

## NEUROMIOPATIAS

*JOSÉ ANTONIO LEVY \**

Após 20 anos de observação e estudo dos pacientes do ambulatório de miopatias da Divisão de Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com cerca de 2.000 pacientes registrados, julgamos que temos não apenas o direito, mas também o dever de expor o nosso ponto de vista sobre o que já se tornou uma sub-especialidade médica.

É pois baseados nessa experiência que julgamos ser mais apropriado falar em neuromiopatias ou melhor, em afecções da unidade motora do que simplesmente em miopatias. Isto porque os pacientes com afecções do neurônio motor inferior podem ter o exame clínico igual ao de pacientes com afecções musculares primárias, como também, porque em muitas dessas afecções não sabemos ainda se a lesão inicial é do neurônio motor periférico (NMP) ou do músculo.

Por outro lado, em toda lesão antiga do neurônio motor periférico, além da amiotrofia, a falta de inervação produz profundas alterações da fibra muscular, ou seja, uma miopatia secundária<sup>5.6.7</sup>. Nesses casos tanto a eletromiografia como a biópsia revelam alterações às vezes de difícil interpretação, motivo pelo qual essas afecções já foram há muito consideradas como neuromiopatias<sup>8</sup>. Drachman e col.<sup>4</sup> já verificaram que, mesmo vários anos após um surto de poliomielite, a regeneração e reinervação tardia de fibras musculares dá a estas um suporte trófico muito tênue, deixando-as muito vulneráveis a traumas e isquemias leves permitindo sua destruição, à qual se segue reparação com o quadro anátomo-patológico sugestivo de uma miopatia primária. De outra forma, na grande maioria das miopatias primárias, como por exemplo na distrofia muscular progressiva e nas polimiosites, existem fibras musculares denervadas e reinervadas quando há necrose segmentar na região da placa motora, surgindo então sinais eletromiográficos sugestivos de lesão do nervo. Assim, Werneck<sup>15</sup> verificou à eletromiografia diversos itens indicativos de lesão do NMP em miopatias e relação estatisticamente significativa entre potenciais polifásicos curtos de duração diminuída (característicos de miopatias) com dados histológicos característicos de denervação. Esse mesmo autor considera a moléstia de Steinert como uma neuromiopatia, o que também achamos válido para as polimiosites e para as chamadas miopatias mitocondriais como a oftalmoplegia plus. Cobs<sup>3</sup> é de opinião que nem a biópsia nem a eletromiografia permitem em todos os casos o diagnóstico diferencial entre miopatias e afecções do NMP, pois podemos ter falsos resultados. No que

Trabalho do Centro de Investigações em Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Sociedade Brasileira de Investigações em Moléstias Musculares: \* Professor Adjunto.

concerne a várias miopatias benignas, como na nemalínica, na desproporção congênita de fibras e em várias outras, persiste a dúvida quando à localização inicial da lesão.

A verificação já antiga de que a fibra nervosa ou axônio é não apenas responsável pela condução do influxo nervoso, mas também um canal para condução de macromoléculas importantes para a síntese de proteínas, para a produção dos neurotransmissores, para a manutenção das membranas e das terminações nervosas e para o trofismo muscular, fazem com que cada vez mais se deva considerar a unidade motora como um conjunto indivisível.

É por isto tudo que na classificação (Quadro 1) que usamos em nosso ambulatório de miopatias que seria hoje melhor chamado de ambulatório de afecções da unidade motora, colocamos ao lado das miopatias clássicas, moléstias sabidamente devidas a lesão NMP, neuromiopatias e doenças nas quais a topografia da lesão inicial não é conhecida.

Se não levarmos em conta a miastenia grave da qual não trataremos neste artigo uma vez que esses casos são estudados por José Lamartine de Assis\*, a miopatia mais frequente é a Distrofia Muscular Progressiva (DMP) com caráter hereditário recessivo, ligado ao X, em sua forma de Duchenne (DMD). De tudo que observamos nos nossos cerca de 250 casos, acreditamos que a sintomatologia começa sempre antes dos três anos de idade embora a má observação dos familiares e mesmo muitos autores assegurem o início da moléstia até os 5 anos. O paciente já nasce com níveis muito elevados de CPK, níveis esses que vão depois baixando muito lentamente. Não existe a tão falada pseudo hipertrofia das panturrilhas, mas uma verdadeira hipertrofia dado o esforço a que são submetidos os músculos gastrocnêmios para compensar o déficit precoce do grupo ântero-lateral da perna e para auxiliar o equilíbrio na marcha digitigrada. Aliás os músculos das panturrilhas apresentam força bastante boa até a fase final da moléstia e os reflexos aquíleos praticamente não se abolem nunca. A doença só existe no sexo masculino, salvo quando a afetada apresenta um cromossoma xo, em casos raríssimos de translocação ou quando a sintomatologia surgir em mulheres portadoras, o que é explicado pela Lyonização<sup>17</sup>. A maioria dos casos relatados como de DMP Duchenne no sexo feminino são na verdade casos de DMP tipo cinturas que são mesmo mais graves quando se iniciam precocemente.

