

SÍNDROME DE ISAACS

RELATO DE TRÊS CASOS

*ROSANA HERMÍNIA SCOLA**; *ENIO ALBERTO COMERLATO***;
*HÉLIO AFONSO GUIZZONI TEIVE**; *FRANCISCO GERMINIANI****; *LINEU CÉSAR WERNECK*****

RESUMO - Relatamos três casos de síndrome de Isaacs, que apresentavam mioquímia clínica, câibras, dificuldades para o relaxamento muscular, hipertrofia muscular e aumento da sudorese. A eletromiografia de agulha mostrou atividade muscular contínua involuntária, caracterizada como descargas mioquímicas. Os estudos da condução nervosa foram normais. Biópsia de músculo, realizado nos três casos, mostrou atrofia de fibras do tipo 2. Dois casos apresentaram melhora clínica com a utilização de carbamazepina e um com prednisona.

PALAVRAS-CHAVE: atividade muscular contínua involuntária, mioquímia, descarga mioquímica

Isaacs' syndrome: report of three cases

ABSTRACT - We report two females, and one male with Isaacs' syndrome. The patients presented with clinical myokymia activity, muscle cramps, delayed relaxation, and muscle hypertrophy and increased sweating. Needle electromyography in several muscles showed generalized continuous motor unit discharges, myokymic discharges, and normal nerve conduction studies. Muscle biopsy showed type two fiber atrophy. Treatment with carbamazepine was effective in two cases and prednisone in one.

KEY WORDS: continuous motor fiber activity, myokymia, myokymic discharge.

A síndrome de Isaacs caracteriza-se pela atividade muscular contínua involuntária (mioquímia clínica), atraso do relaxamento muscular, rigidez e aumento da sudorese¹⁻⁵. Descargas espontâneas de potenciais de unidade motora (PUM) são os principais achados da eletromiografia (EMG) de agulha, observados como descargas mioquímicas ou neuromiotônicas generalizadas⁶⁻¹¹. As descargas dos PUM ocorrem por alterações do estado de excitabilidade das porções terminais dos axônios motores, devido a ação de anticorpos, contra canais de potássio voltagem dependente (CKVD)¹²⁻¹⁶.

Pela raridade desta doença relatamos os achados clínicos, laboratoriais, eletroneurofisiológicos de três casos de síndrome de Isaacs, afim de contribuir para a melhor compreensão dos fenômenos fisiológicos.

RELATO DOS CASOS

Caso 1. OVN, 40 anos, branca, iniciou os sintomas há 4 anos, durante o terceiro trimestre de gestação, com fraqueza da musculatura proximal de membros inferiores (MMII), câibras e contrações musculares involuntárias contínuas generalizadas. Nega quadros semelhantes na família, contato com substâncias tóxicas e uso de medicações. Ao exame apresentava atrofia da musculatura distal, força muscular proximal de MMII e distal de membros superiores (MMSS) grau 4 + (Medical Research Council-MRC), hipertonia global, hiporreflexia profunda, fasciculações

Serviço de Neurologia (Doenças Neuromusculares) e Departamento de Medicina Interna (Disciplina de Propeleutíca Médica) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná: *Professor Assistente; **Neurologista; ***Estudante de Medicina; ****Professor Titular. Aceite: 22-novembro-1998.

Dra. Rosana Herminia Scola - Serviço de Doenças Neuromusculares Hospital de Clínicas UFPR - Rua General Carneiro 181, 3º andar - 80090-800 Curitiba PR - Brasil.

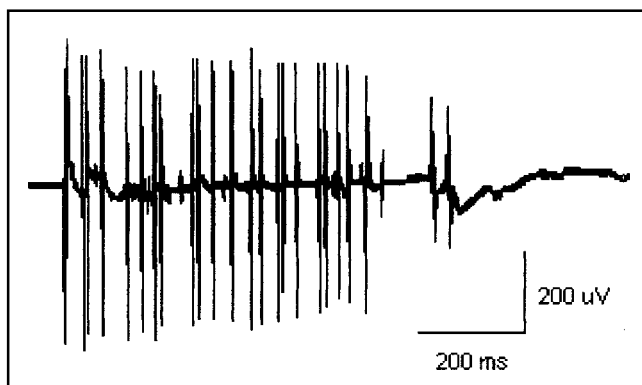


Fig 1. Caso 1. Eletromiografia de agulha evidenciando grupo de descargas espontâneas de PUMs de duração 600 ms.

