

PARAPLEGIA ESPASTICA FAMILIAR COM AMIOTROFIA

ESTUDO CLINICO, ELETROMIOGRAFICO, HISTOQUIMICO E MICRODISSECÇÃO

*LINEU CESAR WERNECK **

*MARIA CRISTINA ARRUA SANCHES ***

A paraplegia espástica familiar, descrita por Seeligmüller em 1876¹⁷ e Strümpell em 1880^{28,29,30} é doença rara. Com a passagem dos anos, foram anexadas novas descrições^{15,18,20,21} e ulteriormente foi reconhecida como uma entidade clínica independente por diversos autores^{1,3,4,24}.

Strümpell^{28,29,30} descreveu uma variedade de paraplegia espástica familiar do adulto e outra da infância. Esta última geralmente estava associada a retardo mental. A herança é transmitida através de gen autossômico, que pode ser dominante ou recessivo^{3,4,6,26}. As formas autossômicas recessivas iniciam precocemente e evoluem rapidamente^{4,26}.

A paraplegia espástica familiar se caracteriza por apresentar espasticidade, diminuição da força muscular nos membros inferiores, dificuldade progressiva à deambulação, hiperreflexia profunda generalizada e resposta extensora dorsal ao reflexo cutâneo plantar. Pode iniciar em qualquer idade, porém o seu início é mais frequente na infância ou no adulto jovem. Foram citados na literatura casos com associação de déficit mental^{6,25,26}, atrofia óptica^{5,6,17,22,25}, nistagmo^{6,17,25}, degeneração retiniana^{17,26}, catarata¹⁷, sinais cerebelares^{22,25,26}, cifoescoliose^{6,22,25}, pés cavo^{5,12,22,25}, defeitos na condução cardíaca^{6,15}, distúrbios da sensibilidade^{5,22}, epilepsia^{6,26} e atrofia muscular distal (amiotrofia)^{5,6,12,25,26}.

Tivemos a oportunidade de avaliar quatro pacientes membros de uma mesma família, provenientes de um matrimônio consanguíneo, todos com paraplegia espástica familiar, que apresentavam comprometimento generalizado do sistema nervoso central e periférico, este último evidenciado por exames eletromiográficos e mediante biópsia de músculos e nervos. Pela raridade da patologia básica e falta de estudo no sistema nervoso periférico e músculos, acreditamos ser oportuno este relato.

CASUÍSTICA E METODOS

Foram estudados quatro pacientes, de cor branca, provenientes de uma irmandade de 9 membros, sendo os pais primos em terceiro grau. A idade variou entre 21 e 28 anos. Dois eram do sexo feminino e dois do masculino. Os sintomas iniciaram,

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

em alguns aos 4 anos de idade e, noutros, aos 12 anos (Tabela 1). Estava presente espasticidade nos membros inferiores em todos os pacientes, sendo que em três encontramos hipoestesia distal para dor, tacto, posição e vibração. Somente um apresentava atrofia óptica. Todos tinham arco plantar elevado e dois dos pacientes possuíam dedos em martelo, caracterizando o pé cavo típico. Dois apresentavam atrofia muscular distal.

Caso	1	2	3	4
Sexo	F	F	M	M
Idade	28a	26a	25a	21a
Dores nos membros inferiores	12a	16a	—	12a
Dificuldade para deambular	18a	18a	4a	12a
Paraplegia	22a	—	—	—
Paraparesia	20a	20a	20a	18a
Agitação psicomotora	23a	—	—	—
Déficit intelectual desde a infância	+	+	+	+
Crise convulsiva na infância	+	—	—	—
Arco plantar aumentado	+	+	+	+
Dedos em martelo	+	+	—	—
Demência orgânica	+	+	+	+
Atrofia óptica	+	—	—	—
Atrofia muscular distal	+	+	—	—
Espasticidade nos membros superiores	—	—	—	—
Espasticidade nos membros inferiores	+	+	+	+
Coordenação nos membros superiores	N	N	N	tremor
Hiperreflexia profunda nos membros superiores	+	+	—	—
Hiperreflexia profunda nos membros inferiores	+	+	+	+
Clonus nos membros inferiores	+	+	+	+
Sinal de Babinski bilateral	+	+	+	+
Hipoestesia distal nos membros inferiores	DTPV	DTPV	DTPV	N

Tabela 1 — Sintomas e sinais em 4 casos de paraplegia espástica familiar, com respectiva idade em que foram notados: a = anos; — = ausente; + = presente; N = normal; DTPV = dor, tacto, posição segmentar e vibração.

A investigação laboratorial rotineira estava normal (hemograma, VHS, mucoproteínas, proteína C reativa, fatores antinucleares, sódio, potássio, cloro, bicarbonato, cálcio, fósforo, ácido úrico, uréia, creatinina, glicemia, colesterol, creatinafosfoquinase, desidrogenase láctica, aldolase, transaminases, fosfatase alcalina, provas para erros inatos do metabolismo na urina e líquido cefalorraquidiano com provas de permeabilidade do canal vertebral).

Todos os pacientes foram submetidos a eletromiografia com agulha concêntrica monopolar, usando equipamento Medio Storage Line, conforme técnicas habituais 13, sendo examinados os músculos deltóides, bíceps, primeiro interósseo, oponente do polegar, quadriceps, tibial, anterior e gastrocnêmio esquerdo*. As conduções nos nervos peroneiros e ulnares foram realizadas conforme técnicas habituais 27.

