

## MIOPATIA NEMALINICA

RELATO DE UM CASO COM ESTUDO HISTOQUIMICO E  
MICROSCOPIA ELETRONICA

LINEU CESAR WERNECK \*

CARLOS EDUARDO SILVADO \*\*

MARIA CÉLIA JAMUR \*\*\*

ELZA MARCIA TARGAS YACUBIAN \*\*\*\*

PAULO NICOLAU BORSOI SALUM \*\*\*\*\*

Em 1963, Shy e col.<sup>26</sup> e Conen e col.<sup>2</sup>, descreveram simultaneamente entidade caracterizada por hipotonia desde o nascimento, dificuldades na sucção, retardo motor com diminuição da força muscular, sem caráter progressivo e benigna, que apresentavam nas biópsias musculares inclusões filamentosas e agrupadas lembravam bastões, que foi denominada miopatia nemalínica (do grego, nema=fio) <sup>26</sup>. Desde então, diversos casos foram descritos e a benignidade inicial foi posta em dúvida em diversos trabalhos, quer pela morte precoce <sup>3,14,16,20,24</sup> ou pelas alterações músculo-esqueléticas persistentes no decorrer da vida <sup>5,7,13,19</sup>.

Como esta entidade é importante no diagnóstico das hipotonias musculares congênicas<sup>1</sup> e pela falta de relatos em nosso meio, achamos oportuno esta comunicação.

### OBSERVAÇÃO

CFL, 2 meses de idade, sexo masculino, branco. *História* — Nasceu de parto normal, sugando e deglutindo sem dificuldades até o terceiro dia de vida. Na ocasião, ao ser alimentado, tinha disfagia e apresentava cianose, não conseguindo deglutir. Inserida sonda nasogástrica e alimentado por gavagem. No 10º dia de vida, raio X de esôfago e estômago, bem como faringoscopia direta foram normais. Como apresentava sucção débil, ausência de reflexo nauseoso e não deglutia, foi realizada gastrostomia no 37º dia de vida. *História familiar* negativa para doenças neuromusculares. *Exame físico* — Apresentava sonda em gastrostomia no epigástrico. Seguia objetos com olhar; sucção débil; hipomímia facial bilateral; ausência de reflexo nauseoso e de deglutição. Fazia movimentos de lateralização da cabeça. Discutível atrofia da musculatura da cintura escapular. Discreta diminuição da movimentação dos 4 membros, mais importante nas

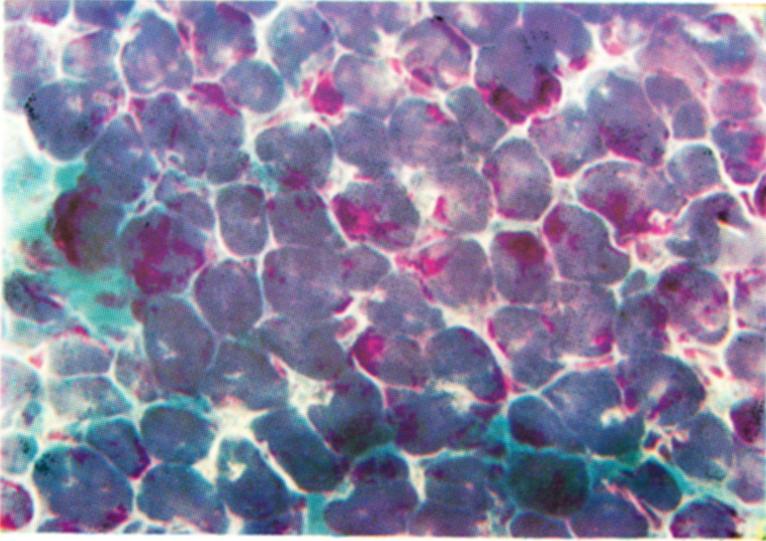
---

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia do Departamento de Clínica Médica e na de Citologia do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Paraná (UFP), em conjunto com o Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP): \* professor assistente de Neurologia, UFP; \*\* neurologista do Hospital das Clínicas da UFP; \*\*\* professor assistente de Citologia, UFP; \*\*\*\* residente de Neuropediatria, USP; \*\*\*\*\* médico adido do Centro de Investigações em Neurologia, USP.

