

Sessão Clínica

MÚSCULOS EM DIETA

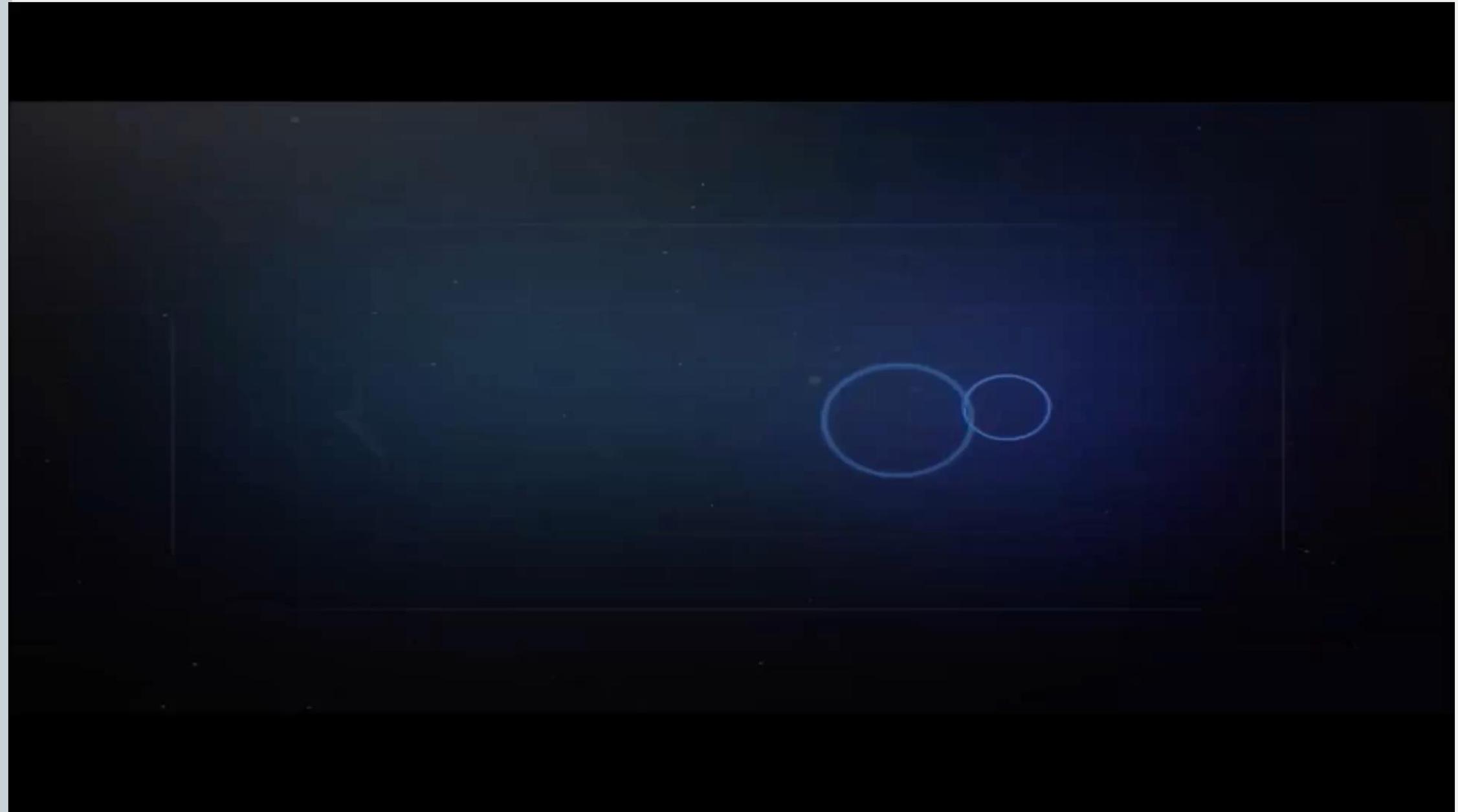
Serviço de Medicina III

Director de Serviço: Dr. Nuno Bragança

Apresentação: Ana Órfão (interna 1º ano)

Daniela Madeira (interna 2º ano)

05 de Dezembro de 2019



Diagnosis. Lightbox, Scott Rudin Productions; Netflix, 2019.

IDENTIFICAÇÃO

NOME • LMGCR

IDADE • 48 anos

DATA NASCIMENTO • 06-11-1970

SEXO • Masculino

RAÇA • Caucasiano

GRAU AUTONOMIA • Autônomo nas AVD's

ESTADO CIVIL • Casado

NATURALIDADE • Colares

RESIDÊNCIA • Sintra, domicílio próprio, com a esposa

ANTECEDENTES PESSOAIS

- MIALGIAS E ALTERAÇÃO DA COLORAÇÃO DA URINA (“cor vinho do Porto” –sic) RECORRENTES

- desde os 10 anos
- relacionadas com o esforço físico
- 1 internamento no HSJ na infância
- 3 episódios com necessidade de recorrer ao SU
- último episódio há 2 anos sem necessidade de vinda ao SU

- CONSULTA EXTERNA MEDICINA INTERNA no HFF (2011): mialgias + urina escura + alteração da bioquímica hepática:

- > Estudo doenças auto-imunes negativo (Ac anti-citrulina neg., ANA 1/320, Ac anti-SSA neg., Ac anti-Sm neg., Ac anti-dsDNA neg., Ac anti-Scl-70 neg., Ac anti-Jo-1 neg., ANCA neg., Ac anti-nRNP/Sm neg., Ac anti-receptor acetilcolina neg.)
- > Biópsia muscular com áreas de rabdomiólise, sem infiltrado inflamatório ou substância amilóide
- > EMG que doente não realizou

ANTECEDENTES PESSOAIS



- RINITE e SINUSITE
- SEM TOMA DE MEDICAÇÃO HABITUAL OU ESPORÁDICA RECENTE
- SEM ALERGIAS MEDICAMENTOSAS CONHECIDAS
- SEM HÁBITOS TOXICOFÍLICOS OU HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO AMBIENTAL

HISTÓRIA DA DOENÇA ACTUAL



- Sensação febril
- Rinorreia
- Urina escura
- Automedicação: ibuprofeno

• 30-09-2019

01-10-2019 •
12h00

- Dor abdominal
- Mialgias generalizadas (MI's ++)
- Após 5h de jejum
- Nega exercício físico

01-10-2019 •
19h00

- SU do HFF



EXAME OBJECTIVO



Mucosas coradas e hidratadas. Acianótico e anictérico. **Hiperemia conjuntival. Congestão nasal com rinorreia anterior.** Pele íntegra sem sinais de discrasia hemorrágica. Sem IVJ ou adenopatias palpáveis.

AP: murmúrio vesicular mantido e simétrico; sem ruídos adventícios.

MI's: sem edema ou sinais de TVP. Indolores à palpação. Extremidades quentes e bem perfundidas. Pulsos palpáveis. Sem evidência de síndrome compartimental.

