

MIOPATIA DO "CORE CENTRAL"

RELATO DE UM CASO

LINEU CESAR WERNECK *
CARLOS EDUARDO SILVADO **

Em 1956, Shy e Magee descreveram "uma nova miopatia congênita, não progressiva", de caráter familiar, na qual a idade dos pacientes variava entre 2 e 65 anos, apresentando na biópsia muscular, quando corada pelo Gomori, uma porção central de cor azul, contrastando com a coloração avermelhada da periferia¹⁴. Ulteriormente, em 1958, Greenfield, Corman e Shy, denominaram esta entidade como "central core"⁴.

Na atualidade existem poucos relatos de pacientes com esta patologia, pelo que nos propomos a registrar o caso de um paciente com uma miopatia congênita, não progressiva, cuja biópsia muscular apresentava as alterações histoquímicas típicas da miopatia tipo "core central".

OBSERVAÇÃO

GAD, 6 anos de idade, sexo masculino, cor branca. *História* — A partir dos primeiros dias de vida, foi notada hipotonia muscular importante, portando-se o paciente como um "boneco de pano". Após iniciar a deambulação com 3 anos e 8 meses, ocorreu melhora gradativa, mas ainda hoje tem muito menos força que as crianças da mesma idade. Não consegue correr direito, tendo dificuldades para descer e subir escadas, bem como necessita de apoio para sair ou subir em cadeiras. Para se levantar do chão, quando deitado, sempre faz a manobra de Gowers. Costuma cair com muita facilidade. Após episódios febris refere melhora da força muscular. *Desenvolvimento* — Gestaçãõ normal. Cesariana eletiva 10 dias antes da data provável do parto. Pesou 3.100 gr. Sugou no 3º dia. Sorriso social aos 3 meses; controle da cabeça aos 9 meses; sentou sem apoio aos 9 meses e andou com 3 anos e 8 meses. Falou as primeiras palavras com 10 meses e formava frases normalmente aos 15 meses. Controle de esfínteres diurno e noturno e utilização de talheres aos 2 anos. Não frequenta escola. Abotoa com dificuldade e ainda não consegue dar laços em sapatos. *Família* — Pais normais, não consanguíneos. Um irmão com 17 anos e uma irmã com 12 anos, normais. Uma irmã que nasceu com anencefalia e viveu somente 7 horas. Negados casos de doenças neuromusculares na família. *Exame físico* — Perímetro cefálico 53 cm; fre-

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná: * Professor Assistente de Neurologia; ** Neurologista e Mestrando de Medicina Interna.

quência cardíaca 92 bpm. Atrofia muscular generalizada, com força muscular grau 4— (MRCM) nos músculos proximais e distais. Escápula alada, lordose importante e marcha anserina. Manobra de Gowers presente para adotar a bipedestação. Arreflexia nos membros superiores e hiporreflexia nos inferiores. Sensibilidade e nervos cranianos normais.

Investigação — Hemograma, VHS, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, aldolase, transaminase, creatino-fosfoquinase e desidrogenase láctica normais. Velocidade de condução nervosa notora no nervo peroneiro foi de 48,57 m/s e no mediano de 54,50 m/s normais. A eletromiografia revelou ausência de potenciais em repouso; durante a atividade voluntária, foi notado aumento da duração média dos potenciais no oponente do polegar, quadriceps e gastrocnêmio, com excesso de potenciais polifásicos curtos e longos; redução de recrutamento aos esforços, mas houve pouca colaboração do paciente.

Biópsia muscular — A biópsia do músculo quadriceps esquerdo, cujo fragmento foi congelado em nitrogênio líquido, após ter sido recoberto com talco e submetido às colorações do tricromo de Gomori modificado, hematoxilina-eosina, "oil red O", PAS e cresil-violeta. Foram efetuadas as reações histoquímicas para a DPNH-diaforase, ATPases pH 4,3 4,6 e 9,4, miofosforilase, esterase inespecífica, desidrogenase succínica, fosfatase ácida e alcalina. No exame microscópico foi encontrado núcleo central em 10% das fibras.

