

A LESÃO MUSCULAR NA MIASTENIA GRAVE

ESTUDO DE 17 CASOS COM HISTOQUÍMICA MUSCULAR

LINEU CESAR WERNECK *

A lesão dos músculos esqueléticos na miastenia grave é objeto de controvérsias, com respeito ao significado dos achados ^{6,8,12}. Alguns autores os valorizam em demasia ¹² e outros dão pouca importância na diferenciação das doenças neuromusculares ⁸. A discrepância das interpretações pode estar relacionada com a fase da doença, métodos histológicos e o número de cortes examinados ^{1,6,7,8,9,12}.

Nesta rápida revisão, serão discutidos os achados em 17 casos de miastenia grave, submetidos a biópsia muscular e estudados em nosso laboratório.

MATERIAL E METODOS

Foram estudadas 17 biópsias musculares de pacientes com miastenia grave, cuja idade variou entre 17 e 71 anos, sendo 4 do sexo masculino e 13 do feminino. O tempo conhecido de doença variou entre 4 meses e 16 anos. Todos os pacientes apresentavam sintomas e sinais clínicos de miastenia, provas com tensilon positivas ou eletromiografia com testes de estimulação repetitiva demonstrando defeito na junção mioneural. Na ocasião das biópsias, os pacientes estavam recebendo somente medicação anticolinérgica e não haviam ainda sido tratados com corticoesteroides. Alguns pacientes apresentavam doenças associadas e/ou relacionadas com a miastenia grave e em uma paciente foi encontrada neurite hipertrófica intersticial (Tabela 1).

As biópsias musculares foram realizadas com anestesia local e processadas a fresco. Em 13 pacientes, o músculo examinado foi o quadríceps, em dois o biceps, em um o deltóide e em um o gastrocnêmio. Os fragmentos musculares, após devidamente cortados, foram submetidos às colorações de hematoxilina-eosina, tricromo de Gomori modificado por Engel e Cunningham, "oil red O", PAS e cresil-violeta. Foram também processadas as reações histoquímicas para demonstração da DPNH-diaforase, ATPases pH 9,4, 4,3 e 4,6, esterase inespecífica, miofosforilase, desidrogenase succínica, fosfatases ácida e alcalina ^{1,14}.

RESULTADOS

Foram encontradas anormalidades histológicas em 15 casos, sendo dois normais. As anormalidades histológicas mais frequentes foram: fibras angulares escuras atroficas

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba: * Professor Assistente de Neurologia.

Caso	Sexo	Idade	Tempo de doença	Músculo	Doença associada
1	F	35 anos	2 anos	Quadriceps	
2	F	40 anos	8 anos	Quadriceps	
3	F	22 anos	1 ano	Biceps	
4	F	25 anos	2 anos	Quadriceps	Timoma
5	F	23 anos	1 ano	Biceps	
6	F	56 anos	7 meses	Quadriceps	Timoma
7	M	16 anos	16 anos	Quadriceps	Miastenia congênita
8	M	17 anos	3 anos	Quadriceps	
9	M	71 anos	4 meses	Quadriceps	
10	F	23 anos	3 anos	Quadriceps	Artrite reumatoide
11	M	42 anos	2 anos	Quadriceps	
12	F	19 anos	3 anos	Deltoide	
13	F	20 anos	18 meses	Quadriceps	
14	F	30 anos	5 anos	Quadriceps	
15	F	18 anos	1 ano	Gastrocnemio	Neurite hipertrófica intersticial
16	F	19 anos	2 anos	Quadriceps	Tireoidite de Hashimoto
17	F	60 anos	1 ano	Quadriceps	Síndrome miasténica

Tabela 1 — Sexo, idade, tempo de doença, músculo examinado e doença associada em 17 pacientes com miastenia gravis submetidos a biópsia muscular: F—feminino; M— masculino.

na DPNH-diaforase e gotículas de lipídios aumentadas na membrana externa das fibras musculares em 10 casos; variação no diâmetro das fibras e fibras angulares escuras atroficas na esterase inespecífica em 8 casos; atrofia de fibras do tipo II em 7 casos; infiltrado linfocitário e aumento da atividade da fosfatase ácida em fagócitos e linfócitos em 4 casos (Tabelas 2 e 3, figuras 1, 2, 3, 4 e 5).

