desconexão do ventilador nem redução dos parâmetros ventilatórios.

Apesar de apresentar respiração espontânea, os movimentos foram sempre de fraca amplitude, com dessaturação e bradicardia consequentes.

Teve duas pneumonias associadas ao ventilador, diagnosticadas ao 44º e 62º dias de internamento. No primeiro episódio, as hemoculturas e o exame bacteriológico das secreções brônquicas foram negativos; foi medicada com vancomicina e gentamicina durante 7 dias, com melhoria clínica. No 2º episódio, foi medicada com vancomicina e cefotaxima durante 3 dias, com amoxicilina e ácido-clavulânico durante 1 dia por ausência temporária de acesso intravenoso, e com vancomicina durante 3 dias; as hemoculturas revelaram crescimento de *Staphylococcus epidermidis* metilina resistente e *Staphylococcus hominis*, ambas espécies sensíveis à vancomicina; o exame bacteriológico das secreções brônquicas foi negativo.

Apresentou desequilíbrios hidroeletrólíticos, nomeadamente: hipercaliemia (máximo de 8,2 mmol/L), com tradução eletrocardiográfica ao 11º dia de internamento, medicada com furosema e gluconato de cálcio; e hiponatremia (mínimo de 128 mmol/L) ao 11º dia de internamento, tendo sido feita correção com sódio endovenoso durante 48 horas e mantido suplemento de sódio oral até ao 30º dia de internamento.

Manteve nutrição parentérica, até ao 7º dia de internamento. Posteriormente, tolerou alimentação entérica exclusiva com leite especial para prematuros por sonda nasogástrica. Não teve episódios de hiper nem hipoglicémia. A primeira dejeção ocorreu ao primeiro dia de vida. Foi medicada com vitamina D desde o 22º dia de internamento.

Ao 3º dia de internamento, encontrava-se icterica, com uma bilirrubina total máxima de 12 mg/dL, sem colestase, pelo que realizou 3 ciclos de fototerapia, ao 3º, 4º e 8º dia de internamento.

Apresentou ainda anemia da prematuridade, com uma hemoglobina mínima de 9,2 g/dL ao 47º dia de internamento. Não houve necessidade de suporte transfusional. Iniciou ferro oral ao 31º dia de internamento.

Ao exame neurológico, apresentou desde a admissão hipotonia generalizada, com movimentos espontâneos pobres e pouco amplos nos quatro membros, em número inferior ao expectável para a idade gestacional. Apresentava-se ligeiramente reativa à manipulação. Os reflexos encontravam-se globalmente diminuídos, os aquilianos ausentes. A sucção era fraca. A abertura ocular era espontânea, contudo não fixava nem seguia com o olhar. Apresentava mímica de choro, sem assimetrias faciais;

boca triangular e escavação bitemporal. Não foram observadas fasciculações musculares. Apresentava hipotrofia muscular, apesar de difícil de valorizar devido à sua prematuridade.

Com estes dados, assumiu-se uma hipotonia neonatal de provável etiologia periférica, agravada pelo contexto de doença materna com hipoperfusão placentar durante a fase final da gravidez. Iniciou-se, então, a investigação etiológica da hipotonia periférica.

Neste contexto, assim que a sua condição clínica o permitiu, a mãe da D.D.A. foi também avaliada. Na colheita da história clínica, referiu fraqueza a abrir e fechar frascos desde há muito tempo e dificuldade a sorrir e manter os olhos abertos ao ser fotografada. À observação, apresentava diparésia facial, ptose bilateral, escavação bitemporal, alopecia, fraqueza dos membros, de predomínio distal nos membros superiores, reflexos globalmente pouco vivos, aquilianos ausentes; sem oftalmoparésia evidente; sem fenómeno miotónico evidente, mas ligeira miotonia de percussão nas eminências tenares.

A D.D.A. ficou ao cuidado de uma equipa multidisciplinar, sendo avaliada por diversas especialidades e subespecialidades médicas: neonatologia, neuropediatria, genética médica, oftalmologia (sendo realizados rastreios seriados da retinopatia da prematuridade) e cardiologia pediátrica. Cumpriu ainda um programa de reeducação motora, com mobilização articular manual, e tratamentos de fisioterapia, nomeadamente cinesiterapia respiratória.

