

# DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA

## CONCEITO CLÍNICO-PATOLÓGICO E FORMAS CLÍNICAS

JOSÉ ANTONIO LEVY \*

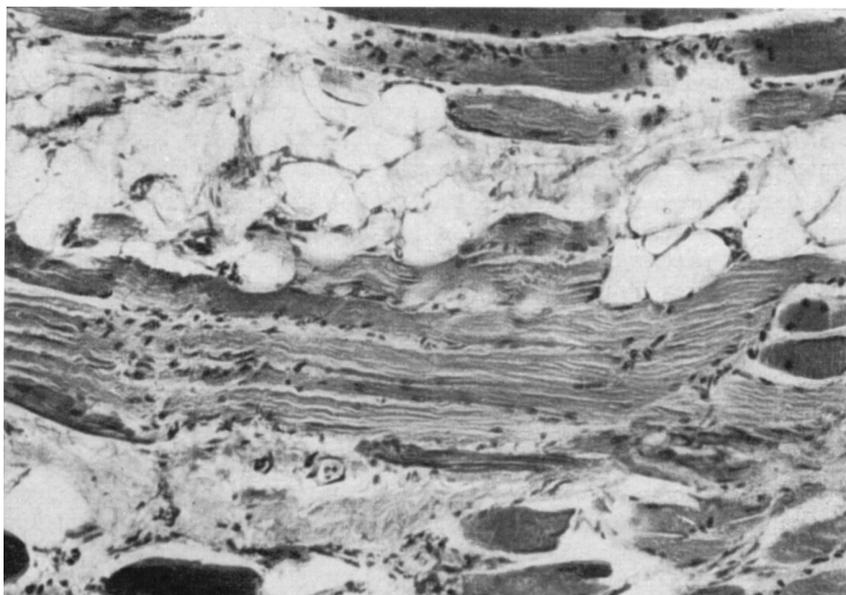
A distrofia muscular progressiva (D.M.P.), afecção primitiva dos músculos, de caráter degenerativo, progressiva e irreversível, é moléstia bastante conhecida em suas características gerais, mas ainda pouco estudada em certas particularidades. A afecção não é rara, conforme se pode verificar pelo total de 150 casos atendidos até junho 1959 no ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, em um total de 33.662 pacientes. Embora na maioria dos casos o diagnóstico não ofereça dificuldades, há uma série de afecções com as quais a D.M.P. pode ser confundida, o que pode ocasionar graves erros diagnósticos. "Os processos degenerativos levam consigo um prognóstico tão mau que, aplicado erroneamente a um processo curável, têm conseqüências catastróficas para o enfermo; por isso, em miologia é necessário focalizar cada caso clínico com radical desconfiança para o diagnóstico mais provável, mais razoável e mais simples, porque pode estar errado" (Moya<sup>11</sup>).

O quadro histopatológico da distrofia muscular progressiva caracteriza-se pela presença de fibras musculares de tamanho normal ao lado de outras de volume aumentado ou diminuído em meio a tecido gorduroso ou conjuntivo<sup>13</sup> (fig. 1), quadro êsse que deu lugar às denominações de atrofia miosclerótica e amiotrofia lipomatosa, como era denominada anteriormente a moléstia<sup>1</sup>. A alteração da fibra muscular pode ser exclusiva e é, pelo menos, predominante, sendo o edema, que pode preceder a atrofia por meses ou anos, a alteração inicial<sup>1</sup>, seguindo-se a homogenização ou hialinização da fibra muscular com esmaecimento da estriação<sup>1</sup>. Nos estádios mais avançados há erosão e fagocitose<sup>5</sup>. Nas secções longitudinais e, sobretudo, nas transversais sobressai nitidamente a grande variação no tamanho das fibras musculares, alternando-se, lado a lado, fibras muito grandes e muito pequenas<sup>9</sup>, sendo que algumas apresentam-se fendidas longitudinalmente. São descritas também fileiras de núcleos sarcolêmicos nas porções centrais das fibras musculares; entretanto, êste aspecto só foi observado raramente por Fetterman e col.<sup>5</sup>. Quadros histológicos lembrando tentativas de regeneração não são incomuns, segundo Haase e Shy<sup>7</sup>; no entanto, a ausência de atividade regenerativa autêntica é um caráter fundamental da D.M.P. Em alguns casos vêem-se discretos infiltrados celulares de caráter inflamatório,

