

# MIOPATIA MIOTUBULAR

ESTUDO CLINICO, ELETROFISIOLOGICO E HISTOLOGICO DE UM CASO

*JOSÉ L. ALONSO \**  
*SONIA M. GAGIOTI \*\**  
*IVANA NASCIMENTO \*\*\**

*MARIA J. CAVALIERE \*\**  
*AÇUCENA A. ATALLA \*\**  
*JOSÉ C. SOUZA DIAS \*\*\*\**

Spiro & Col.<sup>37</sup> em 1966 publicaram o caso de um menino apresentando uma molestia muscular até então não descrita, e para a qual criaram a denominação de "miopatia miotubular". Duas biopsias foram estudadas pela microscopia óptica e eletrônica, e por métodos histoquímicos sendo assinaladas diminuição do diametro de muitas fibras musculares, em cujas zonas centrais havia um ou mais núcleos, às vezes dispostos em fileira, e ausência completa de miofibrilas. Estas fibras musculares assemelhavam-se aos miotubos vistos durante a vida fetal e apresentavam algumas alterações morfológicas encontradas em fibras musculares em fase de regeneração. Com estes dados, concluíram os autores que seu paciente sofria de uma molestia congênita, causada provavelmente por retardo da maturação das fibras musculares na fase gestacional, em consequência de distúrbio da enervação. A existência dessa miopatia foi confirmada pela ulterior publicação de mais 56 casos, inclusive o de Sousa & col.<sup>36</sup> em 1977, o primeiro descrito no Brasil.

Apresentamos os resultados dos exames clínico, eletrofisiológico e do estudo do ponto motor, da imunofluorescência, da microscopia óptica, da histoquímica e da ultramicroscopia da biopsia muscular de um novo caso desta miopatia.

## OBSERVAÇÃO

Caso R.T. — Menina branca com 10 anos de idade, nascida de parto normal cerca de 5 semanas após a data prevista. Sua mãe referiu que o feto manifestou escassos movimentos durante a gravidez e que a recém-nascida demorou a chorar, apresentando acentuada hipotonia, reduzida movimentação espontânea, sucção e deglutição difíceis e vômitos frequentes. Este quadro regrediu parcialmente durante os primeiros 18 meses de vida, mas até o momento a criança engasga esporadicamente e vomita com facilidade.

---

Trabalho realizado na Clínica Neurológica e no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo: \* Médico responsável pelo Setor de Eletromiografia; \*\* Bióloga do Setor de Patologia Experimental; \*\*\* Médica-residente do Serviço de Anatomia Patológica; \*\*\*\* Médico responsável pelo Setor de Microscopia Eletrônica. Trabalho apresentado no XIII Congresso Brasileiro de Patologia (Brasília, fevereiro, 1979).

*Agradecimento* — Agradecemos à Sra. Ely Kogler Teg pelas informações a respeito da evolução psicomotora da paciente.

Manteve a cabeça ereta entre os 8 e 10 meses, pronunciou as primeiras palavras com um ano e meio e passou a caminhar com desembaraço aos 3 anos. Pneumonia aos 3 meses, quando foi observado encavalamento dos ossos cranianos e perímetro do crânio menor do que a média normal para a idade. Durante o primeiro ano foi verificada queda dos pés. A paciente cai facilmente e só se levanta com esforço. Nos últimos tempos queixa-se de dores musculares. Houve certa melhora da motricidade no decorrer dos primeiros 5 anos, mas desde então ela voltou a piorar. Os olhos lacrimejam continuamente, sofreu de enurese noturna até 8 anos de idade. Atualmente persiste incontinência urinária parcial. A paciente nunca teve convulsões. Os pais e dois irmãos, estes de respectivamente 14 e 7 anos têm aparência normal.

*Exame clínico-neurológico* — Diplegia facial, ptose bilateral, movimentos oculares limitados, palato ogival e, abdomen globoso. Força muscular diminuída, estando mais afetados os músculos extensores curtos dos pés, com impossibilidade para caminhar sobre os calcanhares e marcha moderadamente escarvante. Hipotrofia moderada dos antebraços e mãos, e acentuada dos músculos extensores curtos dos pés. Manobra de Gowers positiva. Reflexos patelares presentes e diminuídos, e os restantes reflexos profundos abolidos. Os reflexos cutaneo-abdominais eram vivos; o masseterino abolido; o naso-palpebral e córneo-conjuntival diminuídos; reflexos fotomotores presentes. O nervo fibular esquerdo era palpável. Pupilas, audição, gustação, linguagem, coordenação, eq. ilíbrico estático, sensibilidade superficial e profunda normais. Ausência de tremores, fasciculações, fenômeno miotônico, reflexos patológicos e nistagmo.