Na sequência do segundo episódio de pneumonia associada ao ventilador, houve um agravamento progressivo dos parâmetros ventilatórios. Ao 67º dia de internamento, foi realizado um ecocardiograma que revelou alterações sugestivas de hipertensão pulmonar. Ao 68º dia de internamento, ocorreu o óbito da D.D.A., após hipoxemia mantida e refratária.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados, destacam-se os seguintes:

- Programa nacional de rastreio neonatal: sem alterações de relevo.
- Avaliação analítica: creatina quinase - valor máximo de 90 UI/L (parâmetros normais: <170); mioglobina <21 ng/mL (parâmetros normais: 25-58).

- Ecografia transfontanelar: aumento das dimensões dos ventrículos laterais, plexos coroídeos globosos e hiperecogenicidade periventricular simétrica.

- Radiografia torácica: arcos costais horizontalizados, cúpula diafragmática direita elevada; sem alterações parenquimatosas de relevo e índice cardiotorácico normal.



Imagem 1: radiografia torácica obtida no 1º dia de internamento – apesar das más condições técnicas, observa-se um infiltrado retículo-granular bilateral e uma elevação da hemicúpula diafragmática direita; observam-se ainda os cateteres arterial e venoso umbilicais e o tubo endotraqueal.



Imagem 2: radiografia torácica obtida no 47º dia de internamento, durante o primeiro episódio de pneumonia associada ao ventilador – observa-se uma hipotransparência de todo o campo pulmonar à esquerda.



Imagem 3: radiografia torácica obtida no 62º dia de internamento, durante o segundo episódio de pneumonia associada ao ventilador – observa-se um infiltrado bilateral, especialmente à direita, com agravamento em relação a imagens anteriores.

- 1º Ecocardiograma: comunicação interauricular *ostium secundum* pequena (2,5 milímetros) com *shunt* esquerdo-direito; sem doença cardíaca estrutural nem funcional.

- 2º Ecocardiograma: dilatação das cavidades direitas, comunicação interauricular com *shunt* direito-esquerdo e ventrículo esquerdo com *D-shape*, sugerindo hipertensão pulmonar.

- Eletrocardiograma: ritmo sinusal, sem alterações de relevo.

- Teste genético para atrofia muscular espinhal (AME): não detetou a mutação em homozigotia no gene *survival motor neuron 1* (SMN1), excluindo AME.

- Painel de doenças neuromusculares: detetada uma variante em heterozigotia do gene *agrin* (AGRN), nomeadamente uma deleção de duas bases entre as posições 4217 e 4218. Esta mutação é considerada patogénica, estando associada à síndrome miasténica congénita tipo 8. No entanto, sendo uma doença de transmissão autossómica recessiva, na ausência de outra mutação, esta não explicará o quadro clínico. O geneticista recomenda a realização de estudos moleculares adicionais e/ou a reavaliação do diagnóstico clínico.

- Ressonância magnética crâneo-encefálica: discreto hipersinal T2 da substância branca supratentorial, bilateral e relativamente simétrico, sem seguro significado patológico, mas que na suspeita de distrofia muscular congénita pode enquadrar-se em alterações do tipo I. O sistema ventricular encontra-se discretamente alargado, que se assume por alguma perda de substância branca. Sem outras alterações.

- Eletromiograma: estudo neurofisiológico dentro da normalidade, nomeadamente sem evidência de disfunção da placa neuromuscular ou processo de

lesão neurogênea, nomeadamente polineuropatia ou doença do neurónio motor. No entanto, a confirmação/exclusão de processos miopáticos neste escalão etário é limitada, não se podendo excluir indubitavelmente miopatia. O neurofisiologista recomenda a realização do estudo genético para distrofia miotónica congénita tipo 1.

- Teste genético para distrofia miotónica tipo I (resultados obtidos pós-*mortem*): detetado um alelo patogénico no gene da proteína quinase da distrofia miotónica (DMPK), de instabilidade variável (com um número de tripletos CTG que varia entre 600 e >3000, ou seja, com expansão patogénica) e um alelo normal, confirmando o diagnóstico de distrofia miotónica tipo I. O geneticista recomenda a referenciação de familiares de risco a consulta de genética médica.

Aguardam-se os resultados da biópsia muscular realizada pós-*mortem* e da autópsia, no entanto, a investigação etiológica foi concluída, com o diagnóstico genético de distrofia miotónica tipo I.

