CONTRIBUIÇÃO PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA
DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA

JOSÉ ANTONIO LEVY *

A distrofia muscular progressiva (DMP) tem sido tão estudada que poderia parecer supérflua uma tese focalizando o seu diagnóstico diferencial. Entretanto, se é verdade que na maioria dos casos o diagnóstico pode ser feito mediante verificação de atrofia muscular, das atitudes do paciente durante a marcha e no ato de mudar a posição do decúbito para a posição erecta, não é menos exato que outras afecções neuromusculares podem apresentar-se com fenomenologia idêntica. Em tais circunstâncias o diagnóstico diferencial tem grande importância por ser a DMP moléstia de prognóstico grave que, dado o caráter hereditário, acarreta sérios problemas para o paciente e para a família.

Reverendo as observações de pacientes registrados em Serviço de Ambulatório como sofrendores de DMP pudemos verificar, mediante recurso a exames paraclínicos, que alguns deles apresentavam afecção de prognóstico menos grave ou sem caráter familiar. Isso nos levou a chamar a atenção para o diagnóstico diferencial da DMP.

Elementos básicos para o diagnóstico da DMP

Dados para o diagnóstico da DMP são obtidos pela anamnese, pelo exame clínico e evolução da sintomatologia, assim como mediante provas laboratoriais, eletrodiagnóstico e biopsia muscular. Não nos preocuparemos,

---

Tese apresentada para concurso à Docência-Livre de Clínica Neurológica na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Professor-Assistente da Clínica Neurológica (Professor Adherbal Tolosa).

Nota do autor — Ao Prof. José Lopes de Faria, do Departamento de Histologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Luiz Carlos Uchôa Junqueira), agradecemos o auxílio prestado nas preparações histopatológicas. Agradecemos, também, a todos os colegas que trabalham na Clínica Neurológica, cujo apoio e colaboração nunca nos faltaram.

aqui, com os dados anamnésicos, hereditários, clínicos e evolutivos que são bastante conhecidos e dos quais já cuidamos em publicações anteriores^{63, 64, 65, 66, 104}. Analisaremos, com base em revisão bibliográfica, somente os elementos fornecidos pelas provas laboratoriais, pelo eletrodiagnóstico, pela eletromiografia e pela biopsia muscular.

A) *Provas laboratoriais* — No estado atual de nossos conhecimentos não há teste químico algum de segurança absoluta para o diagnóstico da DMP. O aumento de excreção de *creatina* pela urina e a diminuição da *creatininúria* nada indicam quanto à natureza do processo⁷⁷, qualquer processo, neurológico ou não, que determine destruição do tecido muscular, altera as quantidades de creatina e creatinina excretada pelo rim. Entretanto, em alguns casos em que há queixa de fraqueza muscular acentuada e nos quais o pâncreas adiposo não permite a verificação da atrofia muscular, as dosagens da creatina e da creatinina no sangue e na urina podem ser úteis.

A abundância de *aldolase* no tecido muscular levou Schapira e col.¹⁰⁵, em 1957, a demonstrar aumento da taxa desta enzima no plasma de pacientes com DMP; esta hiperaldolasemia constituiria a primeira anormalidade bioquímica da doença, sendo maior no início da moléstia e diminuindo com o progredir das lesões. Trabalhando no mesmo laboratório Dreyfus e col.³⁰ publicaram novo trabalho no qual, embora insistindo na importância da hiperaldolasemia no diagnóstico da DMP, retificaram em parte os dados anteriores por terem verificado que nas atrofias musculares de origem neurológica também há hiperaldolasemia. Brugsch e col.¹¹ estudaram 80 pacientes com DMP, tendo verificado que a aldolasemia estava normal, em 21,9% e aumentada em 78,1% dos casos; por outro lado, a determinação desta mesma enzima em 64 pessoas aparentemente saudáveis mas aparentadas com pacientes distróficos mostrou hiperaldolasemia em 31 delas.

Pearson⁹⁶, Dreyfus e col.³⁰ e Walton¹²⁵ verificaram que a atividade da *transaminase glutâmico-oxalacética* (TGO) é bastante aumentada nas fases iniciais da forma pseudo-hipertrofica da DMP; nas fases mais adiantadas, assim como nas de evolução crônica, os níveis dessas enzimas são muito próximos do normal. Walton¹²⁵ acrescenta que essas alterações enzimáticas não são específicas, podendo ser encontradas em qualquer doença na qual haja destruição do tecido muscular. Kaeser⁵⁶ estudou os valores da TGO nas várias formas de DMP, tendo verificado aumento constante nas formas pseudo-hipertroficas de Duchenne, ao passo que nas formas de evolução mais lenta os valores obtidos foram, em geral, normais; o autor conclui que grande aumento da TGO é índice de mau prognóstico, sendo a dosagem desta enzima útil para o diagnóstico das formas infantis que, em geral, são de evolução mais rápida. Brugsch e col.¹¹ verificaram aumento da atividade da TGO em 71 pacientes com DMP, num total de 81 casos estudados. Siekert¹¹² comprovou aumento desta enzima não só em pacientes com DMP, como também em casos de polimiosite. Rowland e col.¹⁰³ verificaram valores elevados de TGO em 5 de 9 pacientes com dermatomiosite

e em dois casos de miopatia mioglobínúrica; êsses autores, estudando 107 pacientes com vários tipos de miopatia, verificaram valores bastante elevados de TGO apenas nos casos de DMP pseudo-hipertrófica.

Brugsch e col.¹¹ registraram aumento dos valores da atividade da *desidrogenase láctica* em 81 pacientes com DMP, num total de 102 casos estudados. Rowland e col.¹⁰³ estudaram os teores dessa enzima em 154 pacientes, dos quais 107 com formas variadas da moléstia de DMP, tendo encontrado aumento nítido nos casos com a forma pseudo-hipertrófica; por outro lado, valores elevados foram também verificados em 5 dos 9 pacientes com dermatomiosite. Êsses mesmos autores¹⁰³ verificaram resultados semelhantes estudando a *fosfo-hexose-isomerase*. Okenaka e col.⁹² assinalaram aumento de outra enzima, a *fosfocinase-creatina*, na maioria dos casos de DMP assim como nas polimiosites.

Em trabalho recente, Thomson¹¹⁸ estudou o valor das dosagens da atividade da aldolase, da TGO e da TGP (*transaminase glutâmico-pirúvica*) no diagnóstico da DMP concluindo que estas atividades enzimicas estão mais aumentadas na fase inicial da forma de Duchenne e menos na forma das cinturas dos membros, sendo o aumento da atividade da aldolase o índice mais sensível do processo miopático em si, especialmente no tipo de Duchenne; o aumento das atividades da TGO e da TGP, especialmente da primeira, é proporcional à intensidade da destruição muscular nas doenças musculares primárias. Além disso Thomson verificou que irmãos aparentemente sadios dos pacientes que apresentam a forma de Duchenne podem apresentar significativo aumento da atividade aldolásica.

Dos trabalhos referidos conclui-se que as dosagens da atividade de várias enzimas (aldolase, TGO, TGP, desidrogenase láctica, fosfo-hexo-isomerase) são úteis para o diagnóstico da DMP quando esta afecção apresenta, no início, evolução aguda ou subaguda; entretanto, nos casos de evolução crônica, isto é, exatamente naqueles em que é mais difícil o diagnóstico da DMP, estas provas não fornecem dados significativos.

A *ribosúria*, encontrável em muitos casos de DMP, também não é característica desta moléstia^{125, 126}. Ronzoni e col.⁹⁹ não confirmaram relatos anteriores de que a ribosúria poderia ser característica da DMP.

Dreyfus²⁸ verificou diminuição de *ferro* em músculos de pacientes com DMP, considerando-a como conseqüência das alterações histológicas tissulares.

Extensas *investigações endocrinológicas* em casos de DMP não demonstraram qualquer anormalidade hormonal constante²².

A *eletroforese* pode contribuir para o conjunto dos resultados e observações que permitirão o diagnóstico. Corridori¹⁸ estudou 20 pacientes com DMP não tendo verificado variações significativas no valor médio das proteínas séricas totais; em quase todos os casos das formas não miotônicas foi encontrado aumento de globulina alfa₂ considerado como expressão de alteração química da substância fundamental do tecido conjuntivo. Moya e col.⁸³ estudaram as variações eletroforéticas das proteínas séricas em 159 casos de miopatias, tendo concluído que os teores de proteínas totais e de

globulina alfa₁ são normais em tôdas as moléstias musculares; houve aumento de globulina alfa₂ em todos os casos, variável conforme o processo. Em outro trabalho Moya⁸⁴ refere haver aumento de globulina alfa₂ nas distrofias musculares e diminuição do teor de globulina gama nas formas miotônicas. Os lipidogramas feitos por Moya⁸⁴ não revelaram alterações particulares e os glucidogramas mostraram aumento das glicoproteínas ligadas às albuminas na metade dos casos de DMP.

Corsi e Buscaino¹⁹ estudaram, mediante eletroforese, as proteínas musculares de miopatas: a análise mostrou alterações tanto dos componentes fibrilares como dos sarcoplasmáticos, sendo mais constante a redução da quantidade de miosina.

B) *Eletrodiagnóstico* — Na DMP as alterações encontradas mediante o *exame elétrico clássico* são apenas de tipo quantitativo que nada têm de característico. Além disso é preciso considerar as dificuldades para a realização do exame em músculos muito recobertos por gordura, como os da cintura pélvica, sobretudo em crianças nas quais é difícil obter o relaxamento muscular necessário durante a prova.

Eletromiografia — Nas atrofias musculares primárias, o eletromiograma apresenta as seguintes características^{12, 59, 70, 86}: a) redução da voltagem em virtude da diminuição das fibras musculares das unidades motoras; b) redução da duração média dos potenciais de ação, devida também à diminuição do número de fibras funcionantes; c) elevada incidência de potenciais polifásicos em virtude da má congregação das atividades das várias subunidades motoras; d) aumento dos potenciais de interferência quando o paciente faz pequeno esforço pois, sendo as unidades motoras diminuídas, é necessário que muitas delas funcionem conjuntamente.

Embora em muitos casos seja fácil o diagnóstico das miopatias pela eletromiografia, há ocasiões em que esse diagnóstico é difícil, pois os traçados não são típicos. Segundo Thibaut e col.¹¹⁶, a brevidade dos potenciais é de grande valor sendo, no entanto, inconstante. Não existe, tampouco, paralelismo entre o grau de atrofia muscular revelado clinicamente e as alterações eletromiográficas¹¹⁶.

C) *Biopsia muscular* — Na DMP o exame histopatológico mostra que, ao lado de fibras musculares normais, existem outras de volume aumentado ou diminuído; é sobretudo nas secções transversais que se nota a grande variação no calibre das fibras⁶¹.

O edema, que precede a atrofia por meses e às vezes até por anos, é a alteração inicial³⁸; a seguir aparece a degeneração que se caracteriza pela homogenização ou hialinização das fibras com esmaecimento da estriação². As fibras afetadas variam quanto à aparência; algumas estão edemaciadas, com os contornos arredondados, enquanto outras apresentam-se atrofiadas podendo haver, ou não, estriação. Algumas fibras apresentam-se fendidas longitudinalmente. Nos estádios mais avançados da degeneração há erosão e discreta fagocitose³⁶. Hassin (citado por Adams e col.²) admite que alguns dos núcleos isolados encontrados pelo exame histopatológico na massa

degenerada podem ser fagócitos. A fagocitose das fibras degeneradas por macrófagos é, no entanto, extremamente rara². Para Walton¹²⁵, a necrose segmentar das fibras musculares com fagocitose é encontrável somente nas formas rapidamente progressiva da DMP.

De acordo com Denny-Brown (citado por Adams e col.²) a necrose das fibras musculares é rara, podendo ser encontradas algumas fibras necrosadas nos casos em que haja piora em virtude de doença aguda intercorrente. É descrita, também, a presença de fileiras de núcleos sarcolêmicos nas porções centrais das fibras musculares⁵⁰ mas isto só foi observado raramente nos casos estudados por Fetterman e col.³⁶.