Pela hematoxilina-eosina 5% das fibras apresentavam palidez nas regiões centrais, corando-se pouco pela hematoxilina (Fig. 1). Na DPNH-diaforase e desidrogenase succínica, foram encontradas em 90% das fibras, formações centrais típicas de "cores" (Figs. 2 e 3), localizadas nas fibras do tipo I, caracterizando-se pela falta de atividade das enzimas oxidativas no centro das fibras. Nas ATPases foi notado predomínio de fibras do tipo I (90%), sendo ocasionalmente encontrado agrupamentos do mesmo tipo de fibra. Em 30% das fibras, os "cores centrais" possuíam maior atividade nas reações para ATPases e na miofosforilase (Fig. 4). Na coloração pelo "oil red O", existia discreta diminuição das gotículas de gorduras nas regiões correspondentes aos "cores centrais". O mesmo ocorreu com a coloração pelo cresil-violeta, embora não tenha sido encontrada metacromasia. As demais reações não mostraram anormalidades.

COMENTARIOS

A miopatia do "core central" é caracterizada, por apresentar hipotonia ou astenia muscular difusa, com predomínio proximal, desde o nascimento (floppy baby) ou nos primeiros anos de vida, evoluindo com retardo motor^{9,14}. Os pacientes lentamente vão adquirindo as habilidades motoras embora permaneçam com fraqueza leve ou moderada por toda a vida, bem como com reflexos profundos ausentes ou hipoativos^{9,14}. Frequentemente os pacientes apresentam cifose, lordose ou escoliose. Existem 7 casos descritos com associação de luxação congênita de articulações coxo-femorais, provavelmente secundária à astenia muscular e hipotonia intra-uterina^{1,2,7,9}.

As enzimas séricas de origem muscular (LDH, CPK, aldolase) estão dentro dos limites da normalidade. A eletromiografia pode apresentar potenciais cur-

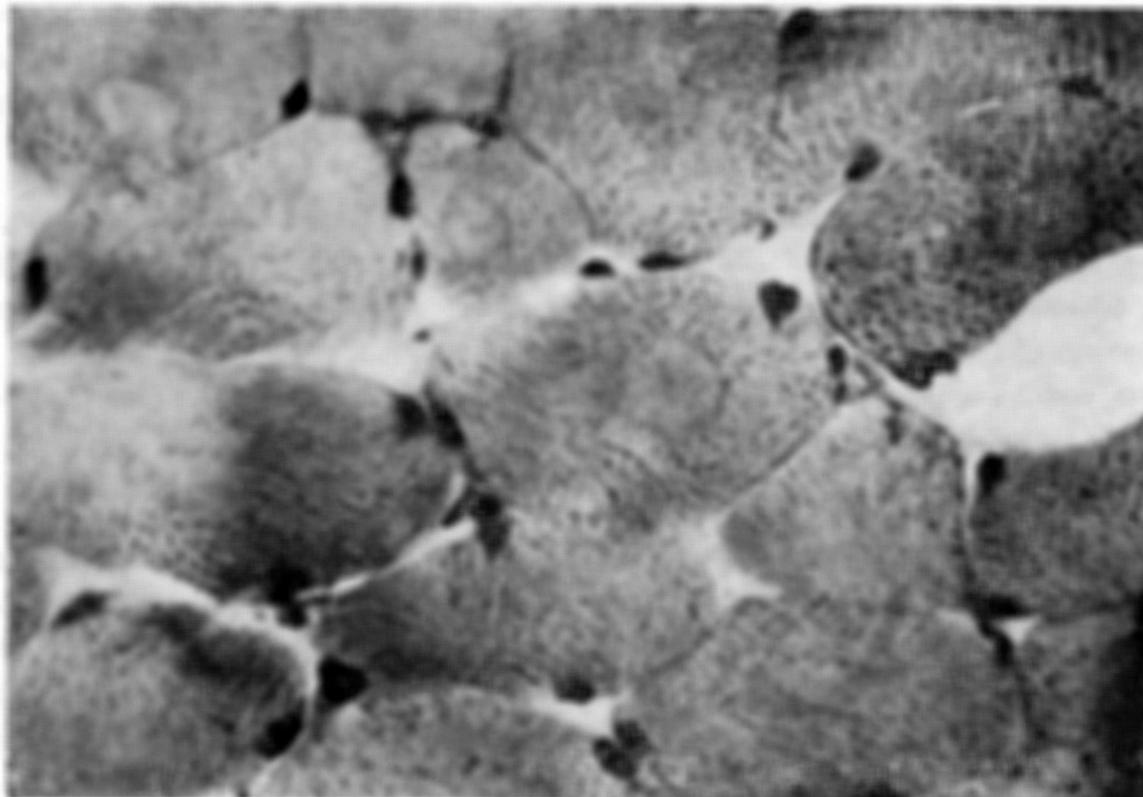


Fig. 1 — Fibras com áreas centrais anormais. Hematoxilina-eosina, corte a fresco, 400x.