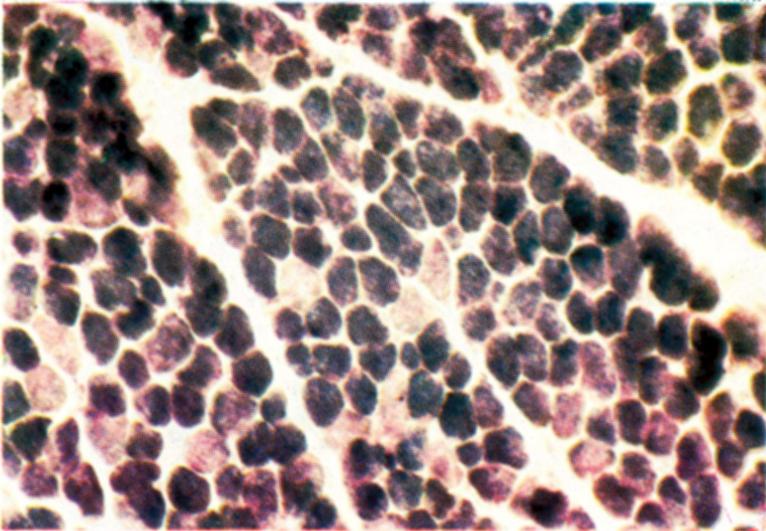
porções proximais. Controlava a cabeça por alguns segundos. Hipotonia generalizada, mantendo as mãos abertas. Reflexos profundos simétricos e presentes nos 4 membros. Reflexo cutâneo-plantar em extensão. Presença do reflexo de Moro, preensão plantar e palmar, esboçando reflexo de retificação cervical assimétrica e manobras de propulsão positivas. *Investigação* — Líquido céfalo-raquidiano: 2 leucócitos por mm<sup>3</sup>; proteínas 35 mg/dl; cloretos 718 mg/dl; glicose 54 mg/dl; reação de Pandy opalescente; reações de Wasserman, VDRL e Weinberg não reagentes. *Sangue*: sódio 143 mEq/l; potássio 5,5 mEq/l; uréia 40 mg/dl; creatinina 0,5 mg/dl. Raios X de tórax e coluna cervical normais. Eletrencefalograma e tomografia axial computadorizada normais.

*Evolução* — Mantido com alimentação pela sonda nasogástrica e em fisioterapia. Com 8 meses de idade, exame para creatinaquinase foi de 0,0 unidades Sigma e piruvatoquinase 5,02  $\mu$ mol/ml/hora (normal até 6,0). Com 15 meses de idade, realizada eletromiografia dos músculos deltóide, biceps, triceps, esternocleidomastóideos, quadriceps e tibiais anteriores, que mostraram atividade de inserção normal, ausência de atividade espontânea em repouso, potenciais de ação voluntários com voltagem média de 100 a 1500  $\mu$ V (pouca colaboração do paciente), duração média dos potenciais normais, excesso de potenciais polifásicos curtos e resposta paradoxal às contrações fortes. Estes achados são compatíveis a envolvimento muscular primário. Velocidade de condução nervosa motora normal nos nervos mediano, cláctico poplíteo interno e externo. Velocidade de condução nervosa sensitiva normais nos nervos sural e mediano direito. Com 18 meses de idade, continuava com a alimentação pela sonda da gastrostomia e em tratamento fisioterápico. O perímetro cefálico era de 47 cm, com facies alongada, boca entreaberta, lábios ligeiramente evertidos, palato em ogiva e com dois incisivos com implantação anômala. Respiração abdominal. No exame evolutivo de Gesell, realizava todas as provas do setor adaptativo e pessoal social para a idade. Compreensão satisfatória para as ordens dadas, mesmo para as complexas. Emitia algumas palavras com grande dificuldade, com voz anasalada. Fundoscopia normal: déficit da musculatura da face, tanto para os músculos mastigatórios, como para os da mímica, com paresia facial bilateral, lagofthalmia e diminuição do sulco nasogeniano. Hipomotilidade do véu do paladar, reflexo nauseoso presente, mas com resposta diminuída, apresentando refluxo nasal à deglutição de líquidos. Diminuição da força dos músculos esternocleidomastóideos e trapézios. Língua normal. Sentava-se sem apoio desde os 13 meses de idade, mas não conseguia ficar em pé. Diminuição da massa muscular nas porções proximais dos quatro membros, com atrofia das cinturas pélvicas e escapulares, loja anterior do pescoço e musculatura torácica, esboçando escápula alada. Hipotonia dos 4 membros, tanto proximal como distal, adotando a posição de batráquio quando deitado e cifose dorsal ao ser colocado sentado. Reflexos profundos hipotativos nos 4 membros e reflexo cutâneo-plantar em flexão plantar bilateralmente. Sensibilidade superficial normal.