Nas fases avançadas há proliferação de tecido conjuntivo e gorduroso¹⁰⁴. Foi a grande quantidade de tecido conjuntivo e gorduroso entre as fibras musculares atrofiadas que deu lugar às denominações de atrofia mioesclerótica e miatrofia lipomatosa dadas, no passado à DMP². Com a evolução do processo as fibras musculares vão desaparecendo, restando apenas o tecido conjuntivo no meio do qual podem ser encontrados restos de fibras musculares. Não existe, na DMP, infiltrado inflamatório; alguns elementos inflamatórios isolados podem ser vistos nas formas de evolução mais aguda².

A ausência de atividade regenerativa na DMP é característica fundamental^{50, 121}. O exame histológico mostra, em alguns casos, esboço de regeneração^{15, 50, 51}; no entanto não ocorre regeneração completa⁶², fato explicável pelo contínuo processo de destruição tissular¹. Algumas vezes tem sido encontrada regeneração em fibras musculares após secções cirúrgicas biópticas, em pacientes portadores de DMP¹²³; entretanto essa atividade regenerativa só ocorre em fibras ainda não lesadas pelo processo miopático. Pearson⁹⁶, estudando os músculos de três irmãos em fases diferentes da doença, verificou que, nas fases iniciais, ao lado de alterações das fibras musculares, existem indícios de regeneração, caracterizados pela presença de fibras jovens que nunca chegam à idade adulta.

Os troncos nervosos intramusculares permanecem normais². Do mesmo modo os fusos musculares permanecem conservados, mesmo depois de desaparecidas todas as fibras musculares extrafusais².

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da DMP deve ser feito com as seguintes moléstias: polimiosites, miopatia necrozante, miopatia tireotóxica, moléstia de Mc Ardle, moléstia central da fibra muscular (central core disease), moléstia de Werdnig-Hoffmann, amiotonia congênita, artrogripose múltipla congênita, miopatia secundária ao uso de cortisona, atrofia proximal muscular hereditária, além da atrofia muscular neurogênica progressiva e da esclerose lateral amiotrófica nas fases iniciais.

O diagnóstico diferencial com as *polimiosites*, sobretudo na sua forma crônica, é difícil; Drager e Shy²⁷ chegam a afirmar que, do ponto de vista clínico e histopatológico, não é possível, em alguns casos, distinguir entre polimiosite e DMP, sendo a prova terapêutica a única que permite tal dife-

renciação. Natras⁸⁸, utilizando a prova terapêutica em 8 casos nos quais fôra feito o diagnóstico de DMP, concluiu que em 5 tratava-se de polimiosite, em um de dermatomiosite e, nos outros dois, de amiotonia congênita. Entretanto, mesmo a prova terapêutica está longe de ser absoluta, pois nem sempre a medicação interrompe a evolução de polimiosites⁴⁴. Klink e Wachs⁵⁷ são de opinião que qualquer avaliação terapêutica é difícil, dado o curso variável e prognóstico imprevisível das polimiosites.

A polimiosite é doença localizada do colagênio, freqüentemente associada a outras collagenoses (dermatomiosite, lupus eritematoso, poliarterite nodosa, esclerodermia, artrite reumatóide). Trata-se de doença que parece ser bastante freqüente e que muitas vezes simula a DMP. Nas polimiosites freqüentemente o déficit motor e as hipotrofias musculares têm distribuição proximal^{33, 44, 48}, o que pode ocorrer também na DMP. Christensen e Levinson¹⁶ publicaram 6 casos de polimiosite crônica, em três dos quais o quadro clínico era indistinguível da DMP. Garland e Mahloundji⁴⁴ consideram a polimiosite tão comum como a DMP e Walton¹²⁵ afirma, mesmo, que fraqueza na cintura pélvica ou escapular iniciando-se após os 30 anos de idade é muito mais provavelmente devida a polimiosite que a DMP.

Segundo Walton¹²⁵, os caracteres mais importantes na diferenciação clínica destas duas enfermidades são: a DMP, ao contrário das polimiosites, é mais comum em homens, apresenta freqüentemente caráter hereditário e evolui mais lentamente; na DMP a atrofia muscular e fraqueza são proporcionais, ao passo que, na polimiosite, a atrofia muscular é, geralmente, menos severa do que se poderia esperar em relação ao déficit motor; nas polimiosites podem ocorrer remissões espontâneas, o que não se dá na DMP. Outros autores estudaram aspectos clínicos diversos: a disfagia, freqüente nas polimiosites⁴⁴, é muito rara na DMP¹²²; Paganoni e col.⁹³ chamam a atenção para o decurso mais rápido das polimiosites crônicas. Entretanto, se analisarmos esses caracteres clínicos veremos que eles não são suficientes em numerosos casos. Basta considerar que, excluída a forma pseudo-hipertrofica de Duchenne, deixa de existir a maior freqüência em homens e aumenta o número de casos nos quais não é possível encontrar antecedentes hereditários.

Walton¹²⁵ julga serem os exames histopatológico e eletromiográfico os que permitem, na quase totalidade dos casos, diferenciar essas duas afecções. Glaser⁴⁸ é de opinião que, na maioria dos casos, a biopsia pode ser útil. Segundo Garcin e Lapresle⁴² é variável a intensidade das lesões degenerativas e inflamatórias cuja associação é característica das polimiosites, daí decorrendo a dificuldade, ou mesmo impossibilidade, do diagnóstico em certas ocasiões; segundo esses autores⁴² a ausência de reação inflamatória detectável e a presença de "malformações" musculares são os melhores caracteres na diferenciação entre DMP e polimiosites. Para Moya⁸⁴, o "mimetismo das polimiosites em relação à DMP é extraordinário", podendo os pacientes polimiosíticos apresentar até pseudo-hipertrofia das panturrilhas. Existem também miosites oculares isoladas, com paralisias alternantes dos músculos extrínsecos dos olhos, que podem ser confundidas com a forma oftalmoplégica da DMP.

Segundo Eaton³³ a polimiosite deve ser suspeitada em paciente de qualquer idade que apresente fraqueza muscular, particularmente se esta fraqueza for simétrica e predominar na musculatura proximal, mesmo não sendo associada a dor, endurecimento, atrofia ou flacidez; o diagnóstico é feito pela biopsia e pela eletromiografia, mas tanto o quadro histológico como as alterações eletromiográficas não são patognomônicas de polimiosite. Afirma Eaton que a elevação do metabolismo basal na ausência de tireotoxicose pode ser útil ao diagnóstico.

É importante saber que na polimiosite, na dermatomiosite, na miopatia vacuolar do lúpus eritematoso e na miosite da poliarterite nodosa, moléstias cujo quadro clínico pode confundir-se com a DMP, o caráter inflamatório pode não ser encontrado em determinada biopsia, embora seja razoável supor que, sendo a biopsia feita em outro ponto do mesmo músculo, a inflamação possa ser encontrada.

No exame eletromiográfico a associação de vários sinais pode ajudar o diagnóstico¹⁰⁹. Nas polimiosites há diminuição da amplitude e duração dos potenciais de ação — o que existe também na DMP — e significativo aumento dos potenciais polifásicos¹⁰⁹. Além dos complexos polifásicos com amplitude reduzida e das fibrilações, são constantemente encontradas, nas polimiosites, salvas repetidas de potenciais de duração muito breve, lembrando o ruído característico observado nas miotonias⁹⁷; estas descargas, segundo Serra¹⁰⁹, são devidas a surtos de fibrilações.

Em casos de diagnóstico difícil a existência de uma neoplasia sugere a presença de polimiosite, dada a freqüente associação desta enfermidade com os tumores malignos^{57, 97, 114}. Arundell e col.³, estudando 230 casos de dermatomiosite em pacientes com mais de 40 anos de idade, puderam demonstrar que em 52,2% deles havia também uma neoplasia maligna; em 12 pacientes com menos de 40 anos de idade não foi encontrado qualquer caso com neoplasia. A coexistência de uma colagenose, como a artrite reumatóide, também sugere o diagnóstico de polimiosite^{17, 48}.

Crompton e McDermot²⁰ relataram 3 casos de *sarcoidose* da musculatura estriada que inicialmente foram rotulados como DMP: tratava-se de 3 pacientes idosas que apresentavam fraqueza e atrofias musculares com predomínio nas cinturas pélvica e escapular e nas partes proximais dos membros; o eletromiograma foi característico de miopatia; o diagnóstico exato foi feito mediante exame histopatológico. Dyken³² publicou um caso de sarcoidose simulando DMP e reviu 27 casos da literatura, chamando a atenção para o comprometimento preferencial da musculatura proximal, para o caráter crônico da evolução, para a freqüência de pseudo-hipertrofia das panturrilhas e para o fato de que a moléstia aparece em indivíduos de meia idade, preferencialmente do sexo feminino. Diogo Furtado e O. Carvalho⁴⁰ relataram um caso de diagnóstico difícil, havendo suspeita inclusive de DMP, no qual a biopsia muscular revelou a existência de *tuberculose*. Rowland e Greer¹⁰¹ referiram caso de polimiosite conseqüente a *toxoplasmose* em paciente com déficit motor de tipo proximal.

Têm sido muito discutidas a conceituação e a situação nosológica das miopatias que ocorrem na menopausa.

Atualmente há tendência para incluir no grupo das miosites a miopatia de aparecimento tardio descrita por Nevin⁹⁰ sob o título de *miopatia progressiva tardia*, e por Shy e Mc Eachern¹¹⁰ com o nome de *distrofia muscular da menopausa*. Estes últimos autores estudaram 12 casos verificando que o quadro histopatológico consiste em degeneração ou necrose de fibras isoladas, geralmente acompanhada de fagocitose; usualmente há proliferação dos núcleos sarcolêmicos; nos casos avançados ocorrem infiltração gordurosa e fibrose; apenas ocasionalmente há infiltração celular intersticial primária. Diogo Furtado e Neves da Silva⁴¹ descreveram uma forma de *polimiosite pseudo-miopática*, admitindo que esse rótulo caiba a grande número de casos diagnosticados como distrofia muscular da menopausa. Segundo Gentile e Corsi⁴⁵, a alteração flogística encontrada nessa moléstia não constitui prova da natureza miosítica da doença, mas é apenas o resultado da evolução mais rápida das alterações degenerativas nessa forma de distrofia e, por isso, preferem usar o termo *distrofia muscular pseudo-miosítica*. De acordo com Moya⁸⁴ o quadro histopatológico da polimiosite pseudo-miopática da menopausa caracteriza-se por necrose focal, diferença apreciável no calibre das fibras, infiltrados celulares mais ou menos abundantes e fenômenos de regeneração muscular.

É preciso distinguir a polimiosite pseudo-miopática das verdadeiras *miopatias proximais tardias*⁸². Funk³⁹ relatou dois casos de DMP tardia com caráter familiar, iniciando-se um deles aos 60 anos de idade. De acordo com Moya⁸³ existem dois tipos de distrofias musculares tardias autênticas: em um trata-se de miopatia familiar e, no outro, de processo não familiar.

Buscaino e D'Arrigo¹³, revendo 45 casos de miopatia da menopausa relatados na literatura e incluindo dois casos próprios, referem-se a duas tendências: a primeira considera a doença como forma tardia de DMP (*distrofia pseudo-miosítica*); a segunda a considera como polimiosite (*polimiosite pseudo-miopática*). Buscaino e D'Arrigo considerando as particularidades clínicas, histopatológicas, eletromiográficas, bioquímicas e atendendo aos efeitos favoráveis da cortisona, propõem que todos os casos sejam agrupados como entidade nosológica autônoma, talvez de etiologia endócrina, à qual deram o nome de *mionecrose climatérica*.