Agradecemos ao Dr. Edison M. Novak pela realização das eletromiografias e conduções nervosas.

Foram todos submetidos a biópsia de músculo quadriceps direito, que foram processadas a fresco, após congelamento prévio em nitrogênio líquido a 170°C, corte em criostato a — 22°C, com 8 micras de espessura e submetidos às seguintes reações e colorações: hematoxilina e eosina, tricomo de Gomori modificado por Engel e Cunningham, DPNH-diaforase, ATPase rotineira (alcalina pH 9,4) e ácida (pH 4,3 e 4,6), esterase inespecífica, fosfatase ácida e alcalina, miofosforilase, "oil red 0" e PAS.⁷

Foi feita biópsia fascicular do nervo sural direito nos quatro pacientes, sendo um dos fragmentos do espécimen submetido às colorações de rotina pela hematoxilina e eosina, tricomo de Gomori e PAS. Outro fragmento, após fixação em glutaraldeído, pós-fixação em tetróxido de ósmio, incubação em glicerina de diversas concentrações a temperatura de 45°C, foi dissecado para isolamento e avaliação de no mínimo 100 fibras, oriundas de fascículos diferentes^{11,31}.

RESULTADOS

Eletromiografia — Em todos os músculos examinados, pertencentes aos membros inferiores e nos músculos distais dos membros superiores, encontramos ocasionais fibrilações em repouso, duração média e voltagem dos potenciais de ação aumentada para a idade, com diminuição ao recrutamento voluntário e excesso de potenciais polifásicos longos. Estes achados são compatíveis com denervação de longa data e concomitante reinervação (Fig. 1). A condução nervosa motora (Tabela 2) apresentava-se reduzida no nervo ulnar e peroneiro em dois pacientes (casos 1 e 2), reduzida no peroneiro de um caso (caso 4) e normal no outro caso (Caso 3).

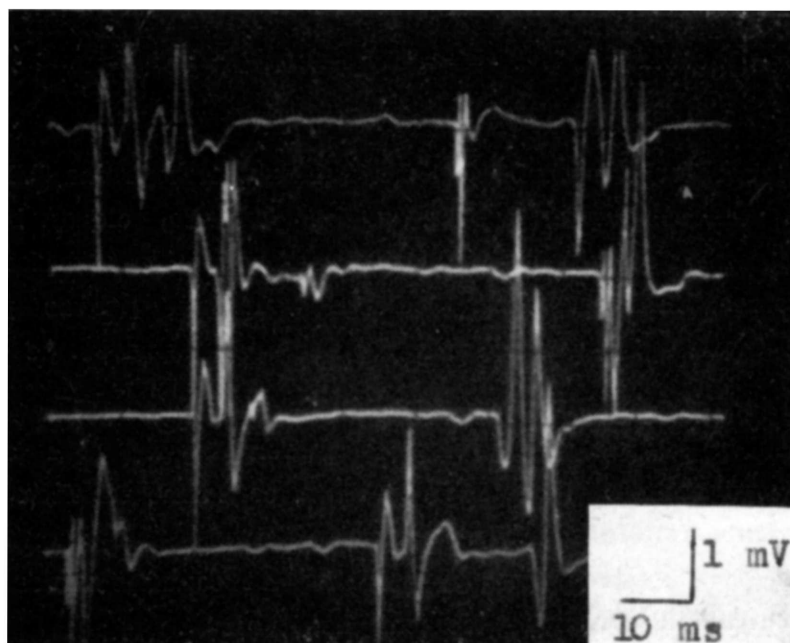


Fig. 1 — Caso 3. Eletromiografia do músculo quadriceps, mostrando potenciais polifásicos longos.

Caso	1	2	3	4
Condução nervosa motora				
Peroneiro (m/s)	37,0	38,0	45,9	41,1
Ulnar (m/s)	39,0	49,0	60,0	60,3
Eletromiografia	denervação	denervação-	denervação	denervação
Biópsia muscular	denervação-	denervação	denervação-	denervação-
	reinervação	reinervação	reinervação	reinervação
Biópsia nervo sural	degeneração-	degeneração-	degeneração-	degeneração-
	regeneração	regeneração	regeneração	regeneração

Tabela 2 — Condução nervosas motoras, eletromiografia, biópsias de músculo e nervo em 4 pacientes com paraplegia espástica familiar e amiotrofia.

Biópsia muscular — Em todos os pacientes encontramos variação importante no diâmetro das fibras. Algumas estavam hipertrofiadas e outras totalmente atroficas, sendo aparente somente o seu núcleo, com mínimo de citoplasma, formando grumos nucleares. Estas fibras formavam grupos, confluentes, evidentes em todas as reações e muito nítida na reação para a esterase inespecífica (Fig. 2). Raras fibras necróticas. Grande quantidade de fibras angulares escuras, bem evidentes nas preparações pelo tricromo de Gomori modificado, DPNH-diaforase e esterase (Fig. 2C). Presença de agrupamentos de fibras do mesmo tipo, sendo bem diferenciados os dois tipos de fibras evidentes nas reações para ATPase e DPNH-diaforase (Fig. 2D).

“Oil red O”, PAS., fosfatase ácida, fosfatase alcalina e miofosforilase normais. Os achados são compatíveis com atrofia por denervação e reinervação concomitante, confirmando os achados eletromiográficos.