*Exames complementares* — Eletrencefalograma normal. Aldolase 9,6 USL/ml (normal de 3 a 8); CPK 2 US (normal até 20); DHL 480 U/ml (normal de 100 a 500); TGO 34 U/ml (normal de 8 a 40) e TGP 14 U/ml (normal de 5 a 35). Eletrocardiograma com desvio para a esquerda. *Eletromiografia e outros exames eletrofisiológicos* — Foram utilizados eletrodos Disa 13L51. Os eletromiogramas foram analisados mediante técnica quantitativa anteriormente descrita<sup>1</sup>. Os tempos de latência motora foram calculados com calibrações de 500  $\mu$ V/divisão (div) e 5 ms/div, e os de latência sensitiva, mediante técnica antidrômica, com 20  $\mu$ V/div e 2,5 ms/div. Pesquisamos o reflexo H em três ocasiões diferentes e a fatigabilidade muscular mediante a prova de Eaton-Lambert, com estímulos de 1/s, aplicados sobre o nervo cubital. Foi realizada uma curva de intensidade/duração (I/D) sobre o ponto motor do músculo biceps braquial em que foi realizada a biopsia muscular.

Registramos atividade espontânea contínua, em todos os músculos examinados, constituída por potenciais predominantemente —+, e por algumas pontas + e —, com duração e amplitude de  $2,64 \pm 1,33$  ms e  $36,68 \pm 30,87$   $\mu$ V, e frequência de  $88,13 \pm 24,82$ /s, que se acompanhavam de ruído de placas mio-neurais, raramente de fibrilações, e não se modificava pela movimentação do eletrodo, nem pela contração voluntária (Fig. 1). No músculo quadriceps foi registrada descarga de potenciais agrupados, de 45  $\mu$ V e 65 cs, com frequência de 2/s, e no tibial anterior esquerdo uma descarga miotônica musical (Fig. 1). Durante o esforço leve em todos os músculos examinados, foram registrados potenciais de ação de unidade motora (PA), predominantemente polifásicos, densos, e de longa duração, dando lugar facilmente a traçados de interferência. Concomitantemente foram registrados PA simples de duração normal ou diminuída; a ampli-

tude média era predominantemente normal (Fig. 1). Nas tabelas 1 e 2 são apresentados os resultados da análise quantitativa dos PA nos músculos biceps braquial e tibial anterior.

Durante o máximo esforço não observamos sinais de fadiga, e registramos traçados de interferência densos, de pontas finas e de amplitude normal, com exceção de um traçado de 600  $\mu\text{V}$ , registrado no extensor curto dos dedos do pé direito e outro descontínuo constituído por agrupamentos de 3.000  $\mu\text{V}$  observado no tibial anterior esquerdo.

Apenas a velocidade de condução nervosa motora do nervo fibular esquerdo e a sensitiva dos nervos surais e dos segmentos punho-dedos dos nervos mediano e cubital estavam retardadas (Tabela 3).

Os potenciais musculares evocados obtidos nos extensores curtos dos dedos dos pés eram de duração normal e de pequena amplitude (2 mV). O reflexo H estava abolido em ambos os membros inferiores. A prova de Eaton-Lambert foi normal, e a curva de I/D não apresentava angulações e era aplainada com reobase de 20 V e cronaxia de 0,3 ms.

Data do exame	PA/s	Polifásicos (%)	Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	Duração (ms)
13-07-1978	46	90	407 $\pm$ 141	13,93 $\pm$ 6,05
28-09-1979	57	25	302 $\pm$ 182	9,00 $\pm$ 4,00
Controle	31 $\pm$ 9,50	5,5 $\pm$ 8,62	240 $\pm$ 98	7,63 $\pm$ 1,34

Tabela 1 — Caso R.T. Resultados da EMG quantitativa, no biceps braquial durante o esforço leve. PA/s = potenciais de unidade motora/segundo. Controle: resultados obtidos em 24 músculos normais.

Data do exame	PA/s	Polifásicos (%)	Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	Duração (ms)
13-07-1978	62	42	360 $\pm$ 110	7,77 $\pm$ 3,56
05-01-1979	40	38	311 $\pm$ 158	11,74 $\pm$ 5,67
28-09-1979	22	60	88 $\pm$ 008	12,00 $\pm$ 4,00
Controle	28 $\pm$ 8,39	8,35 $\pm$ 7,28	318 $\pm$ 106	8,12 $\pm$ 1,04

Tabela 2 — Caso R.T. Resultados da EMG quantitativa, no tibial anterior durante o esforço leve. PA/s = potenciais de unidade motora/segundo. Controle: resultados obtidos em 22 músculos normais.

nervo		segmento	VC (m/s)
fibular	E	joelho — tornozelo	43
fibular	D	joelho — tornozelo	66
sural	D	perna — tornozelo	48
sural	E	perna — tornozelo	42
cubital	D	punho — 5º dedo	41
		cotovelo — 5º dedo	56
		cotovelo — punho	64
mediano	D	punho — 2º dedo	44
		cotovelo — 2º dedo	56
		cotovelo — punho	65

*Tabela 3 — Caso R.T. Resultados das velocidades de condução nervosa (VC) motora e sensitiva = m/s: metros/segundo; D = direito; E = esquerdo.*