Sobre esta miopatia habitualmente tardia Castaigne e col.¹⁵ publicaram interessante caso de paciente de 22 anos de idade, apresentando atrofias musculares proximais; a biópsia revelou quadro semelhante ao observado na chamada distrofia muscular da menopausa, caracterizado por necrose de fibras musculares e sua substituição por células polimorfas, sem reação inflamatória intersticial importante. Apesar da idade da paciente, Castaigne e col.¹⁵ não tiveram dúvida em diagnosticar miopatia de tipo Nevin (miopatia progressiva tardia). Aliás, Girard e col., citados por Castaigne e col.¹⁵, já tinham publicado, anteriormente, um caso dessa afecção em paciente de 20 anos; Denny-Brown²⁴ relatou caso semelhante em menino de 11 anos; Walton e Adams, citados por Denny-Brown²⁴ descreveram essa moléstia em criança

de 3 anos. Denny Brown²⁴ considera como entidade esta miopatia necrotizante caracterizada, histopatologicamente, por necrose primária das fibras musculares e resposta fagocitária intensa; estão incluídos neste tipo não só muitos dos casos referidos como distrofia muscular da menopausa, mas também os da moléstia de McArdle e as miopatias mioglobínúricas, às quais nos referiremos adiante. Segundo Denny-Brown²⁴ essa moléstia progride lentamente em um período de 1 a 5 anos e a seguir estaciona ou progride mais lentamente.

Ainda em relação ao diagnóstico diferencial da DMP em sua forma tardia, Moya⁸⁴ considera uma série de *miopatias de origem endócrina* (hipofisária, secundária ao tratamento pela cortisona, tireotóxica) que podem ter distribuição proximal. Também existem algumas observações de hipotireoidismo acompanhado de distrofias musculares.

Nesse trabalho Moya⁸⁴ faz considerações sobre os fenômenos miasteni-formes que podem ocorrer na vigência de distrofias musculares, complicando o diagnóstico e exigindo diferenciação com a *miastenia*. Na miastenia, a biopsia muscular que, em princípio, deveria ser normal, pode mostrar linforragias assim como necrose focais e, também, desigualdade no calibre das fibras. Têm sido relatados casos de DMP iniciando-se nos músculos oculares de um lado apenas⁴⁶, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial com as formas monoculares da miastenia. Mesmo a existência de atrofia muscular não elimina o diagnóstico de miastenia, pois tais atrofia podem ocorrer em 10% dos casos desta afecção⁸⁴. Para Moya⁸⁴, mesmo a prova da prostigmina, se realizada sem o controle bioelétrico, não permite o diagnóstico, pois essa substância é eficaz em indivíduos normais fatigados e, mesmo, pode atuar em casos de esclerose lateral amiotrófica, ao passo que pode ser ineficiente em certos casos de miastenia autêntica. Rowland e Eskenazi¹⁰² relataram o caso de paciente de 36 anos com fraqueza muscular mais pronunciada nas cinturas pélvica e escapular e no tronco, com biopsia apresentando características de DMP e na qual o diagnóstico de miastenia foi firmado pela rápida resposta à administração de tensilon e de prostigmina e pela sensibilidade ao curare.

A *miopatia crônica tireotóxica*, descrita por Bathurst⁷, em 1895, pode, muitas vezes, confundir-se com a DMP, sendo útil o diagnóstico diferencial em vista dos bons resultados obtidos nos casos de miopatia tireotóxica com o tratamento do hipertireoidismo^{80, 120}; os grupos musculares mais acometidos são os da cintura escapular e pélvica². Bathurst⁷ publicou o caso de um homem de 20 anos, com hipertireoidismo associado a hipotrofias musculares e características clínicas de miopatia. Thorn e Eder¹²⁰ publicaram 5 casos de miopatia tireotóxica, alguns com quadro clínico muito semelhante à DMP; Parsons e Twort⁹⁴ relataram um caso de miopatia tireotóxica crônica no qual existiam hipotrofias musculares generalizadas; Millikan e Haines⁷⁹ apresentaram 9 casos de miopatia tireotóxica, sendo que a fraqueza na cintura pélvica estava presente em 8 pacientes, enquanto que o acometimento da cintura escapular foi verificado em todos. Peculiaridade muito importante é que os sintomas musculares podem aparecer antes dos sinto-

mais e sinais da tireotóxicose e que êstes últimos podem ser discretos². Noel e col.⁹¹ mostraram que as hipotrofias musculares, além de tardias, progrediram mesmo após a tireoidectomia. Giraud e col.⁴⁷ publicaram 3 casos de miopatia tireotóxica cujo quadro clínico muito se aproximava do da DMP e nos quais o tratamento do hipertireoidismo determinou total regressão do proceso miopático. O quadro anátomo-patológico, estudado por Askanazy em 1898, é caracterizado por lipomatose generalizada, com fileiras de células gordurosas entre os feixes musculares e entre as fibras, atrofiadas ou não. Adams e col.², em um caso, encontraram grau mínimo de atrofia e grande variação no calibre das fibras em alguns dos músculos examinados; apenas nos músculos oculares foi verificada infiltração por células gordurosas.

Também no *hipotireoidismo* podem ser encontrados distúrbios musculares²⁵. Astron e col.⁴ relataram 8 casos com deficit motor de predomínio proximal sobretudo nos membros inferiores, embora não fossem observadas atrofias musculares; tanto a eletromiografia como o exame histopatológico, forneceram resultados compatíveis com o diagnóstico de DMP.

Garland⁴³ relatou 27 casos de amiotrofia de tipo proximal de etiologia *diabética*, que deve ser lembrada em casos suspeitos de DMP, pois as alterações musculares regredem pelo tratamento do diabete.

Outra entidade capaz de ser confundida com a DMP é a *doença de McArdle*, determinada pela ausência hereditária da fosforilase muscular. Schmid e Hammaker¹⁰⁶ estudaram, em uma família, 3 casos dessa moléstia, cuja sintomatologia consiste em hipotrofias musculares de distribuição proximal, câibras e hemoglobinúria que aparece após exercícios leves. Os músculos desses pacientes perdem a atividade fosforilásica, o que impede a conversão do glicogênio em glicose-1-fosfato e depois em lactato, aumentando o teor de glicogênio nos músculos. Durante a infância e a adolescência as manifestações podem ser pouco evidentes, consistindo em discreto aumento da fadigabilidade muscular. Nos adultos, especialmente na 4.^a década, as atrofias musculares tornam-se aparentes.

Korein e col.⁵⁸, mediante revisão da literatura, analisaram 45 casos da síndrome da *miogloblinúria parolítica paroxística*, relatando dois casos próprios. Nessa afecção, caracterizada por episódios de dor, câibras e eliminação de urina vermelha — provocados ou não por exercícios musculares — podem ocorrer hipotrofias musculares que, às vèzes, precedem as crises miogloblinúricas, tendo alguns casos sido considerados como DMP. Parece que relativa deficiência na utilização de oxigênio pelos músculos, secundária à falta de mioglobina ou à existência de mioglobina anormal, seja o fator causal dessa moléstia, muitas vèzes familiar (12 dos 45 casos revisados).

Shy e Magee¹¹¹ descreveram, em 1956, em três gerações de uma família, 5 casos relativos a pacientes com fraqueza muscular desde o nascimento, hipotonia e conservação dos reflexos profundos; os autores deram à moléstia o nome de "*central core disease*" em virtude das alterações anátomo-patológicas verificadas na região central das fibras musculares. Bethlem e Meyjes⁹, em 1960, descreveram um caso: tratava-se de mulher de 32 anos,

com fraqueza muscular desde o nascimento afetando os músculos proximais, especialmente os dos membros inferiores, e acometendo também os músculos da face; não havia casos semelhantes na família dessa paciente. Engel e col.³⁴ relataram um caso de "central core disease", não havendo, no entanto, acometimento de outros membros da família; nas biopsias, ao lado de alterações características no centro das fibras, havia degeneração de fibras musculares.

Walton¹²⁴ referiu três casos de DMP que haviam sido inicialmente considerados como sendo de *amiotonia congênita*. Negri e Pacini⁸⁹ descreveram, em uma família, três casos de amiotonia congênita que se recuperaram após o 3.º ano de vida, seguindo-se a hipotrofia muscular que estacionou após os 14 anos de idade; os autores tentam explicar o aparecimento dessas alterações pela expansão da lesão da junção mioneural para a fibra muscular.

Também a atrofia muscular progressiva infantil ou *moléstia de Werdnig-Hoffmann*, sobretudo em sua forma crônica⁷⁶, pode ser confundida com a DMP. Thieffry e col.¹¹⁷, em 1955, ao publicarem 40 casos de moléstia de Werdnig-Hoffmann referiram que, clinicamente, nada permite o diagnóstico diferencial entre essa moléstia e os casos muito precoces de DMP; o diagnóstico diferencial é feito mediante biopsia, eletromiograma, e exame elétrico que mostram alterações indicadoras de lesão do neurônio motor periférico. Segundo Lay⁶⁶ a ausência de alterações do sistema nervoso central ou periférico e, por outro lado, a presença de alterações histopatológicas típicas de DMP, permitem excluir o diagnóstico de moléstia de Werdnig-Hoffmann.

A *artrogripose múltipla* também pode ser confundida com a DMP. Segundo Dodge²⁶ não se trata de moléstia mas de síndrome na qual as contraturas deformantes podem ser devidas tanto a doença primária dos músculos como aos distúrbios da função muscular resultantes de lesão do sistema nervoso; durante a vida fetal podem as articulações, devido à alteração do balanço normal agonista-antagonista, ser submetidas às posições forçadas de flexão ou extensão das quais resultam as deformações apresentadas pelos recém-nascidos.

Zoli e col.¹³², em 1960, descreveram três casos de miopatia com fraqueza muscular na cintura pélvica e nas coxas, secundária ao uso de triamcinolona no tratamento da moléstia de Hodgkin, sarcoidose e asma brônquica. A esse respeito, Perkoff e col., citados por Barwick e Walton⁶, admitem que, em certos pacientes tratados com determinados tipos de *cortisona* que contém fluor, pode aparecer fraqueza muscular; a suspensão do tratamento ou a mudança para outro tipo de cortisona faz regredir o quadro muscular. Byers e col.¹⁴ publicaram os casos de 5 crianças com febre reumática, tratadas por dexametasona ou prednisona, nas quais ocorreu miopatia de tipo proximal. Syme¹¹⁵ relatou, em 1960, um quadro de atrofia e fraqueza dos quadriceps femorais em mulher de 75 anos, como complicação à administração de dexametazona para tratamento de arterite temporal; a biopsia muscular mostrou proliferação de núcleos sarcolêmicos e perda

de estriação transversal. Faivre e col.³⁵ publicaram um caso com atrofia musculares e deficit de topografia proximal pelo uso da triamcinolona em menino de 14 anos com pancardite reumatismal.

Kugelberg e Welander⁶⁰, em 1954, publicaram 12 casos de pacientes com *atrofia hereditária juvenil* de predomínio nas cinturas, nos quais fôra feito inicialmente o diagnóstico de DMP; com auxílio da eletromiografia e da biopsia esses casos foram reconhecidos como sendo ocasionados por lesões do neurônio motor periférico. Trata-se de processo de evolução muito lenta, transmitindo-se hereditariamente com o caráter recessivo. Wohlfart e col.¹²⁹, em 1955, estudando três famílias, consideram que a afecção é independente e transmissível por hereditariedade; embora o exame clínico sugira tratar-se de DMP, o eletromiograma e a biopsia muscular mostram que a lesão primária está sediada no neurônio motor periférico; dos 6 casos estudados, três apresentaram fasciculações ao exame clínico, dois eram clinicamente indistinguíveis da DMP e, em um, tinha sido feito anteriormente o diagnóstico de moléstia de Werdnig-Hoffmann. Hurwitz e col.⁵⁴ publicaram dois casos semelhantes de atrofia neurogênica de topografia proximal e simétrica, cujo diagnóstico só pôde ser feito com auxílio da eletromiografia e da biopsia muscular. Magee e DeJong⁷² publicaram três casos de atrofia proximal hereditária em uma família; nos três casos fôra feito inicialmente o diagnóstico de DMP, mas o caráter praticamente estacionário da moléstia e os resultados do exame eletromiográfico e da biopsia muscular tornaram possível o diagnóstico correto. Goldsztag e Zebrowski⁴⁹ estudaram 6 casos nos quais fôra feito inicialmente o diagnóstico de DMP, tendo o exame eletromiográfico mostrado tratar-se de lesões do neurônio motor periférico. Hausmanowa-Petruzewicz e col.⁵² verificaram, dentre 12 irmãos, 4 com uma forma de atrofia muscular semelhante aos casos relatados por Kugelberg e Welander e um apresentando moléstia de Werdnig-Hoffmann. Em 1962 publicamos dois casos de atrofia hereditária⁶⁶. No mesmo ano Finkel³⁷ relatou 4 casos dessa afecção em uma família. Petre Quadens⁹⁸ publicou um caso semelhante, porém sem antecedentes hereditários ou familiares, com o nome de *poliomielite crônica de predomínio proximal*; se nos reportarmos a trabalhos mais antigos encontraremos, com a denominação de *amiotrofia mielopática escapulo-braquial* (tipo Vulpian)³¹, casos idênticos aos acima citados.