## **Revisão Teórica sobre Distrofia Miotónica Congénita**

### **Definição e Etiologia**

A distrofia miotónica pertence ao grupo de distrofias musculares, doenças miopáticas progressivas que resultam de mutações em genes necessários à normal função muscular. Afeta a musculatura estriada e a musculatura lisa do trato gastrointestinal, útero e coração; pode ainda afetar o sistema nervoso central, endócrino, imunológico e o olho.

A distrofia miotónica divide-se em dois tipos, ambos com transmissão autossómica dominante: distrofia miotónica tipo I, também conhecida como doença de Steinert, e a distrofia miotónica tipo II.

A distrofia miotónica tipo I é dividida em quatro fenótipos: congénita, infantil, clássica e ligeira. É uma doença causada pela progressiva expansão de tripletos CTG, no gene da proteína quinase da miotonina/distrofia miotónica (DMPK – locus 19q13.3). Ocorre o fenómeno de antecipação, ou seja, cada geração apresenta a doença mais cedo e com um fenótipo mais grave, especialmente aquando da transmissão materna, que se estima corresponder em 90% dos casos.

A idade de aparecimento, a forma de apresentação, a gravidade dos sintomas e a sua progressão varia de acordo com o tipo de distrofia miotónica. O tipo I apresenta-

se geralmente com um fenótipo mais severo, estando a gravidade diretamente relacionada com o número de repetição de tripletos. Uma pessoa saudável apresenta entre 5 e 35 tripletos CTG; entre 35 e 49, a pessoa não apresenta sintomas, mas a sequência torna-se instável e aumenta a possibilidade de expansão na descendência, sendo considerada uma pré-mutação; a partir de 50, as repetições tornam-se patológicas. A forma congénita resulta de mais de 200 repetições, mas está normalmente associada a cerca de 1000 a 2000 tripletos CTG. (Lisi & Cohn, 2011) (Yozawitz et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Lissauer & Clayden, 2012) (Esteireiro et al., 2020) (Bird, 1993) (Marcdante & Kliegman, 2015) (Dangouloff et al., 2021) (Prasad & Prasad, 2003)

### **Prevalência e Incidência**

Os resultados dos estudos de prevalência e incidência desta doença variam bastante. No entanto, todos apontam para que a distrofia miotónica seja a segunda distrofia muscular mais comum e a mais frequente a apresentar-se em idade adulta. Na maioria das populações, o tipo I é a forma mais prevalente. No geral, a forma congénita é a apresentação mais rara.

Estima-se que a prevalência a nível mundial seja de 1:8000-20000 e que a incidência na população geral seja aproximadamente de 1:20000-60000. (Lisi & Cohn, 2011) (Videira-Amaral, 2022) (Esteireiro et al., 2020) (Bird, 1993) (Marcdante & Kliegman, 2015) (Dangouloff et al., 2021) (Gutiérrez Gutiérrez et al., 2020)

### **Apresentação Clínica**

A distrofia miotónica congénita pode manifestar-se no período pré-natal, com artrogripose múltipla, frequentemente pé equinovaro, movimentos fetais reduzidos e hidrâmnios. É frequente que o parto seja distócico por cesariana, devido, entre outros motivos, à atonia uterina e conseqüente trabalho de parto não progressivo, que os recém-nascidos sejam prematuros e que ocorra asfixia perinatal. Devido às complicações intraparto, a encefalopatia hipóxico-isquémica é também frequente, podendo dificultar o diagnóstico da distrofia miotónica.

Esta doença pode surgir apenas no período neonatal, com hipotonia, fácies miopática, palato ogival, dificuldade alimentar e respiratória (com necessidade de

ventilação) pela fraqueza muscular do diafragma e músculos intercostais e pela imaturidade pulmonar (muito associada à prematuridade), choro e sucção fracos, bem como reflexos diminuídos ou ausentes. Por vezes, surge hipertensão pulmonar e, mais raramente cardiomiopatia, nesta faixa etária. Nos exames de imagem, pode constatar-se atrofia cerebral com ventriculomegalia.

As crianças que sobrevivem ao primeiro ano de vida, podem apresentar défice cognitivo com dificuldades na aprendizagem, voz nasal e ligeira disartria, fácies miopática, com o lábio superior em V invertido, atrofia dos músculos mastigadores e esternocleidomastóideo, ptose palpebral, fraqueza muscular de predomínio distal e miotonia. O fenómeno de miotonia, que surge apenas depois do período neonatal, pode ser avaliado por um aperto de mão (o doente terá dificuldade em libertar-se do aperto, afastando os dedos lentamente) ou por percussão da eminência tenar, por exemplo, com um martelo de reflexos (será possível observar um relaxamento tardio).