generalizadas e mioctonia de ação palmar. Hemograma, VHS, glicemia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, mucoproteínas, fator reumatóide, pesquisa de células LE, fator antinuclear, proteína C reativa, creatinofosquinase (CK), alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), desidrogenase láctica (DHL), aldolase, fosfatase alcalina, hormônios tireoideanos (T3, T4 e TSH) e exame do líquido cefalorraquidiano foram normais. A EMG evidenciou ao repouso múltiplas descargas espontâneas de PUM, caracterizadas como descargas mioquímicas (Fig 1). A atividade muscular voluntária mostrou PUM de padrão normal. Estudo da condução nervosa dos nervos motores (mediano, ulnar, fibular e tibial posterior) e sensitivos (mediano e sural) foram normais. Biópsia de músculo quadríceps mostrou importante variação do diâmetro de fibras, com grande quantidade de fibras atroficas ao lado de fibras normais, atrofia de fibras tipo 2 e fibras anguladas escuras atroficas, sendo compatível com desinervação e atrofia de fibras do tipo 2 (Fig 2). Tratamento com carbamazepina, 600 mg/dia, proporcionou melhora objetiva da força muscular, câibras e mioquímia clínica.

Caso 2. MAS, 15 anos, branca, iniciou os sintomas aos 11 anos de idade, com parestesias e queimação de MMII, associados a movimentos musculares involuntários contínuos generalizados, contraturas e câibras. Posteriormente desenvolveu aumento do volume muscular de panturrilhas e sudorese excessiva. Nega quadros semelhantes na família, contato com substâncias tóxicas e uso de medicações. Ao exame apresentava hipertrofia muscular de MMII, principalmente de panturrilhas, hipertonía global, hiporreflexia profunda generalizada e mioquímias generalizadas. Investigação laboratorial revelou CK de 354 U/l (VN até 70 U/l). A EMG evidenciou ao repouso descargas mioquímicas em músculos distais e proximais. A atividade muscular voluntária mostrou PUM de padrão normal. Estudo da condução nervosa motora (mediano, ulnar, fibular e tibial posterior) e sensitiva (mediano, ulnar e sural) foram normais. A biópsia de músculo gastrocnêmio mostrou variação importante do diâmetro de fibras, atrofia de fibras do tipo 2 e 1, hipertrofia de fibra tipo 1, predomínio de fibra tipo 1 e deficiência de fibra tipo 2 e fibras anguladas atroficas hiperconradas, revelando sinais de desinervação (Fig 3). A biópsia de nervo sural foi normal. O tratamento com carbamazepina, 600 mg/dia, proporcionou melhora dos sintomas, com redução importante das câibras, persistindo mioquímias leves nos MMII.

Caso 3. EMB, 37 anos, masculino, branco, iniciou os sintomas aos 7 anos de idade, após quadro de infecção amigdaliana, com contrações musculares involuntárias contínuas, fraqueza muscular, câibras e espasmos musculares generalizados, aumento do volume muscular dos MMII e sudorese excessiva. Nega quadros semelhantes na família e contato com substâncias tóxicas. Tratamento para tuberculose pulmonar aos 20 anos. Ao exame apresentava hipertrofia muscular generalizada, principalmente de tronco e MMII, hipertonía, redução da força muscular grau 4 (MRC) proximal de MMSS, arreflexia profunda e mioquímias generalizadas. A investigação laboratorial mostrou CK de 774 U/l, DHL de 914 (VN até 270 U/l), AST de 70 (VN até 26 U/l) e ALT de 50 (VN até 26 U/l). Demais exames laboratoriais normais. EMG evidenciou descargas espontâneas de PUM, com frequência de 50 Hz, duração variada, caracterizadas como descargas mioquímicas (Fig 4). Atividade muscular voluntária mostrou PUM normais. Estudo da condução nervosa motora (mediano, ulnar, fibular e tibial posterior) e sensitiva (mediano, ulnar e sural) foram normais. Biópsia de músculo quadríceps com variação discreta do diâmetro das fibras, sendo que as fibras do tipo 2 tinham menor diâmetro, compatível com atrofia de fibras do tipo 2. O paciente iniciou o tratamento com fenitoína e carbamazepina e apresentou intolerância para

