

# SINDROME DE ISAACS

REGISTRO DE UM CASO E REVISÃO DA LITERATURA

AMAURI BATISTA DA SILVA \*  
HANS HEINRICH JAPP \*\*  
ANTONIO DE PADUA D. SALDANHA \*\*\*  
FERNANDO GUILHON HENRIQUES \*\*\*\*

Isaacs <sup>3</sup>, em 1961, descreveu curiosa enfermidade à qual chamou de “síndrome da atividade contínua das fibras musculares”, ilustrando com o relato de dois casos. Trata-se de doença adquirida que acomete sobretudo os homens, principalmente os jovens, e que se caracteriza pela instalação progressiva de rigidez e dificuldade na descontração muscular, mioquimias, espasmos que podem provocar dispnéia, disfagia e estridor laríngeo, hiperidrose e, menos obrigatoriamente, atrofia muscular, deformidades e emagrecimento. Os doentes melhoram com o uso de hidantoinatos e de carbamazepina. Essa enfermidade deve ser diferenciada das miotonias, da doença de McArdle e da síndrome do homem rígido.

Julgamos que a raridade com que ocorre essa doença e a existência de algumas peculiaridades clínicas justificam a publicação de um caso por nós estudado.

## OBSERVAÇÃO

E. S., sexo masculino, branco, 17 anos de idade, brasileiro, vem sendo acompanhado na Unidade de Neurologia do 1º Hospital Distrital de Brasília desde junho de 1973. O paciente nasceu de gestação e parto normais. Desenvolvimento psicomotor sem anormalidades. Por volta dos 4 anos de idade foi observado que as pernas do garoto tornaram-se progressivamente endurecidas, a deambulação foi aos poucos dificultada, apareceram “tremores” nas coxas e panturrilhas e, quando dos esforços físicos maiores, a criança tinha câimbras nos membros inferiores; algumas vezes, processos febris desencadeavam estas câimbras com mais facilidade. Quando da primeira consulta no nosso serviço o paciente andava com muita dificuldade, tinha espasmos nos membros inferiores com relativa frequência, acompanhados de sudorese profusa. Não havia qualquer influência da temperatura, nunca houve paralisia ou parestesias, nem disfagia ou dispnéia. *Antecedentes familiares* — Os pais são italianos; não há consanguineidade. O pai refere que sempre foi propenso a câimbras nas pernas. Os 6 irmãos do paciente são sadios e, aparentemente, não há casos de patologia neuromuscular na família. *Exame físico* — Não havia qualquer anormalidade nos diversos sistemas. *Exame neurológico* — Paciente de boa compleição (Fig. 1). Estado mental e nervos cranianos normais. Ausência de deformidades e de amiotrofias. Marcha com acentuada rigidez

---

Trabalho da Unidade de Neurologia do 1º Hospital Distrital de Brasília: \* Neurologista; \*\* Neuropatologista; \*\*\* Residente; \*\*\*\* Chefe da Unidade.

dos membros inferiores. Hipertrofia da musculatura das coxas (Fig. 1). Mioquimias intensas nas coxas, nádegas e panturrilhas. Ausência de fenômeno miotônico espontâneo ou provocado pela percussão. Hipertonia severa, limitada aos membros inferiores, que não desaparecia durante o sono. Força muscular normal nos 4 membros e no tronco, porém os movimentos que envolviam os pés, pernas e coxas eram lentos, sobretudo quando da tentativa de relaxamento. Reflexos cutâneo-plantares em flexão. Reflexos profundos normais e simétricos nos membros superiores; patelares e aquileus igualmente normais, mas quando da percussão das patelas notava-se a mesma descontração lenta dos quadricéps. Sensibilidade e coordenação sem anormalidades. Ausência