Os diagnósticos anatomopatológicos encontrados nas biópsias foram: denervação em 11, atrofia de fibras do tipo II em 7, necrose com fagocitose em 1 e nada de anormal em duas. No caso que apresentou concomitância de neurite hipertrófica intersticial, foram encontradas formações em "casca de cebola" nos filetes nervosos intra musculares (Tabela 4).

Relacionando o grau de anormalidade encontrada com o tempo de evolução da doença, encontramos que nos 2 casos com alterações severas, o tempo médio foi de 8,5 anos; nos 7 casos com alterações moderadas, o tempo médio de doença foi de 3,7 anos; nos 6 casos com alterações discretas, o tempo médio foi de 1,4 anos, idêntico aos casos normais (1,5 anos).

COMENTARIOS

As diferentes opiniões com respeito às alterações encontradas, podem ser relacionadas com o estadio da doença. Assim, certos autores como Dubowitz & Brooke encontram poucas alterações na fase inicial¹, ao contrário de Russel,

Caso	H. & E. Gomori	ATPases	DPNH- Dioforase	Esterase inespecífica	Fosfatases ácida - alcalina	oil red O	Diagnósticos	Grau de anormalidade
1							Normal	Normal
2	VD	AT2	AE	AE	AAE		Atrofia de fibras do tipo II Denervação	Moderado
3							Normal	Normal
4	L		AE			LM	Denervação	
5	N					LM	Infiltrado linfocitário	Discreto
6	VD+L				AL		Necrose isolada	Discreto
7	VD+L	AT2	AE	AE	AL	LM	Infiltrado linfocitário Atrofia de fibras do tipo II Denervação	Discreto Severo
8							Infiltrado linfocitário	
9			AE	AE		LM	Denervação	Discreto
10	VD	AT2	AE	AE		LM	Denervação	Discreto
11			AE	AE		LM	Atrofia de fibras do tipo II	Moderado
12	VD+AG	AT2	AE	AE	AAE	LM	Denervação	Moderado
13			AE				Atrofia de fibras do tipo II Denervação	Moderado
14	VD	AT2	AE	AE		LM	Denervação	Discreto
15	VD	G	AE	AE	AL	LM	Atrofia de fibras do tipo II	Moderado
16	L	AT2	AE	AE	AL+AF	LM	Denervação	Severo
17	VD	AT2	AE	AE			Atrofia de fibras do tipo II Denervação	Moderado

Tabela 2 — Distribuição dos achados microscópicos em 17 biópsias musculares de miastenia grave. VD-Varição do diâmetro; AT2-Atrofia de fibras do tipo II; AE-Fibras angulares escuras atroficas; AAE-Atividade enzimática aumentada nas fibras angulares escuras atroficas; L-Infiltrado linfocitário; LM-Acúmulo de lipídios nas membranas externas das fibras musculares; N-Fibras musculares necróticas com fagocitose; AG-Agregados tubulares; G-Grouping (Agrupamentos); AI-Aumento da atividade da fosfatase alcalina no tecido conjuntivo intersticial; AF-Aumento focal da enzima dentro das fibras musculares, sugerindo atividade anormal dos lisossomas.

Tipo de alteração	Número de casos
Variação no diâmetro das fibras	8
Infiltrado linfocitário	4
Atrofia de fibras do tipo II	7
Fibras angulares escuras atróficas na DPNH-diaforase	10
Fibras angulares escuras atróficas na esterase inespecífica	8
Aumento da atividade da fosfatase ácida em fibra angular	2
Aumento da atividade da fosfatase ácida em fagocitos e linfócitos	4
Aumento focal da fosfatase ácida em fibras "normais"	2
Aumento da fosfatase alcalina no tecido intersticial	2
Excesso de gotículas de lipídios nas membranas externas das fibras	10
Necrose com fagocitose	1
Normal	2

Tabela 3 — Alterações microscópicas encontradas em 17 biópsias musculares de pacientes com miastenia grave.