Moléstias crônicas degenerativas das pontas anteriores da medula, como a *amiotrofia espinhal progressiva* (moléstia de Aran Duchenne) e a *esclerose lateral amiotrófica* podem, sobretudo no seu início, ser confundidas com a forma distal da DMP⁷⁵. Na *miopatia distal tardia hereditária*, estudada por Wellander¹²⁷, o caráter benigno torna mais fácil o diagnóstico, mas nos casos de evolução rapidamente progressiva (Walton e Nattrass¹²⁶) pode ser difícil o diagnóstico diferencial com as moléstias degenerativas que afetam as células motoras da medula. As fasciculações verificadas ao exame clínico e, sobretudo, as alterações elétricas, eletromiográficas e histopatológicas confirmam a existência de lesão do neurônio motor periférico; por outro lado, o caráter familiar, a evolução muito lenta, o deficit sobretudo nas mãos e pés, assim como o início tardio são fatores que sugerem a existência de DMP.

As biopsias musculares são de importância fundamental para a diferenciação entre a DMP e as atrofia muscular por lesão do neurônio motor periférico.

O diagnóstico histológico de atrofia muscular secundária a *lesão do neurônio motor* baseia-se na presença de grupos de fibras atroficas de perimeio com grupos de fibras musculares normais, com discreto aumento dos núcleos sarcolêmicos nas fibras musculares atrofadas²; as lesões têm distribuição fascicular, acometendo as fibras musculares dependentes de um mesmo neurônio, ou seja, as lesões correspondem ao território de inervação de determinadas unidades motoras⁶¹. De acordo com Levison⁶², a distribuição da atrofia é o elemento mais importante para a distinção entre distrofia miogênica e atrofia neurogênica: na DMP, fibras musculares normais e lesadas (atrofiadas ou hipertrofiadas) estão juntas umas das outras; pelo contrário, nos casos de lesão do neurônio motor periférico, existem áreas correspondendo a unidades motoras nas quais as fibras musculares estão atrofadas englobadamente. Segundo alguns autores^{36, 51}, a existência de grupos de fibras musculares finas sem alterações estruturais, contrastando com fibras de grossura normal é característica de atrofia neurogênica; alterações estruturais somente ocorrem depois que o processo já reduziu, de muito, a grossura da fibra muscular (a 10 micra, ou menos); nos casos avançados ocorre degeneração das fibras musculares, com proliferação de tecido conjuntivo e gorduroso⁶¹; no estágio terminal o exame histopatológico pode mostrar apenas esse tecido conjuntivo-adiposo; nessas circunstâncias a ausência de fibras musculares e a presença de lesões de fibras nervosas sugere a existência de lesão neurológica; ao contrário do que ocorre na DMP, podem ser encontradas fibras musculares regeneradas⁵¹.

Haase e Shy⁵¹, fazendo biopsias em 14 casos de esclerose lateral amiotrófica, verificaram, em um deles, alterações interpretadas como sendo do tipo miopático, juntamente com alterações características de lesão neurológica. Nesse mesmo trabalho os autores assinalam os resultados biópticos em 17 casos de atrofia muscular peroneal: 10 mostraram características mistas de DMP e de lesão do neurônio motor periférico; dois, apenas alterações do tipo verificado na DMP; três, alterações do tipo encontrado na lesão do neurônio motor periférico; em dois a biopsia foi considerada normal. Estes achados, quando correlacionados com os obtidos nos 14 casos de esclerose lateral amiotrófica (ELA) sugerem que a moléstia de Charcot-Marie-Tooth seja uma forma intermediária entre ELA e a DMP. Esse ponto de vista é corroborado por Lucas e Forster⁶⁹ e em trabalho que publicamos em 1962⁶⁴.

Além de sua utilidade para o diagnóstico diferencial entre a DMP e as atrofia muscular por lesão do neurônio motor periférico, o exame histopatológico é valioso para a diferenciação entre a DMP e outras miopatias. Dentre estas, a *polimiosite* merece destaque especial.

Para Lapresle⁶¹ o diagnóstico histopatológico de *polimiosite* se baseia na presença de lesões degenerativas das fibras musculares, associada a intensa reação inflamatória: a degeneração muscular pode ser de variados

tipos (granulosa, hialina, vacuolar) e de diversas intensidades; a reação inflamatória é, em geral, perivenosa e constituída por infiltrados celulares (linfócitos, plasmócitos, histiócitos, polimorfonucleares). De acôrdo com Pearson e Rose⁹⁷ as características histopatológicas das polimiosites são: lesões degenerativas das fibras musculares, regeneração de fibras musculares, infiltrados inflamatórios intersticiais de caráter crônico, fagocitose de fibras necrosadas, fibrose intersticial, grande variação no calibre das fibras e periangiite não necrozante. Por outro lado, os focos inflamatórios nem sempre são proporcionais às lesões degenerativas e muitas vêzes não há relação topográfica entre o processo inflamatório e o degenerativo⁹⁷.

Segundo Adams¹, o diagnóstico diferencial entre a DMP e as polimiosites mediante exame histopatológico nem sempre é fácil, pois em ambas pode haver degeneração e desaparecimento de fibras musculares, assim como infiltrados inflamatórios, embora na DMP estes últimos sejam ocasionais e discretos. É ainda Adams¹ que afirma que a semelhança histopatológica das formas crônicas relativamente inativas de polimiosite com a DMP não significa identidade na causa ou no mecanismo dessas doenças, mas mostra apenas que o sistema muscular tem meios limitados de reação aos processos patológicos que o acometem. Iyer e col.⁵⁵ estudando biopsias musculares de 26 casos de polimiosite, encontraram uma combinação de quadros histopatológicos que incluem necrose, fagocitose, inflamação, regeneração e atrofia da fibra muscular; em 12 destes casos fôra feito, clinicamente, o diagnóstico de DMP, enquanto que apenas 17 apresentavam sintomatologia característica de polimiosite.

De acôrdo com Lapresle⁶¹ há dois tipos de reações musculares que se aproximam daquelas encontradas nas polimiosites: as *miosites intersticiais* (esclerodermia, lupus eritematoso, poliartrite crônica, reumatismo articular agudo) e a *periarterite nodosa*. Nas miosites intersticiais são encontrados infiltrados inflamatórios localizados e lesões intersticiais, mas a fibra muscular é, em geral, pouco afetada. Quanto à periarterite nodosa as lesões observadas nos músculos são de três tipos, segundo Pearson e Rose⁹⁷: a) arterite necrótica com extensão da inflamação às áreas musculares vizinhas; b) áreas de enfarte, necrose ou hemorragia intramusculares secundárias à oclusão ou rotura de artérias; c) atrofia neuromuscular ocasionada por neurite esquêmica.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre os 220 casos que, ao serem examinados no Ambulatório da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram, em vista dos dados anamnésticos e das características clínicas, rotulados como sendo DMP, selecionamos 17 (casos 1 a 17) nos quais o exame mais minucioso acrescido de dados fornecidos pela eletromiografia e especialmente pela hioskopia, conduziu para outro diagnóstico. Por outro lado incluímos neste trabalho quatro outros casos: em dois (casos 18 e 19), ambos de moléstia de Charcot-Marie-Tooth, o exame histopatológico sugeria o diagnóstico de DMP; em um (caso 20) o quadro clínico sugeria DMP e os exames elétrico e eletromiográfico indicavam haver lesão de neurônios motores periféricos, ao passo que a biopsia mostrava lesões mistas de DMP e de atrofia neu-

rogênica; no último (caso 21) a sintomatologia clínica depunha por outra afecção, ao passo que os exames complementares permitiram concluir pelo diagnóstico de DMP.

Todos os pacientes foram examinados por nós sob o ponto de vista clínico; a fim de evitar a descrição e repetição de dados desnecessários anotamos, no exame neurológico, apenas as alterações encontradas, não referindo os dados normais. Os exames eletromiográficos foram feitos no Serviço de Fisioterapia do Hospital das Clínicas pelo Dr. Eduardo Carlos de Figueiredo Ferraz. Os exames biópticos, exceto o do caso 6, foram feitos por nós mediante preparações obtidas no Departamento de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. No quadro 1 figuram, resumidamente, os resultados gerais em que basearemos os comentários.

Nos casos 1 a 17 e no caso 20 o quadro clínico era praticamente superponível ao de DMP. O *exame elétrico* feito em 9 desses pacientes (casos 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 17 e 20) foi útil para a correção do diagnóstico em apenas 4 casos (2, 5, 13 e 20); ainda assim, no caso 2, apenas o segundo exame elétrico foi útil. A *eletromiografia* foi feita em 17 desses 18 casos, tendo sido útil para a correção do diagnóstico em 7 (casos 2, 11, 13, 14, 15, 17 e 20), 5 dos quais eram portadores de lesão de neurônios motores periféricos. Deve ser salientado que, nos 12 casos de polimiosite ou de miopatia necrozante (casos 1 a 12) a eletromiografia cooperou para esse diagnóstico em apenas dois (casos 2 e 11); mesmo assim, no caso 2 foi somente o segundo exame eletromiográfico que teve utilidade. Essa dificuldade em fazer o diagnóstico diferencial entre polimiosite e DMP pelos resultados eletromiográficos já foi assinalada por Woolf¹³¹. Nos 5 casos (13, 14, 15, 17 e 20) de lesão do neurônio motor periférico em que foi feito o exame eletromiográfico, o resultado conduziu ao diagnóstico certo; no entanto, no caso 13 apenas o segundo exame eletromiográfico indicou a existência de lesão do neurônio motor periférico.

A *biopsia muscular* foi feita em todos os casos aqui relatados, excetuando o caso 16 (irmão do paciente registrado como caso 15). Em 9 dos 12 casos de polimiosite ou miopatia necrosante este exame permitiu o diagnóstico correto (1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11 e 12); nos casos 7 e 8 a biopsia resultou normal e o diagnóstico foi sugerido pela evolução; no caso 3 acreditamos que apenas com observação prolongada do paciente e, talvez, com novos exames subsidiários possam vir a ser resolvidas as dúvidas diagnósticas, pois o exame histopatológico apenas sugeriu que não se tratava de DMP e sim de polimiosite. Nos 5 casos de lesão do neurônio motor periférico em que o exame clínico era sugestivo de DMP e nos quais o exame eletromiográfico mostrou comprometimento de nervos motores, a biopsia muscular confirmou os dados fornecidos pela eletromiografia. Nos casos de moléstia de Charcot-Marie-Tooth (18 e 19) o exame histopatológico poderia nos levar a considerar erroneamente os pacientes como portadores de DMP; entretanto, o exame eletromiográfico e o quadro clínico permitiram o diagnóstico, uma vez que é possível a ocorrência de quadros histopatológicos típicos de DMP em músculos de pacientes com atrofia muscular peroneal.