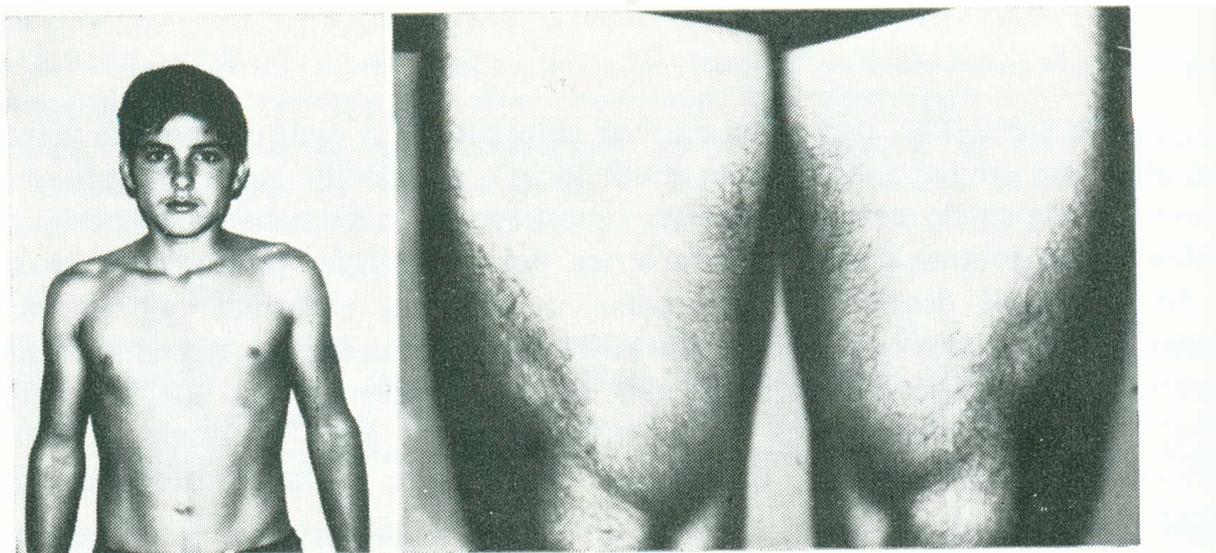
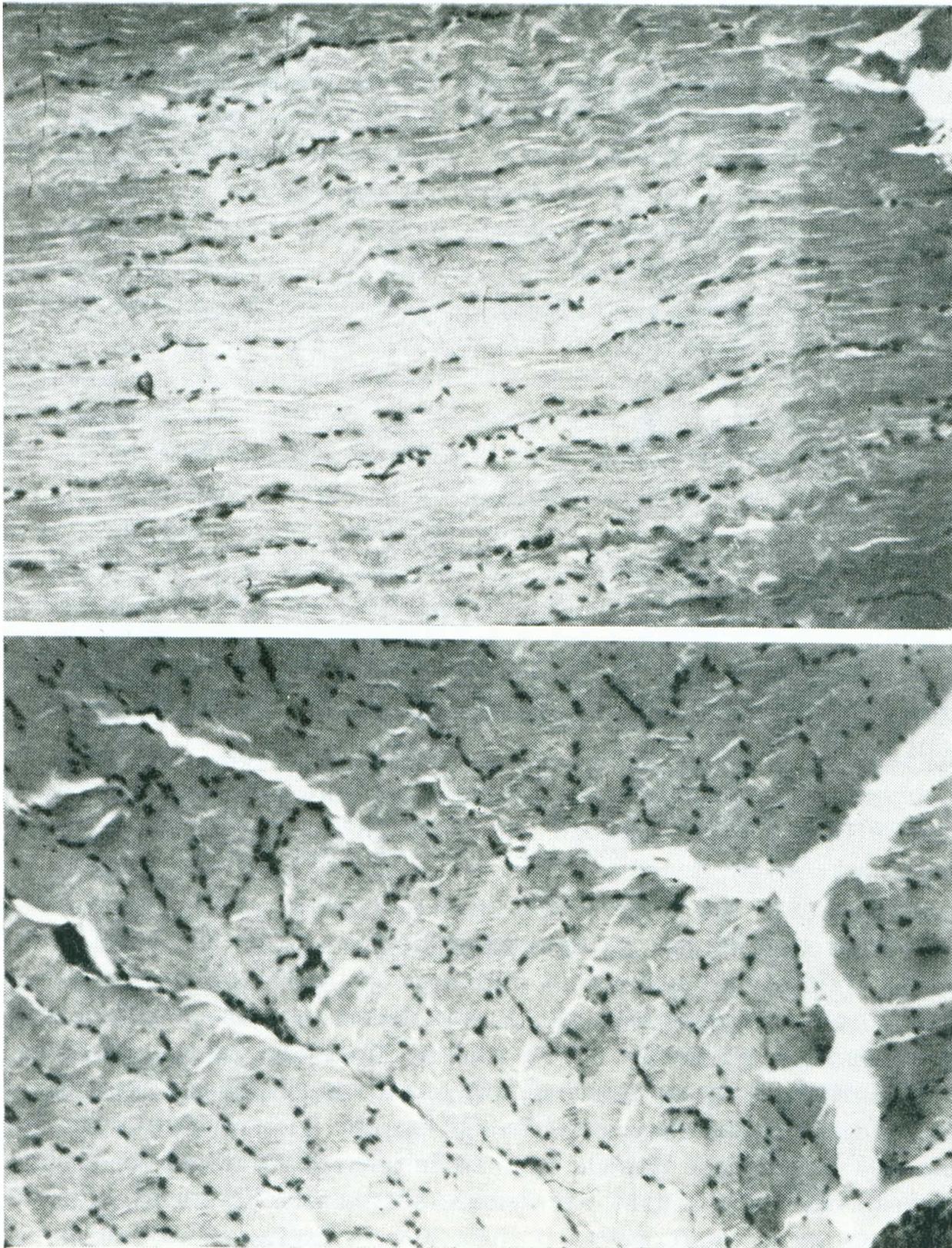