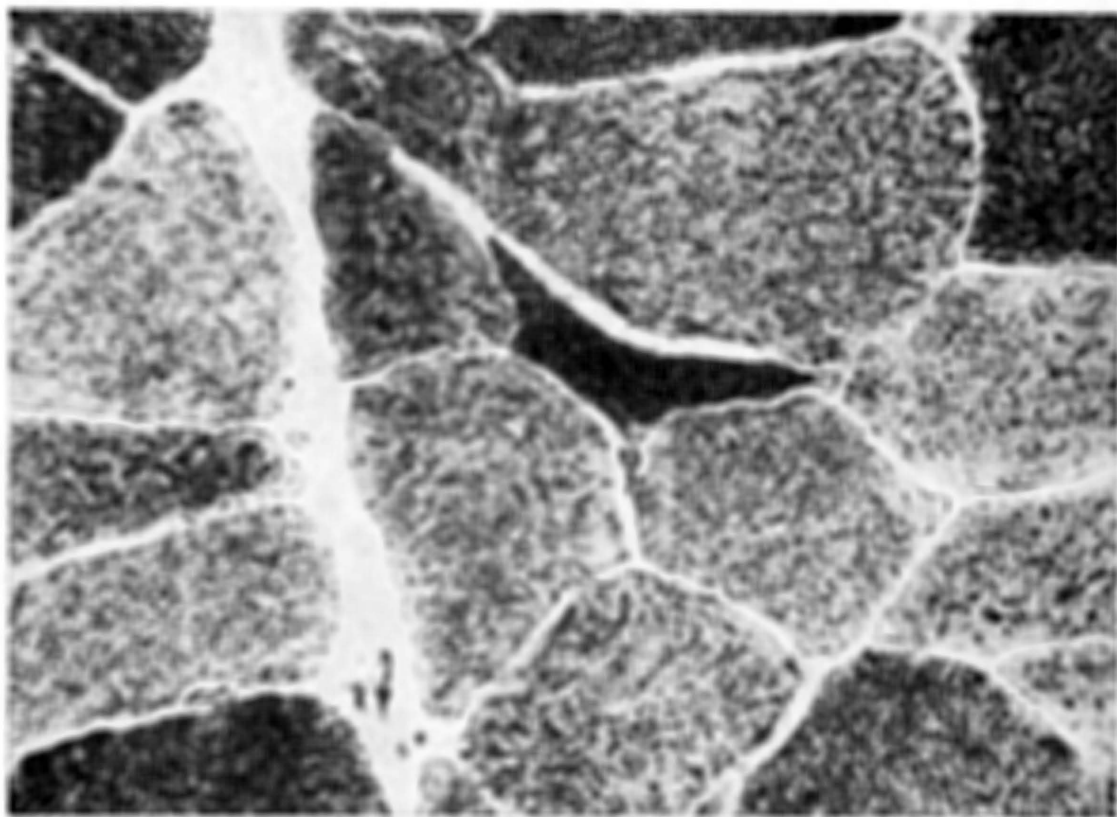


Fig. 1 — Caso 7. Fibra angular escura atrófica (DPNH-diaforase, 400x).