Ainda em relação à DMD queremos referir um caso bastante interessante que relatamos em um Congresso em Israel<sup>18</sup>. Tratava-se de um anão com 13 anos que apresentava forma bastante leve da afecção, pois atualmente aos 18 anos ainda anda com relativa facilidade apesar de sinais nítidos da afecção inclusive à biópsia e à eletromiografia. O diagnóstico de forma de Duchenne só foi possível graças à existência de dois irmãos mais velhos e vários outros membros da família, nos quais a evolução da DMD foi típica. Embora não saibamos porque o anão apresentou quadro bastante benigno não há dúvida que aqui abre-se um campo de estudos, inclusive talvez visando a uma tera-

\* Aconselhamos para o estudo da miastenia os trabalhos de Lamartine de Assis e col., publicados nos últimos anos em Arquivos de Neuro-Psiquiatria.

pêutica no futuro, pois o nosso caso apresentava deficiência de hormônio de crescimento.

Se na forma de Duchenne a evolução é praticamente a mesma em todos os pacientes na forma de Becker ela é muito variável, o que verificamos nos nossos, cerca de 60 casos. Por outro lado, ao contrário de que afirmam vários autores o início da sintomatologia nesta última forma pode aparecer desde os primeiros anos de vida. Não é portanto a idade de início da sintomatologia, mas a evolução do paciente ou de seus familiares afetados que vai permitir o diagnóstico diferencial entre Becker (DMB) e Duchenne (DMD). Embora o CPK costume ser mais alto nos casos de Duchenne os quais também apresentam com maior intensidade a presença de fibras musculares opacas redondas e mais escuras nas colorações pelo HE e Gomori modificado, estes exames não permitem o diagnóstico diferencial. Essas fibras escuras que já foram consideradas como característica da forma de Duchenne podem ser no entanto encontradas em outras afecções neuromusculares e mesmo, embora raramente, em indivíduos normais<sup>13</sup>. Muitas vezes pacientes nossos tidos como casos de DMD acabaram tendo o seu diagnóstico mudado para DMB e vice-versa.

Dada a evolução mais lenta e o início geralmente mais tardio da forma de Becker, esses pacientes podem reproduzir-se e então, da união de um paciente com uma portadora poderá resultar um caso de afecção no sexo feminino. Tanto na forma de Duchenne como na de Becker é feito o aconselhamento genético para as possíveis portadoras, por meio da dosagem do CPK e do PK (piruvatoquinase). Esse trabalho é realizado por Mayana Zatz e col. do Departamento de Genética da Faculdade de Biologia da USP\*. Em pacientes do sexo masculino, principalmente em casos isolados, o diagnóstico diferencial entre as formas de Becker e das cinturas pode ser muito difícil, pois tanto a evolução como o quadro clínico, as dosagens enzimáticas, a eletromiografia e a biópsia muscular não permitem essa diferenciação. Naturalmente, enquanto a consanguinidade entre os pais fala fortemente em favor da forma das cinturas, a existência de CPK ou PK elevados na mãe, tias ou irmãs do paciente permitem diagnosticar a de Becker. As outras miopatias com caráter recessivo ligado ao X não foram encontradas por nós e não serão tratadas neste trabalho que visa especialmente dar a nossa experiência.

Em relação à síndrome das cinturas dos membros, se excluirmos as formas graves de amiotrofia espinal que podem ser congênitas ou iniciar-se nos primeiros meses de vida (moléstia de Werdnig Hoffmann) e as polimiosites agudas acompanhadas geralmente de lesões cutâneas e dores, o diagnóstico clínico é praticamente impossível, motivo pelo qual tudo isto era antigamente rotulado como DMP, forma cinturas ou mais raramente como mionecrose climatérica<sup>2</sup>, esta última sendo na verdade uma polimiosite. Portanto o diagnóstico de forma das cinturas da DMP foi sendo cada vez menos freqüente, bastando para isto ver na classificação o grande número de afecções que apresentam este quadro clínico e o fato hoje universalmente aceito de que a polimiosite é a mais comum

\* Para maiores detalhes sugerimos a leitura dos capítulos 16 e 17 respectivamente de Levisky e Zatz, do livro *Miopatias* publicado pela editora Atheneu (S. Paulo) 1978 e reeditado em 1984.

das miopatias que se iniciam na idade adulta. Do ponto de vista clínico o único sinal que sugere fortemente o diagnóstico de polimiosite crônica e não de DMP ou de amiotrofia espinhal é a desproporção entre o pequeno grau de atrofia em relação ao grande déficit motor.