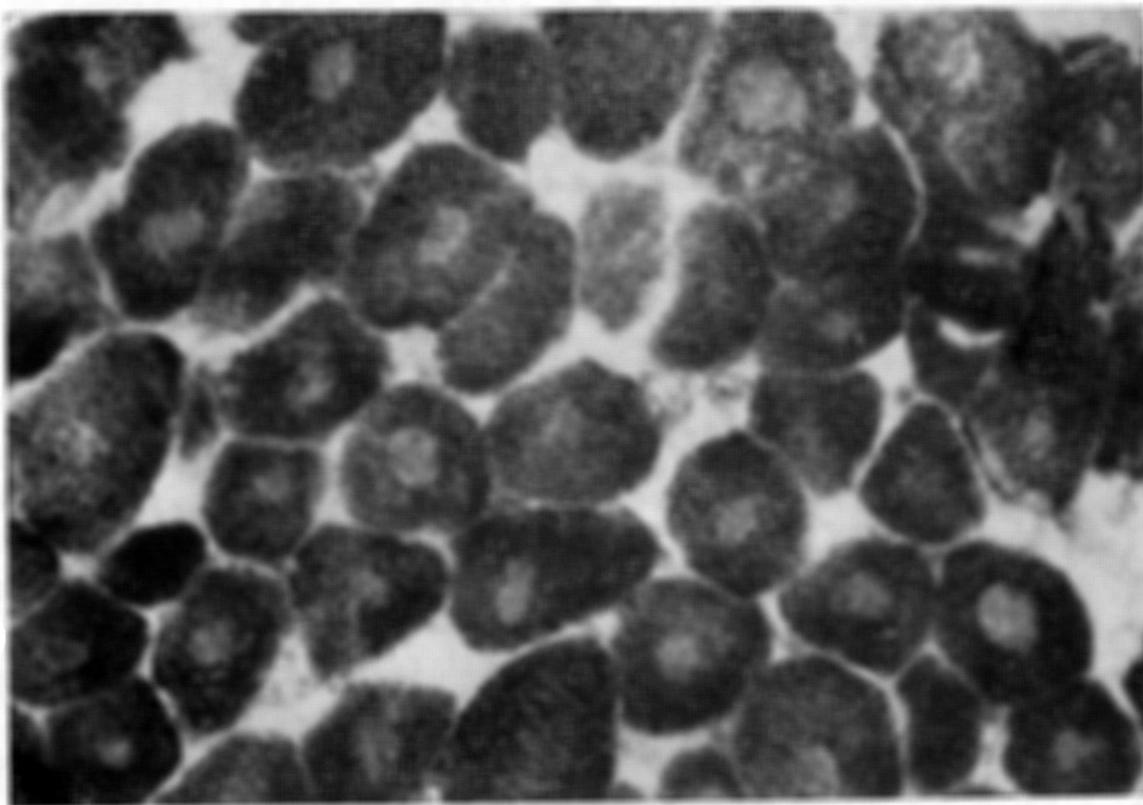


Fig. 2 — Fibras musculares com ausência de atividade enzimática no centro. DPNH-diaforase, 200x.