Fig. 1 — Caso E. S. À esquerda, paciente de boa compleição, sem amiotrofias; à direita, hipertonia acentuada das coxas.

**Exames complementares** — Hemograma normal; glicemia 80 mg%; colesterol 140 mg%; triglicerídeos 56 mg%; lipídeos totais 451 mg%; Ca 11 mg%; P 5,4 mg%; creatinofosfoquinase 29 U/1 (normal = 10 a 84 U/1); desidrogenase láctica 116 U/1 (normal = 53 a 135 U/1); PBI 3,9 mcg/100 ml. Eletrocardiograma normal. Radiografias do crânio, tórax, coluna cervical, torácica e lombo-sacra evidenciaram apenas "spina bifida" em L-5. **Biópsias do músculo quadríceps esquerdo não revelaram qualquer alteração estrutural** (Fig. 2). **Eletromiografia:** ausência de descargas miotônicas, de fibrilações e de ondas agudas positivas; ao nível dos quadricéps, em repouso, presença constante de potenciais de ação, em sua maioria bifásicos, de amplitude e duração normais, além de frequentes "multiplets"; contração muscular leve revelava aumento da frequência dos potenciais observados em repouso; contração máxima demonstrava padrões interferenciais em todos os músculos pesquisados, porém ao nível dos quadricéps, após tentativa de descontração continuávamos registrando potenciais de baixa amplitude, de moderada frequência, alternados com grandes "multiplets" (Fig. 3).

**Evolução** — Desde julho de 1973 o paciente vem recebendo uma dose diária de 400 mg de carbamazepina; com tal medicação houve melhora imediata da hipertonia, da marcha e o doente está, no momento, reintegrado às atividades colegiais, inclusive praticando educação física. As mioquimias não se alteraram praticamente, mantendo até hoje a mesma distribuição acima descrita. Descobrimos casualmente que a flexão extrema do pescoço produz abolição quase total desses movimentos anormais, ao passo que a extensão máxima provoca aumento considerável dos mesmos.



*Fig. 2 — Caso E. S. Biópsia muscular do quadriceps esquerdo: na parte superior, corte longitudinal, não evidencia alterações estruturais (H. E. 100 x); na parte inferior, corte transversal, igualmente não demonstra alterações histopatológicas (H. E. 100 x).*