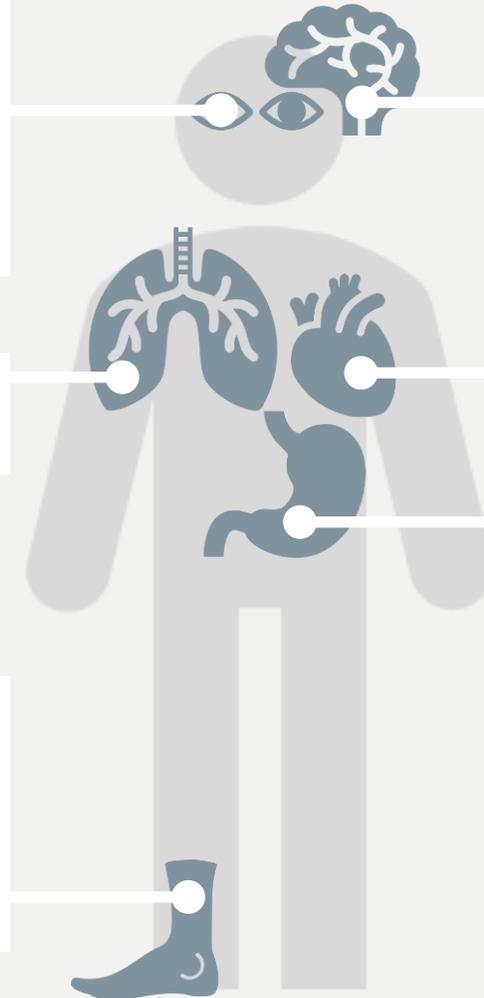
HD estável: TA 135/85 mmHg; FC 85 bpm; SpO2 (aa) 98%; TT 36,7°C.

GCS 15. Orientado no tempo, espaço e pessoa. Calmo e colaborante.

Exame neurológico sem alterações.

AC: tons rítmicos; sem sopros ou extrassons.

Abdómen: moderadamente distendido. RHA mantidos. Timpanizado. **Dor à palpação profunda em todos os quadrantes.** Sem defesa ou reação peritoneal. Sem massas ou organomegalias palpáveis. Sem Murphy renal ou vesicular.



EXAMES COMPLEMENTARES DIAGNÓSTICO



	Valor	Valores referência
HEMOGLOBINA •	16,8 g/dL	13,0-18,0 g/dL
LEUCÓCITOS •	14,2 x10 ⁹ /L	4,0-11,0 x10 ⁹ /L
NEUTRÓFILOS •	11,7 x10 ⁹ /L	1,8-6,9 x10 ⁹ /L
LINFÓCITOS •	1,5 x10 ⁹ /L	1,2-3,3 x10 ⁹ /L
MONÓCITOS •	0,8 x10 ⁹ /L	0,2-1,0 x10 ⁹ /L
EOSINÓFILOS •	0,1 x10 ⁹ /L	< 0,6 x10 ⁹ /L
BASÓFILOS •	0,0 x10 ⁹ /L	< 0,2 x10 ⁹ /L
PLAQUETAS •	225 x10 ⁹ /L	150-400 x10 ⁹ /L
TP •	11,6 seg	10,0-14,0 seg
APTT •	20,6 seg	20,6-29,5 seg
FIBRINOGENIO •	4,0 g/L	1,8-3,5 g/L
SÓDIO •	138,5 mmol/L	136,0-145,0 mmol/L
POTÁSSIO •	4,08 mmol/L	3,50-5,10 mmol/L
CLORETOS •	100,8 mmol/L	98,0-107,0 mmol/L

	Valor	Valores referência
AST/GOT •	696 U/L	< 40 U/L
ALT/GPT •	138 U/L	< 41 U/L
FOSFATASE ALCALINA •	68,66 U/L	40,00-130,00 U/L
gGT •	16 UI/L	< 60 UI/L
LDH •	600 U/L	135-225 U/L
BILIRRUBINA TOTAL •	1,35 mg/dL	< 1,20 mg/dL
ALBUMINA •	4,02 g/dL	3,97-4,94 g/dL
CKI TOTAL •	37.380 U/L	39,00-308,00 U/L
CK MB •	1.097 U/L	< 25,00 U/L
MIOGLOBINA •	24.096 ng/mL	28,0-72,0 ng/mL
PCR •	7,70 mg/dL	< 0,50 mg/dL
CREATININA •	1,11 mg/dL	0,70-1,20 mg/dL
UREIA •	39,8 mg/dL	< 50,0 mg/dL
GLICOSE •	105 mg/dL	74-109 mg/dL

EXAMES COMPLEMENTARES DIAGNÓSTICO



	Valor	Valores referência
FT3 •	2,15 pg/mL	2,00-4,40 pg/mL
FT4 •	0,79 ng/dL	0,93-1,70 ng/dL
TSH •	1,040 mUI/L	0,270-4,20 mUI/L
ÁCIDO FÓLICO •	4,83 ng/mL	4,50-32,20 ng/mL
VITAMINA B12 •	481 pg/mL	197-771 pg/mL
ÁCIDO ÚRICO •	6,3 mg/dL	3,4-7,0 mg/dL

Resultado

Ac anti-HIV 1 e 2 •	Não reativo
Hep C - Ac anti-HCV •	Não reativo
Hep B - AgHBs •	Não reativo
Hep B - AchBs •	Positivo (14,40)
VDRL/RPR •	Negativo
INFLUENZA A/B •	Negativo

