

## Défice de Vitamina D como Causa de Miopatia Proximal *Vitamin D Deficiency as a Cause of Proximal Myopathy*

Cristiana Almeida, Margarida Correia, Luís Andrade, Vítor Paixão Dias

### Resumo

A miopatia proximal (MP), fraqueza muscular proximal e simétrica dos membros, possui múltiplas etiologias, algumas tratáveis e custo eficazes quando diagnosticadas. Relatamos o caso de uma mulher de 71 anos, submetida a gastrectomia subtotal, um ano antes, por adenocarcinoma do antro, com marcada perda ponderal posterior. Admitida com diminuição bilateral da força muscular proximal com um mês de evolução e hipertermia com início 24 h antes. Objetivados hipertermia, abdómen doloroso no hipocôndrio direito, miopatia dolorosa proximal e simétrica, incapacidade de marcha e de ortostatismo. Analiticamente, elevação dos marcadores inflamatórios, estudo serológico, virológico e microbiológico (hemoculturas, uroculturas) negativos, perfil tiroideu e metabolismo fosfocálcico sem alterações, e défice grave de vitamina D. Tomografia computadorizada com abscesso hepático, tratado sem melhoria neuromuscular. Notória recuperação após suplementação isolada de vitamina D. A hipovitaminose D deve ser equacionada no estudo de MP aguda, mesmo quando a exposição solar é satisfatória ou na ausência de alterações do metabolismo fosfocálcico.

**Palavras chave:** Abscesso Hepático; Miopatia; Força Muscular; Fraqueza Muscular; Vitamina D; Deficiência de Vitamina D; Perda de Peso

### Introdução

O envelhecimento, habitualmente, faz-se acompanhar por uma redução na massa e força musculares.<sup>1</sup> Contudo, na abordagem de idosos com diminuição da força muscular é importante equacionar a presença de miopatia e suas diferentes etiologias. A miopatia proximal (MP) caracteriza-se por uma fraqueza muscular proximal e simétrica dos membros superiores e/ou inferiores.<sup>2</sup> De entre as etiologias possíveis, deve-se considerar a presença de fármacos, álcool, patologia tiroideia, osteomalacia, miopatia inflamatória idiopática, miopatia hereditária, miopatia metabólica,<sup>3</sup> neoplasias, infeções e sarcoidose.<sup>2,3</sup> O diagnóstico é essencialmente clínico e o tratamento depende da causa subjacente, sendo importante a realização de exames diagnósticos, como o doseamento sérico da creatina quinase, da função tiroideia e dos níveis de vitamina D (25-hidroxi), equacionando-se posteriormente a realização de exames neurofisiológicos, imagiológicos e anatomopatológicos (biópsia muscular) e a exclusão de patologias neoplásicas, endócrinas, metabólicas ou genéticas.<sup>2</sup>

### Abstract

*The proximal myopathy (MP), symmetrical proximal muscle weakness of the limbs, has many causes, some treatable and cost-effective when diagnosed. We report the case of a 71-years-old woman, who one year earlier had undergone subtotal gastrectomy for antrum adenocarcinoma with marked weight loss later. Admitted with bilateral decreased proximal muscle strength for nearly a month and fever the day before. Fever, painful abdomen in the right hypochondrium and symmetrical painful proximal myopathy, impaired gait and standing position were found. Analytically, elevated inflammatory markers, serological, virological and microbiological (hemocultures, urocultures) negative study, thyroid profile and phosphocalcic metabolism without changes, and serious lack of vitamin D. Computed tomography with hepatic abscess treated without neuromuscular improvement. Clear recovery after supplementation with vitamin D alone. Hypovitaminosis D should be considered in the study of acute proximal myopathy, even when sun exposure is satisfactory or if there are no changes in phosphocalcic metabolism.*