---

Trabalho da Clínica Neurológica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa): \* Assistente.

porém nunca tão intensos como nas miosites. Com a evolução do processo, as fibras musculares atrofiadas e degeneradas vão desaparecendo, restando apenas tecido conjuntivo no meio do qual podem ser encontrados vestígios de fibras musculares. Os troncos nervosos intramusculares, assim como os fusos musculares, são conservados.



*Fig. 1 — Distrofia muscular progressiva: fibras musculares degeneradas, de tamanho variável, em meio a tecido conjuntivo e gorduroso (H.E.  $\times 400$ ).*

Todos os que estudaram o assunto estão de acôrdo em que a D.M.P. é hereditária<sup>1</sup>. As características hereditárias indicam que tanto a severidade da moléstia como a topografia dos músculos comprometidos são determinadas principalmente por diferenças nas ligações de um gen defeituoso. É provável que, por uma falha metabólica inata, certos músculos, particularmente os que se desenvolvem mais precocemente na vida fetal (músculos do tronco e raízes dos membros), sofrem alterações morfológico-funcionais<sup>1</sup>. Três tipos de herança se manifestam na D.M.P.: dominante, recessiva e ligada ao sexo. A forma pseudo-hipertrofica está habitualmente ligada ao sexo, enquanto que as formas juvenis tendem a ser dominantes ou recessivas<sup>1</sup>. Os aspectos hereditários das miopatias oftalmoplégicas são incertos. Morton e Chung<sup>10</sup>, após exaustivo estudo genético da D.M.P., concluíram que a forma fácio-escápulo-umeral é devida a um ou vários gens dominantes autossomáticos; nas formas que acometem preferivelmente as cinturas escapular e pélvica a herança é autossomática recessiva, sendo que nesse grupo existem também casos esporádicos de caráter não hereditário. A

forma de Duchenne tem a sua hereditariedade ligada ao sexo. Embora conheçamos as dificuldades ou mesmo a impossibilidade para, em nosso meio, realizar uma pesquisa desse tipo, procuramos, ao menos, determinar a quantidade de casos nos quais fôsse possível verificar a existência de antecedentes hereditários. De 102 pacientes inquiridos a respeito, 52 declararam haver casos semelhantes na família, quase sempre em irmãos. Esses dados estão de acordo com outros autores, que encontram cerca de 50% de casos comprovadamente familiares.

A sintomatologia pode evidenciar-se em qualquer época da vida, sendo que nos 150 casos revistos por nós a moléstia aparentemente tivera início em idades que variavam de meses até 45 anos. Em 38 desses pacientes as manifestações iniciais ocorreram nos 4 primeiros anos de vida.

A D.M.P. caracteriza-se por déficit motor progressivo acompanhado de atrofia muscular simétrica, sendo freqüentes as pseudo-hipertrofias, sobretudo nas panturrilhas. O comprometimento bilateral e simétrico dos grupos musculares é uma das características da moléstia<sup>2</sup>. Várias formas clínicas da D.M.P. têm sido descritas, de acordo com a topografia dos músculos comprometidos. Preferimos a classificação usada por Walton<sup>14</sup>, que considera apenas cinco formas clínicas de D.M.P.: forma de Duchenne, forma das cinturas dos membros (limb girdle), forma fácio-escápulo-umeral, forma distal e forma ocular. É evidente que essas cinco formas não são perfeitamente bem definidas e separadas umas das outras. A moléstia é uma só, existindo todos os estádios intermediários entre essas cinco formas ditas padrão. Se muitos pacientes apresentam uma forma bem definida, outros apresentam características de duas ou mais formas conjugadas.