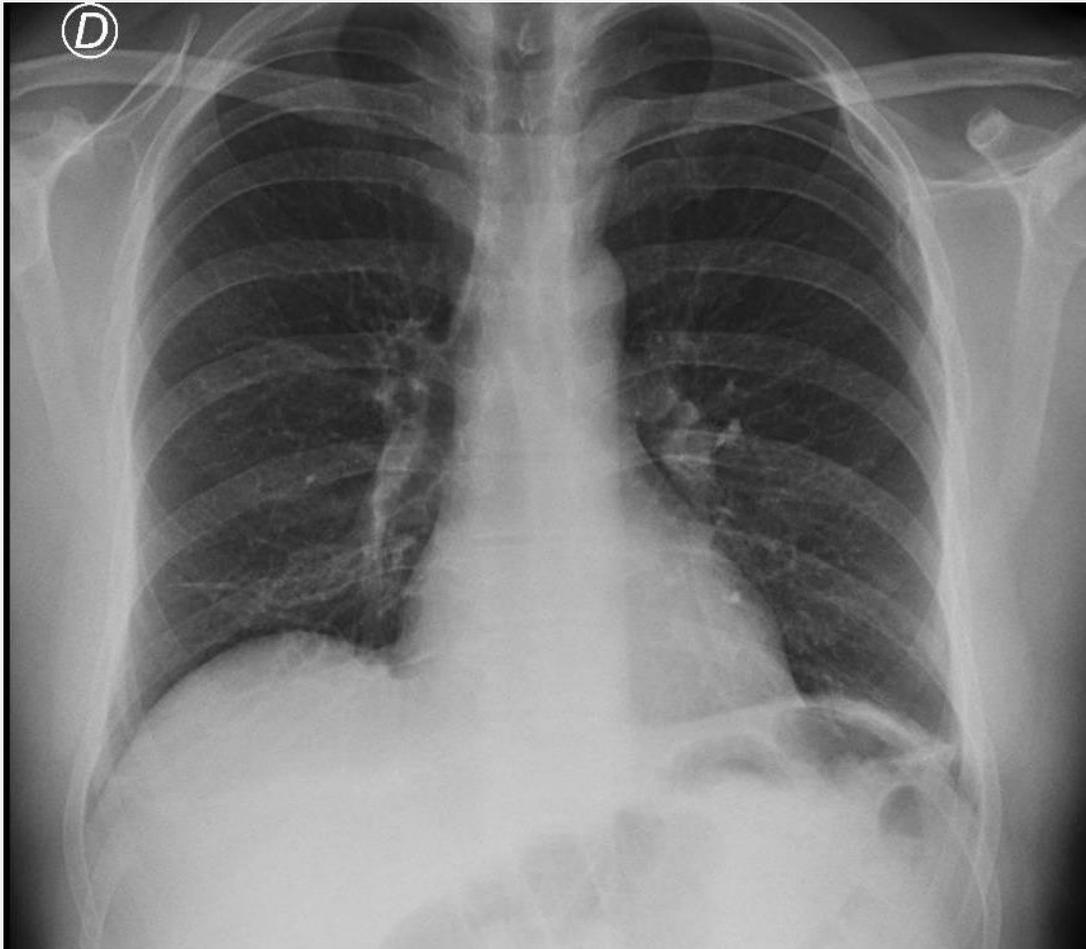
URINA II

pH •	5,5
Densidade •	1,012
Proteínas •	100
Glicose •	Negativo
Corpos cetônicos •	Negativo
Bilirrubina •	Negativo
Urobilinogênio •	Normal
Hemoglobina •	+3
Leucócitos •	Negativo
Nitritos •	Negativo

GSA (aa)

pH •	7,408
pCO ₂ •	36,7 mmHg
pO ₂ •	74,8 mmHg
HCO ₃ ⁻ •	23,2 mmol/L
SatO ₂ •	95,2%
AG •	13,5
Sódio •	138,3 mmol/L
Potássio •	3,85 mmol/L
Glucose •	89 mg/dL
Lactato •	0,90 mmol/L

EXAMES COMPLEMENTARES DIAGNÓSTICO



- ECG Ritmo sinusal de 79bpm.
BAV 1º grau já conhecido.
HVEsq. Sem sinais de isquemia aguda.
- Ecografia abdominal Sem alterações.

RESUMO



- IDENTIFICAÇÃO • Sexo masculino, 48 anos, caucasiano, autônomo nas AVD's
- ANTECED. PESSOAIS • Episódios de mialgias e urina escura recorrentes relacionados com o esforço físico

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA ALTA VIRAL / RINITE ALÉRGICA

- HDA • - Sensação febril, congestão nasal, rinorreia
- EX. OBJECTIVO • - Hiperémia conjuntival, congestão nasal, rinorreia anterior
- ECD's • - Leucocitose $14,2 \times 10^9/L$, neutrofilia $11,7 \times 10^9/L$; PCR 7,7 mg/dL

RABDOMIÓLISE (etiologia a esclarecer)

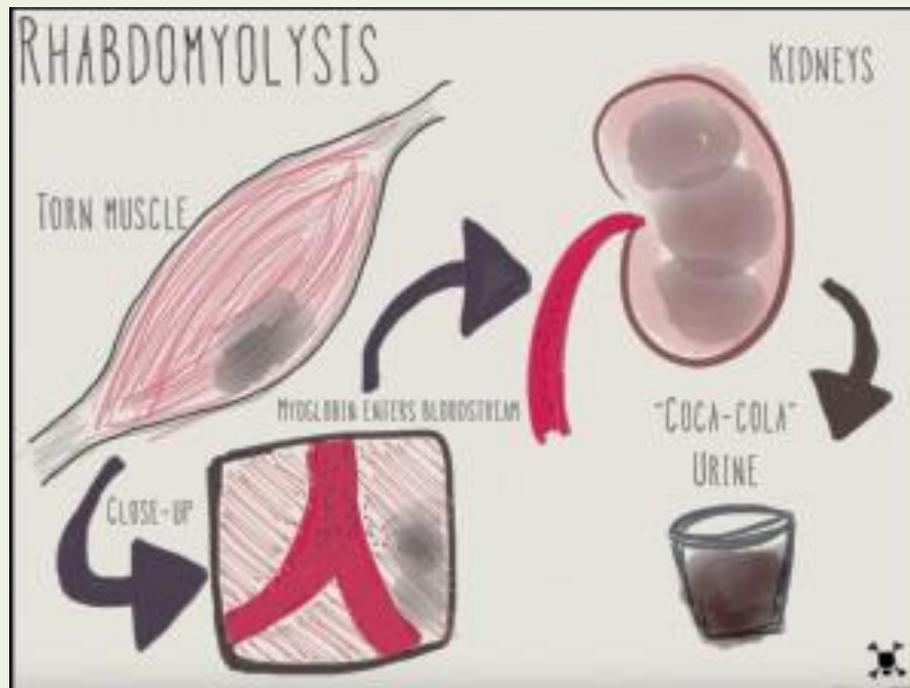
- Dor abdominal, mialgias generalizadas (MI's ++), urina escura após 5h de jejum
- Dor à palpação profunda de todos os quadrantes abdominais
- AST 696 U/L; ALT 138 U/L; LDH 600 U/L; Bil T 1,35 mg/dL
- CKI total 37.380 U/L; CK MB 1.097 U/L; Mioglobina 24.096 ng/mL
- U II: proteinúria e hemoglobinúria

RABDOMIÓLISE

RABDO • MIÓ • LISE

Músculo esquelético

Destruição



• MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Dores musculares
- Fraqueza
- Urina de coloração vermelha-acastanhada

• ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

- ↑ CK, mioglobina, aldolase, LDH, AST e ALT
- Proteinúria (nomeadamente mioglobinúria)

- Hipercaliúmia, hiperfosfatúmia, hipocalcúmia, hiperuricúmia, LRA, acidose metabólica, lesão hepática