*Biópsia muscular* — Realizada aos 18 meses de idade, no músculo quadriceps esquerdo, processada a fresco e pela histoquímica, conforme técnicas descritas anteriormente<sup>28</sup>. Foi encontrado discreto aumento do tecido conjuntivo endomisial e diminuição do diâmetro das fibras musculares. As fibras apresentavam núcleo único e pelos níveis de corte, às vezes davam impressão de serem anucleadas. Ausência de necrose ou fagocitose. Na coloração pelo tricromo de Gomori modificado, presença de inúmeros corpos nemalínicos (bastões) em diversas fibras, localizados às vezes próximo à mem-



*Figura 1 — Caso CFL. Biópsia de músculo quadriceps. Diminuição do diâmetro das fibras musculares, aumento do tecido conjuntivo endomysial e grande número de corpos nemalínicos (vermelho). Gomori modificado; 400x.*



*Figura 2 — Caso CFL. Biópsia de músculo quadriceps. Preponderância de fibras do tipo I (escuras) e deficiência de fibras do tipo II (claras). DPNH-diaforase; 200x.*

brana externa ou então no centro das mesmas. Algumas destas formações se agrupavam e ocupavam às vezes até 2/3 das fibras (Figura 1). Predomínio de fibras do tipo I, deficiência de fibras do tipo II (Figura 2). Os corpos nemalínicos não se coravam com as reações para ATPases ácidas e alcalina, esterase inespecífica, miofosforilase, DPNH-diaforase, fosfatase ácida, fosfatase alcalina, «oil red O», PAS, desidrogenase succínica e não se coravam metacromaticamente pelo cresil-violeta.