Biópsia de nervo sural — Os estudos rotineiros foram normais, apesar de existirem menos fibras mielinizadas que o usual, com grande quantidade de fibras pequenas. A microdissecção revelou padrão anormal nos quatro pacientes, utilizando-se os critérios de Dyck 8. Foi encontrada diminuição do número de fibras do tipo A+B (Fig. 3), aumento importante de fibras do tipo C, D e G (Fig. 4 e 5). Fibras do tipo E e F estavam também aumentadas, mas em menor proporção (Fig. 6, 7, 8), excesso de fibras pequenas com bainha de mielina muito fina, que não foram classificadas, por não se enquadrarem nos tipos descritos por Dyck; constituíam em torno de 30% das fibras estudadas. Os achados neste exame são compatíveis com desmielinização decorrente de degeneração axonal distal, com regeneração secundária (Tabela 3).

COMENTARIOS

Desde a descrição inicial de Strümpell²⁰ vários relatos tentaram esclarecer a natureza e o caráter das lesões anátomo-patológicas. Assim foram descritas degenerações bilaterais dos tratos piramidais^{2,3,16,24,29,30}, degeneração simétrica dos fascículos gracil nas regiões torácica e cervical^{2,13,24,29}, desmielinização dos tratos espinocerebelares^{2,24,29}, diminuição do número de células de Betz na córtex cerebral²³ e degeneração das células dos gânglios das raízes dorsais, apesar do mínimo déficit sensitivo que estes pacientes apresentam²².

A patogenia da paraplegia espástica familiar é obscura. Se comparada com as outras degenerações neuronais, mostram em comum com as mesmas o fenómeno de "dying back"³ que corresponde à degeneração progressiva dos axônios, que se inicia nas suas terminações e progride para o corpo celular do neurônio. É encontrado no trato corticoespinal das doenças do neurônio motor, nas fibras olivopontocerebelares da atrofia olivopontocerebelar e tratos espinocerebelares da ataxia de Friedreich³. Apesar da evidência clínica e patológica que os tratos longos estão afetados na paraplegia espástica familiar, as células que originam os mesmos não mostram nenhuma alteração importante na época dos estudos³. Ainda faltam provas de que a paraplegia espástica familiar seja o resultado do envelhecimento precoce do sistema nervoso central¹⁹ ou uma deficiência enzimática¹⁴.

Os primeiros casos de paraplegia espástica familiar com atrofia muscular, foram descritos por Gee, Ormerod e Holmes^{12,25}. Inicialmente foi levantada a hipótese de desuso para a atrofia¹², mas Silver sugere que é decorrente de um fenómeno genético determinado²⁵. A atrofia muscular, quando presente, é