1. *A forma de Duchenne*, também denominada pseudo-hipertrofica, é a mais grave, não só pelo seu início, geralmente precoce, nos 3 primeiros anos de vida<sup>14</sup>, mas também pela maior rapidez de sua evolução, não existindo casos abortivos<sup>14</sup>; existe forte tendência familiar<sup>4, 14</sup>, havendo predominância para o sexo masculino<sup>1, 14</sup>. Chama a atenção o aumento do volume das panturrilhas ou de outros músculos (quadríceps, deltóide), por pseudo-hipertrofia, presente em 80% dos casos. O comprometimento simétrico da musculatura acompanhado do déficit motor inicia-se na cintura pélvica, passando depois para a escapular; no entanto, por questões anatômicas, a hipotrofia muscular é percebida inicialmente nas regiões escapulares; os músculos que se inserem na pélvis e na coluna lombossacra mostram-se deficientes muito antes que a atrofia possa ser verificada pela inspeção. O equilíbrio torna-se precário, necessitando o paciente aumentar a sua base de sustentação para se manter de pé; durante a marcha o corpo se inclina para um e para o outro lado, gíngando. Geralmente a primeira queixa do paciente se refere à impossibilidade de subir escadas (debilidade dos músculos extensores das coxas); a debilidade dos glúteos e dos extensores do tronco e da bacia faz com que o paciente exagere a lordose lombar, inclinando o tronco dorsalmente como ocorre na gravidez, a fim de deslocar o centro de gravidade para trás da coluna vertebral, fazendo com que a tarefa de manter o tronco em posição erecta dependa mais dos flexores que

dos extensores da bacia<sup>3</sup>. A debilidade dos extensores da coluna vertebral determina um modo característico de levantar-se: o paciente inicialmente firma as mãos e pés no chão e, a seguir, eleva o tronco apoiando as mãos sucessivamente nos vários segmentos dos membros inferiores. O abdome torna-se proeminente, ao mesmo tempo que a lordose se acentua. A moléstia evolui de modo relativamente rápido; o paciente não pode elevar os braços, as omoplatas separam-se da parede posterior do tórax (scapula alata) e, a seguir, toda a musculatura vai sendo comprometida no tronco e na parte proximal dos membros, sendo respeitados apenas os músculos do segmento cefálico, das mãos e dos pés; as deformidades são progressivas, surgindo contraturas e retrações fibrotendinosas, sobretudo no cotovêlo e no tendão de Aquiles. O paciente é, então, incapaz de estender os braços e, ao deambular, apoia-se na ponta dos pés; com a acentuação do déficit proximal a marcha passa a se fazer de cócoras, apoiando-se o paciente ao solo com a parte anterior da planta dos pés. Julgamos de interesse referir três casos dessa forma da moléstia, todos pacientes membros de uma mesma família.

E.P.A., com 26 anos (Reg. Geral 455.279), R.P.A., 15 anos (Reg. Geral 475.206) e J.P.A., 9 anos (Reg. Geral 472.205), todos brancos e do sexo masculino, com déficit motor progressivo de tipo proximal, acompanhado de hipotrofias musculares, iniciando-se a moléstia ao redor do 4º ano de vida. *Antecedentes* — O pai referiu existirem vários casos semelhantes em pessoas de sua família; os pais são primos em 3º grau. A família compõe-se de 6 irmãos, sendo os 3 pacientes em questão e 3 normais; destes últimos, dois são do sexo feminino, atualmente com 18 e 12 anos, e um do sexo masculino com 6 anos. O *exame neurológico* revelou nos três pacientes, hipotrofias musculares e déficit motor de tipo proximal; no paciente E.P.A. a moléstia se apresentava em grau adiantadíssimo, conseguindo o paciente se locomover apenas de cócoras e nas pontas dos pés; nos outros dois a marcha e o ato de levantar eram de tipo mlopático. Existiam retrações fibrotendinosas nos três casos. Em um dos pacientes (J.P.A.) foram realizados exames subsidiários. O *exame do líquido cefalorraquidiano*, as *dosagens de colesterol, cálcio, fosfatase alcalina e fósforo inorgânico no soro* resultaram normais; a *dosagem de creatinina* mostrou teor baixo (0,4 mg por 100 ml); o *exame elétrico* não mostrou reação de degeneração; a *eletromiografia* (gastrocnêmio) revelou potenciais de amplitude reduzida e diminuição dos potenciais de interferência. Os três pacientes vêm sendo observados desde 1957, tendo a doença evoluído progressivamente.