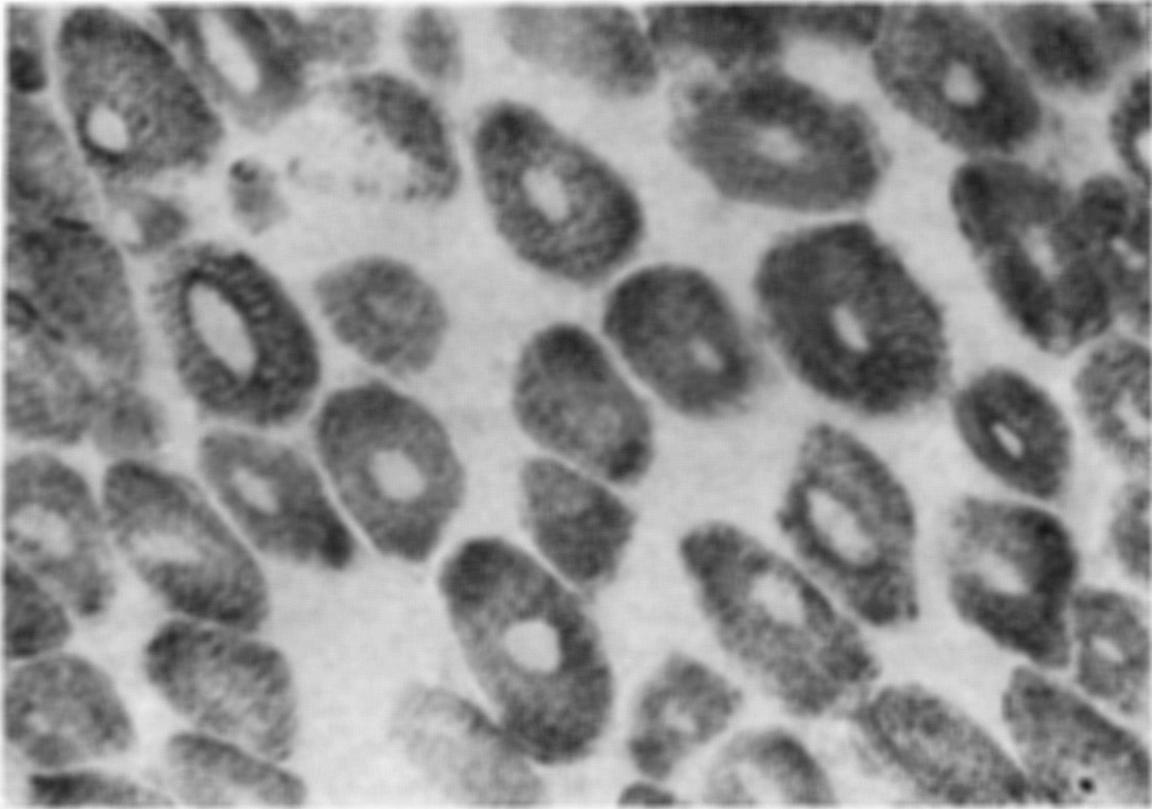


Fig. 3 — Fibras musculares com ausência de atividade enzimática no centro. Desidrogenase succínica, 200x.