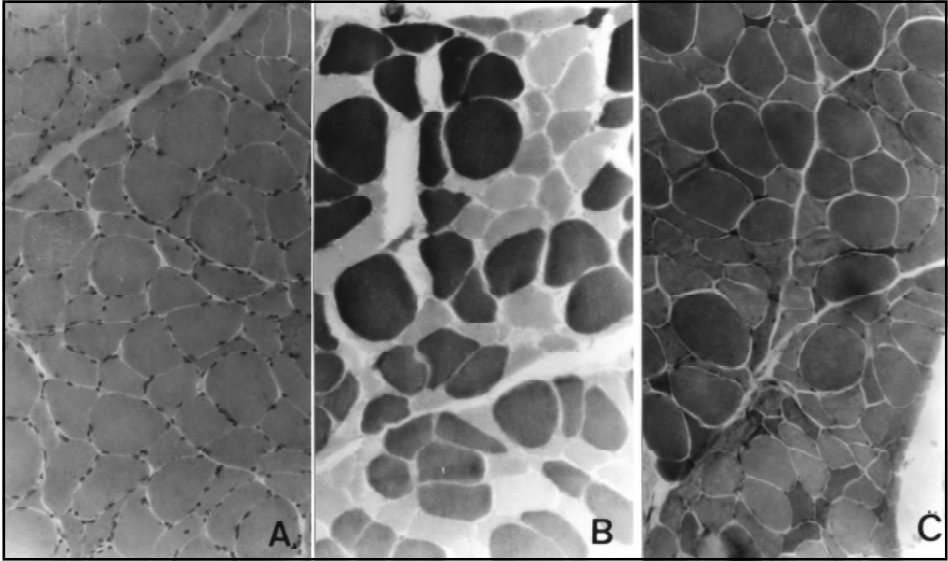


Fig 2. Caso 1.- Biópsia de músculo. A) Hematoxilina/Eosina (HE): importante variação do diâmetro de fibras, com grande quantidade de fibras atróficas ao lado de fibras normais (100X). B) ATPase 4,3: atrofia de fibras tipo 2 e tipo 1 normal (100X). C) Esterase inespecífica: fibras anguladas escuras atróficas (100X).

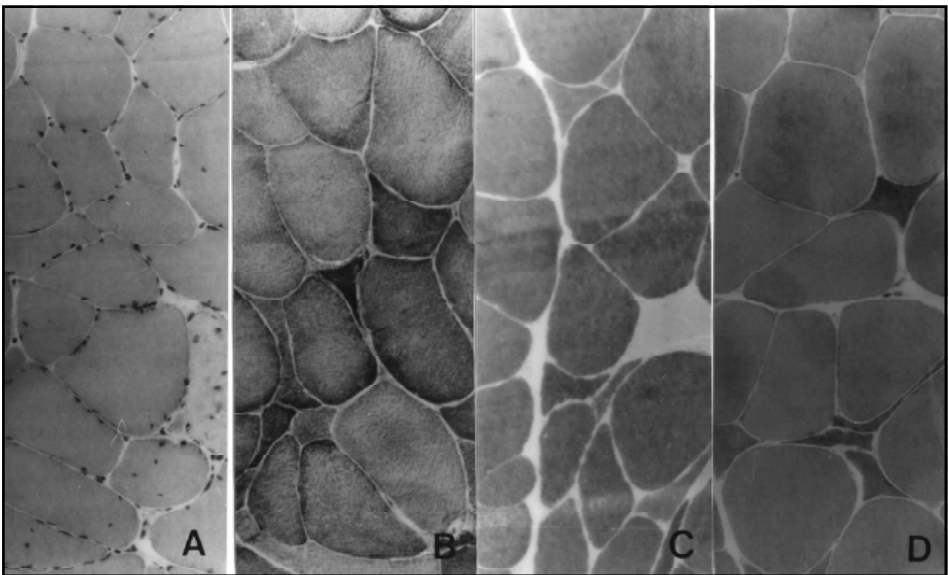


Fig 3. Caso 2. Biópsia de músculo. A) HE: variação importante do diâmetro de fibras, com fibras atróficas anguladas e fibras hipertróficas arredondadas e normais (100X). B) NADH: fibras anguladas atróficas hipertrofiadas (100X). C) ATPase 4,3: atrofia de fibras do tipo 2 e 1, hipertrofia de fibra tipo 1, predomínio de fibra tipo 1 e deficiência de fibra tipo 2 (100X). D) Esterase inespecífica: fibras anguladas atróficas hipertrofiadas (100X).