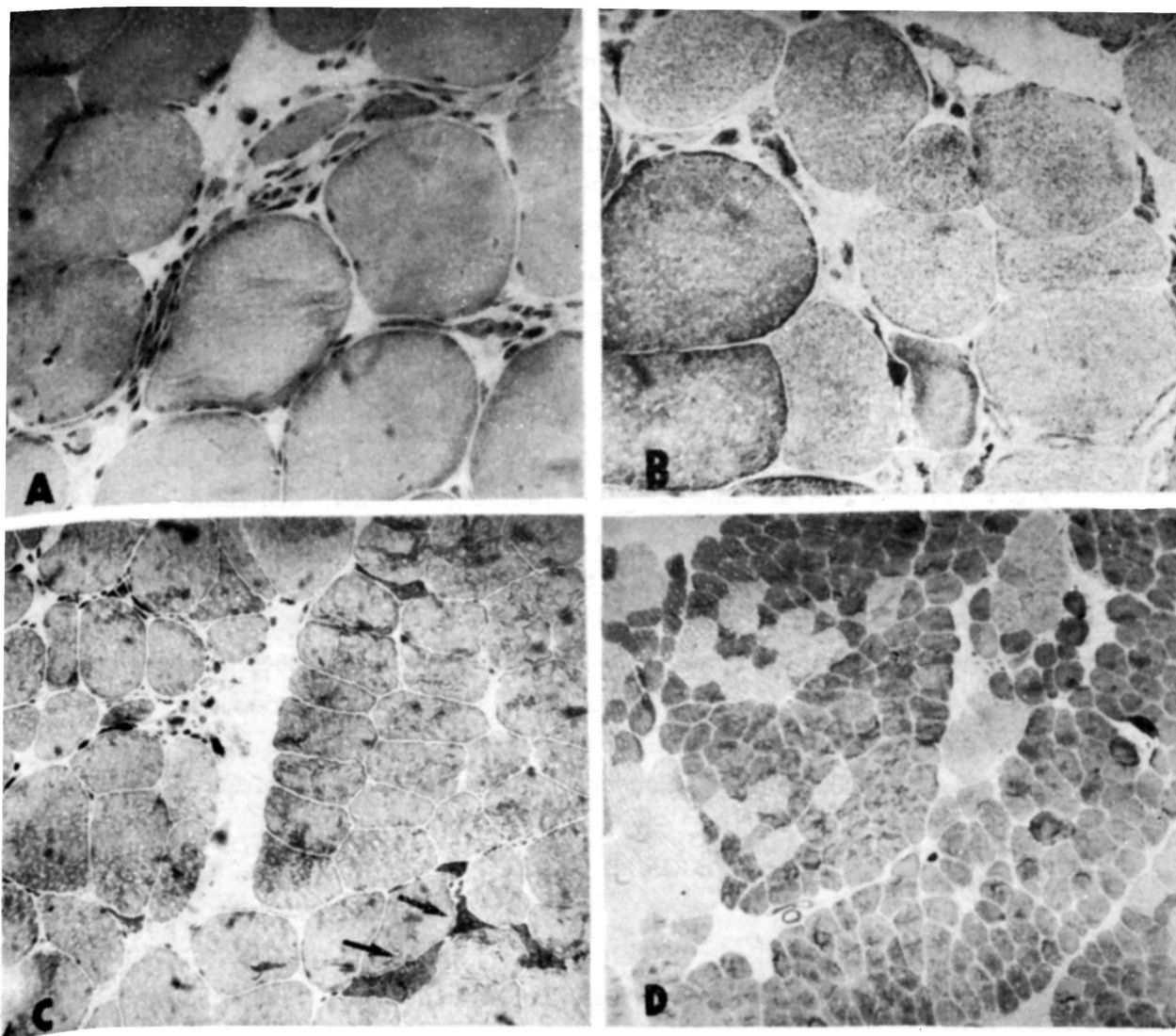


Fig. 2 — Caso 3. Biópsia de músculo quadriceps, mostrando grupos de fibras atróficas e fibras hipertróficas em A, B e C. Fibras angulares em C (setas). Agrupamento de fibras em D. Em A, tricromo de Gomori modificado, 200X; em B, DPNH-diaforase, 200X; em C, esterase inespecífica, 100X; em D, ATPase pH 9, 4, 50X.

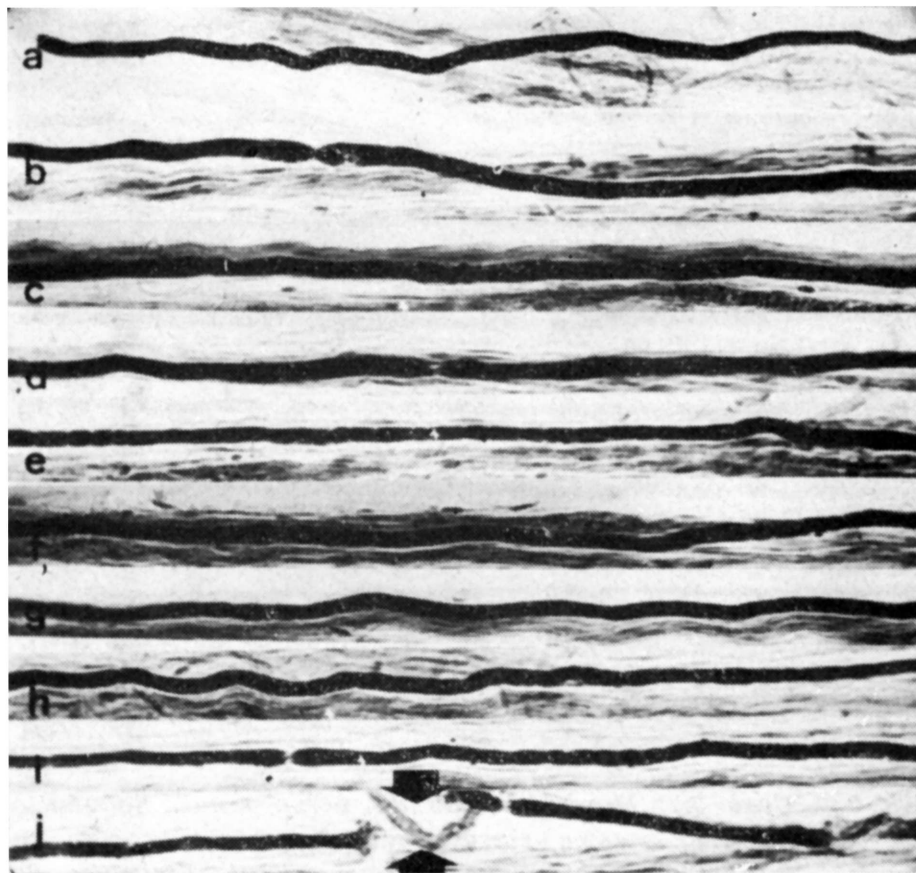


Fig. 3 — *Caso 3. Microdissecção do nervo sural. Sequência de uma mesma fibra do tipo A. Incisuras de Schmidt-Lantermann visíveis por artefatos nos segmentos e-h-i. Setas apontam artefatos durante a dissecção. 200X.*