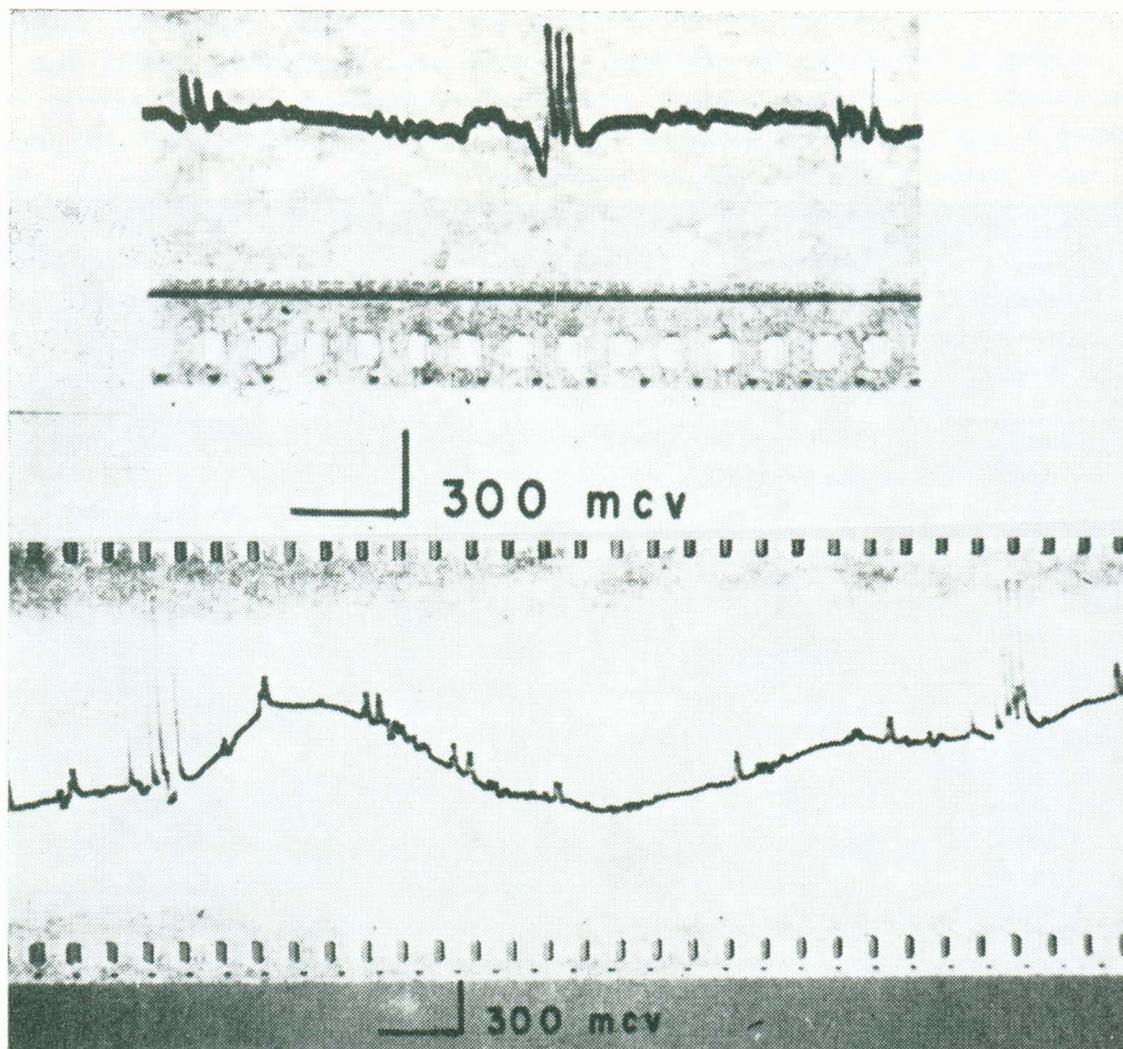


Fig. 3 — Caso E. S. Eletromiografia, músculo quadriceps E: na parte superior, em repouso, atividade espontânea constituída principalmente por “multiplets”; na parte inferior, na fase de descontração muscular, potenciais de baixa amplitude e enormes “multiplets”.

#### COMENTARIOS

Isaacs<sup>3</sup>, em 1961, descreveu dois casos de um processo mórbido acometendo um garoto de 12 e um homem de 53 anos de idade, que se caracterizava basicamente pela instalação progressiva de rigidez e fraqueza muscular, fasciculações, hiperidrose, emagrecimento, distúrbios da marcha, deformidades com tendência à flexão dos cotovelos e dos punhos, equinismo. Os doentes se movimentavam com extrema lentidão a ponto de Isaacs imaginar a designação de “síndrome do tatu” para melhor descrever a postura bizarra desses pacientes. A contratura muscular persistia durante o sono e não se modificava com o bloqueio anestésico de nervo, de plexo, nem com anestesia raquiana ou geral; desaparecia, no entanto, após infiltração local com procaina ou sob ação do curare e da succinilcolina. O distúrbio primário estaria situado ao nível das ramificações motoras terminais ou na própria placa motora. A biópsia muscular revelou, nos dois casos, discretas alterações como variação de diâmetro das fibras musculares e tendência à centralização nuclear, além de proliferação dos núcleos do sarcolema. Os achados eletromiográficos consistiam essencialmente na existência de des-

cargas espontâneas de elevada frequência, que aumentavam por ocasião da contração muscular voluntária e persistiam durante alguns segundos após o relaxamento muscular; não havia descargas miotônicas. Isaacs batizou este processo patológico com a expressão "síndrome da atividade contínua das fibras musculares". Após várias tentativas infrutíferas descobriu o efeito espetacular dos hidantoinatos, capazes de provocar melhora imediata.