O exame eletroneuromiográfico permite dentro dessa síndrome separar os casos de amiotrofia espinhal daqueles de origem miopática. Neste último caso a biópsia, sobretudo com as colorações pelo Sudan e pelo PAS, permite diagnosticar as moléstias por depósito de lípidos ou glicogênio, a simples coloração pelo HE permite fazer a suspeita de DMP, enquanto que a histoquímica serve para separar as várias formas benignas e a microscopia eletrônica revela as afecções mitocondriais principalmente. A maior dificuldade nesses casos consiste em distinguir entre DMP e polimiosite pura (sem lesão cutânea) crônica. Tanto a variação do calibre como a degeneração com alteração da forma e do aspecto das fibras musculares, assim como o infiltrado inflamatório, a necrose e a regeneração podem aparecer em ambas as moléstias. Enquanto que a proliferação conjuntiva gordurosa e a variação do calibre das fibras seja mais nítida na DMP e os outros sinais mais intensos nas polimiosites, tudo depende muito da duração da lesão como também pode variar conforme o ponto biopsiado. Como melhores características para o diagnóstico de polimiosite temos um grande infiltrado inflamatório dificilmente verificado nos casos muito crônicos, a atrofia perifascicular (atrofia das fibras mais periféricas dos fascículos do músculo) e os sinais de inflamação, necrose e regeneração intensos verificados nas colorações pelas fosfatases ácida e alcalina. Para detalhes, sugerimos o capítulo 'Polymyositis and other inflammatory Myopathies' de P. Hudgson e G. Walton (Handbook of Clinical Neurology de P. Vinken e G. Bruyn. North Holland Publ. Amsterdam, 1979). Em nossa experiência, em muitos casos o diagnóstico é inteiramente impossível. Então, pode-se tentar um tratamento com prednisona e/ou imunossuppressores que caso seja favorável permite o diagnóstico de polimiosite. Chamamos aqui a atenção para o fato de que tanto em polimiosites como na DMP o tratamento com prednisona pode causar queda acentuada dos valores do CPK e que a falta da melhora clínica com o tratamento não exclui jamais o diagnóstico de polimiosite, pois o resultado terapêutico é tanto pior quanto mais antiga é a moléstia. Assim sendo, em muitos casos de polimiosite confirmada que tratamos em nosso ambulatório, apenas não houve resposta dado o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o da terapêutica. Insistimos pois em que, como em muitas outras doenças, nas polimiosites a rapidez do diagnóstico é fundamental. Em nosso ambulatório dentro da síndrome das cinturas (quase 300 casos) encontramos em números redondos 50% de casos de DMP, 30% de casos de polimiosite e 20% de casos de amiotrofia espinhal. No entanto é preciso lembrar que por ser o nosso ambulatório, especialmente de doenças musculares, o número de casos encontrados de amiotrofia espinhal deve ser bem menor do que o esperado, se desde o início tivéssemos atendido também os casos dessa última afecção. De outra parte, provavelmente muitos dos casos antigos diagnosticados como de DMP eram na verdade polimiosites puras crônicas, afecção que só começou a ser mais bem estudada com histoquímica e com as colorações para fosfatase ácida e alcalina nos últimos 5 anos.

Em relação às outras afecções que ocasionam a síndrome das cinturas dos membros, podemos dizer que são raras, pois não chegam a uma dezena os nossos casos. Quando há depósito de glicogênio, a afecção quando infantil é rapidamente mortal enquanto que nas formas juvenis ou dos adultos apenas a coloração de biópsia pelo PAS permite a sua identificação dentro da síndrome. No caso de depósito de gordura as biópsias coradas pelo Sudan black ou pelo oil red O permitem o diagnóstico.

Em relação à síndrome facioscápulo-umeral ou peroneal os casos de distrofia muscular progressiva são quase a totalidade (90% dos nossos casos). Nessa forma de DMP a herança é autossômica dominante e a expressividade muito variável. Esse último fato é de extrema importância no aconselhamento genético, pois pacientes com alterações mínimas que podem passar despercebidas são tão capazes como os pacientes graves, de transmitirem a afecção. Nessa forma de DMP o CPK é frequentemente normal ou pouco elevado sendo que estudos de Zatz demonstram que a dosagem da PK pode ser bastante útil para o diagnóstico. Sendo a evolução da moléstia muito lenta, a idade de início nunca é determinada com certeza. Com esta síndrome encontramos dois casos de denervação (amiotrofia espinal), dois de miopatia mitocondrial e um com acúmulo de lípidos.

A miopatia distal com caráter dominante é muito bem conhecida em sua forma tardia, constituindo a miopatia distal tardia hereditária estudada por Wellander que, em 1951, publicou 249 casos em várias gerações<sup>14</sup>. Essa afecção relativamente freqüente nos países nórdicos é muito rara no restante do mundo sendo que pudemos observar apenas um caso (Levy, 1962). Ao contrário dessa forma tardia, bem individualizada, com caráter dominante iniciando-se entre os 40 e 60 anos de idade e com evolução benigna, a forma juvenil, tem sido descrita sempre como afecção bastante rara, ao que parece também com caráter dominante e evolução benigna, mas o pequeno número de casos da literatura ainda não permite sua individualização. Já vimos dois casos, mas não pudemos acompanhar sua evolução. Outros casos de miopatia distal descritos no passado foram depois do advento da eletroneuromiografia enquadrados na distrofia miotônica que muito raramente pode não ter o fenômeno miotônico perceptível salvo pela eletromiografia; a esse respeito vimos uma paciente com acentuadas características da distrofia miotônica que permitiam que fizéssemos o diagnóstico ainda quando a paciente aguardava a consulta na sala de espera e na qual para nosso espanto não encontramos qualquer queixa ou sinal clínico da miotonia; o exame eletromiográfico no entanto mostrou descargas miotônicas típicas em todos os músculos estudados nos 4 membros, musculatura paravertebral, musculatura da face e língua.

A síndrome oftalmoplégica progressiva pode ser devida a denervação ou a uma lesão muscular primária, devendo o diagnóstico diferencial ser feito pela eletroneuromiografia. Frequentemente outros músculos podem estar acometidos ao menos do ponto de vista eletromiográfico sobretudo nas formas miopáticas, o que torna o exame mais fácil. Nessa síndrome devemos incluir a DMP oculofaríngea, assim como algumas miopatias mitocondriais. Dentre os nossos 13 casos de distrofia oculofaríngea que relatamos em 1985 com Bruin e col.<sup>1</sup>,

encontramos casos de distrofia muscular, casos de lesão periférica e um caso de miopatia com depósito de lipídios. A afecção tem geralmente caráter autossômico dominante e evolução benigna. Vale ressaltar o fato verificado por nós de que à eletromiografia, alguns pacientes apresentaram padrão miopático em músculos proximais e neurogênico em músculos distais, sugerindo tratar-se de comprometimento misto.