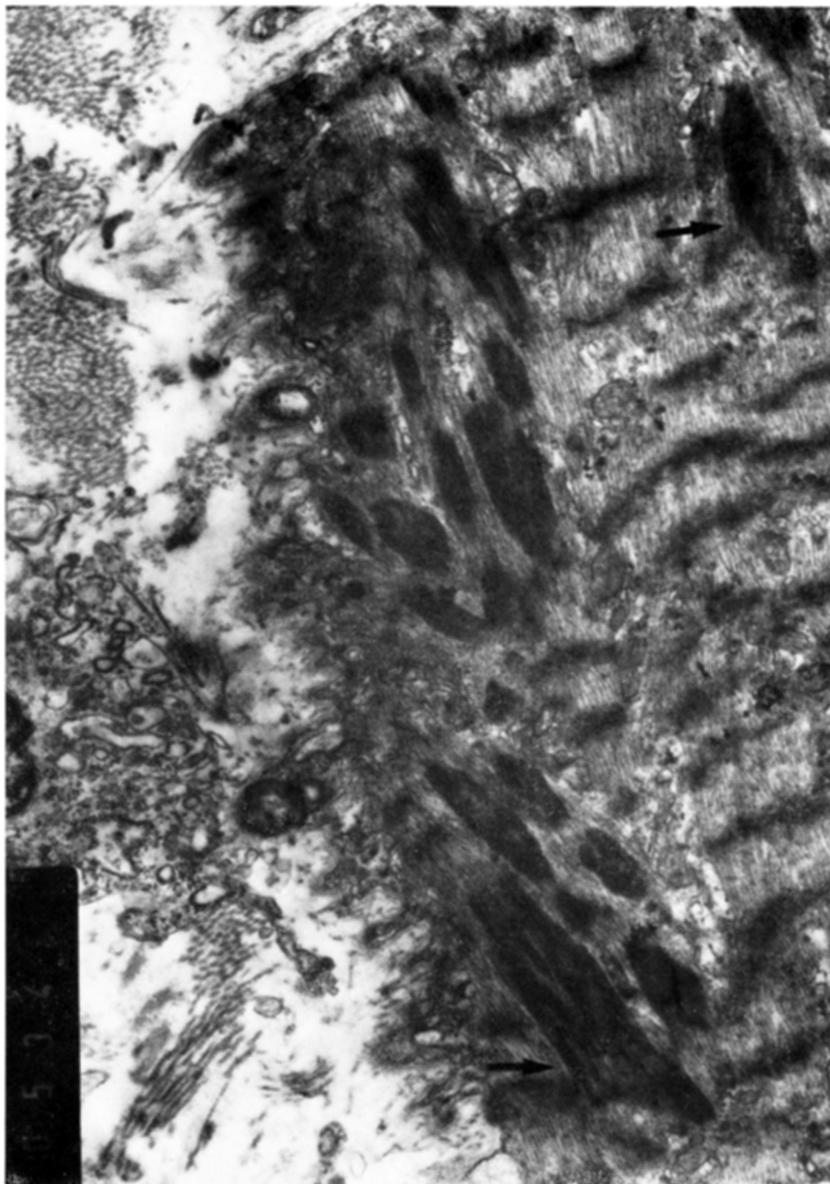
Diversos fragmentos musculares foram fixados em glutaraldeído a 2% e cacodilato a 0,15 M em partes iguais por 24 horas. A seguir foram pós-fixados em tetróxido de ósmio a 1%, tamponado com cacodilato durante 30 minutos e desidratado em álcool-acetona. Incluídos em resina «polylite», cortados em ultra micrótomo Porte-Blum MT2-13, com 90 nm, corados com acetado de uranila e citrato de chumbo de Reynolds, sendo examinado em microscópio eletrônico Philips EM 300\*. Nos cortes examinados, existia alargamento das linhas Z e variação da espessura das mesmas numa mesma miofibrila. As linhas Z mais próximas ao sarcolema e aos núcleos, são as que apresentam-se mais espessas e nesta região são encontrados grande número de corpos nemalínicos. Estes corpos nemalínicos são constituídos de miofilamentos longitudinais as fibras musculares, tendo as mesmas características eletromicroscópicas dos discos Z e em algumas áreas, iniciam-se nos mesmos. Próximo aos corpos nemalínicos existem alterações na estrutura dos sarcômeros, originando miofilamentos desordenados. Núcleos, mitocôndrias e demais organelas dentro do limite normal (Figuras 3 e 4).

#### COMENTARIOS

Os pacientes com miopatia nemalínica apresentam hipotonia desde o nascimento, que pode ou não melhorar com o correr dos anos 1,2,12,13,14,16,26, concomitante com diminuição da força muscular 2,5,7,8,10,12,13,16,17,26, retardado no desenvolvimento motor 2,5,12,13,16,19, atrofia muscular de graus variados 7,12,16,17, arreflexia profunda 12,16,19, marcha anserina 2,8,19, face longa 13,16, pálate elevado 2,13,16,19, voz analisada 16,19, tórax escavado 13,16, tórax proeminente 2,10, facies miopática 19, lordose acentuada 19, cifoescoliose 13, pés cavos e equinos 13, dedos longos e hiperextensíveis 13, dores musculares eventuais 10, luxação de articulação coxo-femural 10, dificuldade para abrir a boca 21 e malformações cardíacas 13. No período neonatal, além da hipotonia importante, são relatados choro fraco 5,13,14, episódios de cianose com dificuldades respiratórias 5,14,16, dificuldades da expectoração de secreções pulmonares 5,20,24, sucção pobre 2 e dificuldades na deglutição. A dificuldade para deglutir necessita em certas ocasiões inserção de tubo nasogástrico permanente 2,5,14,24 ou então gastrotomia definitiva 24.