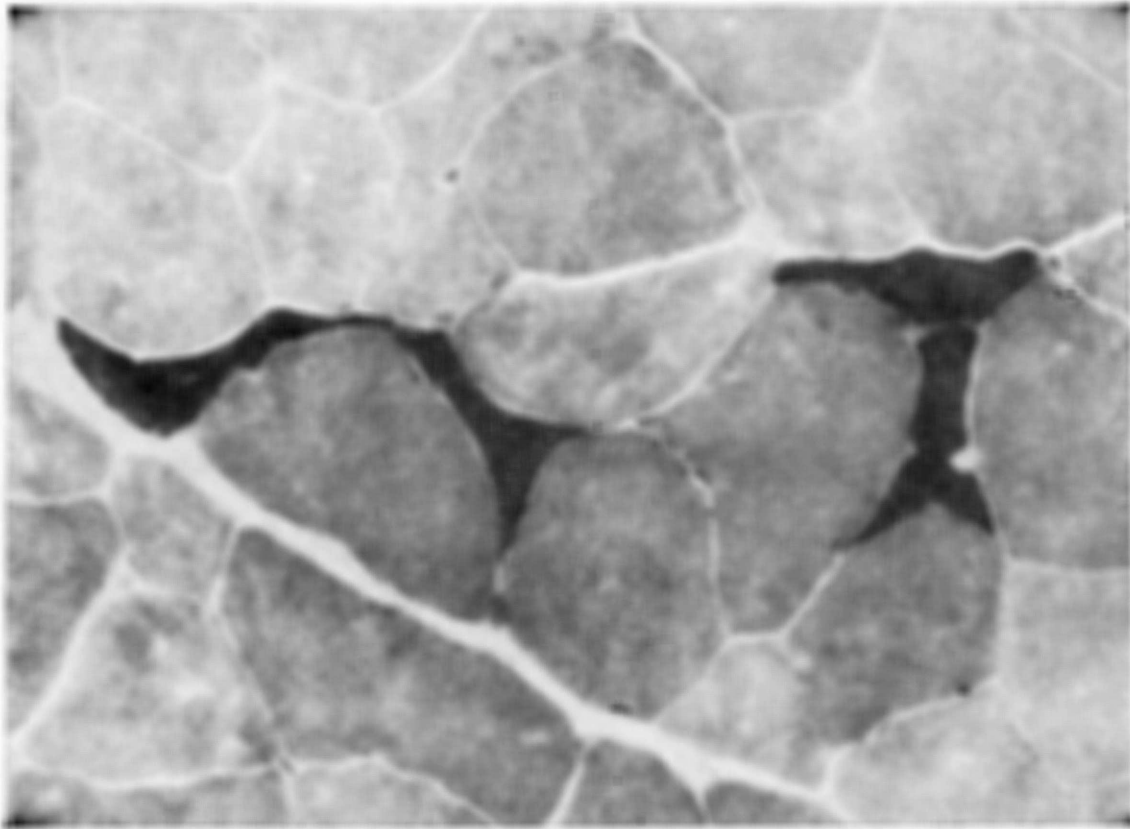


Fig. 2 — Caso 2. Fibra angular escura atrófica (Esterase inespecífica, 200x).

