

SÍNDROME DE ISAACS

RELATO DE UM CASO

HÉLIO GHIZONI TEIVE* — WALTER OLESCHKO ARRUDA**
NABIL ELIAS BITTAR* — ANA MARLENE GORZ** — GUILBERTO MINGUETTI***

RESUMO — Relato do caso de paciente do sexo feminino com 40 anos de idade, com quadro progressivo de diminuição de força, disфонia, disfagia, dispnéia e hiperidrose. O exame físico revelava contratura em flexão das mãos, déficit de força muscular, fasciculações, mioquímia facial e pseudomiotonia nas mãos. A eletromiografia mostrou atividade elétrica contínua em repouso. O estudo histoquímico muscular revelou atrofia de fibras do tipo II, enquanto a microscopia eletrônica mostrou dilatação importante das cisternas do retículo sarcoplasmático. O diagnóstico de síndrome de Isaacs foi firmado. Excelente resposta clínica ao emprego de carbamazepina foi observada. São discutidos e revistos vários aspectos relacionados a essa rara síndrome.

Isaacs syndrome: a case report.

SUMMARY — The authors report a case of Isaacs syndrome observed in a 40 years old woman. The clinical picture included progressive muscular weakness, dysphagia, dysphonia, dyspnea and increased perspiration. Fasciculations, facial myokymia and pseudomyotonia were observed on physical examination. Electromyographic study at rest revealed continuous electrical muscle activity. Muscle histochemistry showed type II fibers atrophy and an ultrastructural study of the gastrocnemius muscle disclosed marked cysternal dilatation of the sarcoplasmatic reticulum. An excellent clinical response was observed with the use of carbamazepine. Some recent aspects of this rare syndrome are reviewed and discussed.

A síndrome de Isaacs ou síndrome de atividade muscular contínua, como foi originalmente descrita em 1961¹⁰, constitui rara entidade neuromuscular cuja etiopatogenia é ainda mal compreendida. Sua correta identificação é importante, pois benefícios reais podem ser obtidos nos pacientes com esta doença pelo emprego de drogas anticonvulsivantes ou anti-espasticidade^{2,3,10,11,14,15,18,25,26}. Na literatura nacional encontramos o registro de dois casos^{14,21}.

Os autores apresentam os achados clínicos e laboratoriais de um caso de síndrome de Isaacs. O objetivo do trabalho é chamar a atenção para o reconhecimento desta síndrome e rever os conceitos sobre ela.

OBSERVAÇÃO

OVN, paciente de 40 anos, casada, branca, dextra, natural e procedente de Santa Catarina, professora. Internada no Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR em 19-08-86 (RG 864.645). Há 4 anos, durante o segundo trimestre de gestação, que foi

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica, Especialidade de Neurologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR): * Médico Residente; ** Neurologista; *** Professor Adjunto, PhD. Apresentado como Tema Livre no XII Congresso Brasileiro de Neurologia (Belo Horizonte, setembro 1986).

a termo e sem intercorrências, notou o surgimento de fraqueza muscular proximal e simétrica em membros inferiores, de caráter lentamente progressivo. Há três anos notou disфонia progressiva. Após 2,5 anos do início do quadro passou a apresentar fraqueza muscular distal e simétrica em membros superiores, referindo também presença de «tremores», principalmente em membros superiores, e sudorese profusa não relacionada ao calor e predominante em couro cabeludo. Há um ano surgiu disfagia a alimentos de qualquer textura, poliartralgias generalizadas sem sinais flogísticos e dispnéia até aos pequenos esforços. Há três meses a diminuição de força muscular dificultava a subida de escadas e há dois meses havia grande dificuldade à deambulação. Não havia registro de casos de patologias neuromusculares na família e não existia história de intoxicação exógena. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral e nutritivo, notando-se sudorese no segmento cefálico; dados vitais eram normais; exame segmentar sem anormalidades dignas de nota. As funções corticais eram normais. O exame neurológico mostrou hipotrofia muscular generalizada e discreta, de predomínio distal (mãos). Chamava atenção a hipertonía nas mãos, mantendo-as fechadas espontaneamente a maior parte do tempo, com dificuldade para relaxá-las (pseudomiotonia). Não se evidenciava fenômeno miotônico à percussão da musculatura tenar e da língua. A força muscular encontrava-se diminuída, com predomínio distal nos membros superiores e proximal nos membros inferiores. Fasciculações espontâneas eram observadas amiúde nos membros superiores, assim como mioquímia facial. Os reflexos tendinosos profundos eram hipoativos de forma generalizada. Reflexos superficiais, normais. Avaliação da sensibilidade (superficial e profunda) e da coordenação motora, normal. Os seguintes exames laboratoriais foram realizados e mostraram-se normais ou negativos: hemograma, VHS, glicemia, creatinina sérica, sódio, potássio, cálcio, mucoproteínas, fator reumatóide (Waalser-Rose), pesquisa de células LE, fator anti-nuclear, proteína-C-reativa, creatinofosfoquinase (CPK), transaminases (SGOT, SGPT), desidrogenase láctica (LDH), aldolase, fosfatase alcalina, hormônios T3 e T4 (radioimunoensaio). O exame do líquido cefalorraquidiano mostrou: 0 células/mm³, glicose 60mg/dl, proteínas 42mg/dl, reações para sífilis, toxoplasmose e cisticercose negativas. Radiografia de tórax revelou discretos sinais de broncopatia crônica. Radiografia contrastada de esôfago evidenciou retardo do tempo de deglutição e esvaziamento esofágico. Laringoscopia indireta detectou incoordenação motora bilateral da laringe, mais acentuada à esquerda; em determinado momento observou-se paralisia bilateral das cordas vocais. O estudo eletromiográfico (Dr. Ricardo Ranieri Seixas, Serviço de Eletromiografia do Centro Diagnóstico Curitiba) evidenciou: sinais de denervação, com fibrilações e fasciculações em abundância, padrão interferencial praticamente contínuo em todos os músculos