**Biopsia muscular** — Foi feita no ponto motor do músculo biceps braquial esquerdo, colhendo-se três fragmentos. O primeiro foi colocado em gaze embebida em solução salina e depois dividido em duas porções, uma fixada em formalina para inclusão em parafina, e outra congelada segundo o método de hexano-nitrogênio líquido<sup>12</sup>, após o qual foram feitos cortes transversais e longitudinais de 10  $\mu$  de espessura, em criostato I.E.C. As colorações histoquímicas efetuadas foram: hematoxilina-eosina, tricrômico modificado de Gomori, P.A.S., fosfatases ácida e alcalina, adenosina-trifosfatase (ATPase) miofibrilar pH 9,4 e ATPases modificadas com pre-incubação em pH 4,6 e 4,3, fosforilase, nicotinamida adenina dinucleotídeo tetrazólio redutase (NADH-tr) e succino-desidrogenase (SDH) segundo métodos de Dubowitz & Brooke<sup>15</sup>. Da mesma série de cortes foi feita reação de imunofluorescência direta utilizando anti-soros anti IgG e Igt (IgA + IgG + IgM) humano conjugado com fluorescência. Foram medidos os diâmetros de 100 fibras musculares, usando-se ocular micrometrado Nikon Kellner 10x e objetiva de 10x. Anotou-se o menor diâmetro de fibras musculares em corte transversal nas preparações de ATPase 9,4. Foi ainda determinada a porcentagem de fibras musculares dotadas de núcleos centrais, nos cortes transversais corados com H.E.

O segundo fragmento foi tratado de acordo com o método de coloração para placa mio-neural, usando-se coloração de azul de metileno<sup>9</sup>.

O terceiro foi colhido em glutaraldeído a 2% em tampão cacodilato e mantido a 40C. Após 2 horas de fixação, foi recortado e refixado em glutaraldeído a 2% por mais 12 horas, após o que foi fixado em tetróxido de ósmio a 1% por uma hora, sendo em seguida corado pela uranila durante 12 horas. Após desidratação em bateria de alcoís e acetona, foi incluído em resina poliésterica (Polylite 8001) e cortado em microtomo Sorvall MT2, obtendo-se "cortes espessos" de 0,5 a 1  $\mu$  corados com mistura de azul de toluidina e fucsina básica diluídas em polietileno glicol 2; os cortes ultrafinos foram corados com citrato de chumbo (Reynolds) por 5 minutos, lavados e utilizados para estudo em microscópio Zeiss EM9.

**Microscopia óptica e histoquímica** — Nos cortes corados pela H.E. 35% das fibras cortadas transversalmente, continham núcleos centrais e, por vezes, também núcleos sub-sarcolamais (Fig. 2). Nas fibras cortadas longitudinalmente os núcleos eram grandes, vesiculosos, formando cadeias centrais. Observou-se moderada variação no diâmetro das fibras; não foram vistas fagocitoses, miofagia, basofilia ou alterações degenerativas. O tecido conjuntivo perimísial e endomísial era normal, sem evidências de processo inflamatório.

Os cortes em parafina e por congelação corados pelo P.A.S., não revelaram acúmulo celular de glicogênio. As reações para enzimas oxidativas (SDH e NADH-tr) mostraram difícil diferenciação dos tipos de fibras (Fig. 3). Nos cortes transversais havia aumento de atividade oxidativa em áreas centrais das fibras musculares, por vezes formando faixas em torno das zonas claras correspondentes a núcleos centrais (Fig. 4). Nos cortes longitudinais as áreas correspondentes aos núcleos apareciam como zonas claras separadas por áreas de hiperatividade enzimática.

As reações de ATPase mostraram que 71% das fibras pertenciam ao tipo I, com diâmetro variando entre 2,4  $\mu$  e 38  $\mu$  (média 19  $\mu$ ), e 29% ao tipo II, oscilando seu diâmetro entre 19  $\mu$  e 45  $\mu$  (média 30  $\mu$ ) (Fig. 5). Raras fibras musculares apresentaram ausência de reação para AEPase em sua região central (Fig. 6).

O método do tricrômico de Gomori confirmou a existência de núcleos centrais, sem outras anormalidades.

As reações para fosfatase ácida e alcalina foram negativas, e a reação para fosforilase, não mostrou qualquer alteração.