2. *Forma das cinturas dos membros* (limb girdle) — Iniciando-se geralmente na 2ª ou 3ª décadas da vida, a moléstia principia com o comprometimento de uma das cinturas, escapular ou pélvica, acometendo depois a outra<sup>14</sup>; são afetados ambos os sexos igualmente; a evolução é variável, sendo frequentes os casos abortivos e aqueles que, a partir de um dado momento, mantêm-se estacionários; as pseudo-hipertrofias são raras, o mesmo se dando com as retrações fibrotendinosas e com as deformidades esqueléticas secundárias. Os primeiros sinais da moléstia são o déficit motor de tipo proximal, dificuldades para subir escadas, para andar e para assumir a posição erecta, acentuação da lordose lombar e hipotrofias musculares. O seguinte caso é característico:

J.B., com 20 anos, branca, sexo feminino, atendida no ambulatório da Clínica Neurológica em 9-2-1951 (Reg. Geral 206.655), com história de fraqueza progressiva de tipo proximal iniciada um ano antes. *Antecedentes* — Pais não consangüíneos; ausência de casos semelhantes na família; três irmãos, todos mais moços do que a paciente e com saúde. Em 1961 o irmão mais moço, então com 20 anos de idade, estaria apresentando os primeiros sintomas da moléstia; não pudemos, no entanto, examiná-lo. O exame neurológico de J.B., em 1951, revelou apenas déficit motor discreto de tipo proximal com levantar de tipo miopático e hipotrofia discreta dos músculos da cintura escapular. Em 1958 a paciente voltou à consulta já com um grau mais avançado da moléstia que, no entanto, não a impediu de casar-se e ter três filhos (dois meninos e uma menina) todos normais. O exame neurológico mostrou quadro semelhante ao observado na primeira consulta, porém com déficit motor mais acentuado (déficit de 50 a 75% nos braços, coxas e tronco e de 25% nos antebraços, pernas e músculos extensores da cabeça). Em 1959 novo exame da força muscular mostrou piora muito discreta, ao redor de 25%, apenas nos músculos dos braços, não havendo alteração da força muscular no restante da musculatura, em relação ao exame feito no ano anterior. Em 1961 a paciente voltou ao ambulatório dizendo estar sua doença estacionária. Uma *biopsia muscular* realizada nessa ocasião mostrou aspectos característicos de distrofia muscular progressiva (fig. 2). O *exame elétrico* mostrou apenas hipoeccitabilidade farádica e gal-