COMENTARIOS

Nos casos 1 a 6 nos quais, mediante exames complementares e observação demorada foi verificado tratar-se de polimiosite, fôra feito, inicialmente, o diagnóstico de DMP. No caso 1 a anamnese, assim como o exame neurológico e os resultados da eletromiografia levavam a pensar em DMP; no entanto a biopsia muscular mostrou grande infiltrado inflamatório de predomínio linfohistiocitário. No caso 2 a biopsia muscular permitiu corrigir o diagnóstico de DMP feito com base nos exames clínico, elétrico e eletromiográfico; a presença de infiltrado inflamatório e de regeneração das fibras musculares mostrou tratar-se de polimiosite, confirmada ulteriormente

<i>Identificação</i>	<i>Antecedentes familiares</i> <i>Sintomatologia — Exame elétrico</i>	<i>Eletromiografia</i>	<i>Biopsia</i>
Caso 1 — C.S. sexo masculino 11 anos de idade R.G. 596.477	Pais consanguíneos. Tempo de doença: 1 ano. Déficit motor de distribuição proximal nos membros inferiores.	Potenciais de ação de baixa voltagem e duração diminuída.	Fibras musculares degeneradas; infiltrado inflamatório de predomínio linfocitário.
Caso 2 — S.P. sexo masculino 51 anos de idade R.G. 616.657	Tempo de doença: 2 anos. Déficit motor e hipotrofas musculares nas cinturas pélvica e escapular, e partes proximais dos membros. Hipoexcitabilidade (1.º exame). Reação de degeneração (2.º exame).	1) Potenciais de voltagem reduzida; aumento dos potenciais de interferência na contração leve. 2) Fibrilações; potenciais distróficos.	Fibras musculares degeneradas; algumas fibras regeneradas; reação inflamatória nítida.
Caso 3 — C.R.S. sexo masculino 4 anos de idade R.G. 655.665	Um tio com moléstia semelhante. Tempo de doença: 4 anos. Déficit motor de distribuição proximal nos membros inferiores; pseudo-hipertrofia das panturrilhas.	Potenciais de ação polifásicos, com voltagem diminuída.	Fibras musculares degeneradas; proliferação conjuntiva; reação inflamatória difusa.
Caso 4 — M.R.S. sexo masculino 12 anos de idade R.G. 601.656	Pais consanguíneos. Tempo de doença: 7 anos. Déficit motor e hipotrofas musculares de distribuição proximal; hipertrofia das panturrilhas. Hipoexcitabilidade.	Aumento dos potenciais de interferência na contração leve; potenciais de tipo distrófico.	Fibras musculares degeneradas; algumas fibras regeneradas; infiltrado inflamatório.

Caso 5 — G.R.A. 34 anos de idade sexo feminino R.G. 615.973	Tempo de doença: 8 meses. Hipotrofas musculares generalizadas, predominando no tronco, nas cinturas escapular e pélvica e nas porções proximais dos membros. Reação de degeneração.	Potenciais de ação de voltagem e duração diminuídas.	Proliferação de tecido conjuntivo e infiltrado inflamatório.
Caso 6 — I.D.D. sexo feminino 39 anos de idade R.G. 564.081	Pai com moléstia semelhante. Tempo de doença: 4 anos. Déficit motor e hipotrofas musculares em todo o corpo; parestia do palato e do faringe. Hipoexcitabilidade.	Potenciais de ação de tipo distrófico.	"Quadro de dermatomiosite".
Caso 7 — S.V.S. sexo masculino 10 anos de idade R.G. 646.677	Déficit motor de tipo proximal nos membros inferiores; hipertrofia das panturrilhas.	Normal.	Normal.
Caso 8 — J. D. sexo masculino 37 anos de idade R.G. 376.507	Tempo de doença: 7 meses. Déficit motor e hipotrofas musculares nas cinturas pélvica e escapular. Hipoexcitabilidade.	Potenciais polifásicos distróficos, de voltagem diminuída.	Normal.
Caso 9 — J.F.R. sexo masculino 8 anos de idade R.G. 633.790	Tempo de doença: 8 anos. Déficit motor de tipo proximal nos membros inferiores; hipertrofia das panturrilhas.	Potenciais de tipo distrófico, de voltagem diminuída.	Necrose de fibras musculares; proliferação celular (linfócitos, histiócitos, células mesenquimais); fibras musculares regeneradas.
Caso 10 — M.S.C. sexo masculino 8 anos de idade R.G. 675.423	Tempo de doença: 1 ano. Déficit motor e hipotrofas musculares nas cinturas pélvica e escapular; hipertrofia das panturrilhas.	Potenciais de ação polifásicos; de longa duração; redução de voltagem dos potenciais de interferrência.	Necrose de fibras musculares; proliferação celular (linfócitos, histiócitos, células mesenquimais); fibras regeneradas.

<i>Identificação</i>	<i>Antecedentes familiares</i> <i>Sintomatologia — Exame elétrico</i>	<i>Eletromiografia</i>	<i>Biopsia</i>
Caso 11 — E.G.P. sexo masculino 24 anos de idade R.G. 676.450	Pais consanguíneos. Tempo de doença: 3 anos. Hipotrofas musculares na cintura escapular, braços e coxas; déficit motor nas cinturas pélvica e escapular e nos membros inferiores. Hipoexcitabilidade.	Fibrilações; aumento dos potenciais de interferência à contração leve; potenciais de interferência de voltagem diminuída.	Fibras musculares degeneradas; proliferação conjuntiva; algumas fibras musculares regeneradas.
Caso 12 — A.F. sexo masculino 11 anos de idade R.G. 691.100	Tempo de doença: 9 anos. Déficit motor e hipotrofas musculares nas cinturas pélvica e escapular e nas partes proximais dos 4 membros.	Potenciais de voltagem e duração diminuídas.	Grande variação no calibre das fibras musculares; fibras musculares degeneradas e necrozadas; algumas fibras regeneradas; infiltrado inflamatório.
Caso 13 — R.R.G.I. sexo masculino 8 anos de idade R.G. 597.372	Tempo de doença: 7 anos. Hipotrofas musculares e déficit motor generalizados; grande aumento da lordose lombar. Reação de degeneração.	Diminuição da intensidade dos potenciais de ação; fibrilações e fasciculações; potenciais gigantes.	Áreas de fibras musculares atrofiadas, sem sinais de degeneração; algumas fibras regeneradas.
Caso 14 — T.J.F. sexo feminino 11 anos de idade R.G. 662.659	Tempo de doença: 9 anos. Déficit motor e hipotrofas musculares, generalizadas, principalmente nas cinturas pélvica e escapular.	Fibrilações e fasciculações; presença de potenciais gigantes.	Áreas de fibras musculares atrofiadas, sem sinais de degeneração; algumas fibras regeneradas.
Caso 15 — F.P.O. sexo masculino 26 anos de idade R.G. 518.012	Irmão do caso 16. Tempo de doença: 12 anos. Déficit motor e hipotrofas musculares nas cinturas pélvica e escapular e nas partes proximais dos 4 membros.	Fibrilações e fasciculações; presença de potenciais gigantes.	Áreas de fibras musculares atrofiadas, sem sinais de degeneração; algumas fibras regeneradas.

Caso 16 — L.I.F. sexo masculino 23 anos de idade R.G. 432.314	Irmão do caso 15. Tempo de doença: 12 anos. Sintomatologia idêntica à do caso 15.		
Caso 17 — A.C.M. sexo masculino 19 anos de idade R.G. 150.509	Tempo de doença: 18 anos. Déficit motor e hipotrofas musculares nas cinturas pélvica e escapular e nas partes proximais dos 4 membros; fasciculações nos músculos da cintura escapular. Hipoexcitabilidade.	Fibrilações, fasciculações e presença de potenciais gigantes.	Áreas de fibras musculares normais e áreas de fibras musculares atrofiadas; indícios de regeneração.
Caso 18 — M.D.S. sexo masculino 21 anos de idade R.G. 607.032	Pais consangüíneos; um avô teria apresentado moléstia semelhante. Déficit motor e hipotrofas musculares de predomínio nas porções distais dos membros inferiores.	Fibrilações e fasciculações; potenciais polifásicos de duração aumentada.	Fibras musculares degeneradas; proliferação de tecido conjuntivo.
Caso 19 — G.P. sexo masculino 39 anos de idade R.G. 634.803	Déficit motor e hipotrofas musculares de predomínio nas porções distais dos 4 membros.	Fibrilações e fasciculações; potenciais polifásicos de duração aumentada.	Fibras musculares degeneradas; proliferação de tecido conjuntivo.
Caso 20 — N.M.G. sexo masculino 25 anos de idade R.G. 525.600	Tempo de doença: 7 anos. Hipotrofas musculares e déficit motor no tronco e nos 4 membros, com nítido predomínio proximal; presença de fasciculações. Reação degeneração.	Fibrilações e fasciculações; presença de potenciais gigantes.	Fibras musculares degeneradas; proliferação de tecido conjuntivo.
Caso 21 — F.R.F. sexo masculino 19 anos de idade R.G. 620.475	Déficit motor e hipotrofas musculares de topografia distal nos 4 membros. Hipoexcitabilidade.	"Quadro compatível com o diagnóstico de DMP".	Grande variação no calibre das fibras musculares, em geral degeneradas; proliferação de tecido conjuntivo.

Fig. 1 — Caso 1 (C.S.). Grande infiltrado inflamatório entre fibras musculares (HE $\times 130$).

Fig. 2 — Caso 2 (S.P.). Infiltrado inflamatório entre fibras musculares conservadas (HE $\times 700$).

Fig. 3 — Caso 3 (C.R.S.). Discreto infiltrado inflamatório entre fibras musculares (HE $\times 400$).

Fig. 4 — Caso 4 (M.R.S.). Infiltrado inflamatório entre fibras musculares (HE $\times 130$).

por novos exames elétrico e eletromiográfico. No caso 3 os exames clínico e eletromiográfico conduziram para o diagnóstico de DMP, o que não foi confirmado pela biopsia muscular; o fato de um tio do paciente ter sido matriculado em Ambulatório de Clínica Neurológica com o diagnóstico de DMP e a referência a outro tio que teria falecido com esta moléstia, obrigam a uma observação mais demorada deste caso. No caso 4 a história e o exame clínico, assim como os exames elétrico e eletromiográfico sugeriam DMP; entretanto, como nos casos anteriores, a biopsia mostrou tratar-se de polimiosite. No caso 5, apesar do quadro clínico indicativo de DMP, a evolução rápida da doença sugeria outro diagnóstico; o exame elétrico mostrou a existência de neuropatia periférica motora e a biopsia muscular permitiu o diagnóstico de polimiosite, moléstia na qual podem ser acometidos nervos periféricos¹; neste caso o exame do líquido cefalorraqueano mostrou haver discreta hipercitose indicando a existência de processo inflamatório meníngeo, provavelmente secundário à neuromiosite. No caso 6 foi feito, inicialmente, o diagnóstico de DMP, embora o comprometimento global da musculatura, inclusive da parte inervada por nervos cranianos, sugerisse tratar-se de outra afecção; o aparecimento ulterior de lesão cutânea levou ao diagnóstico de dermatomiosite, confirmado pelo exame histopatológico.

No caso 7 não foi possível chegar a diagnóstico definitivo; o paciente com 10 anos de idade, vindo de um asilo e praticamente sem anamnese pessoal ou familiar, parecia estar apresentando os primeiros sintomas de DMP, forma pseudo-hipertrofica; os exames eletromiográfico e histopatológico resultaram normais, o que não invalidaria a hipótese diagnóstica, sobretudo levando em conta o fato de se tratar de processo em fase inicial; no entanto, a sintomatologia, sem qualquer medicação, regrediu cerca de 6 meses depois, o que exclui a DMP, levando a admitir tratar-se de polimiosite. Também no caso 8 o diagnóstico não foi estabelecido com segurança; a história, o quadro clínico, os exames elétrico e eletromiográfico sugeriam tratar-se de DMP, mas o paciente apresentou nítida melhora e a biopsia muscular resultou normal; pela ausência de sinais de comprometimento de neurônios motores periféricos, optamos pelo diagnóstico de polimiosite, de acordo com Drager e Shy²⁷ — para os quais, às vezes, só a evolução permite diferenciar a DMP da polimiosite — e com Walton¹²⁵, quando refere que o diagnóstico diferencial entre essas duas afecções pode ser feito pelas remissões espontâneas, que só ocorrem nas polimiosites. O aumento da fração gama-globulina do soro sanguíneo encontrado nesse caso veio, até certo ponto, reforçar o diagnóstico de polimiosite.

No caso 9, cuja sintomatologia iniciou-se no primeiro ano de vida, era intensa a hipertrofia das panturrilhas; a sintomatologia mantinha-se estacionária há vários anos, contrariamente ao que ocorre nos casos de DMP que se iniciam na primeira infância; entretanto, o exame histopatológico, mostrando fibras musculares regeneradas, excluiu o diagnóstico de DMP; pelo exame clínico, assim como pela eletromiografia ou pela biopsia muscular, nada foi encontrado que sugerisse lesão do neurônio motor periférico; alguns dados histopatológicos (ausência de infiltrado inflamatório, presença de ne-

Fig. 5 — Caso 5 (G.R.A.). Infiltrado inflamatório entre fibras musculares (HE $\times 700$).