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



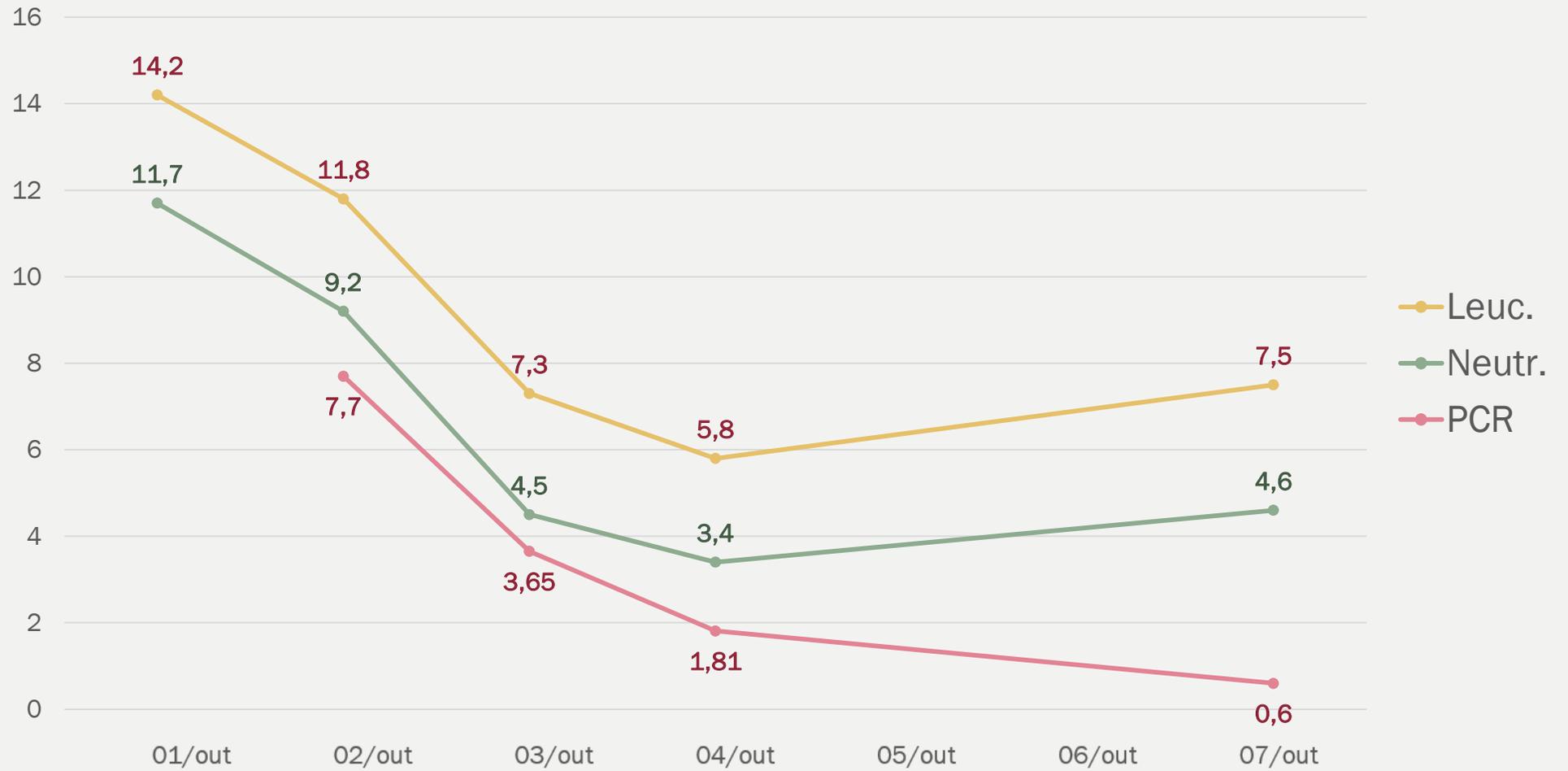
INFECÇÃO RESPIRATÓRIA ALTA VIRAL / RINITE ALÉRGICA

TERAPÊUTICA • - Hidroxizina

EVOLUÇÃO CLÍNICA • - Resolução das queixas de congestão
nasal e rinorreia
- Apirexia mantida

EVOLUÇÃO ANALÍTICA •

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



Evolução dos parâmetros laboratoriais de infecção
(Leucócitos (x10⁹/L), Neutrófilos (x10⁹/L), PCR (mg/dL))

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



INFECÇÃO RESPIRATÓRIA ALTA VIRAL / RINITE ALÉRGICA

TERAPÊUTICA • - Hidroxizina

EVOLUÇÃO CLÍNICA • - Resolução das queixas de congestão
nasal e rinorreia
- Apirexia mantida

EVOLUÇÃO ANALÍTICA •

RABDOMIÓLISE (etiologia a esclarecer)

- Fluidoterapia
- Bicarbonato

TERAPÊUTICA RABDOMIÓLISE

- PREVENÇÃO DA LRA INDUZIDA PELO PIGMENTO HEME (CK >5.000 U/L)



FLUIDOTERAPIA

- » Solução salina isotônica: 1-2 L/h
- » Vigiar estado volêmico
- » Monitorizar débito urinário (alvo 200-300 mL/h)

- suspender •
- » CK <5.000 U/L
- » Urina II sem proteinúria e mioglobinúria
- » Sobrecarga hídrica (Síndrome compartimental )

BICARBONATO

- » Bicarbonato de sódio 130 mEq/L EV: 200 mL/h
- » Monitorizar pH arterial e cálcio sérico a cada 2h durante a infusão

- suspender •
- » Hipocalcemia sintomática
- » pH arterial >7,5
- » HCO₃⁻ sérico >30 mEq/L

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



INFECÇÃO RESPIRATÓRIA ALTA VIRAL / RINITE ALÉRGICA

TERAPÊUTICA • - Hidroxizina

EVOLUÇÃO CLÍNICA • - Resolução das queixas de congestão nasal e rinorreia
- Apirexia mantida

EVOLUÇÃO ANALÍTICA •

RABDOMIÓLISE (etiologia a esclarecer)