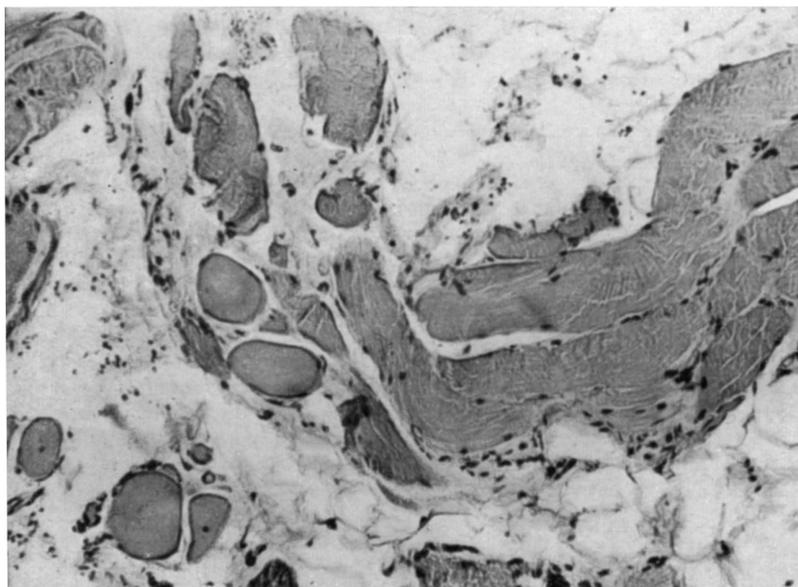


Fig. 2 — Caso J.B. — Fibras musculares degeneradas, algumas de contornos arredondados, hialinizadas, de tamanho bastante variável, desordenadamente esparsas em tecido conjuntivo e adiposo (H.E.  $\times 400$ ).

vânica em alguns músculos e inexcitabilidade na parte inferior dos músculos trapézio e infra-espinhosos; não foi verificada reação de degeneração. O *exame do líquido cefalorraquidiano*, assim como as *dosagens de colesterol, cálcio, fosfatase alcalina e fósforo inorgânico* no sangue resultaram normais. A *prova de tolerância à creatina* mostrou-se alterada, não tendo havido aumento da creatinina sangüínea após a ingestão de creatina.

3. A forma *jácio-escápulo-umeral* inicia-se em qualquer idade, não tem predominância em relação ao sexo e caracteriza-se pelo predomínio do déficit motor e das atrofias musculares na face e na cintura escapular, regiões onde ocorrem os primeiros sintomas<sup>14</sup>. Subseqüentemente a cintura pélvica é também afetada, o mesmo podendo ocorrer com a musculatura de outras regiões. Como na forma das cinturas dos membros, os casos abortivos são comuns; a progressão da doença é insidiosa, com longos períodos de aparente estacionamento; casos de progressão rápida podem ocorrer, embora raramente. Essa forma é muito mais rara que as anteriores; nos 150 casos de D.M.P. estudados encontramos apenas dois com essa forma da moléstia.

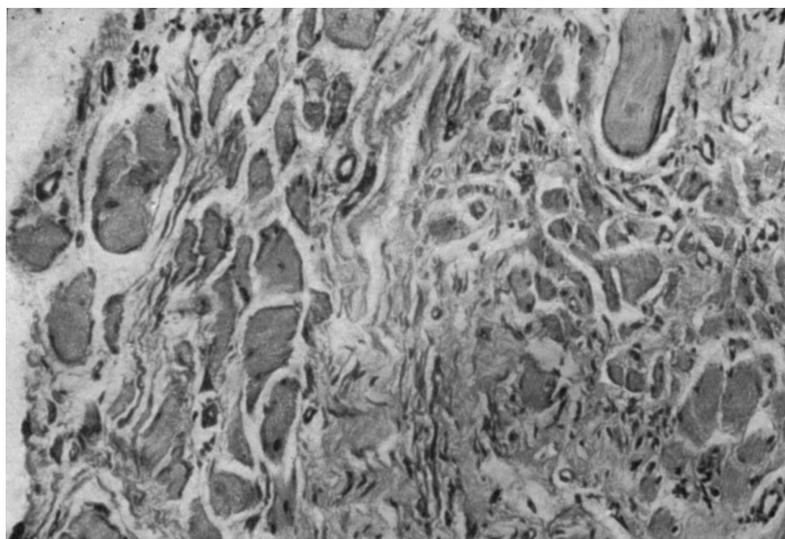
4. A forma *distal*, estudada particularmente por Wellander<sup>15</sup>, com o nome de *myopathia distalis tarda hereditaria*, não é ainda aceita sem restrições, embora este autor escandinavo tenha relatado 249 casos mostrando sua freqüência relativamente grande, pelo menos no meio estudado. A afecção tem evolução benigna, iniciando-se nos músculos distais dos quatro membros entre os 40 e os 60 anos de idade, havendo predominância para o sexo masculino<sup>14</sup>. A transmissão hereditária obedece ao caráter autossômico dominante. Por fugir completamente às formas clássicas da D.M.P. nas quais é de regra o acometimento da musculatura proximal, a forma distal é provavelmente diagnosticada com menor freqüência do que poderia acontecer se ela fôsse melhor conhecida.