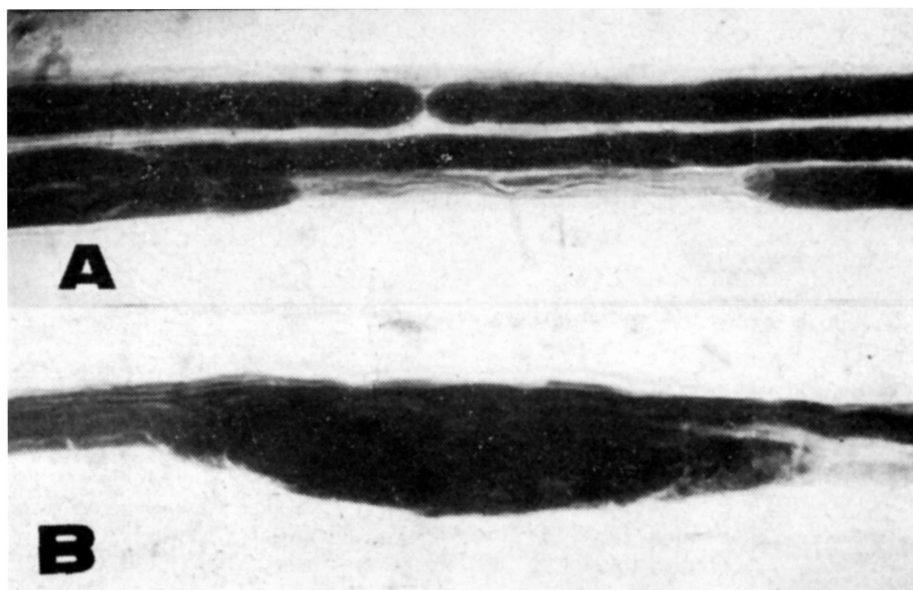


Fig. 4 — *Caso 4. Microdissecção do nervo sural: em A, fibra inferior com alteração do tipo C e duas fibras normais, verificando-se a presença de nódulo de Ranvier normal; em B, fibra superior do tipo D e a inferior do tipo G, com alargamento da bainha de mielina. 450X.*

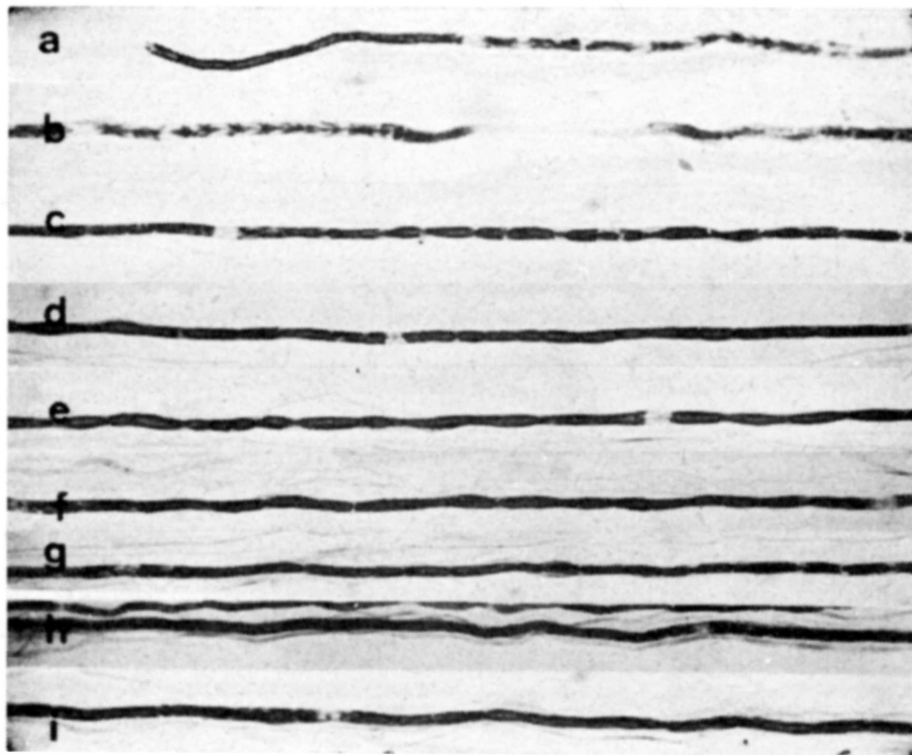


Fig. 5 — Caso 3. Microdissecção do nervo sural. Sequência de uma mesma fibra, com alterações do tipo C, evidentes nos segmentos b-c-d-e-f-h-i. Incisuras de Schmidt-Lantermann visíveis por artefato nos segmentos a-b-c. 200X.