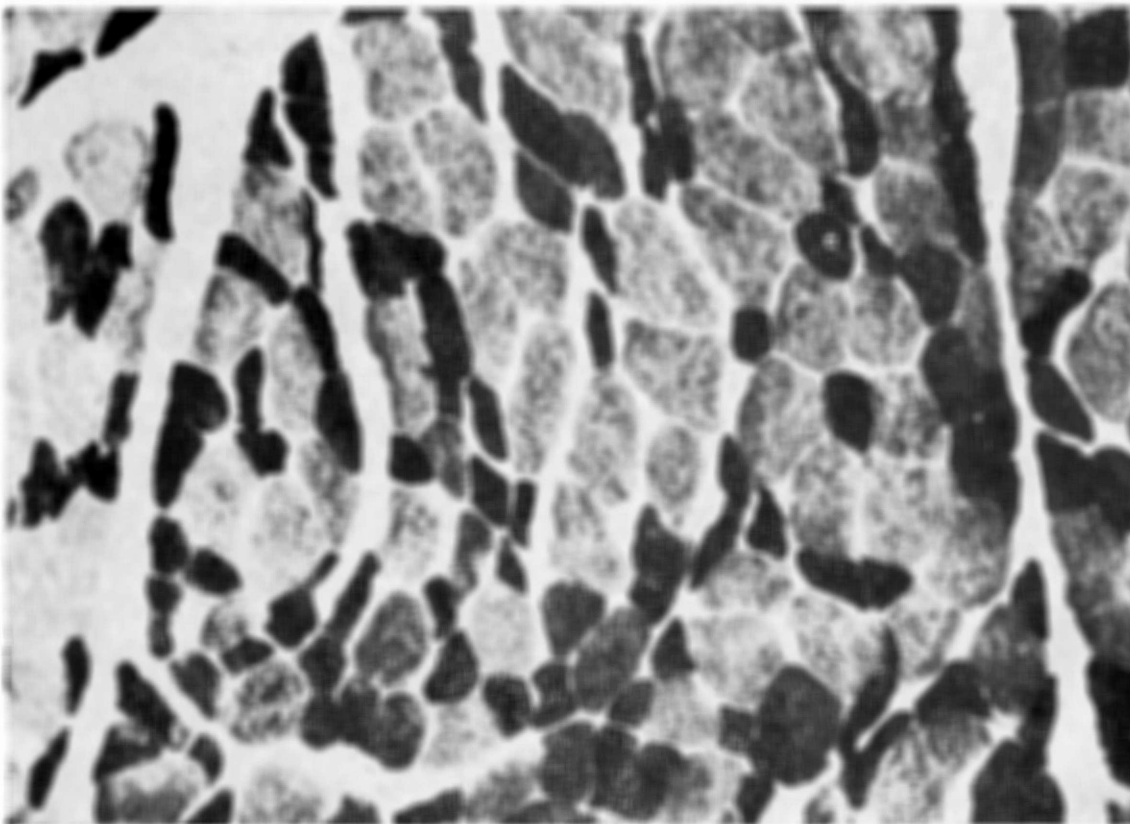


Fig. 3 — Caso 7. Atrofia de fibras do tipo II (escuras) (ATPase pH 9,4, 100x).

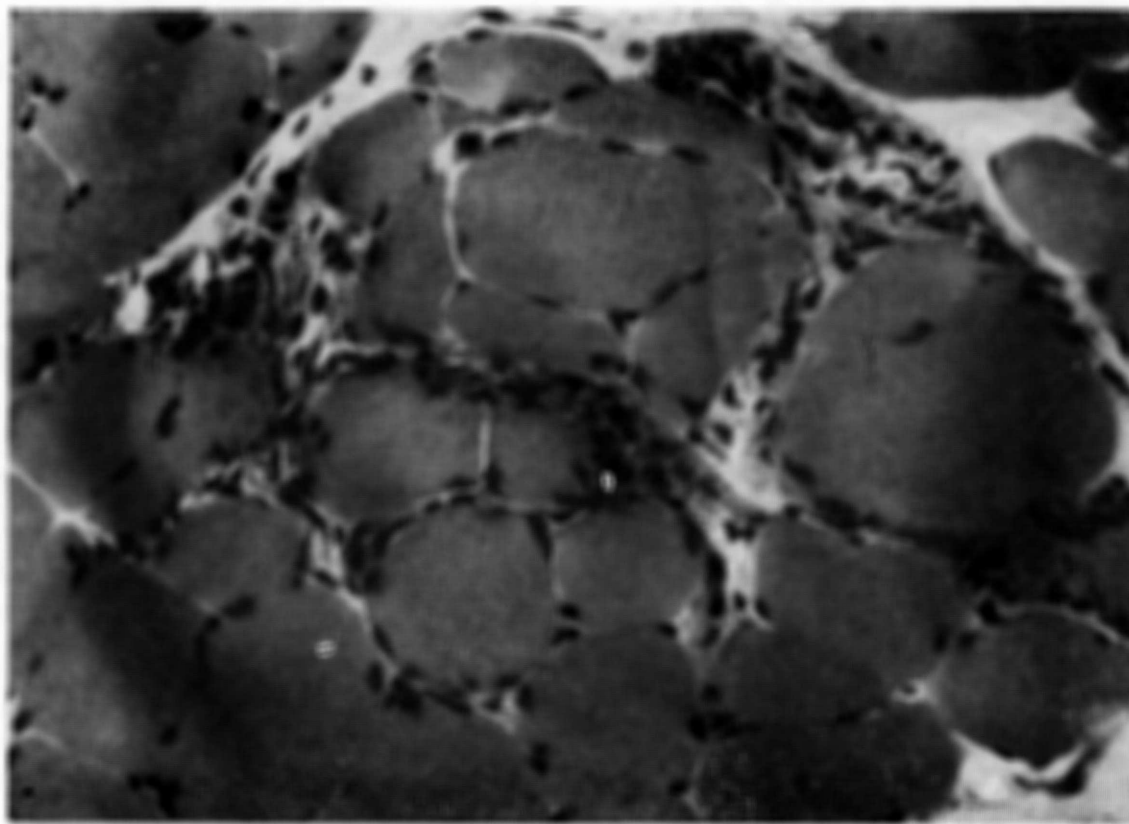


Fig. 4 — Caso 16. Infiltrado linfocitário entre as fibras musculares (Hematoxilina-eosina, 200x).