Essa forma presta-se a erros diagnósticos com moléstias do neurônio motor periférico, particularmente com a atrofia muscular progressiva e com a moléstia de Charcot-Marie-Tooth. Por outro lado Adams e col.<sup>1</sup> dizem ser provável que a maioria dos casos de D.M.P. que se iniciam pelo comprometimento da musculatura das mãos, antebraços e pernas sejam casos aberrantes de distrofia miotônica nos quais a miotonia, por ser discreta, passou despercebida. A possibilidade de confundir a forma distal da D.M.P. com a moléstia de Charcot-Marie-Tooth, ainda é maior pelo fato de que as biopsias musculares realizadas em casos desta última moléstia, ao lado das lesões secundárias ao comprometimento do neurônio motor periférico, mostram também alterações primárias dos músculos semelhantes às verificadas na D.M.P. Haase e Shy<sup>7</sup>, estudando 17 casos da moléstia de Charcot-Marie-Tooth, verificaram mediante biopsia que, em 10 deles, além das lesões secundárias à lesão do neurônio motor periférico, existiam nítidas alterações primárias do tecido muscular; em dois pacientes desse grupo de 17 casos, Haase e Shy<sup>7</sup> verificaram um quadro histopatológico idêntico ao observado na D.M.P., enquanto que 3 casos apresentavam apenas comprometimento de neurônios motores periféricos; nos 2 casos restantes a biopsia não mostrou anormalidades, tanto nos músculos como nos nervos examinados.

Fizemos o diagnóstico de forma distal de D.M.P. em um único caso:

F.R.F., com 19 anos, branco, sexo masculino, internado na Clínica Neurológica (Reg. Geral 620.475), em 8-6-1961, com a suspeita de moléstia de Charcot-Marie-

Tooth. História de déficit progressivo da força muscular e diminuição das massas musculares de distribuição distal nos quatro membros. *Antecedentes* — Ausência de casos semelhantes na família; dois irmãos de 14 e 13 anos e uma irmã de 18 anos, todos normais; pais não consanguíneos. *Exame neurológico* — Hipotrofias musculares nas pernas, pés, antebraços e mãos; déficit motor de 25 a 75% nos músculos das pernas, pés, antebraços e mãos; reflexos aquileus abolidos. O *exame elétrico* não mostrou reação de degeneração, mas apenas hipoexcitabilidade farádica e galvânica no território dos músculos comprometidos. A *eletromiografia* deu resultados compatíveis com o diagnóstico de D.M.P., não tendo revelado sinais de comprometimento do neurônio motor periférico. A *biopsia muscular* mostrou alterações características de D.M.P. (fig. 3).



*Fig. 3 — Caso F.R.F. — Fibras musculares, algumas de contornos arredondados, hialinizadas, de tamanho bastante variável, desordenadamente esparsas em tecido conjuntivo e adiposo (H.E.  $\times 400$ ).*

5. A *forma ocular* acomete, apenas ou de preferência, a musculatura extrínseca dos globos oculares. Em muitos casos os músculos faciais superiores são deficitários, podendo haver também disfagia e hipotrofias nos músculos do pescoço, tronco e membros<sup>14</sup>. Em 50% dos casos, aproximadamente, são encontrados caracteres hereditários de tipo autossômico dominante<sup>14</sup>. Inicia-se a sintomatologia em qualquer idade, porém na maioria dos casos os primeiros sintomas, a cargo do déficit dos músculos oculares, ocorrem na 4ª década da vida. O decurso é lentamente progressivo, podendo no entanto estacionar. A ptose palpebral é quase sempre o primeiro sintoma, seguindo-se déficit na motricidade dos globos oculares, sendo respeitada a musculatura intrínseca de inervação vegetativa<sup>1</sup>. Em virtude do comprometimento da face e sobretudo das pálpebras, os casos prestam-se à confusão com a miastenia, sendo então de grande valor o teste com o Ten-

silon. A característica principal desta forma de D.M.P. é o fato de que a ptose e paralisia dos músculos oculares precedem de muitos anos o comprometimento de outros músculos. Kilch e Nevin<sup>8</sup> relataram 6 casos desta forma de D.M.P., tendo também feito a revisão de 99 casos publicados. O único caso visto por nós foi relatado em publicação anterior<sup>12</sup>.