**Keywords:** Liver Abscess; Muscular Diseases; Muscle Weakness; Vitamin D; Vitamin D Deficiency; Weight Loss

### Caso Clínico

Mulher de 71 anos, caucasiana, cozinheira reformada, com adenocarcinoma do antro pilórico bem diferenciado, diagnosticado um ano antes, e submetido, nessa data, a gastrectomia subtotal com anastomose Billroth II. Referência a perda ponderal de mais de 10 Kg no pós-operatório imediato, em consequência do aletuamento e diminuição da ingestão alimentar, mas sem evidência de metastização ou recidiva neoplásica; medicada com pantoprazol 40 mg e zolpidem 10 mg. Admitida por quadro com um mês de evolução de diminuição progressiva da força muscular bilateralmente, com predomínio nos membros inferiores relativamente aos superiores e com envolvimento dos grupos musculares proximais, condicionando grande limitação funcional, com incapacidade de marcha e de transição autónoma para a posição ortostática, bem como instabilidade postural e trémulo fino dos membros bilateralmente. Associadamente, quadro miálgico, com uma semana de evolução, localizado à região cervical e dorsal e membros superiores e inferiores bilateralmente. No dia anterior, episódio isolado

**Tabela 1:** Estudo laboratorial à admissão

Hemoglobina (g/dL)	10,6
Hematócrito (%)	30,9
Volume Globular Médio (fL)	87,8
Hemoglobina Globular Média (pg)	30,10
Concentração de Hemoglobina Globular Média (g/dL)	34,30
Plaquetas (/uL)	152000
Leucócitos (/uL)	13270
Neutrófilos /Linfócitos (%)	73,3 / 17,2
Creatinina / Ureia (mg/dL)	0,67 / 25
Sódio / Potássio (mmol/L)	137 / 4,01
Proteína C Reativa (mg/dL)	16,01
Alanina-transferase (U/L)	51
Bilirrubina total (mg/dL)	0,61
Albumina / Proteínas total (g/dL)	3,4 / 5,7
Amilase pancreática (U/L)	6
Fosfatase alcalina (U/L)	95
Creatinaquinase total (CK) (U/L)	15
Mioglobina (ng/mL)	<21
Cálcio total / Fosforo inorgânico (mg/dL)	8,6 / 3,9
Magnésio (mEq/L)	1,57
Vitamina B12	> 2000
Ácido fólico (ng/mL)	5,6
Ferro (ug/dL)	45
Ferritina (ng/mL)	93,8
TSH (uUI/mL)	5,12
T4 livre (ng/dL)	1,09
Paratormona (pg/mL)	56,6
Vitamina D Total (25 - hidroxil) (nmol/L)	13
Velocidade de sedimentação (mm/h)	4,3

**TSH - Hormona Estimulante da Tiróide**

de febre (40°C) que cedeu a antipirético e dor abdominal em moedeira localizada ao epigastro.

Ao exame objetivo apresentava bom estado geral; estabilidade hemodinâmica (pressão arterial 122/67 mmHg, frequência cardíaca de 97 bpm), frequência respiratória de 18 cpm, temperatura auricular de 39,2°C; abdômen mole, depressível, timpânico, doloroso à palpação profunda do hipocôndrio direito e epigastro, sem sinais de irritação peritoneal e com sinal de Murphy negativo; sinais de miopatia proximal mais pronunciada nos membros inferiores, fadigabilidade muscular, dor simétrica à palpação dos diversos grupos musculares dos membros, incapacidade de marcha e de ortostatismo pelas queixas álgicas; restante exame sem alterações.

Inicialmente, o estudo laboratorial efetuado (Tabela 1) revelou anemia normocítica normocrômica, leucocitose com neutrofilia, elevação de proteína C reativa, e sedimento urinário normal. Ausentes alterações na radiografia do tórax, tomografia computadorizada crânio-encefálica e eletrocardiograma. Tomografia computadorizada abdomino-pélvica (Fig.

1) com lesão hipodensa no segmento VII do lobo hepático direito, de 4,2 cm de maior eixo, de parede fina e algumas septações periféricas sugerindo abscesso, sem fraturas patológicas nos segmentos ósseos abrangidos. O restante estudo revelou: hemoculturas e uroculturas negativas; microbiológico de líquido de abscesso hepático negativo para anaeróbios estritos e positivo para *Kocuria varians*; marcadores víricos (vírus da imunodeficiência humana, hepatite B e C) e serologias (citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, toxoplasmose, sífilis) negativos; valores dentro da normalidade de perfil tireoideu, velocidade de sedimentação, vitamina B12, ácido fólico, fosfatase alcalina, magnésio, cálcio, fósforo e paratormona (PTH); e déficit grave de vitamina D (25-hidroxil) (13 nmol/L; N: 62.5-200).