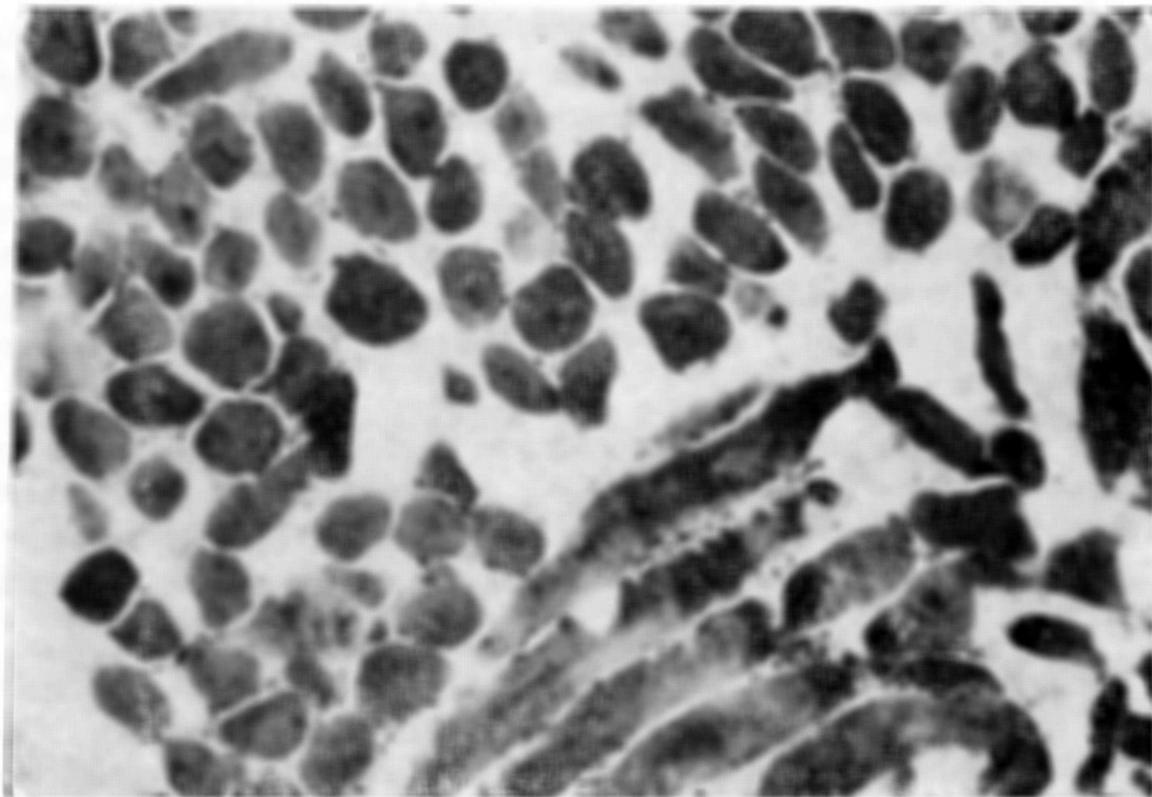


Fig. 4 — Fibras musculares com atividade de para ATPase miofibrilar nos cores centrais. ATPase pH 4,6, 100x.

tos, com voltagem reduzida, abundantes pelo esforço exercido, sem fibrilações ou miotonia e raramente é encontrada amplitude normal ou aumentada⁹. As velocidades de condução nervosa motora são normais.

O padrão da herança é autossômica dominante, com penetrância e expressividade variada^{1,6,14}, embora em relatos isolados, seja sugerida a herança autossômica não dominante^{5,9}.

A biópsia muscular, quando processada após fixação em formalina a 10%, inclusão em parafina e corada pela hematoxilina-eosina, revela pouca ou quase nenhuma alteração. No entanto, mediante outros agentes de fixação (Bouin, Rossman) e de outras colorações (PAS, tricromo de Gomori, hematoxilina-fotungstica), podem ser detectadas algumas alterações na porção central da fibra muscular^{9,14}.

O método ideal para a detecção do "core central" é a biópsia muscular processada pela histoquímica, pois as reações para as enzimas oxidativas mitocondriais (desidrogenase succínica, menadione-glicerofosfato desidrogenase), enzimas oxidativas do retículo sarcoplásmico (DPNH-diaforase), e porção intermiofibrilar (miofosforilase, desidrogenase láctica) não se processam⁴. As reações que demonstram o padrão miofibrilar (ATPases) podem ser normais ou diminuídas nas regiões dos cores, conforme estes sejam ou não estruturados⁴. Estas reações histoquímicas indicam a ausência de estruturas como mitocôndrias, retículo sarcoplásmico e glicogênio na porção central das fibras, confirmados pela microscopia eletrônica^{2,6}.

O estado da ultra-estrutura dos "cores centrais" releva a ausência de alterações específicas das miofibrilas, sendo que as mesmas estão densamente agrupadas, com ausência de espaço intermiofibrilar e das organelas ali existentes. Existe desalinhamento das miofibrilas e degeneração da linha Z, formando "zig-zag". A transição entre a porção de fibra muscular afetada e a normal, é abrupta, sem a presença de espaço ou membrana separadora, sendo que na periferia do "core central" é encontrado maior número de mitocôndrias que o normal para as fibras do tipo I (compensação?)^{1,2,5,6,9,12,13}. Nos músculos afetados existe predomínio de fibras do tipo I, em percentagem variada, próximo a 100%, sendo que os "cores centrais" ocorrem quase que exclusivamente neste tipo de fibra^{4,10}.

Existem relatos da associação da miopatia do "core central" com a miopatia nemalínica¹ e hipertermia maligna^{7,11}. A combinação de core centrais e corpos nemalínicos, já foi provocada experimentalmente em ratos submetidos a secção do tendão do músculo sóleo, com preservação da inervação própria do músculo¹³.

Pela semelhança entre as fibras em alvo e as lesões do tipo multicore produzidas experimentalmente em ratos, foi sugerido um mecanismo neuropático comum operando nessas situações e na doença do "core central" durante a vida intra-uterina^{6,7,8,9}. Este mecanismo atuaria a partir do 28ª semana do desenvolvimento fetal (após a formação dos miotúbulos) e antes da diferenciação total das fibras musculares entre os tipos I e II na 30ª semana⁶.

A verdadeira causa dos "cores centrais" ainda não está totalmente esclarecida porém o diagnóstico desta miopatia é importante pelo seu prognóstico favorável. Os pacientes levam uma vida ativa e produtiva com poucas limitações, mesmo em idade avançada. Outro aspecto importante é prevenir o paciente e seus familiares para o risco de hipertermia maligna durante anestésias gerais.