Nos primeiros relatos 2,26, quando foram demonstrados os corpos nemalínicos, visualizados somente em fibras musculares coradas pela hematoxilina fosfotúngstica ou com o uso de luz polarizada, não se tinha uma idéia correta

\* Agradecemos ao Prof. Robin Hoffmeister, do Centro de Microscopia Eletrônica da Universidade Federal do Paraná, pelo preparo das biópsias na microscopia eletrônica.



*Figura 3 — Caso CFL. Biópsia de músculo quadriceps. Corpos nemalínicos na periferia da fibra muscular, próximo ao sarcolema. Corpos nemalínicos originando-se nas linhas Z (setas). Microscopia eletrônica; aumento 22.650x, antes da redução.*



*Figura 4 — Caso CFL. Biópsia de músculo quadriceps. Corpos nemalínicos notando-se a estrutura de microfilamentos longitudinais paralelos. Microscopia eletrônica; aumento 57.450x, antes da redução.*

da origem dos mesmos. No método de Gomori modificado, os corpos nemalínicos aparecem facilmente e são detectados com extrema simplicidade, distribuindo-se por todo o comprimento da fibra muscular, em arranjo semelhante a paliçadas. Na histoquímica existe deficiência de fibras do tipo II<sup>16,27</sup> e atrofia de fibras do tipo I, nas quais geralmente estão localizados os corpos nemalínicos<sup>17</sup>. Estes não reagem às ATPases e não foi encontrada boa correlação entre os mesmos e o tipo histoquímico de fibra<sup>7</sup>. Em raros casos, foram encontrados corpos nemalínicos em fibras intrafusais<sup>24</sup>. Com os estudos de microscopia eletrônica, hoje se sabe que os corpos nemalínicos têm origem nos discos Z<sup>4,5,8,9,10,13,24</sup>, sendo considerados como originários das proteínas das miosinas<sup>7,10</sup>, com propriedades similares a actina e tropomiosina B<sup>5</sup>, sendo portanto miofibrilas patológicas<sup>7</sup>. Já foram descritas estruturas similares aos corpos nemalínicos em núcleos<sup>8,14</sup>, ribosomas e sarcoplasma perinuclear<sup>8</sup>, em pacientes portadores de miopatia nemalínica. Se a proteína encontrada nos corpos nemalínicos teve a sua origem determinada, o mesmo não aconteceu com a patogenia. Assim, diversos relatos tentam imputar a formação dos corpos nemalínicos a causa neurogênica<sup>1,3,16,17,22,23</sup> pois, em necrópsias onde foi examinada a medula espinhal, foram encontradas alterações nos neurônios do corpo anterior<sup>3,23</sup>, diminuição do diâmetro dos axônios mielinizados<sup>23</sup>, atrofia seletiva de fibras do tipo I, com ausência ou deficiência de fibras do tipo II<sup>16,17,23</sup>. Outras hipóteses aventadas incluem defeito genético que induza a hipoplasia ou atrofia de um só tipo de fibra, alterações bioquímicas de um único tipo de fibra ou qualquer desordem que interfira com a tensão muscular<sup>17</sup>. Independentemente de qual seja a hipótese correta, existem dúvidas se a miopatia nemalínica é entidade isolada ou expressão anatomopatológica de diversos fatores etiológicos<sup>1,3,4,8,11,22,25,27</sup>. Assim, foram descritos corpos nemalínicos em polimiosite<sup>4,27</sup>, distrofia de cinturas pélvicas e escapulares<sup>4</sup>, dermatomiosite<sup>4</sup>, esquizofrenia<sup>1</sup>, doença de Parkinson<sup>1</sup> e produzidos experimentalmente por tenotomia<sup>1,25,27</sup>.