No internamento realizou drenagem percutânea do abscesso hepático e cumpriu antibioterapia empírica com ceftriaxone 1g/dia e metronidazol 500 mg qid, apresentando apirexia sustentada, resolução analítica (com normalização dos marcadores inflamatórios) e imagiológica. Contudo, não se obteve resolução das queixas neuromusculares. Atendendo à clínica, e apoiado pelos dados laboratoriais, o diagnóstico de MP por déficit de vitamina D tornou-se fortemente suspeito, pelo que iniciou tratamento com administração oral de vitamina D (colecalciferol: 17000 U.I. /dia de vitamina D3). Ao 3º dia de tratamento a doente apresentou melhoria significativa, com resolução das queixas miálgicas e da fadigabilidade muscular, para além de marcada recuperação funcional, sendo capaz de ortostatismo e marcha sem apoio, mantendo-se assintomática e com aumento progressivo da força muscular após 6 meses de seguimento.

**Discussão**

A MP resulta de diferentes patologias, incluindo distúrbios endócrinos, inflamatórios, paraneoplásicos, infecciosos, induzidos por fármacos ou toxinas, metabólicos e relacionados com alterações sistémicas. Assim, no diagnóstico diferencial, é importante esclarecer qual a sintomatologia acompanhante e se existem fatores precipitantes ou sinais/sintomas sugestivos de doença sistémica. O tempo de evolução da sintomatologia afigura-se igualmente relevante para o diagnóstico diferencial, atendendo a que as miopatias sistémicas apresentam-se frequentemente de forma aguda ou subaguda, enquanto as miopatias familiares ou distrofias apresentam-se de forma insidiosa. As miopatias metabólicas são exceção, uma vez que podem precipitar-se de forma aguda.<sup>4</sup>

O déficit de vitamina D, considerado muito raro nos países mediterrânicos,<sup>5</sup> e definido como um doseamento sérico de vitamina D (25-hidroxil) inferior a 20 ng/mL (50 nmol/L), é uma causa de miopatia<sup>1</sup> a considerar nos idosos. A vitamina D através das suas ações no intestino, rim, osso e glândulas paratiroides é fundamental para a homeostase do cálcio e um bom desenvolvimento ósseo. No entanto, os seus receptores também têm sido encontrados em outros tecidos orgânicos, entre eles o tecido músculo-esquelético, onde se envolve no transporte de cálcio, na síntese proteica e na cinética da contração muscular, sendo importante para a manutenção da massa, força e velocidade de contração do músculo esquelético.<sup>6</sup> Os seus efeitos musculares são mediados por via genómica e não genómica (não dependentes da síntese proteica e mais rápidos, devido à ativação de segundos mensageiros e à fosforilação de proteínas intracelulares).<sup>7</sup>

A insuficiência de vitamina D pode resultar de deficiente aporte dietético, má absorção intestinal, exposição solar insuficiente, uso de medicamentos como anticonvulsivantes e glucocorticoides, ou hidroxilação comprometida na doença hepática ou na insuficiência renal.<sup>1</sup> O déficit de vitamina D pode causar osteomalacia, caracte-



**Figura 1:** Tomografia computadorizada abdomino-pélvica evidenciando lesão hipodensa no segmento VII do lobo hepático direito com parede fina e algumas septações periféricas

rizada por uma desmineralização da matriz óssea do esqueleto humano, e miopatia, com atrofia das fibras musculares tipo II.<sup>1,6</sup> A miopatia por hipovitaminose D traduz-se clinicamente por uma miopatia proximal, manifestando-se por dor muscular difusa moderada a intensa e fraqueza dos músculos proximais, especialmente dos anti gravitacionais (extensores, flexores e abdutores do quadril e extensores e flexores do joelho), com consequentes dificuldades na marcha e em atividades como levantar da cadeira ou deterioração do equilíbrio, avaliada pela oscilação do corpo na postura ereta, o que poderá estar relacionado com um aumento na incidência de quedas e fraturas.<sup>6,8,9</sup> Estas alterações da função neuromuscular podem ser reversíveis após suplementação adequada.<sup>1,6</sup>