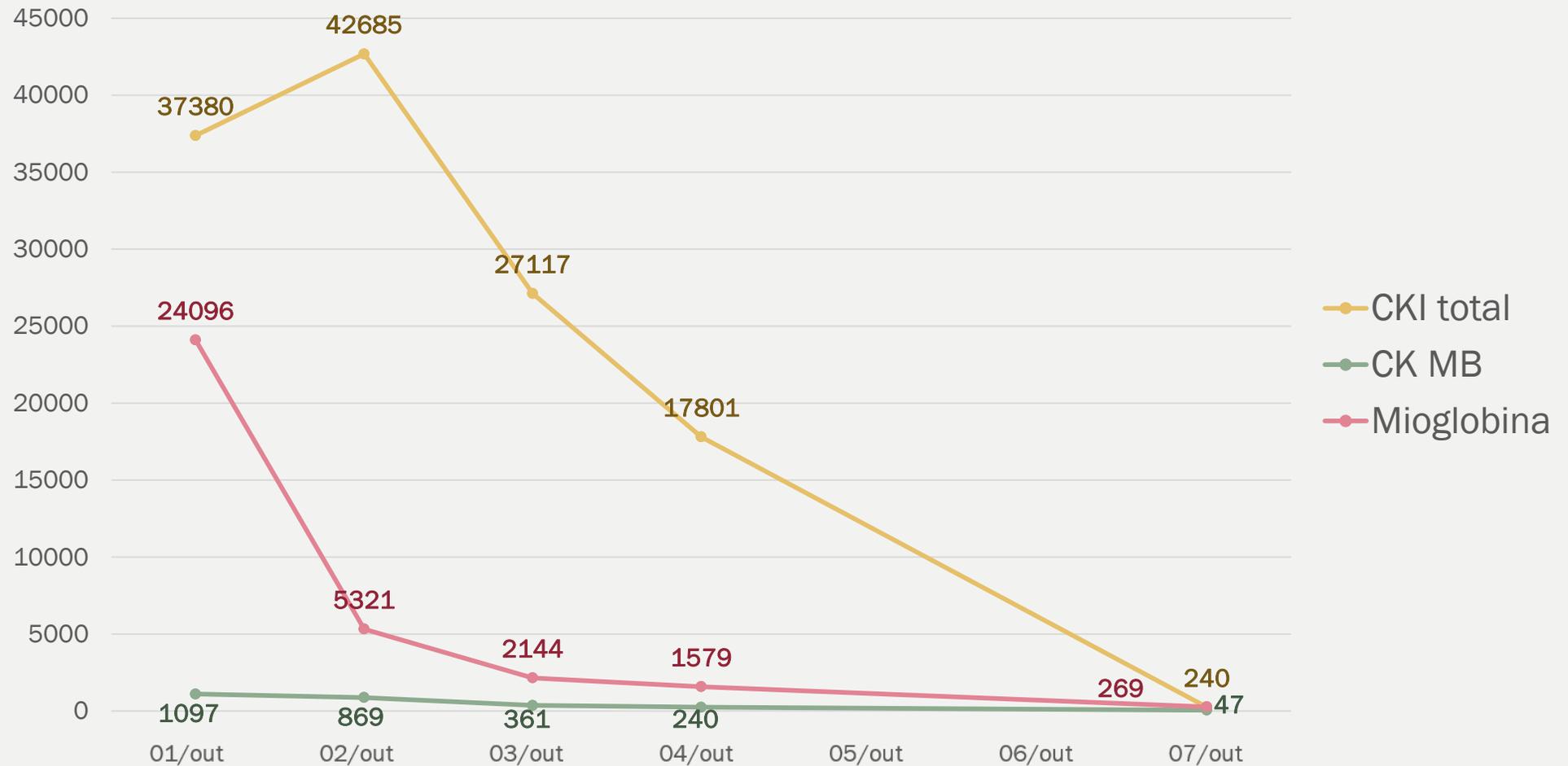
- Fluidoterapia
- Bicarbonato

- Melhoria das queixas álgicas
- Normalização da coloração da urina

URINA II

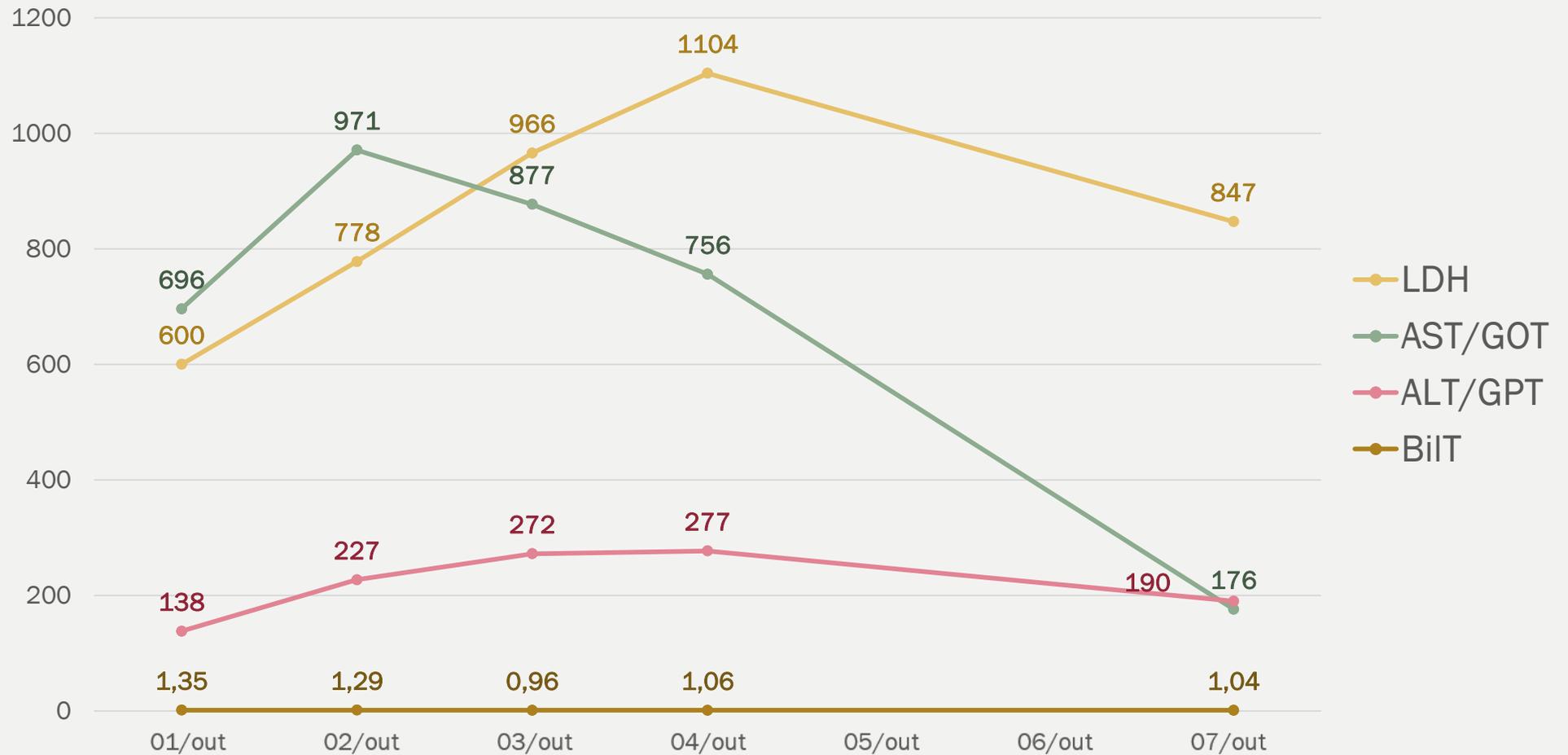
pH • 6,0	Bilirrubina • Negativo
Densidade • 1,012	Urobilinogénio • Normal
Proteínas • Negativo	Hemoglobina • Negativo
Glicose • Negativo	Leucócitos • Negativo
Corpos cetónicos • Negativo	Nitritos • Negativo