A função muscular tende depois a melhorar até à 2ª ou 3ª década de vida, altura em que se instala um quadro de miopatia progressiva.

A mãe da criança com distrofia miotónica congénita é quase sempre também doente, apesar de não manifestar sintomas tão exuberantes. No entanto, muitas vezes desconhece a sua condição médica, por desvalorização dos sintomas. Poderá apresentar a forma clássica ou a forma ligeira da doença. Desta forma, é crucial examinar os pais da criança, principalmente a mãe.

Um adulto com distrofia miotónica pode apresentar fácies miopática, fraqueza muscular, principalmente periférica (a queda do pé é frequente), défice cognitivo ligeiro a moderado, diversos tipos de arritmia, endocrinopatias (como hiperinsulinismo, diabetes *mellitus* e disfunção tiroideia), infertilidade, imunodeficiência, cataratas de início precoce, alopecia, e os homens podem desenvolver atrofia testicular. Nesta faixa etária, a mortalidade deve-se essencialmente a defeitos da condução cardíaca, pelo que a referência a cardiologia é de extrema pertinência. Além disto, existe um risco aumentado de cancro da tiróide, do útero e da pele. (Lisi & Cohn, 2011) (Yozawitz et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Lissauer & Clayden, 2012) (Esteireiro et al., 2020) (Fay, 2019) (Bird, 1993) (Marcdante & Kliegman, 2015) (Dangouloff et al., 2021) (Gutiérrez Gutiérrez et al., 2020)

## **Diagnóstico**

A investigação deve atender aos princípios da marcha diagnóstica da hipotonia neonatal, já abordados neste trabalho. Tal como mencionado previamente, a história clínica e o exame objetivo são extremamente importantes na avaliação da hipotonia neonatal. No caso da distrofia miotónica congénita, existem inúmeros dados que permitem fazer uma suspeita clínica desta doença neuromuscular. O diagnóstico é depois confirmado pelo estudo genético.

É de relembrar que os painéis de genes utilizados na investigação das doenças neuromusculares não detetam, entre outras, doenças causadas pela expansão de tripletos, pelo que a sua avaliação deve ser realizada em paralelo.

Dos restantes exames que podem ser realizados, destaca-se que a creatina quinase costuma encontrar-se dentro dos parâmetros normais e a biópsia muscular não costuma mostrar as características típicas da distrofia miotónica em idade mais avançada, mas, por vezes, revela deficiente maturação muscular, com fibras pequenas e pouco diferenciadas. Tendo em conta que a miotonia não é expectável no período neonatal, é possível que o eletromiograma não revele alterações típicas da distrofia miotónica observadas nos adultos.

Assim, exames complementares de diagnóstico sem alterações significativas não devem inibir a avaliação genética, em caso de forte suspeita clínica de distrofia miotónica congénita. (Yozawitz et al., 2018) (Videira-Amaral, 2022) (Lissauer & Clayden, 2012) (Esteireiro et al., 2020) (Fay, 2019) (Marcdante & Kliegman, 2015) (Gutiérrez Gutiérrez et al., 2020)

## **Tratamento e Prevenção de Complicações Secundárias**

De momento, não existe tratamento dirigido para a distrofia miotónica, mas existem terapias genéticas em estudo. O tratamento atual é de suporte, reabilitação e prevenção de complicações secundárias, sendo necessário uma abordagem multidisciplinar de vários profissionais de saúde.

No período neonatal, destaca-se a importância do aporte nutricional, com recurso a sonda nasogástrica ou tubo de gastrostomia, bem como do suporte ventilatório. A fisioterapia é também bastante pertinente, para a aquisição de competências motoras.

Durante a infância, a fisioterapia mantém a sua importância, podendo ser necessárias ortóteses e cirurgias de correção de malformações articulares. Os programas de atividade física devem ser personalizados de acordo com as capacidades individuais de cada doente. O aporte nutricional também mantém a sua relevância, sendo que dificuldades na mastigação e deglutição devem ser pesquisadas. Doentes com disartria e disfagia beneficiam de terapia da fala e nutricional, respetivamente. Durante toda a infância, a criança deve ter um seguimento em pneumologia. Em caso de alterações cognitivas e/ou comportamentais, deve ser empregue uma avaliação psicopedagógica e implementadas medidas psicológicas e educacionais.