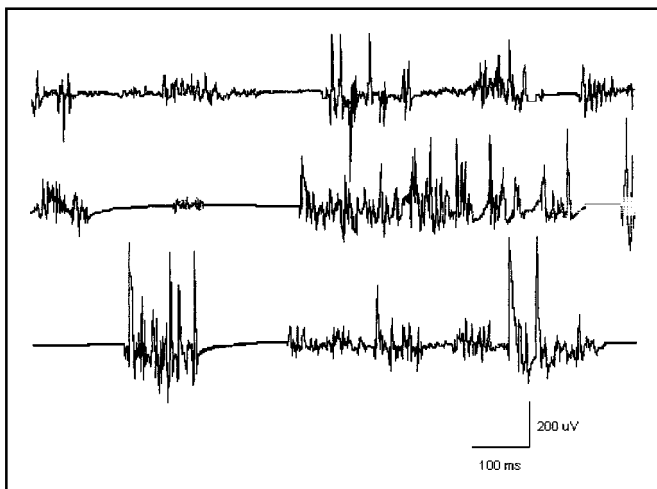


Fig 4. Caso 3. Eletromiografia de agulha, apresentando grupos de descargas espontâneas de PUMs, de número variável e padrão semi-rítmico.

ambas, com desenvolvimento de síndrome de Stevens-Johnson. Mudou-se o tratamento para prednisona, 0,5 mg/kg/dia, que proporcionou melhora subjetiva das câibras e da rigidez muscular, permanecendo inalterados os achados do exame neurológico.

DISCUSSÃO

A síndrome da atividade muscular contínua foi inicialmente descrita por Haim Isaacs, em 1961, em dois casos com fraqueza e rigidez muscular progressiva que apresentavam descargas generalizadas de PUM na EMG de agulha¹. Em nosso meio o primeiro caso descrito foi de Levy e col. em 1965, em paciente com esclerodermia e atividade muscular contínua involuntária generalizada. Posteriormente foram descritos novos casos por Silva e col., em 1977, e Teive e col., em 1988^{3,4}.

Os pacientes com a síndrome de Isaacs geralmente iniciam os sintomas antes dos 40 anos, mais frequentemente na faixa etária dos 10 aos 58 anos, não havendo predomínio de sexo⁵. Os sintomas iniciais mais comuns são rigidez muscular, dificuldade de relaxamento muscular, câibras, fraqueza muscular e aumento da sudorese com temperatura corporal normal¹⁻⁶. A mioquímia clínica é o principal achado do exame, presente em mais de 90% dos casos, caracterizando-se por contrações musculares involuntárias de aspecto ondulante ou vermicular (do grego *kymia*=ondas)⁴⁻⁷. A identificação das mioquímias pode estar prejudicada, principalmente em pacientes obesos, ou, quando leves, por serem confundidas com fasciculações^{5,6}. Variações do trofismo muscular podem ser observadas, como hipertrofia ou atrofia de panturrilhas e atrofia da musculatura distal dos membros. Os pacientes com atrofia muscular tendem a apresentar alterações mais importantes da força muscular. Os reflexos profundos, quando alterados, estão hipotativos ou abolidos nos casos com neuropatia periférica associada. O atraso do relaxamento muscular após contração voluntária da mão (miotonia de ação) e a percussão são frequentemente observados, juntamente com sinal de Trousseau^{1-7,11}.

Em nossos casos a idade do início dos sintomas variou de 7 a 36 anos. As principais queixas dos pacientes foram câibras e contrações musculares generalizadas em todos os casos, fraqueza muscular nos Casos 1 e 3, aumento da sudorese nos Casos 2 e 3 e parestesias de MMII no Caso 2. A mioquímia clínica pode ser observada nos Casos 2 e 3, sendo de leve intensidade no Caso 1. Hipertrofia de panturrilhas pode ser observada nos Casos 2 e 3, e atrofia da musculatura distal de MMSS no caso 1. Redução da força muscular, miotonia de ação e alterações de reflexos profundos foram observados em todos os casos.

A presença de atividade muscular contínua espontânea, na EMG, é mandatória para o diagnóstico da síndrome de Isaacs^{5,6,10,11}.