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



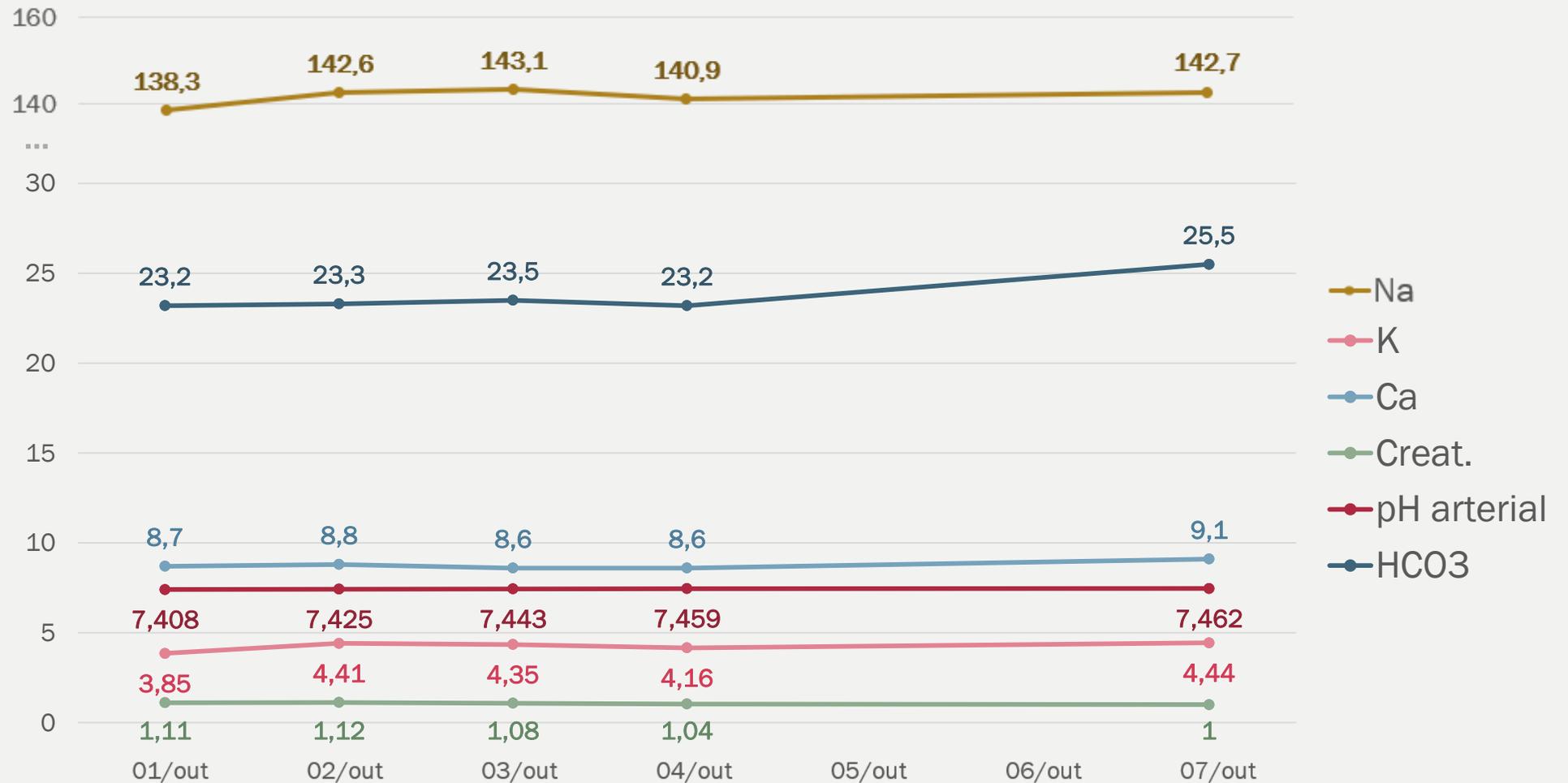
Evolução dos parâmetros laboratoriais das proteínas musculares
(CKI total (U/L), CK MB (U/L) e Mioglobina (ng/mL))

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



Evolução dos parâmetros laboratoriais hepáticos
(LDH (U/L), AST (U/L), ALT (U/L), BilT (mg/dL))

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



Evolução dos parâmetros laboratoriais da função renal e equilíbrio ácido-base
(Na⁺ (mmol/L), K⁺ (mmol/L), Ca²⁺ (mg/dL), Creat. (mg/dL), pH arterial, HCO₃⁻ (mmol/L))

RESUMO



- IDENTIFICAÇÃO • Sexo masculino, 48 anos, caucasiano, autônomo nas AVD's
- ANTECED. PESSOAIS • Episódios de mialgias e urina escura recorrentes relacionados com o esforço físico

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA ALTA VIRAL / RINITE ALÉRGICA

- HDA • - Sensação febril, odinofagia, rinorreia
- EX. OBJECTIVO • - Hiperémia conjuntival, congestão nasal, rinorreia anterior
- ECD's • - Leucocitose $14,2 \times 10^9/L$, neutrofilia $11,7 \times 10^9/L$; PCR 7,7 mg/dL

RABDOMIÓLISE (etiologia a esclarecer)

- Dor abdominal, mialgias generalizadas (MI's ++), urina escura após 5h de jejum
- Dor à palpação profunda de todos os quadrantes abdominais
- AST 696 U/L; ALT 138 U/L; LDH 600 U/L;
Bil T 1,35 mg/dL
- CKI total 37.380 U/L; CK MB 1.097 U/L;
Mioglobina 24.096 ng/mL
- U II: Hemoglobina +3

A close-up, low-angle shot of a person's legs and feet as they run on a paved path. The person is wearing dark-colored athletic shoes with white soles. The background is a blurred outdoor setting, likely a park or trail, with green grass and trees. The text "HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS?" is overlaid on the right side of the image in a white, sans-serif font.

HIPÓTESES
DIAGNÓSTICAS?



LISA SANDERS, MD



Diagnosis. Lightbox, Scott Rudin Productions; Netflix, 2019.



LISA SANDERS, MD

RABDOMIÓLISE | Causas



ADQUIRIDAS •

• FÁRMACOS



IDIOPÁTICA •

• METABÓLICO-TÓXICAS

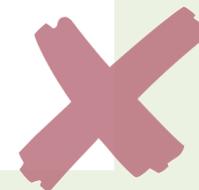


RABDOMIÓLISE | Causas



ADQUIRIDAS •

- » Uso excessivo de força muscular (ex. exercício físico, convulsões, distonia)
- » Lesões musculares (ex. esmagamento, frio, isquemia, embolia)
- » Infecções (bacterianas, virais, fúngicas)
- » Variações de temperatura
- » Miopatias inflamatórias (polimiosite, vasculite)



RABDOMIÓLISE | Causas

• FÁRMACOS



- » Indução de uma reacção autoimune (ex. ciclosporina, penicilamina)
- » Hipocaliémia (anfotericina, cafeína)
- » Disrupção da membrana (cemitidina, colchicina)
- » Perturbação da Na/K ATPase (antidepressivos, azatioprina, bezafibratos)
- » Síndrome neuroléptica (todos os neurolépticos, lítio)
- » Síndrome serotoninérgica (anfetaminas, inibidores da MAO, ISRS)