A longo da vida, está recomendada a realização de alguns rastreios, nomeadamente: rastreio de defeitos de condução cardíaca, com eletrocardiograma anual; medição anual da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada, para rastreio de diabetes; observação oftalmológica bianual, para rastreio de cataratas; avaliação frequente do aporte nutricional; avaliação do padrão de sono e eventuais queixas.

Tendo em conta o risco cardíaco, os doentes e familiares devem ser ensinados sobre os sintomas cardíacos que indicam necessidade de avaliação médica, nomeadamente as palpitações e síncope.

Estes doentes têm frequentemente perturbações do sono, com hipoventilação noturna, devido à fraqueza muscular do diafragma e dos músculos da orofaringe, e ao aumento da massa adiposa abdominal, necessitando precocemente de ventilação não invasiva noturna. Devem ser consideradas provas de função respiratória e a polissonografia.

O tratamento sintomático é dirigido à miotonia, à hipersonolência, à dor musculoesquelética frequente nestes doentes, bem como às patologias associadas, como as doenças endócrinas e imunológicas. O objetivo é preservar a função e a independência dos doentes, melhorando a sua qualidade de vida. Para a miotonia, são usados antiepiléticos e antiarrítmicos, tendo a mexiletina mostrado eficácia em cerca de metade dos doentes estudados. A hipersonolência pode ser controlada com medicação estimulante, como o metilfenidato.

A obesidade, o sedentarismo, o consumo de tabaco, álcool e outros tóxicos estão associados a fenótipos mais graves da distrofia miotónica, pelo que os doentes e os

familiares devem ser alertados para a extrema importância de um estilo de vida saudável.

Por último, o aconselhamento genético é também muito pertinente e será abordado em maior detalhe adiante. (Lisi & Cohn, 2011) (Duarte, 2018) (Esteireiro et al., 2020) (Fay, 2019) (Bird, 1993) (Dangouloff et al., 2021) (Gutiérrez Gutiérrez et al., 2020) (Thornton, 2014)

### **Prognóstico**

A esperança média de vida é mais reduzida para os doentes com distrofia miotónica tipo I e o prognóstico é particularmente reservado para os doentes com distrofia miotónica congénita. Um alto número de tripletos está relacionado com um início de doença precoce e com uma maior gravidade das manifestações clínicas.

Estima-se que, no período neonatal, a taxa de mortalidade seja de 16 a 41% e que, aproximadamente, 25% dos doentes morra devido a problemas respiratórios. Por sua vez, estes devem-se à fraqueza muscular, à imaturidade pulmonar, a infeções pulmonares por aspiração ou pelo risco do ambiente hospitalar, durante o internamento na unidade de cuidados intensivos neonatais, e ainda por alterações do sistema nervoso central.

Os que sobrevivem a este período, costumam apresentar uma melhoria da hipotonia. A fraqueza facial tende a manter-se ou a tornar-se mais exuberante, provocando alterações da fala e na alimentação, sendo o risco de aspiração alto. Também é notório um atraso no desenvolvimento motor. Ainda assim, a maioria dos doentes adquire marcha autónoma. Costumam também apresentar défice cognitivo, com um quociente de inteligência médio de 70 pontos, bem como perturbações comportamentais.

A miotonia surge durante a adolescência ou no início da vida adulta e agrava progressivamente. Neste quadro, surgem os sintomas associados à forma clássica da doença, destacando-se as complicações cardíacas como principal causa de morte. (Lisi & Cohn, 2011) (Videira-Amaral, 2022) (Lissauer & Clayden, 2012) (Esteireiro et al., 2020) (Fay, 2019) (Marcdante & Kliegman, 2015) (Prasad & Prasad, 2003) (Gutiérrez Gutiérrez et al., 2020)

## **Aconselhamento Genético**

O aconselhamento genético é extremamente importante e deve ser oferecido a doentes com distrofia miotónica, bem como aos seus familiares. No caso da forma congénita, os pais devem ser avaliados, para determinar se são portadores de uma pré-mutação ou se apresentam a forma leve ou clássica da doença, sendo o seu diagnóstico benéfico para implementação de medidas preventivas, já discutidas.