RESUMO

É relatado o caso de um menino de 6 anos, branco, que apresentou hipotonia desde o nascimento, e retardo no desenvolvimento motor, que vem regredindo parcial e espontaneamente. A investigação laboratorial foi normal, com eletromiografia alterada. A biópsia muscular processada pela histoquímica, revelou importante predomínio de fibras do tipo I, ausência de atividade no centro das fibras musculares para as enzimas DPNH-diaforase e desidrogenase succínica, com atividade normal e até aumentada em algumas fibras durante as reações para as ATPases. São feitos breves comentários a respeito da patologia e patogenia, enfatizando a benignidade da doença.

SUMMARY

Central core disease: a case report.

A case of a 6 years-old boy, with delayed motor milestones, hypotonia since birth (floppy baby), showing a partial improvement in the latter years is reported. On physical examination was found diffuse muscle atrophy, lordosis, generalized hiporreflexia and Gowers maneuver during standing procedure. Serum enzymes were normal and electromiography had potential with increased duration and excess of polyphasic potentials. Fresh-frozen muscle biopsy processed by histochemistry showed type I fiber predominance, absence of oxidative enzymes activity in the center of the fibers (central cores) and slight increased of the ATPase reaction in the cores area (structured cores?). Is made a brief discussion about the pathology, pathogenesis, and the good prognosis of the disease.

REFERENCIAS

1. AFITI, A. K.; SMITH, J. W. & ZELLWEGER, H. — Congenital nonprogressive myopathy: central core disease and nemaline myopathy in one family. *Neurology (Minneapolis)* 15:371, 1965.
2. ARMSTRONG, R. M.; KOENINGSBERGER, R.; MELLINGER, J. & LOVELACE, R. E. — Central core disease with congenital hip dislocation: study of two families. *Neurology (Minneapolis)* 21:369, 1971.
3. BONNETTE, H.; ROELOFS, R. & OLSEON, W. H. — Multicore disease: report of a case with onset in middle age. *Neurology (Minneapolis)* 24:1039, 1974.
4. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H. — *Muscle Biopsy: a Modern Approach*. W. B. Saunders Co. Ltd., Philadelphia, 1973.

5. DUBOWITZ, V. & PLATTS, M. — Central core disease of muscle with focal wasting. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28:432, 1965.
6. DUBOWITZ, V. & ROY, S. — Central core disease of muscle: clinical, histochemical and electron microscopic studies of an affected mother and child. *Brain* 93:133, 1970.
7. ENG. G. D.; EPSTEIN, B. S.; ENGEL, W. K. & MCKAY, R. — Malignant hyperthermia and central core disease in a child with congenital dislocating hips: case presentation and review. *Ann. Neurol.* 35:189, 1978.
8. ENGEL, W. K. — Muscle target fibers, a newly recognized sign of denervation. *Nature* 191:389, 1961.
9. ENGEL, W. K. — Central core disease and focal loss of cross-striation *In* Goldensohn, E. S. & Appel, S. H. — *Scientific Approach to Clinical Neurology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
10. ENGEL, W. K. & BORESTEIN, A. — Benign congenital hypotonia: histochemical basis of proposed pathogenesis. *J. Histochem. Cytochem.* 20:849, 1972.
11. FRANK, J. P.; HARATI, Y.; BUTLER, I. J.; NELSON, T. E. & SCOTT, C. I. — Central core disease and malignant hyperthermia syndrome. *Ann. Neurol.* 7:11, 1980.
12. GONATAS, N. K.; PEREZ, M. C.; SHY, G. M. & EVANGELISTA, I. B. — Central core disease of skeletal muscle: ultrastructural and cytochemical observation in two cases. *Am. J. Path.* 47:503, 1965.
13. KARPATI, G.; CARPENTER, S. & EISEN, A. A. — Experimental corelike lesion and nemaline rods. *Arch. Neurol. (Chicago)* 27:237, 1972.
14. SHY, G. M. & MAGEE, K. T. — A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 79:610, 1956.
15. WERNECK, L. C. — O valor da biópsia muscular em Neurologia. Em publicação.

Disciplina de Neurologia — Departamento de Clínica Médica — Hospital de Clínicas — Rua General Carneiro, 180, 13º andar — 80000 Curitiba, PR.