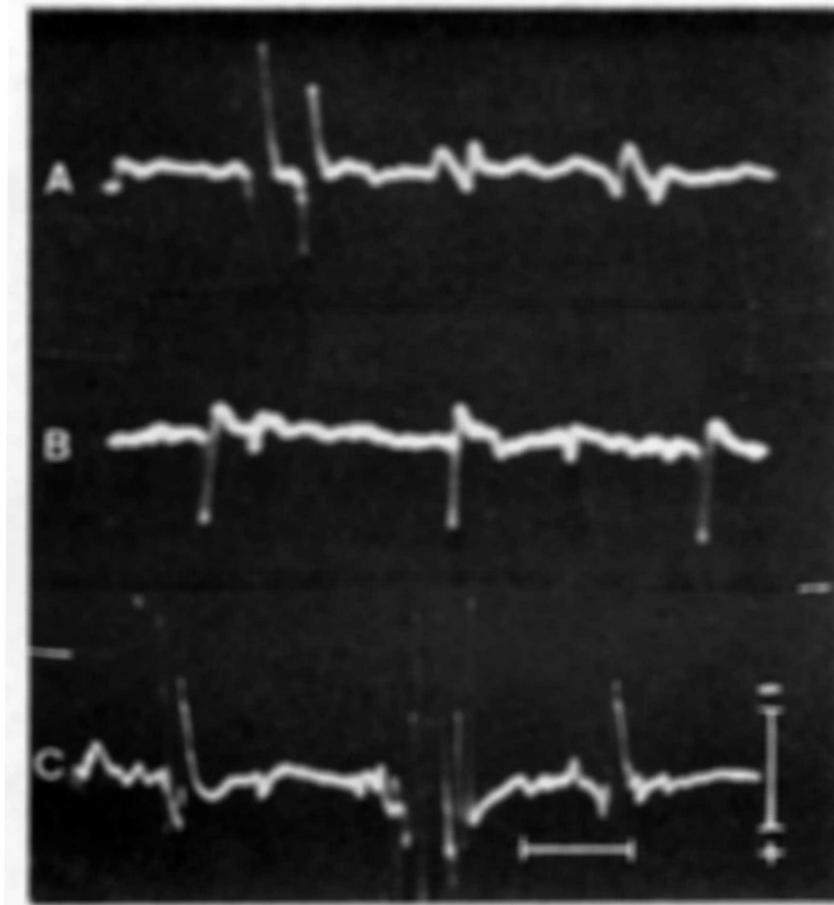
Pela coloração vital com azul de metileno não foram identificadas placas motoras, mas viam-se axônios "contas de rosário" (Fig. 7). Nessas preparações ficaram também evidentes longas cadeias de núcleos centrais em numerosas fibras (Fig. 8).

**Imunofluorescência direta** — Algumas fibras mostraram fluorescência formando halos ao redor dos centros escuros nas reações para IgG e IgT (Fig. 9).

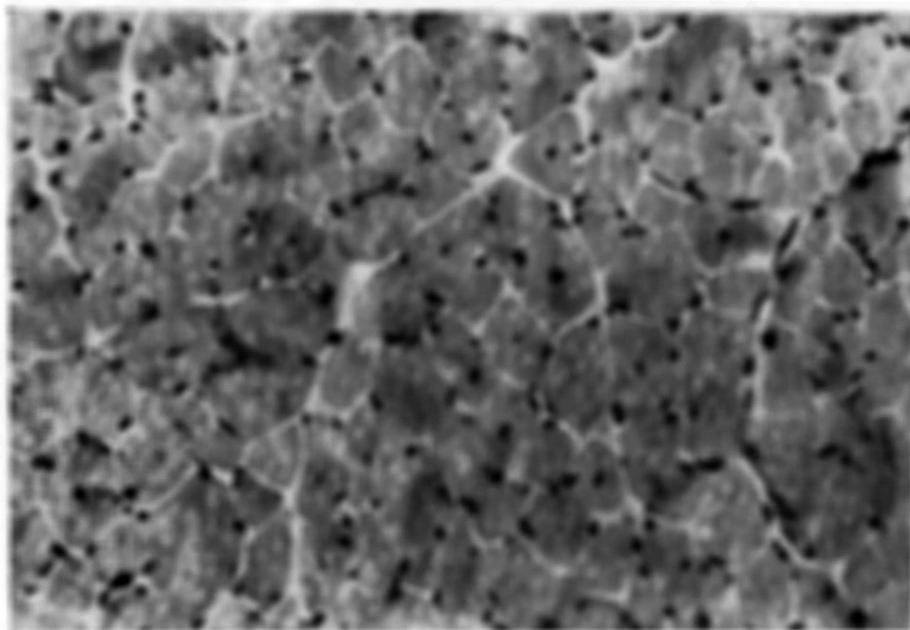
**Microscopia eletrônica** — Algumas fibras apresentaram núcleos centrais, às vezes lobulados (Fig. 10). Junto aos polos nucleares e adjacências havia acúmulos de mitocôndrias de tamanhos variáveis e de formas bizarras. Havia moderada variação do diâmetro das miofibrilas, entre as quais foram vistas mitocôndrias gigantes, bem como elementos do sistema T em posição anômala (Fig. 11). Nos cortes transversais observaram-se miofibrilas com disposição radial a partir da área central da fibra (Fig. 12).