No caso clínico relatado, as alterações clínicas associadas a uma história de diminuição do aporte nutricional, aletuamento e emagrecimento repentino superior a 14% do peso corporal foram dados fundamentais para a suspeita clínica de déficit de vitamina D, suportados posteriormente pela resolução da sintomatologia, após suplementação oral da vitamina deficitária. O diagnóstico alternativo de polimialgia reumática foi simultaneamente refutado, pelo valor dentro da normalidade da velocidade de sedimentação e ausência de rigidez matinal associada. A rápida e excepcional melhoria clínica, verificada no caso relatado, não foi até ao momento descrita, havendo somente referência a melhoria após cerca de 3 meses de suplementação com vitamina D.<sup>10</sup> Neste caso, os resultados obtidos poderão ser explicados pelos efeitos não genómicos da vitamina D e pelas doses e frequência terapêutica pela qual se optou. Estudos clínicos conhecidos relatam a coexistência de déficit de vitamina D e aumento dos níveis plasmáticos de PTH na miopatia associada à osteomalácia,<sup>9</sup> sugerindo que os efeitos musculares da vitamina D estão de certa forma associados ao PTH e, provavelmente, ao metabolismo do cálcio, sendo difícil definir o papel isolado de cada um.<sup>9,11,12</sup> Neste caso clínico, o papel específico da vitamina D na função neuromuscular (força muscular e equilíbrio) e o seu possível papel sobre o sistema nervoso central, independentemente da PTH, evidencia-se pela presença de doseamentos séricos de fósforo, cálcio e PTH dentro dos parâmetros de normalidade, associados a uma resposta clínica positiva, decorrente da suplementação de vitamina D (na ausência de suplementação concomitante com cálcio).

Mesmo em países mediterrânicos com grau de insolação suficiente, o déficit de vitamina D deve ser suspeito e equacionado como causa de miopatia, principalmente em grupos de risco, como os idosos. A suspeição clínica, o rápido diagnóstico e o tratamento eficaz contribuem para uma diminuição dos custos adicionais de exames neuromusculares invasivos e para uma diminuição franca da morbi-mortalidade. Estudos futuros são necessários para determinar os benefícios da implementação de protocolos de rastreio de déficit de vitamina D e da suplementação regular desta vitamina sobre a força muscular, oscilação postural e incidência de quedas, particularmente na população idosa. ■

*Conflitos de Interesse:* O autor declara a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

*Fontes de Financiamento:* Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

*Correspondência:* [crisara\\_pdg@hotmail.com](mailto:crisara_pdg@hotmail.com)

*Recebido:* 27/11/2014

*Aceite:* 26/06/2015

## Bibliografia

1. Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in early people. *Am J Clin Nutr.* 2002;61:1-5.
2. Suresh E, Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management. *Postgrad Med J.* 2013;13:1752.
3. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Cur Neurol Neurosci Rep.* 2010;10:118-26.
4. Chawla, Jasvinder. Stepwise Approach to Myopathy in Systemic Disease. *Front Neurol.* 2011;2:49.
5. Susana A. Dietary and nutritional influences on skeletal health – a review of current knowledge and future perspectives. Presented at 22nd Am Soc for bone and Mineral Research. 2000.
6. Pedrosa M, Castro M. Papel da vitamin D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49
7. Capiati D, Benassati S, Bolland RL. 1,25 (OH)-vitamin D 3 induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells. *J Cell Biochem.* 2002;86:128-35.
8. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Intern.* 2000;66:419-24.
9. Ziambras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med.* 1997;167:435-9.
10. Hernández MV, Peris P, Monegal A, Guañabens N. Miopatía asociada al déficit de vitamina D. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:10.
11. Leonard J, Deftos M. Osteomalacia and rickets in clinical essentials of calcium and skeletal disorders. *PCI.* 1998;Ch7.
12. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutrition.* 2001;4:547-59.