Em relação às síndromes miotônicas, para não repetir o que está já bem estabelecido e descrito em toda literatura, queremos apenas ressaltar alguns fatos que verificamos e que achamos muito importantes. Em primeiro lugar insistir no que já escrevemos no capítulo sobre miopatias distais, ou seja, que podemos encontrar o fenômeno miotônico eletromiográfico com grande intensidade sem um correspondente ao exame clínico. De outra parte, concordamos inteiramente com Werneck<sup>15</sup> e Mendonça<sup>12</sup> quando esses autores comprovam ser a moléstia de Steinert uma neuromiopia e achamos que existem formas intermediárias nas quais o diagnóstico entre miotonia congênita e distrofia miotônica pode ser bastante difícil e às vezes possível apenas por meio dos antecedentes familiares ou da observação prolongada da evolução. Em nossa casuística temos quase setenta casos de Steinert e quase uma dezena de pacientes com Thomsen. Enquanto na primeira dessas afecções o caráter hereditário seja dominante, na segunda há uma forma precoce dominante e uma recessiva que se inicia na primeira ou segunda décadas. Observamos a paramiotonia congênita em dois casos apenas, nos quais o fenômeno miotônico pode ser produzido após esfriar com gelo os músculos orbiculares das pálpebras.

As paralisias periódicas são muito raras principalmente na sua forma hipercaleêmica da qual o único caso que vimos apresentava nítida, porém discreta hipotrofia muscular nas cinturas pélvica e escapular, conseqüentes a nosso ver à lesão provocada durante as crises nas quais temos o aparecimento de muitos e grandes vacúolos nas fibras musculares.

O capítulo sobre miopatias congênitas tem enorme importância estando incluídos nele, além de outros, todos aqueles pacientes diagnosticados até a década de 50 como casos de moléstia de Openheim. O caráter, geralmente mas não obrigatoriamente, benigno, o CPK e a eletromiografia geralmente normais e a biópsia mostrando na maioria das vezes apenas alterações verificáveis à histoquímica e à microscopia eletrônica fizeram com que a maioria desses casos ficassem até a década de 50 com o diagnóstico de amiotonia congênita (moléstia de Openheim). A forma congênita de DMP é a única que revela alterações eletromiográficas evidentes, como as outras formas de DMP, o mesmo se dando com a biópsia muscular mesmo nas colorações simples como HE ou tricrômio de Gomori (referimos estas duas colorações por serem as únicas que fazíamos até há 10 anos atrás). Essa DMP congênita não constitui entidade bem definida variando muito a sintomatologia, desde a forma mais grave ou de Fukuyama, com grande comprometimento motor e psíquico, até as mais benignas caracterizadas principalmente por retrações fibrotendinosas (aliás características de todas as formas), geralmente nos tendões de Aquiles, joelhos e cotovelos, representando mais uma seqüela de afecção congênita. Entre esses dois extremos existe todo um espectro de formas intermediárias. Dos nossos 18 casos, todos

com retrações fibrotendinosas, a idade variou entre um e 17 anos, sendo que 8 apresentavam antecedentes familiares, sendo tanto a eletromiografia como a biópsia compatíveis com DMP. Em três casos havia déficit mental mas apenas um pode ser classificado como de moléstia de Fukuyama. O CPK estava aumentado em 14 casos, 5 deles com valor maior do que 1000 unidades internacionais.

Temos 4 casos de miopatia nemalínica, afecção caracterizada pela presença de pequenos bastões que se coram em vermelho pelo Gomori e que conforme se pode verificar à microscopia eletrônica parecem ser formados pela substância da linha Z, sendo que estes bastonentes às vezes em paliçada formam ângulo reto com as miofibrilas. Com evolução geralmente benigna, alguns casos podem ser bastante graves. A amiotrofia assim como o déficit motor, embora sejam difusos, predominam nos segmentos proximais; sendo característico o comprometimento facial, alterações ósseas como aracnodactilia, pálate elevado e escoliose, tórax em quilha, boca de peixe e face alongada, são freqüentes. Existe também uma forma de aparecimento no adulto (ver na classificação em síndrome das cinturas dos membros). 35% dos casos são familiares com herança autossômica recessiva ou dominante.

Não entraremos em maiores considerações sobre a miopatia centro nuclear ou miotubular, pois não temos qualquer caso em nossa casuística. A afecção progride lenta ou rapidamente e se caracteriza além do déficit motor global, pelo acometimento dos músculos inervados pelo III e VII pares cranianos e pela posição central dos núcleos das fibras musculares.

Temos dois casos de "central core disease", miopatia que também pode ser congênita ou aparecer na idade adulta e cujo caráter benigno é característico. Importante nessa miopatia é sua relação relativamente freqüente com hipertermia maligna em pacientes submetidos a anestesia geral, o que aliás também pode acontecer em outras miopatias e mesmo em indivíduos clinicamente normais\*.

Temos apenas um caso de "minicore disease" afecção bastante semelhante à vista anteriormente e que, em lugar de uma zona central que se tingem em azul pelo Mallory e em verde pelo Gomori, zona esta que geralmente não tem atividade enzimática, apresenta várias zonas (ou mini cores) que pela microscopia eletrônica revelam perda da estrutura miotubular.