Nas descrições originais e na maioria dos casos, os sintomas estão presentes desde o nascimento. No entanto, foram relatados casos nos quais os sintomas de astenia e diminuição da força muscular iniciaram-se na idade adulta e cujas biópsias mostraram alterações idênticas às dos casos congênitos<sup>4,6,11,15</sup>. Estes casos sugerem que as estruturas nemalínicas aparecem em doenças musculares diferentes da originalmente descrita, levantando a suspeita da existência de duas formas distintas: uma congênita, precoce, clássica, familiar, de evolução variável; outra, esporádica, de início tardio, que poderia ser adquirida, com curso fatal devido ao envolvimento da musculatura faríngea e dos músculos respiratórios<sup>11,20,21</sup>. Nos casos congênitos a herança é autosômica dominante com reduzida penetração<sup>18</sup>. O presente relato, pelas características clínicas, sugere miopatia nemalínica de origem congênita, de evolução benigna, apesar das dificuldades de deglutição.

## RESUMO

Relato do caso de criança do sexo masculino, com hipotonia e dificuldades de deglutição desde os primeiros dias de vida, necessitando gastrostomia permanente. Apresentava retardo no desenvolvimento motor. A eletromiografia sugeria envolvimento muscular primário e a biópsia muscular, processada a fresco, histoquímica e pela microscopia eletrônica, revelou corpos nemalínicos clássicos e deficiência de fibras do tipo II. São feitos comentários a respeito dos sintomas e formas clínicas, origem e patogenia dos corpos nemalínicos, sendo o caso relatado caracterizado como miopatia nemalínica do tipo congênito.

## SUMMARY

*Nemaline myopathy: report of a case with histochemistry and electron microscopy studies.*

Report of a case of a male child, with hypotonia since birth, along with severe feeding difficulties due to lack of swallowing, that resulted in a permanent gastrostomy. Despite the delayed motor development, he had a normal intelligence. An electromyography was suggestive of primary muscle involvement. A fresh-frozen muscle biopsy stained by the modified Gomori trichrome and processed by histochemistry and electron microscopy presented the typical nemaline rods and deficiency of type II muscle fibers. It is made a brief revision about the clinical symptoms, origin and pathogenesis of nemaline bodies. The case reported probably represents a nemaline myopathy, of the congenital type.

## REFERENCIAS

1. BROOKE, M. H.; CARROLL, J. E. & RINGEL, S. P. — Congenital hypotonia revisited. *Muscle & Nerve* 2:84, 1979.
2. CONEN, P. E.; MURPHY, E. G. & DONOHUE, W. L. — Light and electron microscopic studies of «myogranules» in a child with hypotonia and muscle weakness. *Canad. med. Ass. J.* 89:983, 1963.
3. DAHL, D. S. & KLUTZOW, F. W. — Congenital rod disease. Further evidence of innervational abnormalities as the basis for the clinicopathological features. *J. neurol. Sci.* 23:371, 1974.
4. ENGEL, A. G. — Late-onset rod myopathy (a new syndrome?): light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clin. Proc.* 41:713, 1966.
5. ENGEL, A. G. & GOMEZ, M. R. — Nemaline (Z disk) myopathy: observations on the origin, structure, and solubility properties of the nemaline structures. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 26:601, 1967.
6. ENGEL, W. K. & RESNICK, J. S. — Late-onset rod myopathy: A newly recognized acquired, and progressive disease. *Neurol. (Minneapolis)* 16:308, 1966.
7. ENGEL, W. L.; WANKO, T. & FENICHEL, G. M. — Nemaline myopathy. A second case. *Arch. Neurol. (Chicago)* 11:22, 1964.
8. FULTHORPE, J. J.; GARDNER-MEDWIN, D.; HUDGSON, P. & WALTON, J. N. — Nemaline myopathy. A histological and ultrastructural study of skeletal muscle from a case presenting with infantile hypotonia. *Neurol. (Minneapolis)* 19:735, 1969.