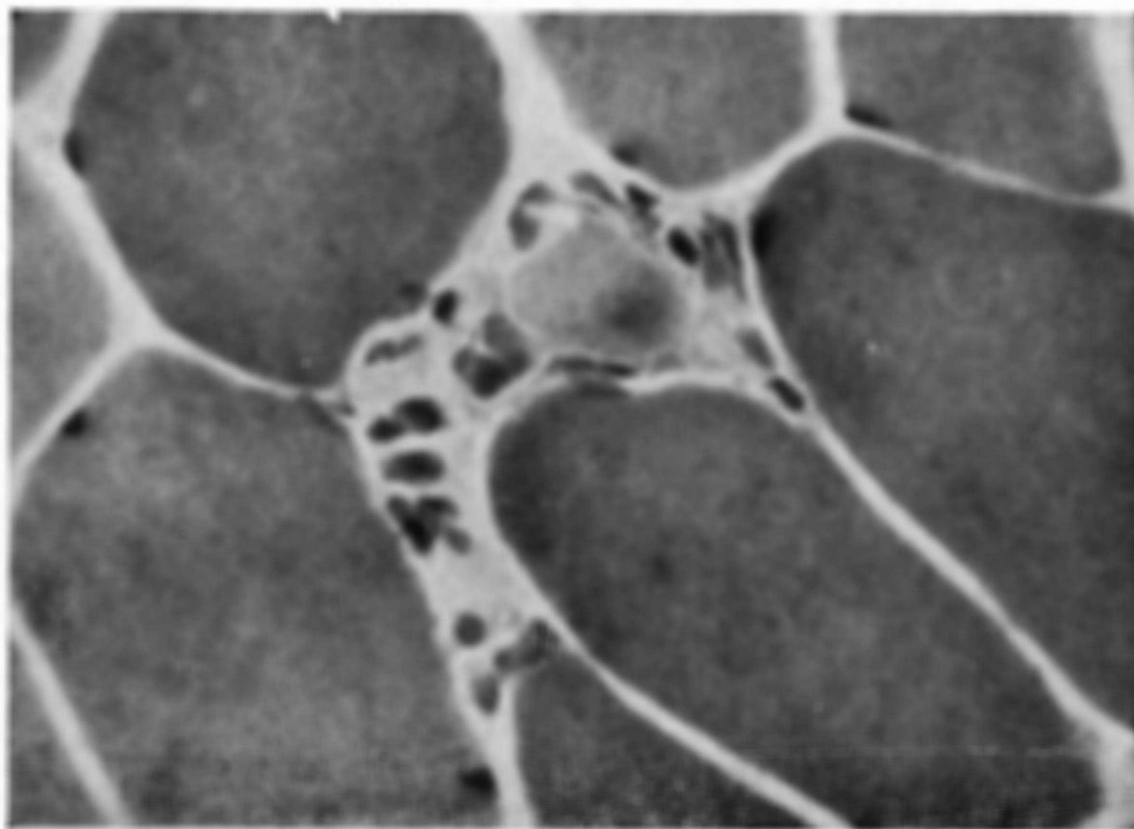


Fig. 5 — Caso 5. Necrose de fibra muscular com fagocitose. (Tricromo de Gomori modificação, 400x).

Diagnósticos anatomo-patológicos	Número de casos
Atrofia de fibras do tipo II	7
Denervação	11
Infiltrado linfocitário (linforragia)	4
Necrose de fibra com fagocitose	1
Normal	2

Tabela 4 — Diagnósticos anatomopatológicos em 17 biópsias musculares de pacientes com miastenia grave.

que examina pacientes em estadio final¹². Além disso, com a introdução de técnicas de histoquímica, Engel & Mac Farlim encontraram anormalidades em quase 100% dos casos⁶, em contraste com as técnicas de rotina de parafina, onde as alterações oscilam em 50%^{7,8,9}.