Fig. 6 — Caso 9 (J.F.R.). Necrose e absorção de uma fibra muscular por macrófagos (HE $\times 700$).

Fig. 7 — Caso 10 (M.S.C.). Necrose de uma fibra muscular e proliferação linfocitária (HE $\times 700$).

Fig. 8 — Caso 11 (E.G.P.). Fibras musculares basófilas regeneradas (HE $\times 130$).

crose e de regeneração) sugeriram que se tratasse de miopatia necrozante de tipo Nevin, pois esta afecção, considerada inicialmente como peculiar à menopausa, já tem sido descrita em jovens e em crianças¹⁵.

No caso 10, a anamnese e o exame neurológico sugeriam o diagnóstico de DMP, havendo também hipertrofia das panturrilhas; o resultado do exame eletromiográfico não foi conclusivo; no entanto, o exame histopatológico afastou esse diagnóstico em virtude da existência de fibras regeneradas e de numerosos focos de necrose muscular; também neste caso o diagnóstico não pôde ser firmado, havendo dúvida entre polimiosite e miopatia necrozante. No caso 11 ocorreu a mesma dúvida diagnóstica assinalada no dois casos anteriores: as referências à hipertermia e à presença de edemas no início da moléstia sugerem mais a possibilidade de polimiosite. No caso 12 foi ainda o exame histopatológico que permitiu afastar o diagnóstico de DMP, sugerindo, como nos 3 casos anteriores, a existência de polimiosite ou de miopatia necrozante.

No caso 13 a sintomatologia e o primeiro exame eletromiográfico sugeriam o diagnóstico de DMP; entretanto, exames eletromiográficos posteriores mostraram haver lesão de neurônios motores periféricos, o que foi confirmado pela biopsia muscular, sendo firmado o diagnóstico de atrofia muscular espinhal. No caso 14, também com o diagnóstico inicial de DMP, os exames eletromiográfico e histopatológico mostraram haver lesão de neurônios motores periféricos, sendo feito o diagnóstico de atrofia muscular espinhal. Nos casos 15 e 16 o exame clínico e a evolução muito lenta conduziram para o diagnóstico de DMP, sobretudo considerando o acometimento das cinturas dos membros e o início da moléstia em torno dos 14 anos de idade; os exames eletromiográfico e histopatológico, no entanto, forneceram os elementos para o diagnóstico de atrofia muscular proximal familiar de origem neurogênica. O caso 17 sugeria clinicamente o diagnóstico de DMP; os exames eletromiográfico e histopatológico mostraram, porém, o comprometimento de neurônios motores periféricos, levando ao diagnóstico de forma de transição entre as moléstias de Oppenheim e de Werdnig-Hoffmann.

Nos casos 18 e 19 o interesse está não na anamnese ou quadro clínico, pouco sugestivos de DMP, mas no exame histopatológico, que parecia indicar a existência dessa moléstia; o exame eletromiográfico permitiu o diagnóstico de moléstia de Charcot-Marie-Tooth; já em trabalho anterior⁶⁴ chamamos a atenção para o quadro histopatológico muscular da moléstia de Charcot-Marie-Tooth, o qual pode ser igual ao da DMP ou apresentar características de atrofia muscular por lesão de neurônios motores periféricos; nesse trabalho, baseados em nossos casos e nos referidos por Haase e Shy⁵¹, concluímos que a atrofia muscular peroneal pode ser considerada como neuro-miopia, o que é corroborado pelo trabalho de Lucas e Forster⁶⁹.

No caso 20, embora algumas manifestações clínicas fossem sugestivas de DMP, o exame elétrico e a eletromiografia indicaram haver lesão de neurônios motores periféricos, ao passo que o exame histopatológico mostrou haver lesões mistas de DMP e de atrofia neurogênica.

9

10

11

12

Fig. 9 — Caso 12 (A.F.). Infiltrado inflamatório entre as fibras musculares (HE $\times 400$).

Fig. 10 — Caso 13 (R.R.I.). Área com fibras normais (à esquerda) e fibras atrofiadas (HE $\times 130$).

Fig. 11 — Caso 14 (T.J.F.). Área com fibras musculares normais (na parte inferior) e fibras atrofiadas (HE $\times 130$).

Fig. 12 — Caso 15 (F.P.O.). Área com fibras musculares normais (à direita e em baixo) e com fibras atrofiadas (HE $\times 130$).

No caso 21 a sintomatologia não era característica de DMP; entretanto os exames elétrico e eletromiográfico, assim como a biopsia permitiram o diagnóstico de DMP (forma distal). O quadro clínico diferia inteiramente do da miopatia distal tardia hereditária, descrita por Wellander¹²⁷; além disso, esta última tem evolução benigna e caráter hereditário, ao passo que no nosso caso não existiam antecedentes hereditários e a moléstia evoluiu mais rapidamente. No entanto, Dahlgaard²¹, Biemond¹⁰ e Moya⁸¹ já referiram casos isolados de miopatia distal, nos quais não foi possível encontrar caracteres heredopatológicos.

Nos casos de polimiosite (1 a 6) o diagnóstico foi feito pela biopsia muscular. A melhora evidenciada nos casos 1 e 5 seria suficiente para excluir o diagnóstico de DMP; a hipercitose encontrada no líquido cefalorraqueano no caso 5 tem o mesmo significado. Dêsse grupo de pacientes apenas no caso 3 o diagnóstico não convenceu, pois a existência de DMP em um tio do paciente sugere este diagnóstico; além disso o infiltrado inflamatório verificado no exame histopatológico era discreto, o que pode ocorrer, se bem que raramente, em casos de DMP; julgamos, pois, que somente a observação prolongada dêsse caso permitirá diagnóstico seguro.

Nos casos 7 e 8, embora a biopsia não tenha fornecido dados para diagnóstico definitivo, a DMP pôde ser excluída com certeza; em ambos os casos, a evolução favorável sugeriu o diagnóstico de polimiosite.

Nos casos 9 a 12 o exame histopatológico mostrou intensa necrose com fagocitose e regeneração de fibras musculares. Embora Pearce e Walton⁹⁵ afirmem serem a necrose e a fagocitose mais freqüentes na DMP do que é geralmente admitido, eles verificaram também que essas alterações são mais intensas nas formas mais rapidamente progressivas (forma de Duchenne); no entanto, a regeneração de fibras musculares não é observada na DMP, a não ser nas fases iniciais preclínicas⁹⁶. Nos casos 9, 10, 11 e 12 a intensidade da necrose já seria suficiente para excluir o diagnóstico de DMP; a infiltração de linfócitos, histiócitos e células mesenquimais encontrada nesses casos é outro dado contra o diagnóstico de DMP; a presença de fibras musculares regeneradas tem o mesmo significado. Nesse casos, embora não fôsse possível excluir a polimiosite, preferimos optar pelo diagnóstico de miopatia necrozante.

Nos casos 13, 14, 15 e 17 a biopsia forneceu elementos para o diagnóstico de neuropatia periférica; no caso 16, embora não tivesse sido feita biopsia, o diagnóstico de atrofia muscular proximal hereditária foi feito com base na história da moléstia, no exame clínico e, principalmente, no caráter hereditário (irmão do caso 15).

No caso 20 a biopsia muscular, revelando lesões características de DMP e de atrofia muscular secundária a lesão do neurônio motor periférico, permitiu o diagnóstico de neuromiopatia.

Finalmente o caso 21, único em que foi firmado o diagnóstico de DMP (forma distal) é incluído neste trabalho em virtude do quadro clínico ser

13

14

15

16

Fig. 13 — Caso 17 (A.C.M.). Área com fibras musculares normais (na parte superior) e fibras atrofiadas (HE $\times 130$).

Fig. 14 — Caso 19 (G.P.). Fibras musculares degeneradas de calibre variável em meio a tecido conjuntivo (HE $\times 130$).

Fig. 15 — Caso 20 (N.M.G.). Área de fibras musculares atrofiadas entre duas áreas de fibras normais (HE $\times 100$).

Fig. 16 — Caso 21 (F.R.F.). Grande variação no calibre das fibras musculares, algumas das quais estão degeneradas (HE $\times 700$).

diferente do que em geral se observa na DMP, sendo, ao contrário, bastante sugestivo de moléstia de Charcot-Marie-Tooth; não podendo o diagnóstico diferencial dessa moléstia com a DMP ser feito pela biopsia muscular, foram os exames elétrico e eletromiográfico que permitiram a conclusão certa.

RESUMO

Os dados fornecidos pela anamnese assim como a sintomatologia nem sempre permitem estabelecer, com segurança, o diagnóstico de distrofia muscular progressiva (DMP); o diagnóstico é facilitado quando são obtidos dados hereditários depondo por afecção de caráter familiar ou quando se trate de casos de longa evolução, mostrando a característica fundamental da irreversibilidade. As provas laboratoriais propostas até agora, embora úteis para a avaliação do estado da consunção do tecido muscular, não fornecem elementos seguros para o diagnóstico diferencial, pois os resultados podem ser idênticos tanto na DMP (especialmente nas fases iniciais ou de evolução subaguda) como nas polimiosites e nas neuromiosites.

De grande importância para o diagnóstico diferencial são a eletromiografia e a biopsia muscular: a eletromiografia mostra, na DMP, diminuição da voltagem e redução da duração média dos potenciais de ação, com elevada incidência de potenciais polifásicos; o exame histológico mostra grande variação no calibre e degeneração das fibras musculares com proliferação de tecido conjuntivo, sem infiltrações de caráter inflamatório e sem atividade regenerativa útil. Entretanto, estes exames complementares não bastam, por si sós, para o diagnóstico diferencial de todos os casos e seus resultados devem ser interpretados cuidadosamente.

Neste trabalho são referidos 21 casos que exigiram cuidadoso diagnóstico diferencial. Em 17 (casos 1 a 17), com base na anamnese e na sintomatologia, fôra feito o diagnóstico de DMP; entretanto em todos eles o exame mais minucioso, acrescido de dados fornecidos pela eletromiografia e especialmente pela biopsia, conduziu à formulação de outro diagnóstico. Em dois casos (18 e 19), ambos de moléstia de Charcot-Marie-Tooth, o exame histopatológico sugeria o diagnóstico de DMP. Em um caso (20) o quadro clínico sugeria DMP e o exame eletromiográfico indicava haver lesão de neurônios motores periféricos, ao passo que a biopsia mostrava lesões mistas de DMP e de atrofia neurogênica. No último caso (21) a sintomatologia clínica depunha por outra afecção, ao passo que a eletromiografia e a biopsia forneceram dados seguros para o diagnóstico de DMP. O autor comenta as dificuldades para o diagnóstico diferencial dos 21 casos relatados.

SUMMARY

On the differential diagnosis of progressive muscular dystrophy

The anamnestic data and the clinical signs do not always leads to a correct diagnosis of progressive muscular dystrophy (PMD). The diagnosis

is easier when hereditary data are present or when the longstanding course of the disease points to its irreversibility. The current laboratory tests, although useful for the evaluation of the muscular wasting, are not a safe aid in the differential diagnosis, since the results can be much alike either in PMD (especially in its onset or in cases with a subacute course) or in polymyositis and neuromyositis.

Electromyography and muscle biopsy examination are the most reliable tests for the differential diagnosis. Electromyography shows, in PMD, low voltage and shorter action potentials, and a great incidence of polyphasic potentials. The histologic examination shows a marked variation in the caliber and degeneration of the muscle fibers and proliferation of the connective tissue, with no inflammatory infiltrate or full regeneration. These tests, however, are not sufficient by themselves for the differential diagnosis of all cases and must be carefully interpreted.