A desproporção congênita é na nossa experiência a mais freqüente afecção deste grupo, após as DMP congênicas. Encontramos já 8 casos, chamando a atenção o aumento acentuado dos valores do CPK e as alterações histológicas às vezes mais intensas, podendo ser feito o diagnóstico errado de DMP se não contarmos com o estudo histoquímico. São freqüentes também as contraturas e as deformidades esqueléticas.

As miopatias mitocondriais são ainda mal conhecidas e poderão ser verificadas no item 12 da classificação (Quadro 1). É importante notar que sendo as mitocôndrias formações importantes na produção de energia, pois dentro

\* Sugerimos a leitura do livro *Skeletal Muscle Pathology* de F. Mastaglia e J. Walton, (Churchill Livingstone, Edimburg, 1982, pg. 163, 416, 584, 575).

## MIOPATIAS

1. COM CARACTER DEFENSIVO LIGADO AO X  
DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA  
DUCHENNE  
BETTER  
BENIGNA TARDIA  
ESCARAPOLMERONAL  
COM CONTRATURAS EM FLEXAO  
ASSINTOMATICA COM ACANTOCTOSE  
MIOTUBULAR
  2. SINDROME DAS CINTURAS DOS MEMBROS  
DENERVACAO  
RECUSAO DE INGU TO TARDIO  
DEFASO DE GLIXAGENO  
DEFASO DE LIPIDEOS  
DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA  
INFLAMATORIAS  
AGENTE IDENTIFICADO  
VIRUS  
BACTERIA  
PARASITA  
IDIOPATICA  
FOTIOSITTE  
DERMATOMIOSITTE  
DEPOSITOS DE INTRINCO  
GRANULOMATOSA  
POLIMIALGIA REUMATICA  
ANGIOPATIAS  
ANGIOPATIAS INTERESTICIAIS
  3. SINDROME MASCULOPULMONAR OU PERONEAL  
INFLAMATORIAS  
DENERVACAO  
DEPOSITO DE LIPIDEOS  
DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA  
MITOCONDRIAL
  4. MIOPATIA DISTAL COM CARACTER DOMINANTE  
TARDIA  
JUVENIL
  5. SINDROME OFTALMOLOGICA PROGRESSIVA  
DENERVACAO  
MIOPATICA
  6. MIOPATIAS  
DISTROFIA MITOCONDRIA  
MIOTONIA CONGENITA  
PARAMIOTONIA CONGENITA  
MIOTONIA PARADOXAL  
PSILOMIOFOSIA METABOLICA  
HIPOTERMISMO  
METABOLICA MUSCULAR  
GLICIDEOS  
LIPIDEOS
  7. PARALISIAS PERIODICAS  
FAMILIARES  
HIPOKALEMICA  
HIPERKALEMICA  
NORMOKALEMICA  
SEKUNDARIAS
  8. ESTROCRINAS  
TIREOIDE  
PITUITARIA  
SUPRA RENAL  
PARATHYROIDE
3. MIOPATIAS CONGENITAS  
DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA  
SARMAIOLICA  
CENTROLOCAR  
CENTRAL CORE  
MINIOIDE  
DESEMPORAO CONGENITA DE FIBRAS  
MITOCONDRIAS  
CORIOLITIAS EM ZEBRA  
SARCOPTUBULAR  
30. ATIVIDADE ELÉTRICA CONTINUA  
NEUROMIOTONIA  
DEFICIT DE MANGNÉSIO  
ROMER FOLDO  
SCHWARTZ JAMPELE  
LEFANO  
21. SINDROMES MIASTÉTICAS  
MIASTENIA GRAVE  
EATON LAMBERT  
FENILALANINA  
EXERCICIA (PUSARUM EXSPORUM)  
ROTULISMO  
22. METABÓLICAS  
HIDRATOS DE CARBONO  
DEF. MALTASE ACIDA (POMPE)  
FENOSA DERIVADA  
PASVETILAS  
PASVETILAS (MERT)  
OSSEOLITICITASE (IPRIL)  
FOSFOLANXINURASE (PCM)  
FOSFOLICERANASE (PBR)  
FOSFOLICERANITASE (PBRM)  
DESIDROGENASE LACTICA (DHL)
  23. MIOPATIAS  
ALIMENTO DE LIPOPROTEINAS  
DEF. CARNITINA  
MUSCULAR  
SISTEMICA  
DEF. LÍPIDES DE ORIGEM DES-ORHEIDA  
MITOCONDRIAS  
ALIMENTACAO NO TRANSPORTE DO SUBSTRATO  
DEF. PIRUVATO DECARBOILASE  
ALTERACAOES NO MET. CARRADOR DA CARNITINA  
DEF. CARNITINA PALMITE. TRANSFERASE (CUT 1-1)  
ALTERACAO NA UTILIZACAO DO SUBSTRATO  
DEF. COMPLEXO PARUVATO DESIDROGENASE (PBUVATO  
ACETI. COA )  
CPDH
  14. ULTIMAS  
DEF. NÁVINS OXIDASE  
DEF. ADELINATO DESAMINASE  
RIGIDEZ MUSCULAR EOG EXERCICIU  
ALCOOLICA  
HIPERTROFIA MALIGNA  
Quatro J Classificacão das "miopáticas."



delas se dá o ciclo de Krebs, elas existem em todo o organismo, sendo para nós neurologistas importante a sua função no sistema nervoso e nos músculos. Como já vimos anteriormente as alterações mitocondriais podem existir nas miopatias oculofaríngeas e como podemos verificar a simples leitura da classificação, os sinais e sintomas são os mais variados possíveis. Nossa experiência praticamente se atém aos dois irmãos com oftalmoplegia plus em que ao lado de uma miopatia progressiva verificamos a presença de retinose segmentar, alterações periféricas e cerebelares, baixa da visão, distúrbios cardíacos, hiperproteïnorrquia com aumento de gamaglobulina e alterações no número, forma e tamanho das mitocôndrias<sup>10</sup>.