O excesso de fibras angulares escuras atroficas encontradas na DPNH-diaforase e esterase inespecifica, provavelmente corresponde a atrofia simples de fibras¹² ou a atrofia isolada de fibras musculares dos trabalhos antigos⁸. Estas fibras em excesso, são encontradas em denervação^{1,6,16}. O mecanismo parece ser idêntico ao da atrofia de fibras do tipo II.

A atrofia de fibras do tipo II é difícil de ser constatada nas preparações em parafina e apresentam inúmeras dificuldades para serem diferenciadas de denervação. Na histoquímica, principalmente utilizando as técnicas para ATPases, este problema é facilmente resolvido^{1,6,9}. Embora esta alteração não seja específica para miastenia, é encontrada com muita frequência⁴. Possivelmente a atrofia de fibras do tipo II ocorre pela deficiência de algum fator trófico específico, não identificado até o momento⁵. Desde que o envolvimento muscular na miastenia é secundário a reações imunológicas na região post-sináptica da placa motora por deposição de anticorpos³, o fator trófico específico deixaria de atuar, determinando a atrofia de fibras do tipo II^{4,5} e a formação de fibras angulares.

O infiltrado linfocitário, considerado por alguns como estadio final após a atrofia progressiva das fibras musculares^{1,12}, foi por outros considerado como reação inflamatória inicial⁸. Certos autores acreditam que a detecção desta anormalidade é proporcional ao número de músculos e cortes examinados^{7,11}.

A lesão mais rara na microscopia, é a necrose de fibras musculares com fagocitose, encontrada somente em 10% dos casos e na presente casuística, somente um paciente mostrou tal anormalidade^{6,12}.

O excesso de material lipídico na membrana externa das fibras musculares, não é mencionado na literatura, podendo talvez ocorrer por artefato de técnica

ou por alterações na membrana muscular pelo depósito de anticorpos inespecíficos.

A associação de diversas doenças com a miastenia grave é conhecida há muito tempo. Assim, a tireoidite de Hashimoto é encontrada em 15% dos casos de miastenia grave, quando a tireóide é examinada na autópsia¹¹. A artrite reumatóide foi no passado associada a miastenia grave e foi inclusive o que levou Simpson a postular um mecanismo auto-imune para a doença, porém hoje é considerada associação fortuíta por Rowland¹¹. Timomas são assinalados em 10% dos casos de miastenia e levaram a envolver o timo na patogenia da doença¹¹.

Por outro lado, a síndrome miastênica, considerada uma manifestação de neoplasias ou botulismo, tem sido descrita raramente junto com a miastenia grave típica¹³. Não conseguimos relacionar a neurite hipertrófica intersticial com a miastenia grave e acreditamos que foi associação fortuíta, sendo que a denervação encontrada deve ser secundária a neuropatia¹⁵.

A miastenia grave congênita, encontrada em um dos pacientes, possivelmente tem patogenia diferente, por não responder aos métodos convencionais de tratamento para a miastenia grave¹⁰ e mais recentemente foram descritos casos semelhantes, apresentando deficiência de acetil-colinesterase, terminações nervosas anormais e redução da liberação de acetilcolina².

Concluindo, podemos afirmar que a biópsia muscular ajuda a demonstrar sinais de denervação e compreender os fatores tróficos que atuam nos músculos de pacientes com miastenia grave, sendo que o grau de anormalidade histológica foi diretamente proporcional ao tempo médio conhecido da doença, embora não apresente padrão histológico específico.

RESUMO

Estudo de 17 biópsias musculares de pacientes com miastenia grave, utilizando técnicas de coloração a fresco e histoquímica muscular. Foram encontradas 15 biópsias musculares anormais, sendo que as principais alterações foram fibras musculares angulares escuras atróficas, excesso de gotículas de gordura na membrana externa das fibras, variação no diâmetro das fibras e atrofia de fibras do tipo II. Os achados foram interpretados como denervação em 11 biópsias, atrofia de fibras do tipo II em 7, infiltrado linfocitário em 4, necrose de fibras musculares com fagocitose em 1 e em 2 biópsias não foi encontrada qualquer anormalidade. Quanto maior o tempo de doença, mais severa foi a anormalidade encontrada. Dois pacientes apresentavam timoma, um miastenia grave congênita, um artrite reumatóide, um neurite hipertrófica intersticial, um tireoidite de Hashimoto e um com síndrome miastênica concomitante. São discutidos os achados anatomopatológicos e sua possível explicação.