#### COMENTARIOS

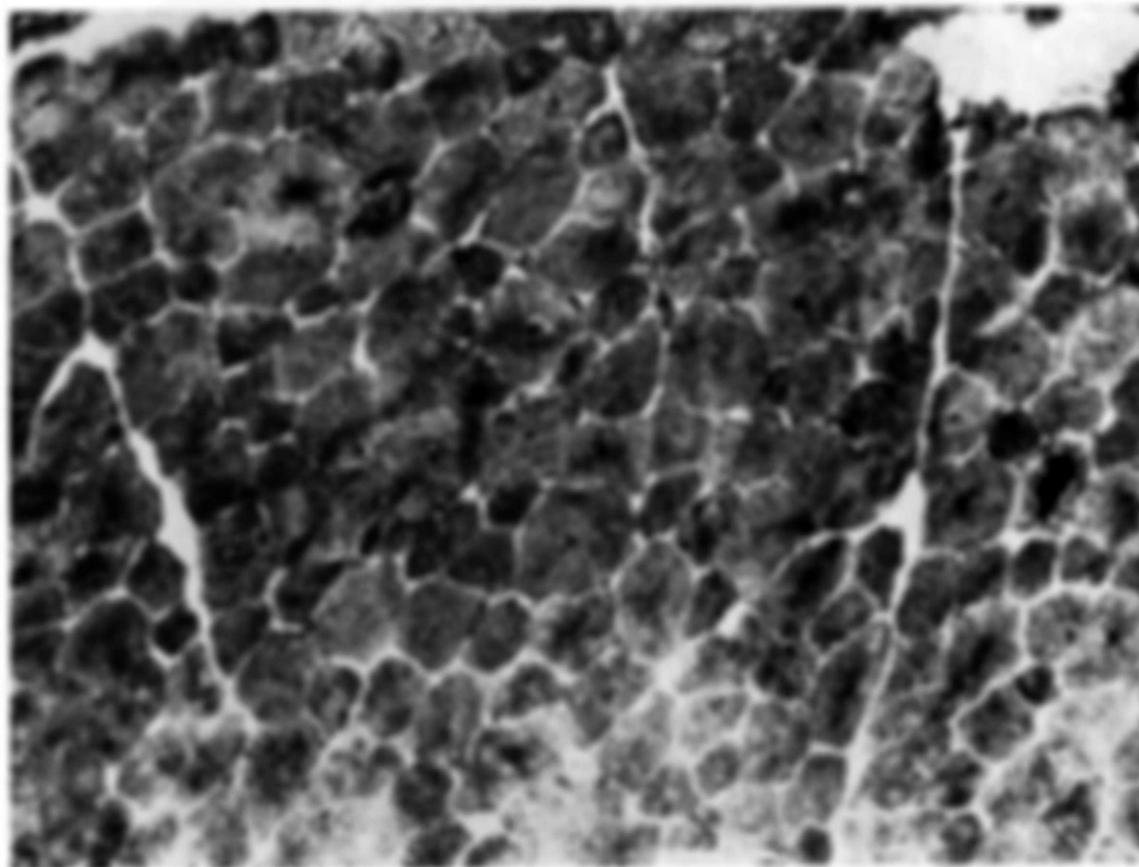
A idade de nossa paciente, sua história clínica e os resultados dos exames neurológico, eletromiográfico e especialmente da biopsia muscular são semelhantes aos descritos na miopatia miotubular por Spiro & col.<sup>37</sup> e aos casos dessa moléstia publicados por Sher & col.<sup>34</sup>, Coleman & col.<sup>13</sup>, Kinoshita & Cadman<sup>26</sup>, Van Wijngaarden & col.<sup>41</sup>, Radu & col.<sup>32</sup>, Inokuchi & col.<sup>23</sup> e Sousa & col.<sup>36</sup>.



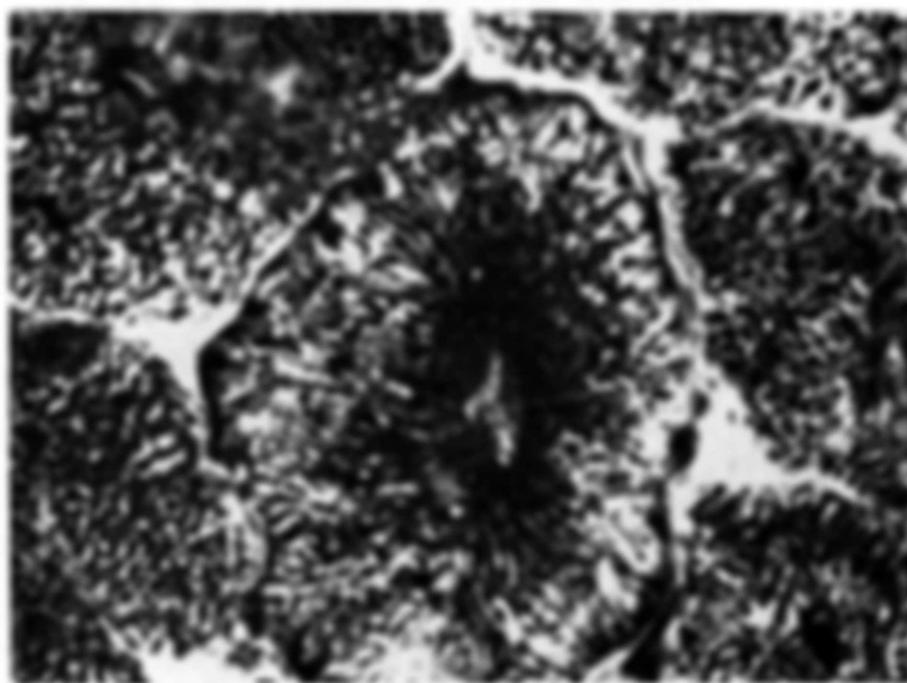
**Fig. 1** — *Caso R.T. Eletromiografia: em A, atividade espontânea contínua registrada no músculo biceps braquial direito (calibração 50  $\mu$ V e 12,50 ms); em B, descarga miotônica no músculo tibial anterior esquerdo (calibração 50  $\mu$ V e 25 ms); em C, atividade voluntária de esforço leve, registrada no músculo tibial anterior esquerdo, notando-se um potencial polifásico de longa duração (calibração 200  $\mu$ V e 25 ms).*