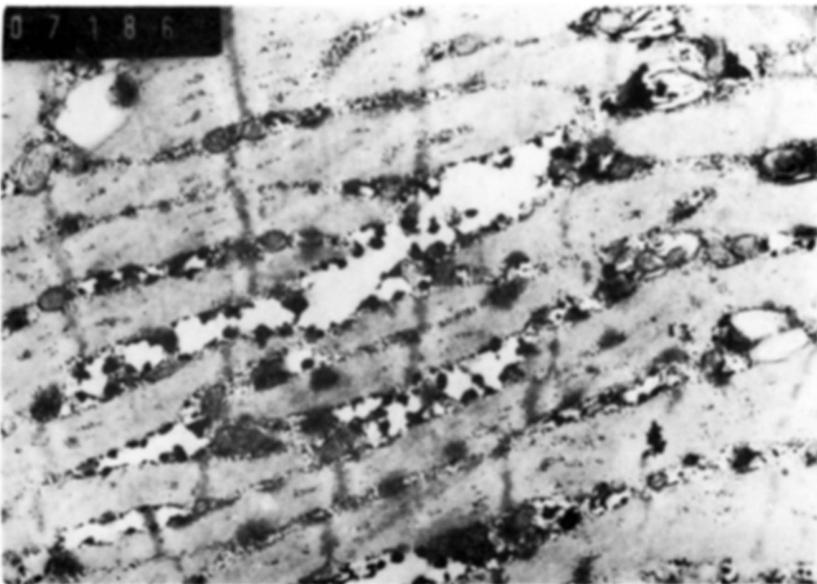


Fig. 1 — Microfotografia eletrônica do músculo quadríceps. Nota-se extensa dilatação do retículo endoplasmático, com corpúsculos eletrodensos acoplados à sua parede interna ($\times 12540$).

testados; concomitantemente notavam-se descargas bizarras de alta frequência (pseudo-salvas miotônicas); o estudo de neurocondução foi normal. Foi realizada biópsia do músculo quadriceps com estudo histoquímico (Dr. Lineu César Werneck, Divisão de Doenças Neuromusculares da Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR) em cortes de 10 micra do tecido a fresco, em nitrogênio líquido, submetidos às colorações de hematoxilina-eosina, tricrômico, ATPases, DPNH, esterase inespecífica, miofosforilase, fosfatase ácida e alcalina, oil-red, PAS, cresil-violeta e desidrogenase succínica; como resultado observaram-se sinais de denervação com atrofia de fibras do tipo II. O estudo por microscopia eletrônica de transmissão (Dr. Guilberto Minguetti) mostrou extenso grau de dilatação do retículo endoplasmático, o qual continha acolado às suas paredes internas grande quantidade de corpúsculos eletrodensos (Fig. 1). A paciente foi medicada com 400mg diários de carbamazepina. Notou-se melhora rápida e acentuada do fenômeno pseudomiotônico, da disfagia-disartria, com desaparecimento da sudorese excessiva e melhora importante da deambulação. As fasciculações e mioquimias não sofreram modificações. Após a alta hospitalar, durante o acompanhamento ambulatorial, a paciente apresentava-se bem, tendo retornado normalmente às suas atividades cotidianas e profissionais.