As atividades elétricas contínuas são afecções raras, salvo o tétano que não estudaremos aqui, pois esses casos são atendidos na clínica de moléstias infecciosas. A característica comum dessas afecções é a atividade elétrica contínua observada na eletromiografia, mesmo durante o aparente repouso muscular. Enquanto na síndrome do homem rígido a atividade desaparece pela anestesia, pelo sono, pelo bloqueio do nervo e pelo curare, na neuromiotonia ou moléstia de Isaacs e na miotonia condrodistrófica apenas o curare tem esta ação. Em nossa casuística temos dois casos de neuromiotonia. O primeiro deles, aliás gravíssimo, revelava rigidez intensa e grande dificuldade para executar qualquer tarefa, inclusive comer. O que pudemos notar com grande espanto, pois na ocasião havia apenas um caso descrito na literatura, foi a rápida melhora e finalmente a cura com o tratamento preconizado por Isaacs, ou seja, pela difenilhidantoína. Em relação à miotonia condrodistrófica ou síndrome de Schwartz Jample, caracterizada por blefarofimose, nanismo, alterações ósteo articulares difusas e contraturas periorais, além das alterações eletromiográficas, os resultados terapêuticos obtidos são praticamente nulos\*.

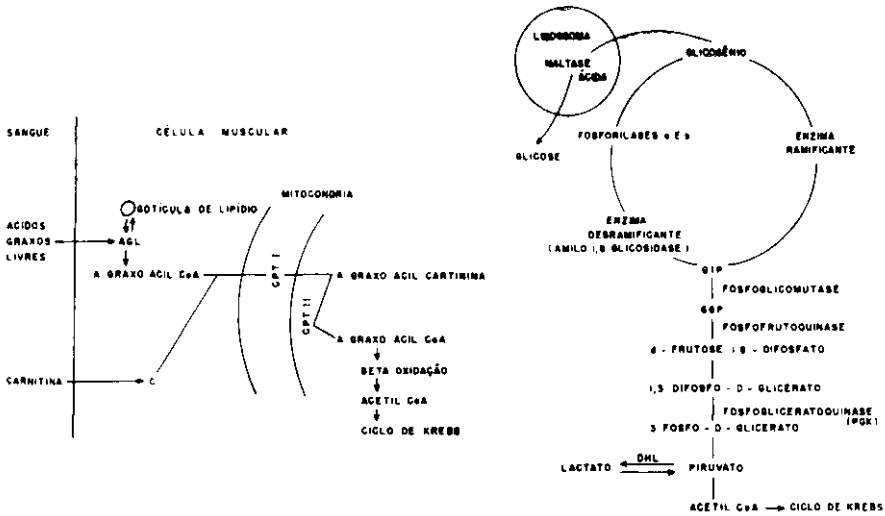
Não trataremos aqui das síndromes miastênicas, pois essa afecção em nosso ambulatório é estudada pelo Prof. José Lamartine de Assis que está em vias de publicar excelente livro sobre o assunto. Diremos apenas que a miastenia é a mais freqüente das miopatias. Em nossa estatística os casos já ultrapassam o número de 400.

Dentro da classificação passaremos agora ao estudo das miopatias metabólicas. No entanto, de acordo com o referido no início deste trabalho, o que visamos é dar nossa experiência e nosso ponto de vista sobre as moléstias musculares, o que infelizmente no capítulo sobre metabolismo pode ser tocado apenas de leve, visto ser a nossa experiência muito pequena. Aconselhamos a leitura de artigo de revisão sobre assunto que publicamos em 1984 com Mion e Levy<sup>11</sup>.

Em relação às alterações no metabolismo dos hidratos de carbono (Quadro 2) ou teremos uma moléstia de depósito por déficit de maltase ácida, ou dores, câimbras, mioglobínúrias e cansaço fácil nas outras afecções do quadro 1. A moléstia de Pompe, com caráter genético autossômico recessivo tem uma forma infantil rapidamente progressiva e fatal e uma forma tardia com caráter benigno. Sobre essa forma é que queremos chamar a atenção, pois clinicamente o quadro

\* Recomendamos o capítulo de L. Mendonça no Livro de Levy, J.A. (Miopatias, Atheneu, São Paulo, 1978).

METABOLISMO MUSCULAR



Quadro 2 — Metabolismo muscular.