RABDOMIÓLISE | Causas

- » Defeitos do metabolismo da glicose/glicogénio (ex. doença de McArdle, doença de Tarui)
- » Defeitos do metabolismo lipídico (com envolvimento primário do músculo esquelético: défice de CPTII e défice primário sistémico de carnitina)
- » Defeitos da fosforilação oxidativa (défice do complexo II, defeito do complexo III, défice da oxidase do citocromo c)
- » Encefalopatia e arritmias relacionadas com o TANGO2
- » Hipertermia maligna
- » Distrofinopatias (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker)
- » Défice de moadenilato-desaminase (MAD)

• **METABÓLICO-TÓXICAS**



RABDOMIÓLISE | Diagnóstico

• CAUSAS METABÓLICAS

- 
- Lactato
 - Piruvato
 - CK
 - Aminoácidos
 - Perfil de acilcarnitinas



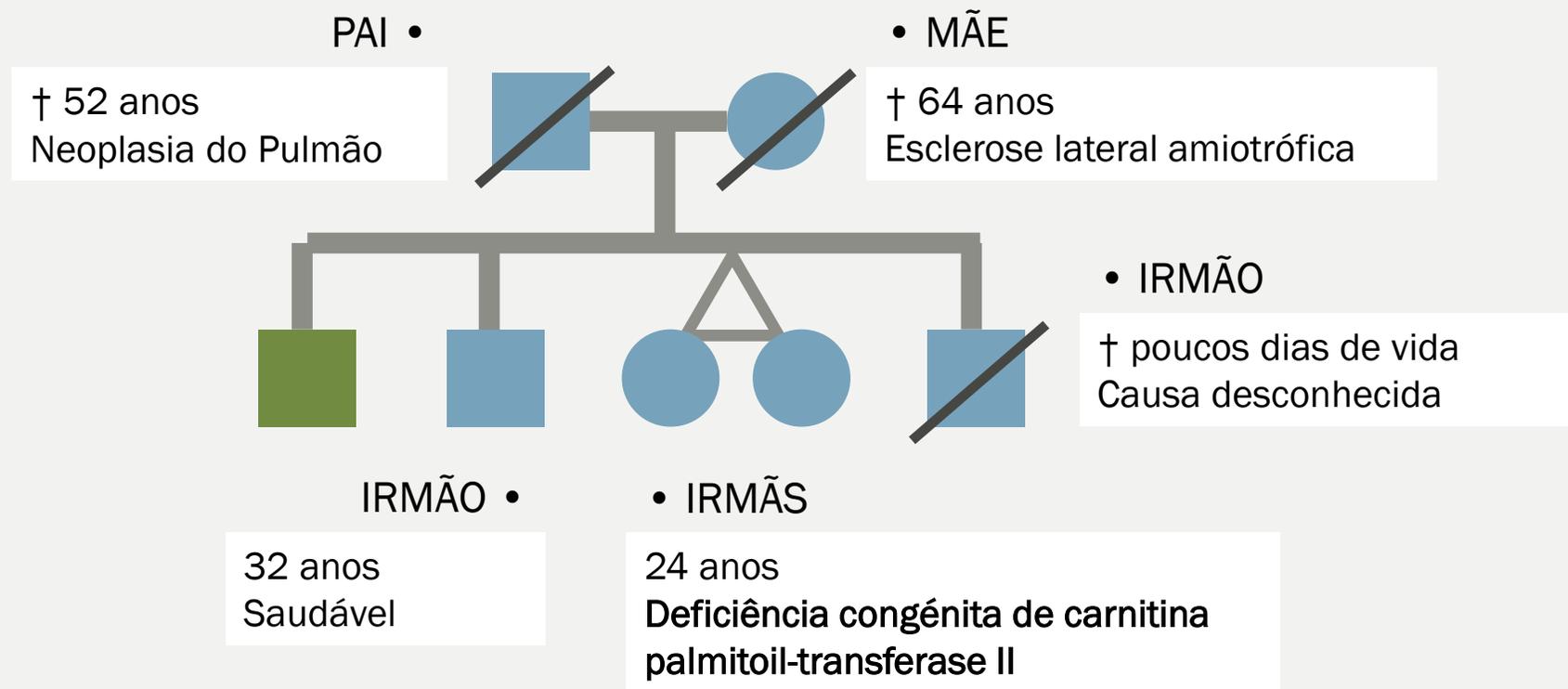
HISTÓRIA FAMILIAR

• ACILCARNITINAS C12-C18 ↑↑

Defeito na β-oxidação mitocondrial:

- Défice de CPTII
- Glutaricacidemia tipo II
- Défice da translocase de carnitina-acilcarnitina
- Encefalopatia metabólica e arritmias relacionadas com o TANGO2

HISTÓRIA FAMILIAR



CONSAGUINIDADE: pais não consanguíneos, mas com pool genético pouco variável (ambos de Colares, assim como os respectivos pais).

RESUMO



DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DE CARNITINA PALMITOIL-TRANSFERASE II (Défice CPT II)



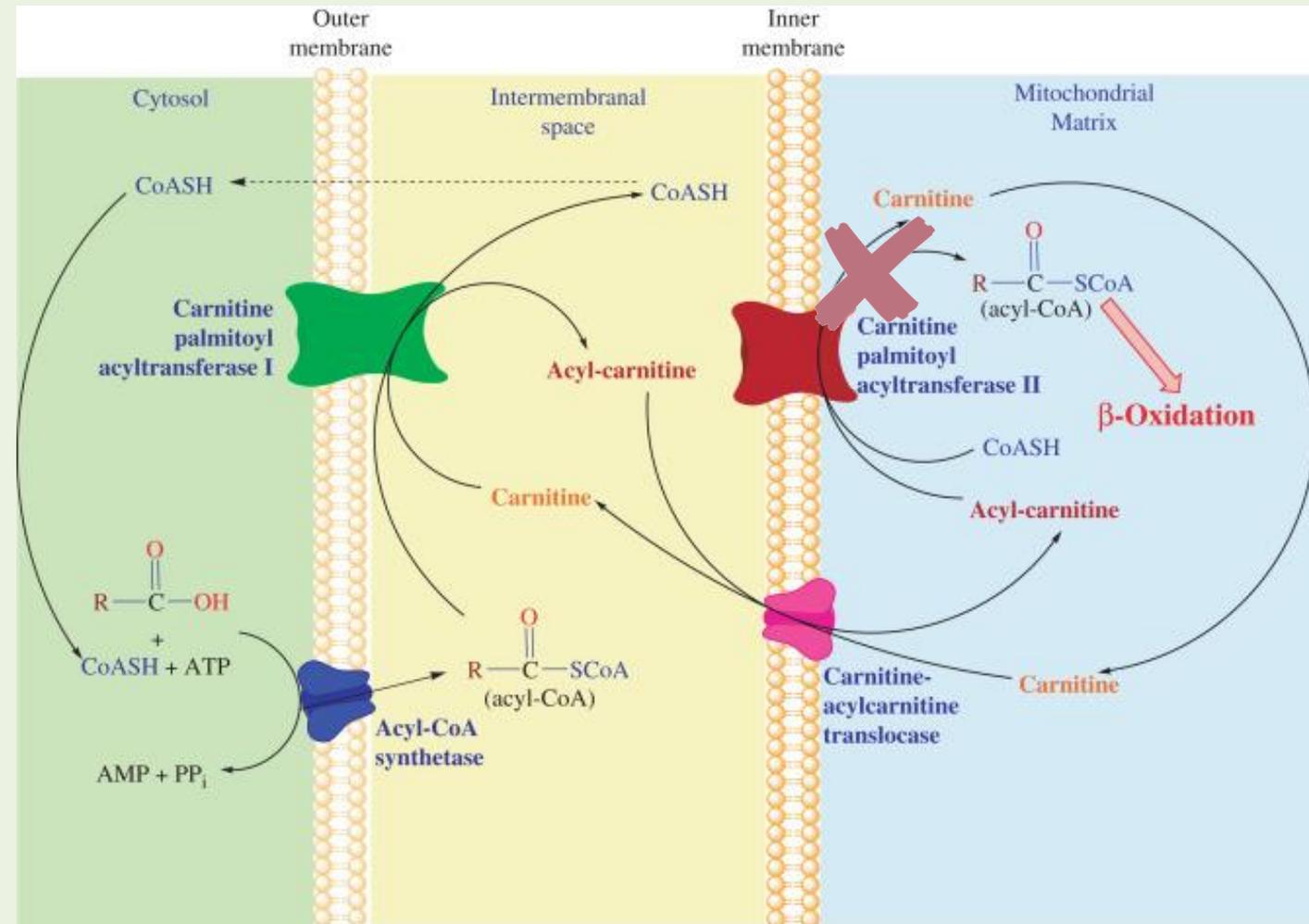
- Infecção respiratória alta
- Jejum prolongado