COMENTÁRIOS

Em 1961, Hyam Isaacs descreveu dois casos de pacientes que apresentavam quadro progressivo de fraqueza muscular, fasciculações, mioquimias e dificuldade na marcha e dos movimentos, contratura em flexão das mãos e hiperidrose¹⁰. A eletromiografia mostrava descargas espontâneas de elevada frequência, caracterizando o que o autor denominou "síndrome de atividade elétrica contínua das fibras musculares". Posteriormente, Mertens e Zschocke¹⁷, descreveram três casos semelhantes aos descritos por Isaacs e conferiram o termo "neuromiotonia" a esta entidade. Outras denominações, tais como "pseudomiotonia"²⁰ e "pseudomiotonia-mioquimia"⁸, também foram empregadas sem, contudo, trazer maior compreensão em torno da fisiopatologia deste quadro neuromuscular. A síndrome de Isaacs é mais frequente na segunda década de vida e possui maior prevalência no sexo masculino, podendo ocorrer em qualquer faixa etária^{1,6,25}. Têm sido descritos casos ocorrendo em vários membros de uma mesma família¹. A etiologia é desconhecida. Vários autores acreditam que nesta síndrome exista disfunção nas ramificações terminais dos nervos periféricos motores^{1,2,7,10-12,14,15,17,24,25} enquanto outros relatam anormalidades na placa motora²² ou raiz espinal ventral¹⁸. Estudos experimentais mostram que a atividade contínua da fibra muscular na síndrome de Isaacs não é abolida pelo sono, narcose, anestesia espinal ou bloqueio do nervo periférico; contudo, o uso do curare suprime essa atividade muscular contínua^{6,8,12,24,26}. Estes achados apontam como sítio primário da doença a porção distal da unidade motora, mais propriamente a placa motora⁸. Não obstante, a patogênese da síndrome permanece desconhecida²².

O quadro clínico é variável, de caráter progressivo e compõe-se de déficit de força, contraturas musculares, rigidez (principalmente nas mãos), atrofia muscular, pseudomiotonia, mioquimias, fasciculações, hiperidrose, emagrecimento, dificuldade de marcha e de movimentos, hiporreflexia profunda e, menos comumente, dispnéia, disфонia e disfagia^{1-3,5,6,10-13,15,24,25}. Quadro singular de síndrome de Isaacs acometendo somente musculatura extrínseca ocular foi descrita por Shutz e col.¹⁹. Na literatura nacional, somente dois casos foram publicados^{14,21}. O exame complementar de maior valor diagnóstico é a eletromiografia, cujo achado mais característico é a presença de atividade elétrica contínua em repouso^{1,2,5,6,9-12,14,15,18,25}. Os achados de microscopia óptica e eletrônica de nervo periférico e músculo (inclusive histoquímica) são controversos. Alguns autores não encontraram anormalidades, enquanto outros descreveram alterações tais como atrofia de fibras tipo II, tendência a centralização nuclear, variação no diâmetro de fibras musculares e desmielinização segmentar de nervo periférico^{1,6,7,9-11,14,15,18,25,26}. Na placa motora tem sido observada diminuição do número de vesículas pré-sinápticas, hipertrofia das fendas sinápticas secundárias e da membrana pós-sináptica²². No presente caso, encontramos no estudo de microscopia eletrônica do músculo esquelético estriado dilatação importante das cisternas do retículo sarcoplasmático, com presença de corpúsculos eletrodensos acolados à parede interna das cisternas. Sroka e col.²² descrevem em seu estudo ultraestrutural da síndrome de Isaacs a presença de acúmulos subsarcoplasmáticos de glicogênio, gotículas de lipídios e corpos membranosos na fibra muscular.

O diagnóstico diferencial inclui outras doenças que também causam atividade elétrica contínua das fibras musculares: síndrome de Moersch-Woltman (stiff-man

syndrome), síndrome de Schwartz-Jampel (miotonia condrodistrófica) e tétano¹⁶. Outras enfermidades ainda merecem ser citadas: distrofia miotônica, doença de Charcot-Marie-Tooth, esclerose lateral amiotrófica, polimiosite e tireopatias^{9,24}. Waerness²³ relata a associação com neoplasias principalmente de pulmão, que possuem como manifestação inicial quadro de síndrome de Isaacs.

Existe melhora importante do quadro clínico com o uso de fenitoína ou carbamazepina^{2,3,10,11,14,15,18,24,25}. Cita-se também boa resposta terapêutica com o emprego de dantrolene¹⁵. A fenitoína e a carbamazepina atuariam como estabilizadores das membranas axonais e/ou depressoras das terminações nervosas motoras^{19,24,26}. A marcante resposta terapêutica ao emprego da carbamazepina foi observada com nitidez no presente caso, auxiliando na confirmação do diagnóstico de síndrome de Isaacs.