Twenty-one cases which demanded a careful differential diagnosis are reported. In 17 cases (n.º 1 to 17) the diagnosis of PMD was supported by the anamnesis and the clinical signs; in all of them, however, a more accurate examination, aided by the electromyographic data and particularly by the histological findings, leads to a different diagnosis. In 2 cases (n.º 18 and 19) of Charcot-Marie-Tooth disease, the histopathologic examination suggested the diagnosis of PMD. In case 20 the clinical picture pointed to PMD and the electromyography showed a peripheral nerve lesion, while the histopathologic examination showed a compound picture of PMD and neurogenic atrophy. In the last case (n.º 21) the clinical picture pointed to other disease, while the electromyography and the histopathologic examination gave safe data for the diagnosis of PMD. The author discusses in detail the difficulties for the differential diagnosis of the 21 cases here reported.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ADAMS, R. D. — The histopathology of human muscle disease. *Res. Publ. Ass. Nerv. a. Ment. Dis.*, 38:318-356, 1960.
2. ADAMS, R. D.; DENNY BROWN, D.; PEARSON, C. — *Diseases of Muscle*. 2.a ed., Hoeber & Harper, New York, 1962.
3. ARUNDEL, F.; WILKINSON, R.; HASERICK, J. — Dermatomyositis and malignant neoplasms in adults. *Arch. Dermat. a. Syphil. (Chicago)* 82:772-775, 1960.
4. ASTRON, K. E.; KUGELBERG, E.; MULLER, R. — Hypothyroid myopathy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 5:472-482, 1961.
5. BARROWS, H.; DUEMLER, L. — Late distal myopathy. *Neurology* 12:547-550, 1962.
6. BARWICK, D. D.; WALTON, J. N. — The clinical picture and treatment of polymyositis. *Int. J. Neurol. (Montevideo)* 1:342-357, 1960.
7. BATHURST, L. — A case of Graves' disease associated with idiopathic muscular atrophy. *Lancet* 73(2):529-530, 1895.
8. BAUWERS, F. — Electromyography. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 41:291-298, 1948.
9. BETHLEM, J.; MEYJES, F. E. P. — Congenital non-progressive central core disease. *Psychiat. Neurol. a. Neurochir. (Amsterdam)* 63:246-251, 1960.
10. BIEMOND, A. — Myopathia distalis juvenilis hereditaria. *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.*, 30:25-38, 1955.
11. BRUGSCH, J.; ROHNE, B.; FROMM, H. — Über Ferment-veränderungen im Blute bei progressiver Muskeldystrophie. *Z. Ges. Inn. Med.*, 15:891-899, 1960.
12. Resumo in *Muscular Dystrophy Abstracts*, vol. 5, n.º 3, 1961.
13. Buscaino, G.; D'ARRIGO, B. — La miopatia della menopausa (mionecrosi climaterica): polimiosite pseudo-mio-

- patica o miopatia pseudo-miosítica? *Acta Neurol. (Napoli)* 17:426-448, 1962. 14. BYERS, K.; BERGMAN, A.; JOSEPH, M. — Steroid myopathy. Report of 5 cases occurring during treatment of rheumatic fever. *Pediatrics* 29:26-36, 1962. 15. CASTAIGNE, P.; BUGÉ, A.; LAPLANE, D.; LASFARGUES, G. — Myopathie de type Nevin chez une femme. Guérison après corticothérapie. *Rev. Neurol. (Paris)* 167:5-14, 1963. 16. CHRISTENSEN, E.; LEVISON, H. — Chronic polymyositis. *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.*, 25:137-152, 1950. 17. CLAWSON, B.; NOBLE, J.; LUFKIN, N. — Nodular inflammatory and degenerative lesion of muscles from 450 autopsies. *Arch. Pathol. (Chicago)* 43:579-589, 1947. 18. CORRIDORI, F. — Ricerche sul quadro elettroforetico delle proteine e delle glicoproteine seriche nelle distrofie muscolari progressive e nelle distrofie miotoniche. *Riv. Sper. Freniat.*, 84:52-60, 1960. 19. CORSI, A.; BUSCAINO, G. A. — Primi studi elettroforetici delle proteine muscolari in soggetti miopatici, con particolare riguardo alla distrofia muscolare progressiva. *Riv. Patol. Nerv. Ment.*, 79:3-8, 1958. 20. CROMPTON, M. R.; MACDERMOT, V. — Sarcoidosis associated with progressive muscular wasting and weakness. *Brain* 84:62-74, 1961. 21. DAHLGAARD, E. — Myopathia distalis tarda hereditaria. *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.*, 35:440-447, 1960. 22. DANOWSKI, T. S.; BASTIANI, R.; MC WILLIAMS, F.; MATEER, F.; GREENMAN, L. — Muscular dystrophy: IV. Endocrine studies. *Amer. J. Dis. Child.*, 91:356-364, 1956. 23. DENNY-BROWN, D. — Interpretation of electromyogram. *Arch. Neurol. a. Psychiat. (Chicago)* 61:99-128, 1949. 24. DENNY-BROWN, D. — The nature of polymyositis and related muscular diseases. *Trans. Stud. Coll. Phys. Philad.*, 23:14-29, 1960. 25. DEVIC, A.; FROMENT, R.; GIUMET, P.; Mme. DEVIC — Les dystrophies musculaires hyperthyroïdiennes, à propos de 14 observations personnelles de myopathies basedowiennes. *J. Méd. Lyon* 28:155-167, 1947. 26. DODGE, P. — Congenital neuromuscular disorders. *Res. Publ. Ass. Nerv. a. Ment. Dis.*, 38:479-533, 1960. 27. DRAGER, G.; SHY, M. — Tratamiento de Otras Enfermedades de los Músculos. *In* FORSTER, F. — *Terapeutica Moderna en Neurologia*. Trad. castellana da 1.^a ed. norte-americana. Ed. Atlas, Buenos Aires, 1960. 28. DREYFUS, J. — Iron metabolism in muscular diseases. Separata impressa pela Muscular Dystrophy Association of America Inc., s/ data. 29. DREYFUS, J.; SCHAPIRA, G.; SCHAPIRA, F. — Biochemical study of muscle in progressive muscular dystrophy. *J. Clin. Invest.*, 33:794-797, 1954. 30. DREYFUS, J.; SCHAPIRA, G.; SCHAPIRA, F. — Serum enzymes in the physiopathology of muscle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 75:235-249, 1958. 31. DUPRÉ, E.; MONIER-VINARD — Amyotrophie myélopathique scapulo-brachiale (type Vulpian). *Rev. Neurol. (Paris)* 16:1343-1345, 1908. 32. DYKEN, P. R. — Sarcoidosis of skeletal muscle. *Neurology* 12:643-651, 1962. 33. EATON, L. M. — The perspective of neurology in regard to polymyositis. *Neurology* 4:245-263, 1954. 34. ENGEL, W. K.; FOSTER, J. B.; HUGHES, B. P.; HUXLEY, H. E.; MAHLER, R. — Central core disease: an investigation of a rare muscle cell abnormality. *Brain* 84:167-185, 1961. 35. FAIVRE, G.; BARRUCAND, G.; GILLES, D. — Syndrome pseudo-myopathique apparu au cours d'un traitement par la 9L-fluoro-16-L-hydroxy- Δ -hydrocortizone (triamcinolone). *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris* 76:731-736, 1960. 36. FETTERMAN, G.; WRATNEY, M.; DONALDSON, J.; DANOWSKI, T. S. — Muscular dystrophy: history, clinical status, muscle strenght and biopsy findings. *Amer. J. Dis. Child.*, 91:326-338, 1956. 37. FINKEL, N. — A forma pseudo-miopática tardia da atrofia muscular progressiva heredo-familiar. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:307-322, 1962. 38. FORD, F. — Enfermedades del Sistema Nervioso en la Infancia, Niñez y Adolescencia. Trad. castelhana da 3.^a ed. original, Libreria Cientifica Vallardi, Buenos Aires, 1953. 39. FUNK, F. — Eine selten beobachtete familiäre Form der Dystrophia musculorum progressiva in Erwachsenenalter. *Arch. Psychiat. u. Nervenkr.*, 203:363-370, 1962. 40. FURTADO, D.; CARVALHO, O. — Une nouvelle forme de tuberculose musculaire. *Meschr. Psychiat. u. Neurol.*, 114:54-72, 1947. 41. FURTADO, D.; NEVES DA SILVA — Polymyosite pseudo-myopatique tardive. *Rev. Neurol. (Paris)* 101:630-645, 1959. 42. GARCIN, R.; LAPRESLE, J. — Pathologie des polymyosites. *Int. J. Neurol. (Montevideo)* 1:329-341, 1960. 43. GARLAND, H. — Diabetic amyotrophy. *Brit. J. Clin. Pract.*,

- 15/1:9-13, 1961. Resumo in Muscular Dystrophy Abstracts, vol. 5, nº 4, 1961. 44. GARLAND, H.; MAHLOUDDI, M. — Neural aspects of collagenosis. *Wld. Neurol.*, 3:326-340, 1962. 45. GENTILE, C.; CORSI, A. — Contributo clinico ed istologico allo studio delle distrofie muscolari della menopausa. *Minerva Med.* (Torino) 51:2757-2765, 1960. 46. Géraud, J.; Rascol, A.; Karkous, E.; Benazet, J.; Bes, A. — Dystrophie musculaire progressive avec ophthalmoplegie. Remarque sur les myopathies oculaires. *Rev. Neurol.* (Paris) 107:15-22, 1963. 47. GIRAUD, G.; LATOUR, H.; LEVY, A.; PUECH, P.; BARJON, P.; RIBSTEIN, M. — Les formes myopathiques initiales de la maladie de Basedow. *Montpellier Med.*, 97:679-682, 1954. 48. GLASSER, G. — Polymyositis in the collagen diseases. *Int. J. Neurol.* (Montevideo) 1:319-328, 1960. 49. GOLDSZTAJN, M.; ZEBROWSKI, S. — Sprawie Rdzeniowego Zaniku Miesmi Przypominajacego Postepujaca Dystrophie Mesniowa. (Some remarks on spinal muscular atrophy resembling progressive muscular dystrophy). *Neurol. Neurochirurg. I. Psychiat. Polska* 12:669-673, 1962. 50. GREENFIELD, J. G.; CORNMANN, T.; SHY, M. — The prognostic value of the muscle biopsy in the "floppy infant". *Brain* 81:461-484, 1958. 51. HAASE, G.; SHY, M. — Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy. *Brain* 83:631-637, 1960. 52. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; SOBROWICZ, H.; ZIELINSKA, S.; DOBOSZ, I. — A propos d'atrophies musculaires juvéniles hérédo-familiales. *Schw. Arch. Neurol. Neurochirurg. Psychiat.*, 90:255-267, 1962. 53. HUDDLESTON, O. — What the clinician should know about electromyography. *J. Amer. Med. Ass.*, 13:1293-1294, 1952. 54. HURWITZ, L.; LAPRESLE, J.; GARCIN, R. — Atrophie musculaire neurogène de topographie proximale et symétrique simulant une myopathie. *Rev. Neurol.* (Paris) 104:97-107, 1961. 55. IYER, C.; BHARUCHA, E.; MONDKAR, V.; DASTUR, D. — Polymyositis: histopathological and retrospective clinical study. *Neurology* (Bombay) 9:108-118, 1961. 56. KAESER, H. — Serum-Transaminasebestimmungen bei der progressiven Muskeldystrophie mit besonderer Berücksichtigung der Untergruppen. *Ann. Paediat.* (Basel) 195:1-16, 1960. 57. KLINK, D. D.; WACHS, H. — Polymyositis associated with thyroid carcinoma. *Neurology* 13:160-165, 1963. 58. KOREIN, J.; CODDON, D. R.; MOWREY, F. H. — The clinical syndrome of paroxysmal paralytic myoglobinuria. *Neurology* 9:767-785, 1959. 59. KUGELBERG, E. — Electromyography in muscular dystrophies. *J. Neurol. Neurosurg. a. Psychiat.*, 12:129-136, 1949. 60. KUGELBERG, E.; WELANDER, L. — Heredo-familial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch. Neurol. a. Psychiat.* (Chicago) 75:500-509, 1956. 61. LAPRESLE, J. — Ce qu'on peut attendre d'une biopsie musculaire: étude de 150 cas. *Sem. Hôp. Paris* 33:3402-3411, 1957. 62. LEVISON, H. — Dystrophia musculorum progressiva. *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.*, Suplemento 76, 1951. 63. LEVY, J. A. — Distrofia muscular progressiva: conceito clinico-patológico e formas clinicas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:122-130, 1962. 64. LEVY, J. A. — Moléstia de Charcot-Marie-Tooth: conceito clinico-patológico atual. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:131-136, 1962. 65. LEVY, J. A. — Atrofias musculares. *Rev. Med.* (São Paulo) 46:3-16, 1962. 66. LEVY, J. A.; WITTIG, E. O. — Atrofia muscular proximal familiar. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:233-237, 1962. 67. LEY, R. A. — Sur l'histopathologie de la myopathie infantile precoce. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica* 54:61-68, 1954. 68. LOEB, C.; BRUSA, A.; MORETTI, G.; ERMINIO, F. — La notion de neuromyosite. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica* 61:1087-1101, 1961. 69. LUCAS, G. J.; FORSTER, F. M. — Charcot-Marie-Tooth disease with associated myopathy. *Neurology* 12:629-636, 1962. 70. LUZES, R. — A eletromiografia nas doenças musculares. *Bol. Cl. Hosp. Civ. de Lisboa* 23:47-54, 1959. 71. MACKEN, J.; VANDAEL, J.; TVERDY, G.; VAN BOGAERT, L. — Déterminations nerveuses de la périarterite noueuse. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica* 51:217-232, 1951. 72. MAGEE, K.; DEJONG, R. — Neurogenic muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 2:677-682, 1960. 73. MAGRI, R.; MENOZZI, C. — Considerazioni su un caso di polimiositi subacuta con modificazioni liquorali. *Riv. Neurol.* (Bologna) 31:545-560, 1961. 74. MARCOVICI, H.; TRUSCA, E.; BALTOU, S.; RADU, H. — Polimiozita pseudomiopatica tardiva. *Neurol. Psychiat. Neurochirurg.* (Bucarest) 6:235-239, 1961. 75. MARINACCI, A. — Progressive spinal