Descargas mioquímicas, representação elétrica da mioquímia clínica, são observadas em mais de 66% dos casos, e constituem o principal achado eletromiográfico. Caracterizam-se por disparos espontâneos de PUMs, de padrão semi-regular em 88% dos casos, com frequência que varia de 2 a 300 Hz, compostos por 2 a 40 potenciais, cuja duração varia de acordo com o número de potenciais⁵⁻¹⁰. Descargas com frequência superior a 300 Hz podem ser observadas e são caracterizadas como neuromiotonia^{5,11}. Os pacientes podem apresentar descargas de baixa e alta frequência concomitantemente⁵. As descargas mioquímicas, por serem originadas nos nervos periféricos, são somente abolidas pelo bloqueio neuromuscular, permanecendo inalteradas durante o sono e após anestesia dos nervos periféricos, devido a alteração do estado de excitabilidade^{3-7,16}.

A alteração do estado de excitabilidade dos neurônios dos nervos periféricos ocorre pela presença de anticorpos anti-CKVD, localizados na membrana dos axônios dos nervos motores, que impede o efluxo normal de potássio durante a fase de repolarização¹²⁻¹⁸. O bloqueio dos CKVD ocasiona aumento do potencial de repouso a valores próximos ao potencial de gatilho, tornando-os suscetíveis a geração de potenciais de ação espontâneos¹²⁻¹⁸.

Os potenciais se propagam pelo nervo motor, ocasionando a atividade muscular contínua espontânea. As porções terminais intramusculares são as mais acometidas pelos anticorpos anti-CKVD, por diminuição dos mecanismos de proteção da barreira hematoneural e bainha de mielina¹²⁻¹⁸. Em nossos três casos pudemos observar a presença de descargas mioquímicas generalizadas na eletromiografia.

O estudo da condução nervosa, na síndrome de Isaacs, pode apresentar características de lesão desmielinizante, com redução da velocidade de condução nervosa e aumento da duração do potencial de ação motor composto^{4,6,17}. Em nossos casos o estudo da condução nervosa motora e sensitiva foi normal.

A biópsia de músculo pode apresentar atrofia de pequenos grupos, fibras anguladas atroficas, variação do número de fibras, núcleos centrais, acúmulo perivascular de linfócitos e predomínio de fibras do tipo 1^{4,5}. As alterações observadas em nossos casos foram atrofia de fibras tipo 2, atrofia de fibras do tipo 1 e fibras anguladas atroficas e predomínio de fibras tipo 1. Estes achados foram sugestivos de desinervação nos Casos 1 e 2.

A biópsia de nervo sural, embora descrita em poucos casos de necropsia, pode apresentar perda axonal, desmielinização, brotamento colateral e ocasionais ovóides de mielina. Este achados foram mais frequentes nos casos com neuropatia periférica associada^{4,5,18}. No Caso 2 a biópsia de nervo sural foi normal.

Por ser considerada uma doença autoimune do sistema nervoso periférico, o acometimento do sistema nervoso central não havia sido descrito na literatura¹⁶. Recentemente Ansell e col. registraram um caso com achados eletromiográficos compatíveis com a síndrome de Isaacs, sinais clínicos de liberação piramidal e exame de ressonância nuclear magnética de encéfalo com áreas difusas de desmielinização em substância branca¹⁹.

A atividade muscular contínua generalizada também pode ser observada em outras doenças, como nos casos de linfoma, timoma e carcinoma (manifestação de síndrome paraneoplásica), na polineuropatia idiopática desmielinizante aguda e crônica e em alguns casos de tireotoxicose. Os mecanismos envolvidos nestas doenças não foram estudados, porém apontam para a presença de fatores imunológicos semelhantes a síndrome de Isaacs^{6,17,18,21}.

A síndrome do homem rígido, o tétano e as neuromiotonias hereditárias (síndrome de Schwartz-Jampel) também apresentam como principal característica a atividade muscular contínua involuntária, porém de característica clínica, eletromiográfica e fisiopatológica distintas a síndrome de Isaacs^{5,9}. As plexopatias actínicas, casos raros de vasculite aguda, síndrome do túnel do carpo e tumores

pontinos são doenças que podem apresentar descargas mioquímicas focais^{7-10,22}. As principais drogas utilizadas no tratamento da síndrome de Isaacs são a fenitoína e a carbamazepina, que apresentam eficácia em 70% dos casos, com remissão completa dos sintomas^{1-6,11}. Casos refratários à fenitoína e à carbamazepina podem apresentar resposta terapêutica com plasmaferese, imunoglobulina, corticoesteróides, azatioprina e acetazolamida^{5,12,23,24}. A carbamazepina foi a droga de escolha nos Casos 1 e 2, obtendo-se boa resposta terapêutica. No Caso 3 optou-se pelo tratamento com prednisona, devido a intolerância do paciente ao uso da fenitoína e da carbamazepina, que apresentou melhora subjetiva da dificuldade do relaxamento e câibras musculares.