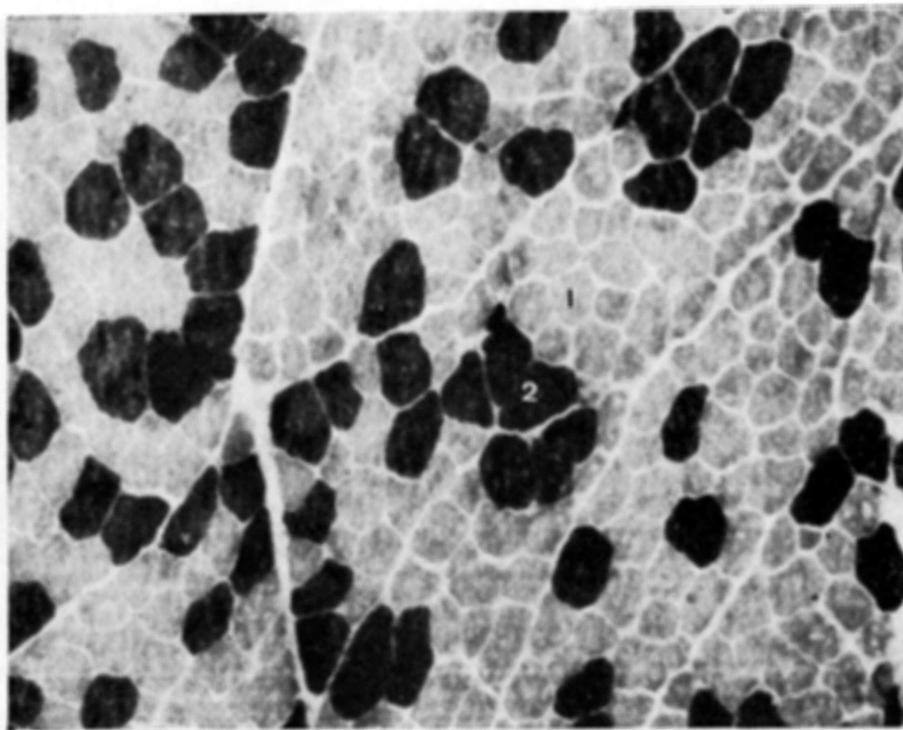
**Fig. 2** — *Caso R.T. Corte transversal de fibras musculares mostrando a presença de núcleos centrais (H.E., fotomicroscópio Zeiss, objetiva 6,3X).*



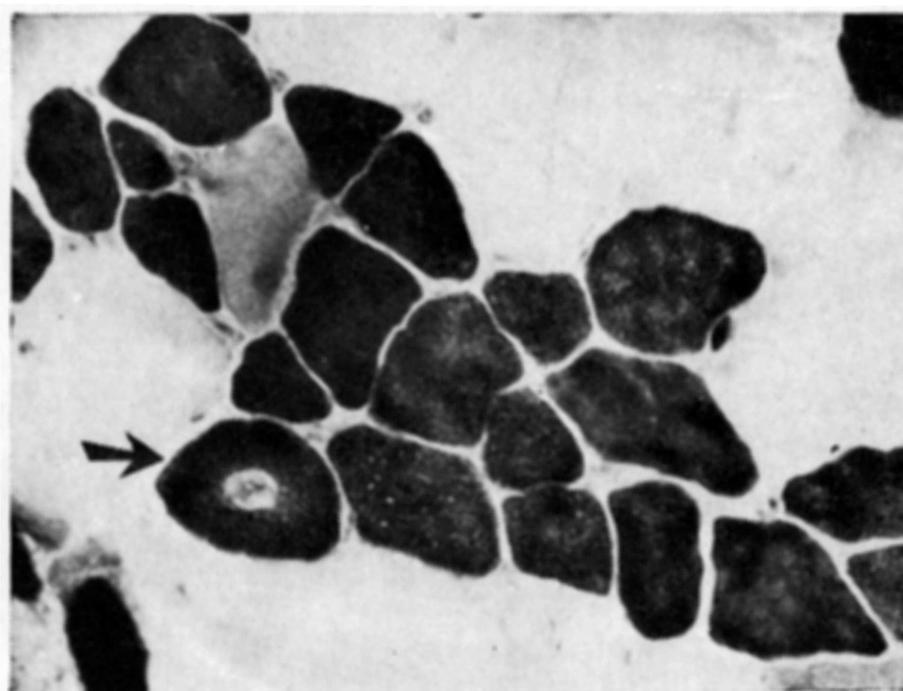
*Fig. 3 — Caso R.T. Corte transversal de fibras musculares mostrando pouca diferenciação em tipos de fibras. Notar zonas centrais de hiperatividade enzimática em algumas fibras (NADH-tr., fotomicroscópio Zeiss, objetiva 6,3X).*