- muscular atrophy and its variants. The value of electromiography and its differential diagnosis. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 3:104-119, 1962. 76. MASTROPAOLO, C. — Su di un caso di atrofia spinale progressiva infantile ad evoluzione cronica. *Sistema Nerv. (Genova)* 13:205-212, 1961. 77. MILHORAT, A. — Creatine and creatinine metabolism and diseases of the neuro-muscular system. *Res. Publ. Ass. Nerv. a. Ment. Dis.*, 32:400-421, 1953. 78. MILHORAT, A. — The diagnosis of muscular dystrophy. *Amer. J. Phys. Med.*, 1955. Separata reimpressa pela Muscular Dystrophy Association of America Inc. 79. MILLIKAN, C.; HAINES, S. — The thyroid gland in relation to neuromuscular disease. *Arch. Intern. Med.*, 92:5-39, 1953. 80. MORGAN, H.; WILLIAMS, R. — Muscular atrophy and weakness in thyrotoxicosis. *Sth. Med. J. (Bgham, Ala.)* 33:261-269, 1940. 81. MOYA, G. — Au sujet de deux cas de myopathie distale tardive. *Rev. Neurol. (Paris)* 103:431-455 (maio) 1960. 82. MOYA, G. — Une Polymyosite pseudo-mypatique: la myopathie de la ménopause. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica* 60:986-1024 (novembro) 1960. 83. MOYA, G. — Las miopatias de aparición tardia: Distrofias musculares y polimiositis. *Wld. Neurol.*, 2:618-625 (julho) 1961. 84. MOYA, G. — Las miopatias de aparición tardia: factores infecciosos, endocrinos y neurogenos. *Wld. Neurol.*, 2:687-696 (agosto) 1961. 85. MOYA, G. — Las miopatias de aparición tardia: casos con localización distal. *Wld. Neurol.*, 2:776-785 (setembro) 1961. 86. MOYA, G.; CLAES, C. — A propos des dystrophies musculaires précoces. *In Livre Jubilaire du Docteur Ludo Van Bogaert. Ed. Acta Medica Belgica, Bruxelles*, 1962, pgs. 595-607. 87. MOYA, G.; LOWENTHAL, A.; KARCHER, D.; VAN SANDE, M. — Variations electrophorétiques des proteines sériques dans les maladies musculaires: étude de 159 cas. *Rev. Neurol. (Paris)* 104:285-300, 1961. 88. NATTRASS, F. — Recovery from muscular dystrophy. *Brain* 77:549-570, 1954. 89. NEGRI, S.; PACINI, L. — Miopatia familiare evoluta sul quadro di una amiotonia congenita di Oppenheim. *Riv. Neurobiol. (Arezzo)* 6:54-62, 1960. 90. NEVIN, S. — Two cases of muscular degeneration occurring in late adult life, with a review of the recorded cases of late progressive muscular dystrophy (late progressive myopathy). *Quart. J. Med.*, 5:51-68, 1936. 91. NOEL, R.; FROMENT, R.; GUNET, P.; DROUIN, M. — Maladie de Basedow avec syndrome myopathique démasqué après thyroïdectomie. *Rev. Lyonnaise Med.*, 8:287-291, 1953. 92. OKENAKA, S.; KUMOGAI, H.; EBASHI, S.; MOMOI, N.; TOYOUKURA, Y.; FUGIE, Y. — Serum creatine phosphokinase. *Arch. Neurol. (Chicago)* 4:520-525, 1961. 93. PAGANONI, A.; POLONI, A. E. — Il problema diagnostico delle miopatie tardive. *Cervello* 38:25-48, 1962. 94. PARSONS, F.; TWORT, R. — Chronic thyrotoxic myopathy cured by thyroïdectomy. *Lancet* 236:1379-1381, 1939. 95. PEARCE, G.; WALTON, J. — Progressive muscular dystrophy: the histopathological changes in skeletal muscle obtained by biopsy. *J. Path. Bact.*, 83:535-550, 1962. 96. PEARSON, C. — Histopathological features of muscle in the preclinical stages of muscular dystrophy. *Brain* 85:109-120, 1962. 97. PEARSON, C.; ROSE, A. — The inflammatory disorders of muscle. *Res. Publ. Ass. Nerv. a. Ment. Dis.*, 38:422-478, 1960. 98. PETRE-QUADENS, O. — Poliomyélite chronique à prédominance proximale. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica* 61:1139-1146, 1961. 99. RONZONI, E.; WALD, S. M.; LAM, R. L.; GILDEA, E. F. — Ribosuria in muscular dystrophy. *Neurology* 5:412-418, 1955. 100. ROSSELLE, N. — Electromyographie dans les Maladies Nerveuses et dans la Cryptotétanie. *Ed. Nauwelaerts, Louvain*, 1958. 101. ROWLAND, L. P.; GREER, M. — Toxoplasmic polymyositis. *Neurology* 11:367-370, 1961. 102. ROWLAND, L. P.; ESKENAZI, A. N. — Myasthenia gravis with features resembling muscular dystrophy. *Neurology* 6:667-671, 1956. 103. ROWLAND, P.; OSNOS, M.; HIRSCHBERG, E. — Serum enzymes in the myopathies. *Trans. Amer. Neurol. Ass. N. Y.*, 85th meeting (15-18), 1960. *Resumo in Muscular Dystrophy Abstracts*, vol. 5, n.º 4, 1961. 104. SARAIVA, S.; DIAMENT, A. J.; LEVY, J. A. — Distrofia muscular progressiva: alguns aspectos do diagnóstico diferencial. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 18:265-268, 1960. 105. SCHAPIRA, F.; DEMOS, J.; SCHAPIRA, G.; DREYFUS, J. C. — Facteurs de l'hyperaldolase au cours des myopathies. *Rev. Franç. Étud. Clin. et Biol.*, 2:728-734, 1957. 106. SCHMID, R.; HAMMAKER, L. — Hereditary absence of muscle phosphorylase (McArdle's syndrome). *New Engl. J. Med.*, 264:223-225, 1961. 107. SEDIARI, F.;

- GIACANELLI, F. — Su di un caso di polimiosite cronica pseudomiopatica. *Ann. Neurol. e Psychiat.* (Perugia) 55:251-263, 1961. 108. SELYE, H. — *Textbook of Endocrinology*. 2.^a ed., Acta End. Inc., Montreal, 1949. 109. SERRA, C. — Electromyographic findings in polymyositis. *Int. J. Neurol.* (Montevideo) 1:371-383, 1960. 110. SHY, M.; MC EACHERN, D. — The clinical features and response to cortisone of menopausal muscular dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. a. Psychiat.*, 14:101-107, 1951. 111. SHY, M.; MAGEE, K. — A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 79:610-621, 1956. 112. SIEKERT, R. — SGOT level in patients with muscular dystrophy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 8:56-63, 1963. 113. SILBERBERG, D. H.; DRACHMAN, D. A. — Late life myopathy occurring with Sjogren's syndrome. *Arch. Neurol.* (Chicago) 6:428-438, 1962. 114. SIMPSON, J. — The Neuropathies. In DENNIS WILLIAM — *Modern Trends in Neurology*. vol. 3, Butterworths, London, 1962. 115. SYME, J. — Muscle wasting complicating treatment with dexamethazone. *Med. J. Australia* 47:420-421, 1960. *Resumo in Muscular Dystrophy Abstracts*, vol. 5, n.º 2, 1961. 116. THIEBAUT, F.; ISCH, F.; ISCH-TREUSSARD, C. — Contribution à l'étude des atrophies musculaires; leur diagnostique électromyographique. *Rev. Neurol.* (Paris) 89:334-355, 1954. 117. THIEFFRY, S.; ARTHUIS, M.; BARGETON, E. — Quarante cas de maladie de Werdnig-Hoffmann avec 11 examens anatomiques. *Rev. Neurol.* (Paris) 93:621-644, 1955. 118. THOMSON, W. H. S. — Sources of error in the biochemical diagnosis of muscular dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. a. Psychiat.*, 25:191-202, 1962. 119. THOMSON, W. H. S.; LEYBURN, P.; WALTON, J. — Serum enzyme activity in muscular dystrophy. *Brit. Med. J.*, ii: 1276-1281, 1960. 120. THORN, G.; EDER, H. — Studies on chronic thyrotoxic myopathy. *Amer. J. Med.*, 1:583-601, 1946. 121. VAN BOGAERT, L.; RADERMECKER, M. — De quelques affections musculaires primitives en dehors des myopathies. *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica* 54:1-28, 1954. 122. VICTOR, M.; ADAMS, R. — Oculopharyngeal muscular dystrophy: A familial disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. *New Engl. J. M.*, 267:1267-1272, 1962. 123. WALKER, B. E.; DRAGER, G. A. — Evidence of regeneration in repeat biopsies of dystrophic human muscle. *Neurology* 12:381-384, 1962. 124. WALTON, J. — Amyotonia congenita: a follow-up study. *Lancet* 270:1023-1028, 1956. 125. WALTON, J. — Muscular dystrophy and its relation to the other myopathies. *Res. Publ. Ass. Nerv. a. Ment. Dis.*, 38:378-421, 1960. 126. WALTON, N.; NATTRAS, F. — On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 77:169-231, 1954. 127. WELANDER, L. — Myopathia distalis tarda hereditaria. *Acta Med. Scand.*, suplemento 265, Stockholm, 1951. 128. WIESENDANGER, N.; ISLER, W. — Über die diagnostische bedeutung der Elektromyographie bei neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter. *Helv. Paediat. Acta* 17:86-102, 1962. 129. WOHLFART, G.; FEX, J.; ELIASSON, S. — Hereditary proximal spinal muscular atrophy: a clinical entity simulating progressive muscular dystrophy. *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.*, 30:395-406, 1955. 130. WOHLFART, G. — Familial neurogenic (spinal?) muscular atrophy simulating ordinary proximal dystrophy. *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.*, 29:42-43, 1954. 131. WOOLF, A. L. — Muscle Biopsy. In WILLIAMS, D. — *Modern Trends in Neurology*. Vol. 3, Butterworths, London, 1962. 132. ZOLI, A.; CAGNONI, M.; FANTINI, F. — Su tre casi di miopatia manifestata in corse di terapia con triamcinolone. *Riv. Crit. Clin. Med.*, 60:154-162, 1960. *Resumo in Muscular Dystrophy Abstracts*, vol. 5, n.º 4, 1961.