é uma síndrome de cinturas dos membros que à eletromiografia e à biópsia pode dar a falsa impressão de distrofia muscular progressiva ou de miopatia benigna. A biópsia corada pela PAS permite o diagnóstico sugerindo, além da fisioterapia, o uso de dieta hiperproteica para compensar o catabolismo exagerado que estes doentes apresentam. Nas afecções com câimbras, cansaço e especialmente com mioglobínúria, a prova do ácido láctico com exercícios isquêmicos orienta o diagnóstico, pois ao contrário do que ocorre nos indivíduos normais a lactidemia deixa de aumentar ou aumenta pouco. Enquanto que nas doenças de McArdle e Tarui a comprovação seja fácil à histoquímica com as colorações para fosfatase e fosfofrutoquinase, nas outras a certeza diagnóstica em nosso meio é ainda impossível. Devemos ainda chamar a atenção que as mioglobínúrias devem ser evitadas, pois podem levar a lesões renais graves e mesmo à morte. Em nossa casuística temos um caso de doença de McArdle e um de doença de Pompe, além de vários pacientes com câimbras e/ou cansaço fácil cujo diagnóstico não foi completado.

Nas doenças por alteração do metabolismo das gorduras temos uma afecção em que existe principalmente depósito de gorduras (deficiência de carnitina) e uma na qual predominam câimbras e mioaglobinúria. Em nosso meio Werneck e DiMauro<sup>16</sup> publicaram 8 casos com déficit de carnitina sendo 7 com amiotrofias de topografia proximal e variando a idade dos pacientes entre 5 dias e 64 anos de idade. De acordo com nossa opinião, referida anteriormente ao falar em afecções da unidade motora, dois dos casos desses autores tinham um traçado eletromiográfico miopático, dois um traçado de afecção de neurônio motor periférico e um apresentava traçado misto. O diagnóstico dessa afecção é muito importante, pois a L carnitina, assim como os corticóides, permitindo

a entrada dos ácidos graxos através da parede mitocondrial podem ser úteis no tratamento. Embora a coloração pelo Sudan ou pelo oil red O permita a verificação do depósito de gordura, apenas a dosagem da carnitina confirma o diagnóstico. Temos 4 casos com depósito de lipídios, mas em nosso meio não temos a possibilidade de dosar a carnitina. No déficit de carnitina palmitil transferase a sintomatologia é principalmente de câimbras após exercícios prolongados e mioglobínúria e também não temos qualquer caso comprovado dessa afecção.

O capítulo referente às miopatias mitocondriais é ainda muito discutido e pouco estudado. Pode chamar a atenção para o diagnóstico um aumento da lactidemia, da piruvicemia e da alaninemia, em jejum ou após exercício, e mesmo um depósito de lípidos. O déficit de funcionamento das mitocôndrias pode causar a falta de aproveitamento das substâncias utilizadas no ciclo de Krebs, daí o seu aumento no soro, como é o caso de ácido pirúvico que poderá formar ácido láctico, conforme se vê no quadro 2. Por outro lado, a falta da utilização dos ácidos graxos poderia resultar em seu depósito na fibra muscular. Temos vários pacientes com quadro sugestivo de miopatia mitocondrial geralmente com mialgias; mas com diagnóstico confirmado, apenas os dois casos já citados de oftalmoplegia plus.

Com referência ao item 13 da classificação queremos referir apenas a miopatia alcoólica e a hipertermia maligna. A miopatia alcoólica da qual temos dois casos com déficit motor e nos quais a eletromiografia revelou traçado miopático nos músculos proximais e traçado por lesão do neurônio motor periférico nos músculos distais, pode ser aguda inclusive com grande aumento de CPK, mioglobínúria e lesão renal, podendo chegar o paciente ao óbito, e crônica na qual predomina um déficit motor proximal. A hipertermia maligna (HM) caracterizada por grande aumento da temperatura e do CPK, rigidez muscular, taquicardia, taquipnéia, acidose respiratória e metabólica com necrose muscular e mioglobínúria aparece em afecções miopáticas geralmente leves ou assintomáticas, durante anestesia geral por qualquer anestésico, especialmente com o uso de halothane e succinilcolina. A lesão que levava ao óbito 100% dos pacientes é hoje controlada na maioria dos casos graças ao diagnóstico precoce (rigidez dos músculos mandibulares) e tratamento. Não há dúvida de que a moléstia básica é uma miopatia sendo que às vezes familiares do paciente (que pode referir casos de HM em pessoas da família) possuem CPK elevado no soro e mesmo sinais leves de lesão muscular. O uso de procaína e procainamida, as quais inibem a contração da cafeína (que é análoga àquela da hipertermia maligna), tem sido útil para abortar as crises. Outras medidas úteis incluem a dexametazona em alta dose, resfriamento do paciente por todos os meios, hemodiálise, glicose, insulina (para combater a hiperpotassemia), dopamina, epinefrina (para choque cardíaco), furasemida para anúria, e Dantrolene para combater a rigidez muscular, além de outros cuidados, para combater os distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos, inclusive a acidose. O Dantrolene tem sido usado inclusive profilaticamente.