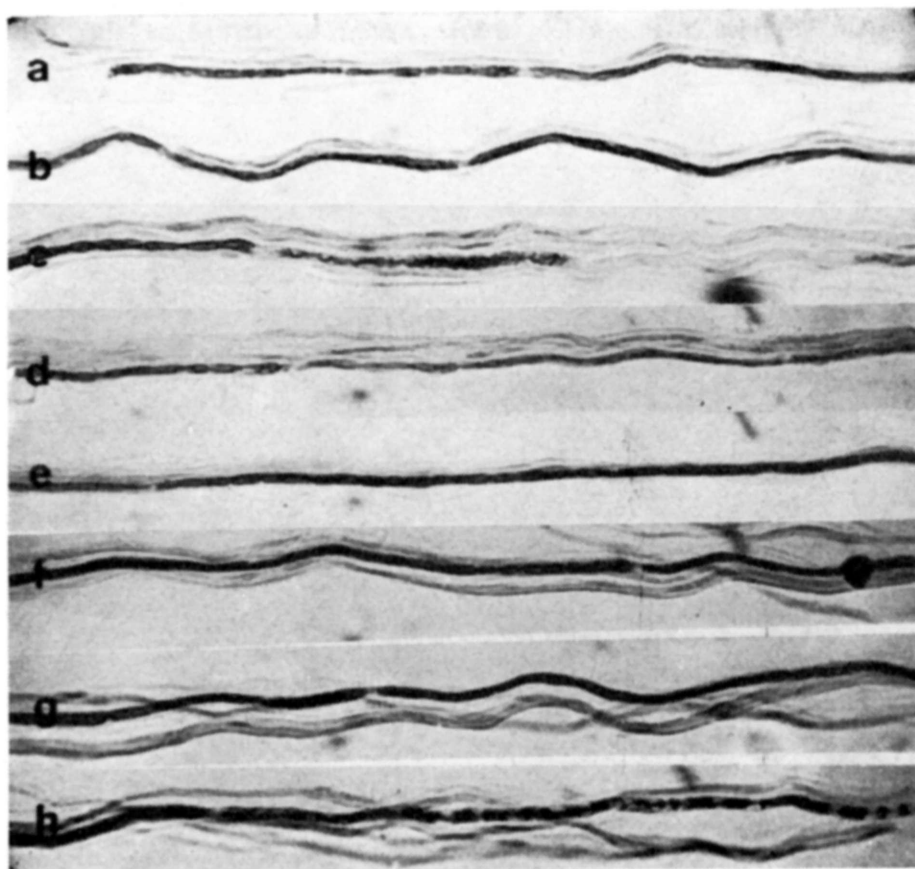


Fig. 6 — Caso 3. Microdissecção do nervo sural. Sequência de uma mesma fibra, com alterações do tipo D, bem evidentes nos segmentos c-d. 200X.

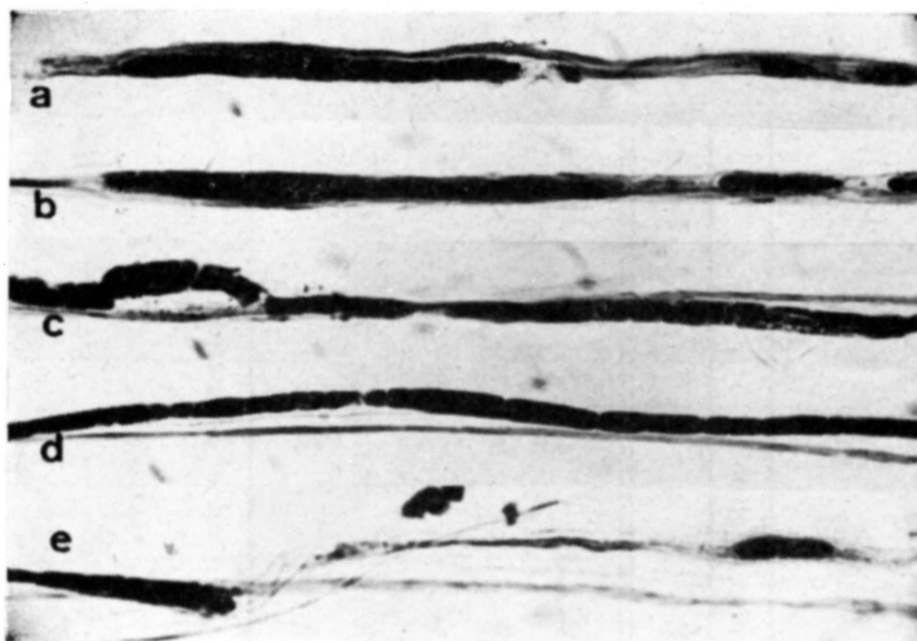


Fig. 7 — Caso 4. Microdissecção do nervo sural. Sequência de uma mesma fibra, com alterações do tipo E (ovóides de mielina). 200X.