## RESUMO

O autor faz referência a 150 casos de distrofia muscular progressiva registrados no ambulatório da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em um total de 33.662 pacientes atendidos até junho 1959. A seguir são feitas considerações ao quadro histopatológico, à etiologia, ao quadro clínico e às várias formas da moléstia, sendo apresentadas 5 observações.

## SUMMARY

*Progressive muscular dystrophy: clinicopathological concept and clinical forms.*

The author reports 150 cases of progressive muscular dystrophy studied in the out-patients service of the Department of Neurology at the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School among 33,662 patients registered till June 1959. Considerations are made on the histopathological picture, etiology, clinical forms and the several disease patterns. Five cases are reported in full.

## REFERENCIAS

1. ADAMS, R.; DENNY-BROWN, D.; PEARSON, C. — Enfermedades del Musculo. Tradução castelhana por J. Coll. Ed. La Fragua, Buenos Aires, 1957.
2. AIRD, B. — Muscular Atrophies and Dystrophies. In Baker, A. B.: Clinical Neurology. Hoeber, Nova Iorque, 1955.
3. BRAIN, R. — Enfermedades del Sistema Nervioso. Tradução castelhana da 5ª edição inglesa por E. Audi e M. Posse. El Ateneo, Buenos Aires, 1958.
4. CASTAIGNE, P.; VIVIEN, P. — Généralités sur les dystrophies musculaires progressives ou myopathies. Rev. du Practicien, 5:873-879 (março) 1955.
5. FETTERMAN, G.; WRATNEY, M.; DONALDSON, J.; DANOWSKY, T. — Muscular dystrophy. Amer. J. Dis. Child., 91:326-338 (abril) 1956.
6. GREENFIELD, J.; CORNMAN, T.; SHY, M. — The prognostic value of the muscle biopsy in the floppy infant. Brain, 81:461-484 (dezembro) 1958.
7. HAASE, G.; SHY, M. — Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy. Brain, 83:631-637 (dezembro) 1960.
8. KILCH, G.; NEVIN, S. — Progressive dystrophy of the external eye muscles. Brain, 74:115-143 (março) 1951.
9. LAPRESLE, J. — Ce qu'on peut attendre d'une biopsie musculaire. Sem. Hôp. Paris, 33:3402-3411 (outubro) 1957.
10. MORTON, N.; CHUNG, C. — Formal genetics of muscular dystrophy. Am. J. Human Genet., 11:360-379 (dezembro) 1959.
11. MOYA, G. — Las miopatías de aparición tardía. World Neurol., 2:776-785 (setembro) 1961.
12. LEVY, J. A.; SARAIVA, S.; CARVALHO, C. A.; ANDRADA E SILVA, J. — Distrofia muscular progressiva: forma oftalmoplégica. Rev. Brasil. Oftalm., 18:43-51 (setembro) 1959.
13. SARAIVA, S.; DIAMENT, A.; LEVY,

J. A. — Distrofia muscular progressiva: alguns aspectos do seu diagnóstico diferencial. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 18:265-268 (setembro) 1960. 14. WALTON, J. — Muscular Dystrophy and its Relation to other Myopathies. *In* Adams, R.; Eaton, L.; Shy, M. — *Neuromuscular Disorders*. Williams & Wilkins, New York, 1960. 15. WELLANDER, L. — Myopathia Distalis Tarda Hereditaria. Suplemento nº 265 de *Acta med. scand.*, 1951.

*Clinica Neurológica — Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.*