Descendentes de doentes com distrofia miotónica têm 50% de probabilidade de herdar um alelo do gene DMPK com expansão de tripletos CTG patogénica, sendo provável, mas imprevisível, um aumento do número dos mesmos.

Em caso de diagnóstico positivo num dos pais, o planeamento familiar é muito importante. Devem ser oferecidos e discutidos testes genéticos pré-natais e pré-implantatórios.

Um teste genético positivo em familiares saudáveis é preditivo de doença, mas não informa sobre o início, o tipo, a gravidade nem a progressão dos sintomas.

Deve ser tido em conta que irmãos aparentemente saudáveis podem vir a apresentar sintomas, pelo que também devem ser avaliados. No entanto, sem tratamento com impacto positivo significativo na morbilidade e mortalidade, em menores de idade, impõe-se a questão ética do princípio à autonomia. Assim, os irmãos devem ser monitorizados, mas a avaliação genética só deve ser oferecida após atingirem a maioridade legal. (Bird, 1993) (Gutiérrez Gutiérrez et al., 2020)

## **Discussão**

### **Hipóteses Diagnósticas e Diagnóstico Presuntivo**

No caso clínico apresentado, são notórios diversos achados na história clínica e no exame objetivo que permitem a suspeita diagnóstica de distrofia miotónica congénita.

Dos antecedentes familiares, destaca-se uma infertilidade mal-esclarecida dos pais (necessidade de recorrer a fertilização *in vitro* na gravidez da D.D.A.) e as inúmeras patologias da mãe, frequentemente relatadas na distrofia miotónica tipo I de apresentação clássica, nomeadamente, a arritmia, a patologia tiroideia com malignização, a endocrinopatia em estudo e os fatores de risco cardiovasculares associados a um fenótipo mais grave da doença.

Da história pré-natal, o hidrâmnios, a diminuição dos movimentos fetais e a postura equina dos pés são sugestivos de hipotonia neonatal periférica. É ainda de salientar a prematuridade.

Da história perinatal, destaca-se as complicações do parto por cesariana, com baixo índice de Apgar, necessidade de reanimação e suporte ventilatório. Ainda assim, não houve critérios de asfixia, pelo que, sem alterações sugestivas nos exames de imagem posteriormente realizados, a probabilidade de encefalopatia hipóxico-isquémica como etiologia da hipotonia neonatal mantida é baixa.

Do período neonatal, destaca-se que a D.D.A. manteve sempre dependência ventilatória, teve infeções respiratórias (a última fatal), dificuldade alimentar e hipertensão pulmonar, no final de vida. Todas as manifestações referidas são descritas na distrofia miotónica congénita.

Tanto o exame objetivo da D.D.A. como o da mãe são altamente sugestivos desta doença, nas formas congénita e clássica, respetivamente.

A observação mais precoce da mãe poderia ter dirigido melhor a seleção dos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente na realização atempada do teste genético para esta doença. No entanto, compreende-se a dificuldade pelo estado clínico desfavorável da mesma, após as diversas complicações da cesariana. Ainda assim, segundo a literatura, o teste genético para a distrofia miotónica tipo I poderia ter sido feito em simultâneo com o painel de doenças neuromusculares, pelo que a abordagem poderia ter sido repensada. Um diagnóstico definitivo teria sido obtido mais cedo, ainda que com provável impacto nulo no prognóstico, uma vez que não existem atualmente tratamentos dirigidos.

Dos diversos exames complementares de diagnóstico realizados, é de notar que a creatina quinase e o eletromiograma se encontravam dentro dos parâmetros da normalidade, o que é expectável na forma congénita. Alterações da forma clássica poderiam ter sido pesquisadas na mãe. Na ecografia transfontanelar, foi detetada ventriculomegalia, achado frequente no recém-nascido com esta doença.