Em 1965, Mertens e Zschocke<sup>6</sup> publicaram três casos sob o nome de neuromiotonia, bastante semelhante aos de Isaacs. Igualmente admitiram situar-se o processo de excitabilidade anormal nas terminações nervosas motoras e introduziram o uso da carbamazepina. No Brasil, ainda em 1965, Levy e col.<sup>5</sup> relataram o caso de um rapaz de 15 anos, afetado de escleroderma, que apresentava distúrbios motores similares aos supracitados, evoluindo há dois anos e levando inclusive a dificuldades respiratórias, devido à grande contratura da musculatura torácica. Os autores brasileiros constataram os mesmos achados eletromiográficos e igualmente verificaram a resistência da hipertonia ao bloqueio anestésico de nervo periférico e à anestesia geral, porém seu desaparecimento sob ação de agentes curarizantes. O paciente também melhorou prontamente com o uso de 300 mg de hidantoinato de sódio, notando-se diminuição da atividade elétrica espontânea. Sigwald e col.<sup>7</sup>, em 1966, relataram o caso de uma jovem de 20 anos de idade, com enfermidade semelhante, evoluindo há dois anos, complicada de espasmos intermitentes da musculatura faríngea e laríngea, causando dispnéia e estridor. Os achados eletromiográficos se superpunham aos acima descritos e a biópsia muscular nada mostrou de anormal, mas a microscopia eletrônica evidenciava discretas e irrelevantes alterações miofibrilares e tendência à centralização nuclear. Não havia anormalidades nas placas motoras examinadas nem no seu conteúdo vesicular. Os autores franceses preferiram a designação de pseudomiotonia em vez de neuromiotonia por admitirem não haver, na realidade, processo miotônico no caso estudado. A paciente beneficiou-se com a administração da carbamazepina. Em publicações ulteriores<sup>1, 2</sup> foi confirmada a benignidade de enfermidade, seu carácter não hereditário, sua duração variável, a predominância no sexo masculino, a frequência da rigidez, mioquimias, hiperidrose, de espasmos musculares e a ocorrência possível de atrofia muscular e de deformidades. Wallis e col.<sup>9</sup>, em 1970, Welch e col.<sup>10</sup>, em 1972, acrescentaram aos achados já descritos, sinais de neuropatia periférica como diminuição da velocidade de condução motora e desmielinização segmentar no nervo sural de alguns dos pacientes investigados. Em 1974, Isaacs e Heffron<sup>4</sup> descreveram o follow-up de seus pacientes originais, insistindo na benignidade da síndrome. Os dois doentes melhoraram progressivamente e já dispensavam por completo o uso de qualquer terapêutica. Correspondendo a essa melhora clínica estão os achados eletromiográficos, da biópsia muscular e do nervo sural: regressão das alterações eletromiográficas e da histopatologia muscular, sendo a histologia neural completamente normal. Finalmente, Sroka e col.<sup>8</sup>, em 1975, descrevem o caso de um homem de 60 anos de idade, sofrendo de enfermidade similar, evoluindo nos últimos 18 meses, no qual a biópsia muscular revelou-se normal à microscopia óptica e eletrônica, porém o estudo ultraestrutural da placa mioneural demonstrou diminuição das vesículas e enorme hipertrofia das fendas secun-

diárias, com intensa proliferação de suas ramificações; admitem estes autores que a hipertrofia da membrana pós-sináptica seja a manifestação anatômica da síndrome da atividade contínua das fibras musculares.

O nosso caso tem vários pontos de semelhança com os demais revistos na literatura. É curioso que, apesar da longa evolução, as anomalias motoras estivessem limitadas apenas aos membros inferiores. Infelizmente não foi possível uma investigação mais exaustiva do ponto de vista eletrofarmacológico e histopatológico, em virtude da negação peremptória do paciente de a elas se submeter. Julgamos interessante o fato de que a flexão extrema do pescoço provoca desaparecimento quase total das mioquimias dos quadriceps, enquanto a postura oposta causa reação adversa. Raymond Adams, após examinar o nosso doente, sugeriu que talvez isso se explique pelo fato de a flexão forçada da coluna cervical poder desencadear inibição dos músculos antigravitatórios e vice-versa. Para finalizar gostaríamos de acrescentar que atualmente, após exatamente 3 anos de uso da medicação, o nosso paciente encontra-se muito bem, andando com desembaraço, apesar de estar tomando apenas 200 mg de carbamazepina por dia.