Finalmente (Quadro 3) damos uma série de exames que utilizamos para o diagnóstico das miopatias metabólicas.

|                                |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
|--------------------------------|--|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| ↑ CARNITINA                    |  | ↑ | ↑ |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
| ↑ CPT (M)                      |  |   | ↑ | ↑ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↑ UFT (M)                      |  |   | ↑ | ↑ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| M PIRUVATOS (M)                |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| OPT. PLUS (M)                  |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| MITOCONDRIAIS (M)              |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ENCEFALOMIOP. MIT. (M)         |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↑ CITOCROMO OXIDASE (M)        |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| CADEIA RESPIRATORIA (M)        |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| INTOLERÂNCIA EXERCÍCIOS (M)    |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ POSFORILIZAÇÃO (M)           |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ ADENILATO DESAMINASE         |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ MALTASE ÁCIDA. POMPE         |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ E DESRAMIFICANTE             |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ XANTINO OXIDASE              |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ MIOFOSFORILASE (MCARDOLF)    |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ FOSFORUFUKINASE (TABUI)      |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ FOSFOGLICOMUTASE (PCM)       |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ FOSFOGLICERATO MUTASE (PGAM) |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ FOSFOGLICERATO KINASE (PK)   |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↓ DESIDROGENASE LACTICA (DHU)  |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↑ ALCOOLICA                    |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↑ MAGNÉSIO (AC)                |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| RIG. MUSC. PÓS EXERCÍCIO       |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |
| ↑ LIPOPROTEINAS                |  |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ↑ |

\* Jejum (M) Mitocondrial (AC) Quadro tipo a elétrica continua em surtos - 15 dias

## RESUMO

O trabalho visa dar a experiência do autor após 20 anos de funcionamento do ambulatório de miopatias que seria melhor denominado de ambulatório de moléstias da unidade motora. Após mostrarem a atual classificação que usa com 13 itens e 95 afecções, o autor refere apenas aquilo no qual tem experiência e sobre o que exista ou não concordância com a literatura. É chamada atenção sobretudo para o valor da eletromiografia e da biópsia muscular, exames estes que isoladamente pouco concorrem para o diagnóstico. Não existe intenção de descrever o quadro clínico das várias afecções mas, apenas colaborar com sua experiência para que especialistas em neurologia possam aproveitar de dados práticos verificados em cerca de 2000 pacientes.

## SUMMARY

*Neuromyopathies.*

This paper aims at shewing the author's experience after 20 years of existence of the Myopathies out-patient clinic, which would better be called out-patient service for diseases of the motor unit. After giving the currently used classification with 13 items and 95 affections, the author refers only his experience and items over which there is — or not — agreement with the existent literature. Attention is called specially to the value of electromyography and muscle biopsies, both of which are tests which, on their own, are of very little help to the diagnosis. The scope of this paper is not to describe the clinical picture of the different affections, but only to give the collaboration of the author's experience so that specialists in Neurology may profit from the practical data verified in about 2000 patients.

## REFERÊNCIAS

1. BRUIN, V.; CARVALHO, M.; LEVY, A.; LEVY, J.A. — Distrofia oculofaríngea. Relato de 13 casos. *Rev. bras. Neurol.* 21:43, 1985.
2. BUSCAINO, G.; D'ARRIGO, F. — La miopatia della menopausa (mionecrosi climaterica): polimiosite pseudo-miopática o miopatia pseudo-miosítica? *Acta neurol. (Napoli)* 17:426, 1962.
3. COBS, C. — Pathology of intramuscular nerves and nerve terminals. In J.N. Walton & F.L. Mastaglia (eds.): *Skeletal Muscle Pathology*. Churchill-Livingstone, London, 1982, pg. 483.
4. DRACHMAN, D.B.; MURPHY, S.R.; NIGAM, M.P.; HILLS, J.R. — Myopathic changes in chronically denervated muscle. *Arch. Neurol.* 16:14, 1967.
5. DUBOWITZ, V. — Pathological experimentale re-innervated skeletal muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30:99, 1967.
6. KARPATI, G.; ENGEL, W.K. — Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervation, peripheral nerve section and skeletal fixation. *Neurology* 18:681, 1968.
7. KURGELBERG, E.; EDSTROM, L.; ABRUZZESE, M. — Mapping of motor units in experimentally reinnervated rat muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 33:319, 1970.
8. LEVY, J.A. — Distrofia muscular progressiva: conceito clínico patológico e formas clínicas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:122, 1962.

9. LEVY, J.A. — Moléstia de Charcot Marie Tooth: conceito clínico-patológico atual. Arq. Neuro-Psiquiat. (S. Paulo) 20:131, 1962.
10. LEVY, J.A. — Moléstia de Kearns. In J.A. Levy (ed.): Miopatias. Atheneu, S. Paulo, 1978, pg. 147.
11. LEVY, J.A.; MION, C. & LEVY, A. — Diagnóstico e tratamento das miopatias metabólicas. J. bras. Med. 47:44, 1984.
12. MENDONÇA, L.I.Z. — Contribuição para o estudo da distrofia miotônica. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1983.
13. UCHINO, M.; ARAKI, S.; YOSHIDA, O. & UETAKA, K. — Structural proteins of the opaque muscle fibres in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 35:1364, 1985.
14. WELLANDER, L. — Myopathia distalis tarda hereditaria. Acta med. scand. Suppl. 25, 1951.
15. WERNECK, L.C. — Estudo comparativo entre biopsias musculares e eletromiografias. Tese de Doutorado. Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1985.
16. WERNECK, L.; Di MAURO, S. — Deficiência carnitina. Arq. Neuro-Psiquiat. (S. Paulo) 43:281, 1985.
17. ZATZ, M.; LEVY, J.A.; FROTA PESSOA, O.; LEVISKY, R.B.; VALENTE, B.O. & GRANOTTI, M. — Clinical symptoms in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy. J. Genet. Hum. 21:297, 1973.
18. ZATZ, M.; BETH, R.T. & LEVY, J.A. — Benign Duchenne muscular dystrophy in a patient with growth hormone deficiency. Amer. J. med. Genet. 10:301, 1981.

*Centro de Investigações em Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 5199 - 01000 - São Paulo, SP - Brasil.*