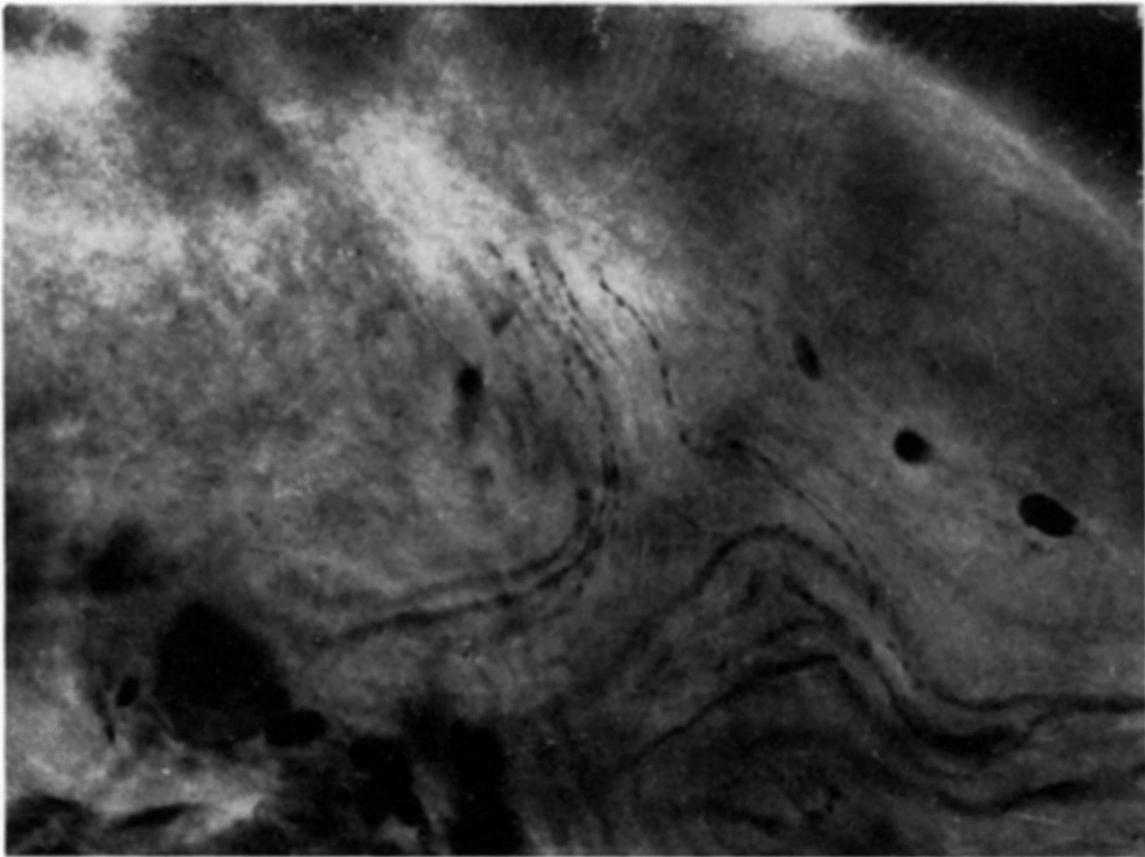
*Fig. 4 — Caso R.T. Corte transversal de fibra muscular mostrando área central com ausência de atividade enzimática circundada por um anel de hiperatividade enzimática (NADH-tr., fotomicroscópio Zeiss, objetiva 40x).*