9. GONATAS, N. K. — The fine structure of the rod-like bodies in nemaline myopathy and their relation to the Z discs. *J. Neuropathol. exp. Neurol.* 25:409, 1966.
10. GONATAS, N. K.; SHY, G. M. & GODFREY, E. H. — Nemaline myopathy. The origin of nemaline structures. *New England J. Med.* 274:535, 1966.
11. HEFFERMAN, L. P.; REWCASTLE, N. B. & HUMPHREY, J. G. — The spectrum of rod myopathies. *Arch. Neurol. (Chicago)* 18:529, 1968.
12. HOPKINS, I. J.; LINDSEY, J. R. & FORD, F. R. — Nemaline myopathy. A long-term clinicopathologic study of affected mother and daughter. *Brain* 89:299, 1966.
13. HUDSON, P.; GARDNER-MEDWIN, D.; FULTHORPE, J. J. & WALTON, J. N. — Nemaline myopathy. *Neurol. (Minneapolis)* 17:1125, 1967.
14. JENIS, E. H.; LINDQUIST, R. R. & LISTER, R. C. — New congenital myopathy with crystalline intranuclear inclusions. *Arch. Neurol. (Chicago)* 20:281, 1969.
15. KAMIENIECKA, Z. — Late onset myopathy with rod-like particles. *Acta neurol. scand.* 49:547, 1973.
16. KARPATI, G.; CARPENTER, S. & ANDERMANN, F. — A new concept of childhood nemaline myopathy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 24:291, 1971.
17. KINOSHITA, M. & SATOYOSHI, E. — Type I fiber atrophy and nemaline bodies. *Arch. Neurol. (Chicago)* 31:423, 1974.
18. KONDO, K. & YUASA, T. — Genetics of congenital nemaline myopathy. *Muscle & Nerve* 3:308, 1980.
19. KUITUNEN, P.; RAPOLA, J.; NOPONEN, A-L. & DONNER, M. — Nemaline myopathy. Report of four cases and review of the literature. *Acta paediat. scand.* 61:353, 1972.
20. KULAKOWSKI, S.; FLAMENT-DURAND, J.; LAGAE-MALASSE, F.; CHEVALLAY, M. & FARDEAU, M. — Myopathy a batonnets (nemaline myopathy). *Arch. franc. Péd.* 30:505, 1973.
21. POWERS, J. M.; YOUNG, G. F.; BASS, E. B. & REED, F. E. — Atypical nemaline myopathy with temporomandibular ankylosis. *Neurol. (Minneapolis)* 30:971, 1975.
22. RADU, H. & IONESCU, V. — Nemaline (neuro) myopathy. Rod-like bodies and type I fibre atrophy in a case of congenital hypotonia with denervation. *J. neurol. Sci.* 17:53, 1972.
23. ROBERTSON, W. C.; KAWAMURA, Y. & DKCK, P. J. — Morphometric study of motoneurons in congenital nemalina myopathy and Werdnig-Hoffmann disease. *Neurol. (Minneapolis)* 28:1057, 1978.
24. SHAFIQ, S. A.; DUBOWITZ, V.; PETERSON, H. C. & MILHORAT, A. T. — Nemaline myopathy: report of a fatal case with histochemical and electron microscopic studies. *Brain* 90:817, 1967.
25. SHAFIW, S. A.; GORYCKI, M. A.; ASIEDU, S. A. & MILHORAT, A. T. — Tenotomy. Effect on the fine structure of the soleus of the rat. *Arch. Neurol. (Chicago)* 20:625, 1969.
26. SHY, G. N.; ENGEL, W. K.; SOMERS, J. E. & WANKO, T. — Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain* 86:793, 1963.
27. SRETER, F. A.; ASTRÖM, K-E.; ROMANUL, F. C. A.; YOUNG, R. R. & JONES, R. — Characteristics of myosin in nemaline myopathy. *J. neurol. Sci.* 27:99, 1976.
28. 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.

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