REFERÊNCIAS

1. Auger RG, Daube JR, Gomez MR, Lambert EH — Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokymia and muscle stiffness. *Ann Neurol* 15:13, 1984.
2. Cattaino G — La síndrome de Isaacs e Mertens: descrizione di un caso clínico. *Riv Patol Nerv Ment* 102:87, 1981.
3. Cortelli P, Martinelli P, Pazzaglia P, Sacquegna T, Lozito A, D'Alessandro R — Autonomic cholinergic dysfunction in a case of Isaacs-Mertens syndrome. *Acta Neurol (Napoli)* 37:433, 1982.
4. Gamstorp I, Wohlfart G — A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration. *Acta Psychiatr Scand* 34:181, 1959.
5. Gardner-Medwin D, Walton JN — Myokymia with impaired muscular relaxation. *Lancet* 1:127, 1969.
6. Greenhouse AH, Bicknell JM, Pesch RN, Seelinger DF — Myotonia, myokymia, hyperhidrosis, and wasting of muscle. *Neurology* 17:263, 1967.
7. Harik SI — Myelin and Schwann cell abnormalities in Isaacs syndrome. *Ann Neurol* 11:544, 1982.
8. Hughes RC, Matthews WB — Pseudomyotonia and myokymia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 32:11, 1969.
9. Il'ina NA, Aver'yanov YN, Biryukov VB, Luk'yanov MV, Mozolevskii V, Polyakova NF — Isaacs syndrome: a syndrome of continuous muscle-fiber activity. *Zh Nevropatol Psikhiatr* 79:261, 1979.
10. Isaacs H — A syndrome of continuous muscle-fiber activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 24:319, 1961.
11. Isaacs H — Continuous muscle fiber activity in an Indian male with additional evidence of terminal motor fiber abnormality. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 30:126, 1967.
12. Isaacs H, Heffron JJA — The syndrome of continuous muscle-fiber activity cured: further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 37:1231, 1974.
13. Jackson DL, Satya-Murti S, Davis L, Drachman DB — Isaacs syndrome with laryngeal involvement: and unusual presentation of myokymia. *Neurology* 29:1612, 1979.
14. Levy JA, Wittig EO, Ferraz ECF — Esclerodermia associada a atividade elétrica muscular continua. *Arq. Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 23:283, 1965.
15. Lublin FD, Tsairis P, Streletz LJ, Chambers RA, Riker WF, van Poznak A, Dukett SW — Myokymia and impaired muscular relaxation with continuous motor unit activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 42:557, 1979.
16. Mendonça LZ — Atividade elétrica continua da fibra muscular. In: Levy JA: *Doenças Musculares*. Livraria Atheneu, Rio de Janeiro, pg 133, 1984.

17. Mertens HG, Zschocke S -- Neuromyotomie. *Klin Wchschr* 43:917, 1965.
18. Sakai T, Hosokawa S, Shibasaki H, Goto I, Kuroiwa Y, Sonoda H, Murai Y -- Syndrome of continuous muscle-fiber activity: increased CSF GABA and effect of dantrolene. *Neurology* 33:495, 1983.
19. Shultz WT, Hoyt WF, Behrens M, MacLean J, Saul RF, Conbett JJ -- Ocular neuro-myotonia: a clinical description of six patients. *Arch Ophthalmol* 104:7, 1986.
20. Sigwald J, Raverdy P, Fardeau M, Gremy F, Mace de Lepinay A, Bouttier D, Danic M -- Pseudomyotomie: forme particuliere d'hypertonie musculaire à prédominance distale. *Rev Neurol (Paris)* 115:1003, 1966.
21. Silva AB, Japp HH, Saldanha APD, Henriques FG -- Síndrome de Isaacs: registro de um caso e revisão da literatura. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 35:139, 1977.
22. Sroka H, Bornstein B, Sandbank U -- Ultrastructure of the syndrome of continuous muscle fiber activity. *Acta Neuropath (Berlin)* 31:85, 1975.
23. Waerness E -- Neuromyotonia and bronchial carcinoma. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 14:527, 1974.
24. Wallis WE, Poznak AV, Plum F -- Generalized muscular stiffness, fasciculations, and myokymia of peripheral nerve origin. *Arch Neurol* 22:430, 1970.
25. Welch LK, Appenzeller O, Bicknell JM -- Peripheral neuropathy with myokymia, sustained muscular contraction, and continuous motor unit activity. *Neurology* 22:161, 1972.
26. Zisfein J, Sivak M, Aron LA, Bender AN -- Isaacs' syndrome with muscle hypertrophy reversed by phenytoin therapy. *Arch Neurol* 40:241, 1983.