A história natural da síndrome de Isaacs é variável e os pacientes podem apresentar remissão completa dos sintomas em poucos meses ou persistir por vários anos^{1-6,24}. Thomas e col. descreveram dois casos de síndrome de Isaacs, com início na infância, que rapidamente evoluíram para óbito²⁰. Nossos pacientes, embora tenham apresentado melhora dos sintomas após o tratamento, seguem apresentado atividade muscular contínua involuntária, de caráter benigno, com tempo de doença superior a 12 anos.

REFERÊNCIAS

1. Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fiber activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;24:319-325.
2. Levy JA, Wittig EO, Ferraz ECF. Esclerodermia associada a atividade muscular contínua. *Arq Neuropsiquiatr* 1965;33:283-287.
3. Silva AB, Jap HH, Saldanha AP, Henriques FG: Síndrome de Isaacs. registro de um caso e revisão da literatura. *Arq Neuropsiquiatr* 1977;35:139-145.
4. Teive HG, Arruda OW, Bittar NE, Groz AM, Mingueti G. Síndrome de Isaacs: relato de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1988;46:182-185.
5. Jamieson PW, Katirji MBK. Idiopathic generalized myokymia. *Muscle Nerve* 1994;17:42-51.
6. Auger RG. AAEE minimonograph #44: Diseases associated with excess motor unit activity. *Muscle Nerve* 1994;17:1250-1263.
7. Albers WJ, Allen AA, Bastron JA, Daube JR. Limb myokymia. *Muscle Nerve* 1981;4:494-504.
8. Gutmann L. AAEE Minimograph # 37: Facial and limb myokymia. *Muscle Nerve* 1991;17:1043-1049.
9. Tandan R, Fries TJ. Continuous motor unit activity confined to the upper extremities. *Muscle Nerve* 1988;11:255-260.
10. Dumitru D. Central nervous system disorders. In Dumitru D. *Electrodiagnostic medicine*. 2Ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1994:501-505.
11. Layzer RB, Rowland PL. Myopathies. muscle cramps and stiffness. In Rowland LP. *Merritt's textbook of neurology*. 9Ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995:790-795.
12. Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, Byrne N, Lang B, Vincent A. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* 1991;338:75-77.
13. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997;41:238-246.
14. Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, et al. Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve* 1996;19:1439-1449.
15. Arimura K, Watanabe O, Kitajima I, et al. Antibodies to potassium channels of PC12 in serum of Isaacs' syndrome: Western blot and immunohistochemical studies. *Muscle Nerve* 1997;20:299-305.
16. Deymmer F, Öge AE, Serdaroglu P, et al. The use of botulinum toxin in localizing neuromyotonia to the terminal branches of the peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998;21:643-646.
17. Gutmann L, Gutmann L, Schochet SS. Neuromyotonia and type I myofiber predominance in amyloidosis. *Muscle Nerve* 1996;19:1338-1341.
18. Odabasi Z, Joy JL, Claussen GC, Herrera GA, Oh SJ. Isaacs' syndrome associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:210-215.
19. Ansell J, Kirby S, Benstead T. A case of Isaacs' syndrome with associated central nervous system findings. *Muscle Nerve* 1997;20:1324-1327.
20. Thomas NH, Heckmatt JZ, Rodillo E, Ransley YF, Dubowitz V. Continuous muscle fibre activity (Isaacs' syndrome) in infancy: a report of two cases. *Neuromusc Disord* 1994;4:147-157.
21. Caress JB, Abend WK, Preston DC, Logigian EL. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia. *Neurology* 1997;49:258-259.
22. Gutmann L, Christian HH. Facial myokymia and contraction persisting 20 years: a case of pontine glioma. *Muscle Nerve* 1994;17:1461-1463.
23. Celebisoy N, Colakoglu Z, Akaba Y, Yuceyar N. Continuous muscle fibre activity: a case treated with acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:256-258.
24. Isaacs H, Hefron JJ. The syndrome of continuous muscle fiber activity cured: further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:1231-1235.