Por último, salienta-se o curioso achado no painel de doenças neuromusculares realizado – a variante em heterozigotia do gene AGRN, associada à síndrome miasténica congénita tipo 8, uma doença de transmissão autossómica recessiva. Esta síndrome é uma doença rara da junção neuromuscular, que também se pode manifestar no período

neonatal (apesar de mais frequentemente se manifestar durante a infância). Está associada a hipotonia, choro fraco, fraqueza muscular facial e dos membros (principalmente distal), ptose palpebral, atrofia muscular e fadigabilidade – manifestações semelhantes às do caso clínico, excetuando o fenómeno de fadigabilidade. No entanto, seria expectável uma resposta eletromiográfica alterada com a estimulação repetitiva, algo que não se verificou. Além disto, só estão descritos casos de transmissão autossómica recessiva, pelo que presumivelmente esta mutação não explica o quadro clínico da D.D.A. Ainda assim, dada a raridade desta mutação e a semelhança entre esta doença e a distrofia miotónica congénita, poderia ser realizada uma investigação genética aprofundada. (Videira-Amaral, 2022) (Finsterer, 2019)

Tendo em conta o discutido, conclui-se que a hipótese diagnóstica mais provável corresponde à distrofia miotónica congénita, que foi posteriormente confirmada pela avaliação genética.

### **Desafios na Investigação**

A marcha diagnóstica neste caso clínico foi dificultada por diversos motivos, desde a instabilidade clínica da D.D.A., derivada de complicações da doença subjacente à hipotonia neonatal e da própria prematuridade, dificuldade na colheita de uma história clínica completa e na observação da mãe, bem como pela difícil interpretação dos achados nos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente no eletromiograma, na ressonância magnética e no painel genético.

Além disto, é de destacar o enorme desafio ético que constitui estudar uma doença rara e com mortalidade significativa, com o fim de se obter um diagnóstico etiológico, enquanto se prestam cuidados paliativos ao recém-nascido com pobre prognóstico.

Uma boa comunicação entre os principais cuidadores do recém-nascido doente e os profissionais de saúde é fundamental para as tomadas de decisão clínicas realizadas pela equipa médica, uma vez que se pretende atuar com consonância das duas partes. Durante todo o processo, as informações clínicas foram sendo transmitidas ao pai da D.D.A, mas muitas vezes não foi possível informar a mãe, pelos constrangimentos previamente mencionados. Apesar de tudo, o pai aparentava compreender toda a informação transmitida e mostrou-se sempre colaborante.

Infelizmente, o desfecho do caso foi negativo e as más notícias foram transmitidas aos familiares da D.D.A.. Agora, é necessário acompanhar esta família no processo de luto, bem como oferecer aconselhamento genético, assim que seja possível e apropriado.

## **Conclusão**

Este caso clínico ilustra a importância de seguir uma abordagem metódica na investigação multidisciplinar de um recém-nascido hipotónico e enquadra-se na descrição teórica da distrofia miotónica congénita, incluindo a apresentação típica da mãe com características da forma clássica da doença e o desfecho negativo após uma infeção respiratória.

Destaca-se a peculiar associação à mutação em heterozigotia do gene AGRN, ainda não descrita na literatura neste contexto. São necessários mais estudos para compreender o seu significado e relevância.

Tendo em conta as terapêuticas emergentes para as doenças neuromusculares e a possibilidade de oferecer aconselhamento genético aos familiares, conclui-se que é de extrema importância procurar um diagnóstico etiológico precoce da hipotonia neonatal.

## **Referências Bibliográficas**

- Bird, T. D. (1993). Myotonic Dystrophy Type 1. Em M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*<sup>®</sup>. University of Washington, Seattle.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
- Bodensteiner, J. B. (2008). The Evaluation of the Hypotonic Infant. *Seminars in Pediatric Neurology*, 15(1), 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2008.01.003>
- Dangouloff, T., Boemer, F., & Servais, L. (2021). Newborn screening of neuromuscular diseases. *Neuromuscular Disorders*, 31(10), 1070–1080.  
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.008>
- Duarte, R. (2018). *Hipotonia na infância*. 8(0), 40–44.  
<https://doi.org/10.25060/residpediatr-2018.v8s1-07>