SUMMARY

The muscle lesion in myasthenia gravis: a study of 17 cases with muscle histochemistry.

A study of 17 muscle biopsies from patients with myasthenia gravis was done, using freshfrozen section and histochemistry tecnic. It was found 15 abnormal muscle biopsies. The most common abnormality were small dark angular fibers, excess of lipids droplets outside the muscle membrane, changes in fiber size and type II fiber atrophy. These findings suggested denervation in 11 biopsies, type II fiber atrophy in 7, linfocyte infiltration in 4, fiber necrosis with fagocitosis in 1 and 2 were normal. Was noted a direct correlation between the disease duration and the severity of the histological abnormality. Two patients had tymoma. Congenital myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, interstitial hypertrophic neuritis, Hashimoto tireoiditis and concomitance of myasthenic syndrome was found once in different patients.

REFERENCIAS

1. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H. — Muscle Biopsy: A Modern Approach. W. B. Saunders Co., Ltda., London, 1973.
2. ENGEL, A. G.; LAMBERT, W. H. & GOMEZ, M. R. — A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals and reduced acetylcholine release. *Ann. Neurol.* 1:315, 1977.
3. ENGEL, A. G.; LINDSTROM, J. M.; LAMBERT, E. H. & LENNON, V. A. — Ultrastructural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and its experimental autoimune model. *Neurology (Minneapolis)* 27:307, 1977.
4. ENGEL, W. K. — Introduction to the myopathies. *In* Goldensohn E. S. & Appel, S.H. — Scientific Approach to Clinical Neurology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
5. ENGEL, W. K. — Introduction to disorders of the motor neuron, nerves and related abnormalities. *In* Goldensohn, E. S. & Appel, S.H. — Scientific Approach to Clinical Neurology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
6. ENGEL, W. K. & MACFARLIN, D. E. — Muscle lesion in myasthenia gravis: discussion of a paper of Fenichel. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135:68, 1966.
7. FENICHEL, G. M. — Muscle lesion in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135:60, 1966.
8. FENCHEL, G. M. & SHY, M. G. — Muscle biopsy experience in myasthenia gravis. *Arch. Neurol. (Chicago)* 9:237, 1963.
9. OOSTERHUIS, H. & BETHLEM, J. — Neurogenic muscle involvement in myasthenia gravis. A clinical and histopathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* (London) 36:244, 1973.
10. PINCHING, A. J.; PETERS, D. K. & DAVIS, J. N. — Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* II:1373, 1976.
11. ROWLAND, L. P. — Myasthenia gravis. *In* Goldensohn, E. S. & Appel, S.H. — Scientific Approach to Clinical Neurology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.

12. RUSSELL, D. S. — Histological changes in the striped muscles in myasthenia gravis. J. Path. Bact. 65:279, 1953.
13. SCHWARTZ, M. S. & STALBERG, E. — Myasthenia gravis with features of the myasthenia syndrome. An investigation with electrophysiologic methods including single-fiber electromyography. Neurology (Minneapolis) 25:80, 1975.
14. WERNECK, L. C. — O valor da biópsia muscular em Neurologia: análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. Rev. Bras. Clin. Terap. 10: edição especial, março, 1981.
15. WERNECK, L. C. & MENDONÇA, E. — Neurite hipertrófica intersticial. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 35:250, 1978.
16. WERNECK, L. C. & NOVAK, E. M. — Intoxicações por inseticidas: microdissecção de nervos e histoquímica de músculos em 10 casos. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 37:15, 1979.

Disciplina de Neurologia, Departamento de Clínica Médica — Hospital de Clínicas, 13º andar — Rua General Carneiro 180 — 80000 Curitiba, PR — Brasil.