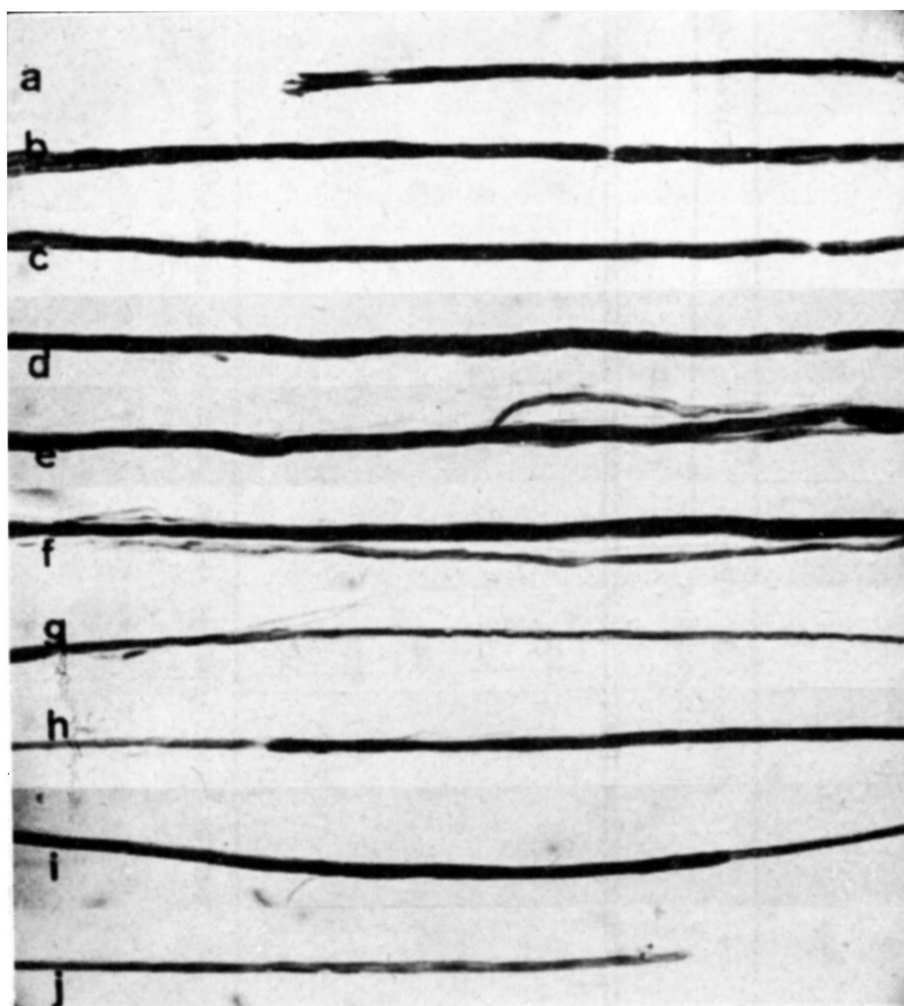


Fig. 8 — Caso 4. Microdissecção do nervo sural. Sequência de uma mesma fibra, com alterações do tipo F, bem evidentes nos segmentos g-h-i-j (bainha de mielina de volume reduzido entre os nódulos de Ranvier). 200X.

Caso	Número de fibras dissecadas	Porcentagem de acordo com o tipo						
		A+B	C	D	E	F	G	
1	100	46	2	22	0	9	21	
2	150	47	9	27	6	5	6	
3	145	49	2	20	1	20	8	
4	179	71	7	12	3	3	5	
Normal	100	93	1	1	3	6	3	

Tabela 3 — Tipos de fibras encontradas na microdissecção do nervo sural em quatro pacientes com paraplegia espástica familiar e amiotrofia.

lentamente progressiva, surgindo no final da adolescência⁶; pode ocorrer antes que apareçam sinais de espasticidade, e afeta os músculos das mãos^{6,12,25}, panturrilhas^{6,12} e face²³.

Os estudos eletromiográficos mostram, nas panturrilhas ou nos pés, a presença de fibrilações, fasciculações ou aumento do tamanho da unidade motora^{9,10}. Segundo a literatura, as anormalidades eletromiográficas são diferentes entre os casos dominantes e recessivos. Nos últimos, existem sinais de degeneração ativa, representada por fasciculações e ondas positivas. Nos casos dominantes, a eletromiografia revela potenciais gigantes com sincronização, possivelmente devido à denervação e reinervação²⁶. Os nossos casos apresentam este último padrão embora, pela análise da árvore genética, sejam autossômicos recessivos.

Skre²⁶ encontrou diminuição da velocidade de condução em dois dos casos autossômicos recessivos. Dyck^{9,10} relata que a velocidade de condução nervosa motora está normal nos membros superiores e geralmente no limite inferior da normalidade ou discretamente reduzida nos membros inferiores.

O déficit sensitivo já foi registrado na literatura sugerindo também envolvimento dos nervos sensitivos^{9,10}. Nos nossos pacientes encontramos anormalidades severas nos nervos surais, durante a microdissecção, concordes com os únicos tres casos relatados na literatura⁹. As alterações encontradas revelam desmielinização e remielinização concomitante, expressando pelo alto número de fibras do tipo C, D e G. Os achados são compatíveis com degeneração axonal distal⁸, idênticos aos produzidos em certas intoxicações, como acrilamida ou inseticida³¹.

A biópsia muscular com histoquímica, é compatível com denervação e reinervação concomitante⁷ e confirma histologicamente as alterações eletromiográficas e, por comparação, com as alterações da microdissecção do nervo sural.

Concluindo, acreditamos que a paraplegia espástica familiar está entre as abiotrofias, cujo erro fundamental não foi ainda descoberto. No entanto, abrange um espectro muito grande, com polimorfismo variado que, conforme o estadio de progressão, pode levar a confusão diagnóstica. Acreditamos que atinge todos os axônios, quer do sistema nervoso central (convulsões, retardo mental, atrofia óptica, lesão piramidal) ou do sistema nervoso periférico (atrofia muscular por denervação secundária a lesão dos nervos motores e déficit sensitivo por lesão dos nervos sensitivos). Este estudo revela que as lesões musculares são secundárias às alterações dos nervos periféricos e levanta a hipótese que o defeito pode estar no fluxo axoplásmico do axônio. O passo seguinte deverá ser o estudo e medida do fluxo axoplásmico nesta entidade.

RESUMO

Relato de quatro casos de paraplegia espástica familiar com amiotrofia, em irmãos provenientes de um matrimônio consanguíneo. A investigação laboratorial rotineira estava normal. A eletromiografia e biópsia muscular com histoquímica demonstraram denervação com reinervação. As conduções nervosas

motoras estavam diminuídas em três casos no nervo peroneiro. A análise por microdissecção do nervo sural foi anormal nos quatro casos, revelando desmielinização e remielinização.

Após revisão da literatura, os autores acreditam que as alterações encontradas são decorrentes de degeneração axonal distal, com regeneração secundária e levantam a hipótese de defeito no fluxo axoplásmico do sistema nervoso central e periférico.

SUMMARY

Familial spastic paraplegia with amyotrophy: a study of 4 cases with electromyography, muscle histochemistry and teased fiber preparation of sural nerves.