#### RESUMO

É relatado o caso de um paciente de 17 anos, sofrendo desde a idade de 4 anos de enfermidade caracterizada por rigidez progressiva dos membros inferiores, descontração muscular lenta, mioquimias nas coxas, nádegas e panturrilhas, além de espasmos musculares intermitentes, sobretudo após esforço físico, dolorosos nos membros inferiores, acompanhados de sudorese profusa. A avaliação bioquímica e a biópsia muscular foram normais. A eletromiografia revelava atividade contínua de fibra muscular que persistia mesmo após a tentativa de relaxamento muscular. Não havia miotonia espontânea, provocada nem eletromiograficamente. Paciente reagiu muito bem ao uso de carbamazepina. Fato curioso é a constatação de que a flexão cervical provoca abolição das mioquimias dos quadriceps, enquanto a extensão tem efeito oposto. Os autores acreditam tratar-se de processo semelhante ao descrito inicialmente por Isaacs, em 1961, sob o nome de "síndrome da atividade contínua das fibras musculares". É feita extensa revisão da literatura pertinente.

#### SUMMARY

*Isaac's syndrome: a case report and review of literature.*

The case of a 17-year-old boy who had been well until the age of four when progressive stiffness of lower limbs developed is reported. Soon walking became difficult and on his thighs, buttocks and calves one could notice the appearance of myokymia. Painful and intermittent spasms were often present specially after physical strain. This was followed by profuse sweating. Strength was normal but muscle relaxing was slow mainly in the quadriceps. The familiar history for neuromuscular pathology was negative. Muscle enzymes, thyroid function tests were within normal limits and muscular biopsy showed no abnormal-

lities. The EMG disclosed a permanent spontaneous activity, more evident in the quadriceps, which was normal in shape, amplitude and duration. In association to this activity multiplets discharges and low motor units were also observed; an interferential pattern appeared at maximum contraction but the multiplets and low motor units potentials kept on showing even though voluntary muscular activity had ceased.

The therapeutic essay with carbamazepin had a dramatic effect upon the course of the patient's conditions. He showed a great improvement with this drug and today leads a normal life being able even to play soccer and ride a bicycle. An interesting remark which should be done is the fact that the flexion of the neck inhibits the quadriceps myokymia whereas the extension makes them to appear and even worsen.

Unfortunately it was not possible to carry out a more accurate investigation concerning electropharmacology and histopathology as the patient was uncooperative and refused to undergo such examinations. However the authors believe that this clinical picture can be considered as a case of "continuous muscle-fibre activity" due to the great similarity it bears to the cases related by Isaacs in 1961. An extensive review concerning the pertinent literature has been done.

#### REFERENCIAS

1. GARDNER-MEDWIN, D. & WALTON, J. N. — Myokymia with impaired muscular relation. *Lancet* I:127, 1969.
2. GREENHOUSE, A. H.; BICKNELL, J. M.; PESCH, R. N. & SEELINGER, D. F. — Myotonia, myokymia, hyperhidrosis and wasting of muscle. *Neurology (Minneapolis)* 17:263, 1967.
3. ISAACS, H. — A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 24:319, 1961.
4. ISAACS, H. & HEFFRON, J. J. A. — The syndrome of "continuous muscle-fibre activity" cured: further studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 37:1231, 1974.
5. LEVY, J. A.; WITTIG, E. O. & FERRAZ, E. C. F. — Escleroderma associada a atividade elétrica muscular contínua. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 23:283, 1965.
6. MERTENS, H. G. & ZSCHOCKE, S. — Differentiation of neuromyotonia from myogenic myotonia. 8th. International Congress of Neurology, Vienna, 2:311, Sept. 1965 (Resumo).
7. SIGWALD, J.; RAVERDY, P.; FARDEAU, M.; GREMY, F.; MACE DE LEPINAY, A.; BOUTTIER, D. & Mme. DANIC — Pseudomyotonie: forme particulière d'hyper-tonie musculaire a predominance distale. *Rev. Neurol. (Paris)* 115:1003, 1966.
8. SROKA, H.; BORNSTEIN, B. & SANDBANK, U. — Ultrastructure of the syndrome of continuous muscle-fibre activity. *Acta Neuropathol. (Berlim)* 31:85, 1975.
9. WALLIS, W. E.; POZNAK, A. V. & PLUM, F. — Generalized muscular stiffness, fasciculations and myokymia of peripheral nerve origin. *Arch. Neurol. (Chicago)* 22:430, 1970.
10. WELCH, L. K.; APPENZELLER, O. & BICKNELL, J. M. — Peripheral neuropathy with myokymia, sustained muscular contraction and continuous motor unit activity. *Neurology (Minneapolis)* 22:161, 1972.