- Erazo-Torricelli, R. (2000). [Neonatal hypotonia]. *Revista De Neurologia*, 31(3), 252–262.
- Esteireiro, A., Amaro, C., Barradas, P., Palavra, F., & Fineza, I. (2020). Hypotonia: A Clinical Sign, Different Etiologies. *Portuguese Journal of Pediatrics*.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.25754/pjp.2020.18651>
- Fay, A. J. (2019). Neuromuscular Diseases of the Newborn. *Seminars in Pediatric Neurology*, 32, 100771. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.08.007>
- Finsterer, J. (2019). Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1025-5>
- Guixot, S., Romero, M., & Pascual, S. I. (2017). Hipotonía. Em *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría, 6.ªed (Livre Verde)* (pp. 2033–2038). Editorial Medica panamericana.
- Gutiérrez Gutiérrez, G., Díaz-Manera, J., Almendrote, M., Azriel, S., Eulalio Bárcena, J., Cabezudo García, P., Camacho Salas, A., Casanova Rodríguez, C., Cobo, A. M., Díaz Guardiola, P., Fernández-Torrón, R., Gallano Petit, M. P., García Pavía, P., Gómez Gallego, M., Gutiérrez Martínez, A. J., Jericó, I., Kapetanovic García, S., López de Munaín Arregui, A., Martorell, L., ... Gutiérrez-Rivas, E. (2020). Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Neurología*, 35(3), 185–206. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.01.001>
- Jones Jr, H. R. (1990). EMG evaluation of the floppy infant: Differential diagnosis and technical aspects. *Muscle & Nerve*, 13(4), 338–347.  
<https://doi.org/10.1002/mus.880130410>
- Lisi, E. C., & Cohn, R. D. (2011). Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: Perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(7), 586–599.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03918.x>
- Lissauer, T., & Clayden, G. (2012). Neurological disorders: Motor disorders. Em *Illustrated Textbook of Pediatrics* (Fourth Edition, pp. 479–484). Mosby Elsevier.
- Marcdante, K. J., & Kliegman, R. M. (2015). Weakness and Hypotonia. Em *Nelson Essentials of Pediatrics* (Seventh Edition, pp. 623–630). Elsevier Saunders.

- Martins, L., Mendonça, C., Pinto, F., Serrano, A., & Cabral, P. (2013). *Recém-Nascido Hipotónico – Algoritmo de Orientação Diagnóstica*.  
<https://www.spneonatologia.pt/documents/consensos/>
- Mendonça, M., & Varjão, P. (2022). *Hipotonia neonatal: Revisão de literatura sobre suas causas e propedêutica diagnóstica*. 12, 53342–53346.
- Mercuri, E., Pera, M. C., & Brogna, C. (2019). Chapter 21—Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. Em L. S. de Vries & H. C. Glass (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 162, pp. 435–448). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00021-7>
- Mesquita, M., Ratola, A., Tiago, J., & Basto, L. (2018). Neonatal hypotonia: Is it a diagnostic challenge? *Revista De Neurologia*, 67(8), 287–292.
- Prasad, A. N., & Prasad, C. (2003). The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain and Development*, 25(7), 457–476.  
[https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00066-4](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00066-4)
- Santos-Moreno, M. G. D., Velandrino-Nicolás, A. P., & Gómez-Conesa, A. (2023). Hypotonia: Is It a Clear Term and an Objective Diagnosis? An Exploratory Systematic Review. *Pediatric Neurology*, 138, 107–117.  
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.11.001>
- Sparks, S. E. (2015). Neonatal Hypotonia. *Clinics in Perinatology*, 42(2), 363–371.  
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.02.008>
- Thornton, C. A. (2014). Myotonic Dystrophy. *Neurologic Clinics*, 32(3), 705–719.  
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.011>
- Videira-Amaral, J. M. (2022). *DOENÇAS NEUROMUSCULARES – Tratado de Clínica Pediátrica*. <https://tratadoclinicapediatrica.pt/ii-volume/parte-xxi-neurologia/doencas-neuromusculares/>
- Yozawitz, E., Delfiner, L., & Moshé, S. L. (2018). Neonatal Hypotonia. *NeoReviews*, 19(8), e445–e455. <https://doi.org/10.1542/neo.19-8-e445>

## **Agradecimentos**

Os meus mais sinceros agradecimentos ao Professor Dr. José Nascimento da Cunha, por ter prontamente embarcado comigo nesta aventura inesperada e por toda a disponibilidade e apoio que prestou.

À minha família de sangue e a todas as famílias que me acolheram, ao longo da vida. Devo-vos tudo o que sou hoje.

Obrigada, Tiago, por me teres feito repensar a decisão de seguir Engenharia do Ambiente. A minha vida teria sido inimaginavelmente diferente sem ti.

À Marta, por ser um porto de abrigo e uma inspiração.

Aos amigos que esta Casa me deu. O curso foi bonito por o fazer convosco. Obrigada pelo apoio incondicional.