Four cases of familial spastic paraplegia with amyotrophy in siblings from a consanguineous married are reported. The routine laboratory examination were normal. The electromyography and muscle biopsy processed by histochemistry showed signs of denervation with reinnervation. The motor nerve conduction velocity was decreased in the peroneal nerve in 3 cases. The teased fiber preparation of sural nerves was abnormal in four cases. It was found increased of C, D and G fibers suggesting demyelination with secondary remyelination.

The authors believe the abnormalities found could be due the distal axonal degeneration, with secondary regeneration and suggest the hypothesis that the fact is an axoplasmic flow defect in the central and peripheral nervous system.

REFERENCIAS

1. AAGENES, O. — Hereditary spastic paraplegia. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.* 34:489, 1959.
2. APPEL, L. & BOGAERT, L. — Etudes sur la paraplegie spasmodique familiale. *Acta Neurol. Psychiat. Belgica.* 52:129, 1952.
3. BEHAN, W. M. H. & MAIA, M. — Strümpell familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 37:8, 1974.
4. BELL, J. — On Hereditary Ataxic and Spastic Paraplegia. *Treasury of Human Inheritance.* Vol. 4, pg. 141-195 Cambridge Univ. Press, London, 1939.
5. BICKERSTAFF, E. R. — Hereditary spastic paraplegia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 13:134, 1950.
6. GROSS, H. E. & McKUSICK, V. A. — The Troyer syndrome: a recessive form os spastic paraplegia with distal muscle wasting. *Arch. Neurol. (Chicago)* 16:473, 1967.
7. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H. — *Muscle Biopsy: A Modern Approach.* V. B. Saunders Co. Ltd., London, 1978.

8. DYCK, P. J. — Pathologic alteration of the peripheral nervous system of man. *In* Dyck, P. J.; Thomas, P. K. & Lambert, E. H. — *Peripheral Neuropathy*, W. B. Saunders Philadelphia, 1975.
9. DYCK, P. J. — Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. *In* Dyck, P. J. Thomas, P. K. & Lambert, E. H. — *Peripheral Neuropathy*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
10. DYCK, P. J. & LAMBERT, E. H. — Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 18:619, 1968.
11. DYCK, P. J. & LOFGREN, E. P. — Nerve biopsy: choice of nerve, method, symptoms and usefulness. *Med. Clin. North Am.* 52:885, 1968.
12. GARLAND, H. G. & ASTLEY, C. E. — Hereditary spastic paraplegia with amyotrophy and pes cavus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 13:130, 1950.
13. GOODGOLD, J. & EBERSTEIN, A. — *Electrodianosis of Neuromuscular Diseases*. Willians & Wilkins Co., Baltimore, 1972.
14. GREENFIELD, J. G. — *The Spinal Cerebellar Degenerations*. Blackwell Edt., Oxford, 1954.
15. JACKSON, J. A. H. — Familial spastic paralysis. *Arch. Neurol. & Psychiat. (Chicago)* 31:1266, 1934.
16. KAHLSTORF, A. — Klinischer und histopathologischer Beitrag zur hereditaren spastischen Spinalparalyse. *Zeitschrif gesamt Neurol. Psychiat.* 159, 774, 1937.
17. LANDAU, W. & GITT, J. — Hereditary spastic paraplegia and hereditary ataxia. *Arch. Neurol. & Psychiat. (Chicago)* 66:346, 1951.
18. PASKIND, H. E. & STONE, T. T. — Familial spastic paralysis: report of 3 cases in one family and observation at necropsy. *Arch. Neurol. & Psychiat. (Chicago)* 30:481, 1933.
19. RAYMOND, F. — The relationship of the so called family diseases to a premature physiological senescence localized to certain organic systems. *Lancet* 1:1959, 1908.
20. RHEIN, J. H. W. — Family spastic paralysis. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 44:115, 1916.
21. RHEIN, J. H. W. — Family spastic paralysis. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 44:224, 1916.
22. ROE, P. — Hereditary spastic paraplegia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 26:516, 1963.
23. SCHUTT, J. W. — Hereditary ataxia: clinical study through 6 generations. *Arch. Neurol. & Psychiat. (Chicago)* 63:535, 1950.
24. SCHWARTZ, G. A. & LIU, C. N. — Hereditary (familial) spastic paraplegia: further clinical and pathological observations. *Arch. Neuro. & Psychiat. (Chicago)* 75:144, 1956.
25. SILVER, J. R. — Familial spastic paraplegia with amyotrophy of the hands. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:135, 1966.
26. SKRE, H. — Hereditary spastic paraplegia in Western Norway. *Clin. Genet.* 6:165, 1974.

27. SMORTO, M. P. & BASMAJIAN, J. V. — Clinical Eletroneurography. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1972.
28. STRÜMPELL, A. — Beitrage sur pathologie des Rückenmarks, Archiv. Psychiat. Nervenkrakh. 10:676, 1880.
29. STRÜMPELL, A. — Ueber eine bestimmte Form der primären kombinierten Systemerkrankung des Rückenmarks. Archiv. Psychiat. Nervenkrankh. 17:217, 1886.
30. STRÜMPELL, A. — Die primare Seitenstrangklerose (spastische Spinalparalyse). Deutsch Zeitsch. für Nervenheilkunde 27:292, 1904.
31. WERNECK, L. C. & NOVAK, E. M. — Intoxicações por inseticidaes: microdissecção de nervos e histoquímica de músculo em 10 casos. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 37:15, 1979.

Disciplina de Neurologia — Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro 180 — 80000 Curitiba — PR. — Brasil.