Rabdomiólise

DÉFICE DE CPT II

- Doença da β -oxidação dos ácidos gordos de cadeia longa



DÉFICE DE CPT II | Apresentação clínica

- NEONATAL LETAL •
 - Doenças multissistémicas **graves**
 - Insuficiência hepática com hipoglicémia hipocetónica, miocardiopatia, crises epilépticas e morte precoce
- INFANTIL HEPATOCARDIOMUSCULAR GRAVE •
- MIOPÁTICA •
 - Normalmente **ligeira** (subdiagnosticada)
 - Início das manifestações desde a infância até à idade adulta (1ª - 6ª décadas de vida)
 - Mialgias induzidas pelo exercício e fraqueza muscular, algumas vezes associadas a mioglobínúria

 - Doença mais comum do metabolismo lipídico que afecta o músculo esquelético
 - Causa hereditária mais frequente de mioglobínúria
 - Homens são mais afectados (?)

DÉFICE DE CPT II | Diagnóstico

- CLÍNICA •
- Episódios recorrentes de mialgias acompanhados por mioglobinúria e fraqueza muscular
 - Normalmente assintomáticos entre os episódios
 - Doença renal crônica terminal ocasionalmente; causada por nefrite intersticial com necrose tubular aguda com necessidade de diálise

Factores precipitantes:

- Exercício físico
- Infecções
- Jejum prolongado
- Exposição ao frio
- Anestesia geral
- Privação de sono
- Fármacos: valproato, ibuprofeno, diazepam em altas doses
- Condições associadas a aumento da dependência muscular do metabolismo lipídico

DÉFICE DE CPT II | Diagnóstico

- ALTERAÇÕES LABORATORIAIS •
- Perfil de acilcarnitinas: elevação de acilcarnitinas C12 a C18 (nomeadamente C16 e C18:1)
 - CK > 5x o valor normal
 - A maioria dos indivíduos tem concentração sérica de CK normal (<80 U/L) entre os episódios

- DIAGNÓSTICO DEFINITIVO •
- Actividade reduzida da CPTII no músculo (biópsia)
 - Variantes patogénicas bialélicas da CPTII no teste genético molecular:
 - . Teste monogénico
 - . Painel multigénico (inclui CPTII e outros genes)

DÉFICE DE CPT II | Abordagem

EPISÓDIO AGUDO •

- Evitar / tratar factores desencadeantes
 - Reduzir a quantidade de ácidos gordos de cadeia longa (<20%), compensando com ácidos gordos essenciais
 - Fornecer grande quantidade de calorias sob a forma de hidratos carbono (70%) » infusão de glicose durante intercorrências
 - Hidratação vigorosa
-
- Fornecer carnitina (para converter acil-CoAs de cadeia longa potencialmente tóxicos em acilcarnitinas)

DÉFICE DE CPT II | Abordagem

ACONSELHAMENTO GENÉTICO •

- Transmissão autossômica recessiva
- Indivíduos heterozigóticos são geralmente assintomáticos
- Diagnóstico pré-natal:
 - . testes genéticos moleculares do CPTII
 - . análise da actividade da enzima CPT II em amniócitos cultivados e em vilosidades coriônicas
- Rastreio de familiares em risco aparentemente assintomáticos (diagnóstico precoce; aconselhável antes da anestesia geral)
- Grávida: sem complicações maternas

DÉFICE DE CPT II | Abordagem

TERAPÊUTICAS EM
INVESTIGAÇÃO •

FIBRATOS (fármacos hipolipidemiantes » aumentam os níveis de lipoproteínas de alta densidade)

» Bezafibrato:

- ↑ mRNA do CPTII → ↑ proteína traduzida → normaliza a actividade enzimática em formas leves da doença (estudos *in vitro*)
- ↑ nível de oxidação dos ácidos gordos
- ↑ oxidação da palmitoil-L-carnitina



- ↓ episódios de rabdomiólise
- melhoria da qualidade de vida

DÉFICE DE CPT II | Abordagem

TERAPÊUTICAS EM
INVESTIGAÇÃO •

CARNITINA

- Sem eficácia demonstrada
- Controversa: possibilidade de acumulação de acil-CoAs e consequente diminuição de CoA livre nas mitocôndrias

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO



AVALIAÇÃO PELO SERVIÇO DE NUTRIÇÃO •

- Dieta hipolipídica
- Suplementação de hidratos de carbono (Dextrine Maltose) e triglicéridos de cadeia média (MCT oil)
- Redução do jejum nocturno com introdução de 2ª ceia com amido cru (maizena)
- Reforço do aporte hídrico
- Seguimento em CE de Nutrição

SEGUIMENTO APÓS A ALTA

- SEGUIMENTO •
- Consulta de Nutrição
 - Consulta de Medicina Interna
 - Consulta de Neurologia

- EXAMES COMPLEMENTARES
DE DIAGNÓSTICO •
- Perfil de acilcarnitinas
 - Estudo genético molecular

A close-up, low-angle shot of a person's legs and feet as they run on a paved path. The person is wearing dark-colored athletic shoes with light-colored soles. The background is a blurred green field under a bright sky. The text "OBRIGADA!" is overlaid on the right side of the image in a large, white, sans-serif font.

OBRIGADA!