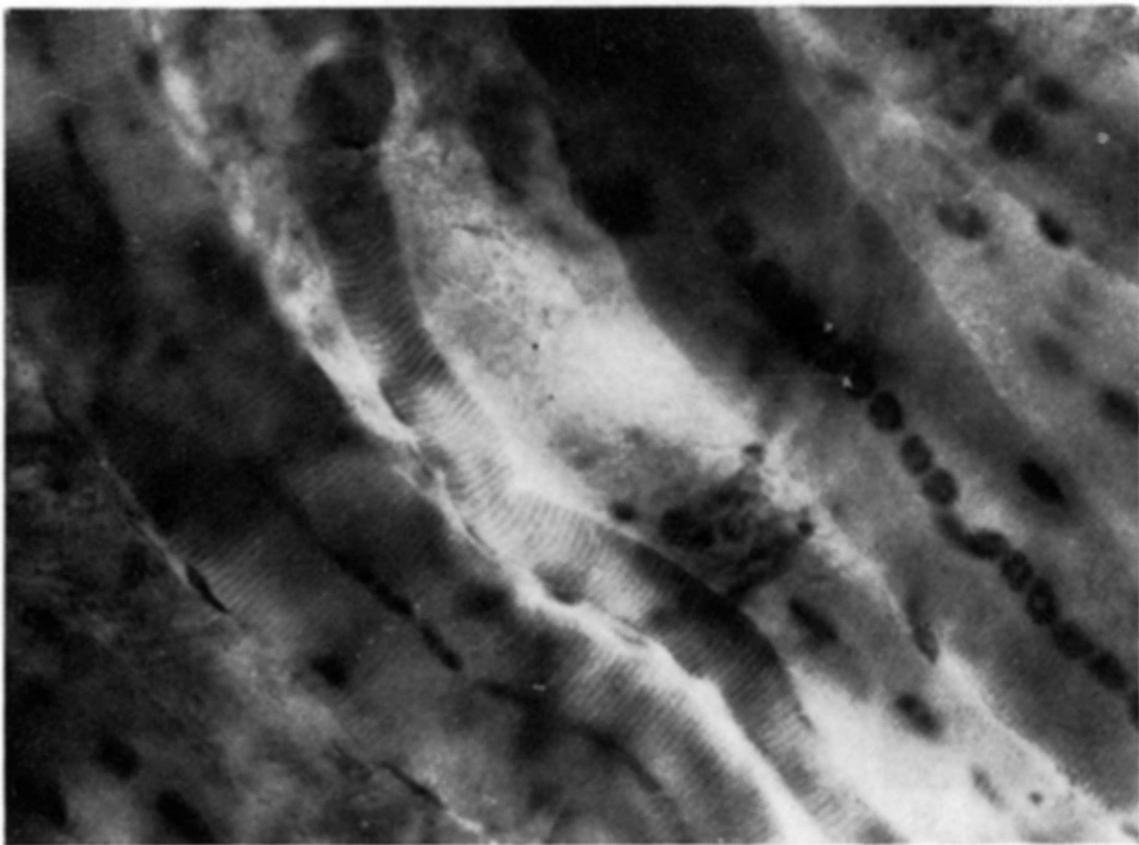
*Fig. 5 — Caso R.T. Corte transversal de fibras musculares mostrando predomínio e hipotrofia do tipo I (ATPase pH 9,4, fotomicroscópio Zeiss, objetiva 16X).*



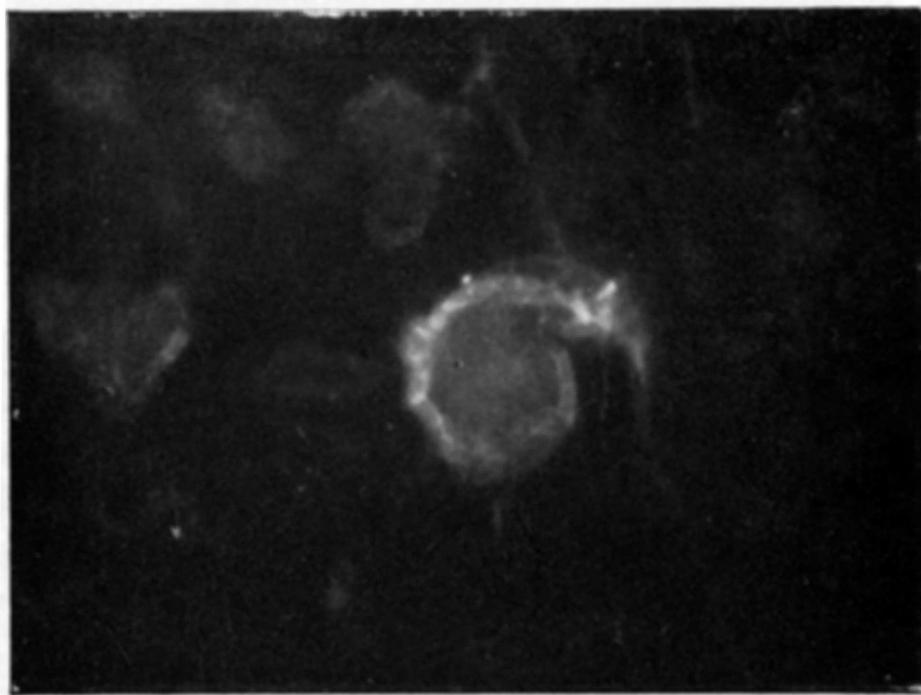
*Fig. 6 — Caso R.T. Corte transversal de fibras musculares mostrando fibras com zona central sem atividade enzimática (ATPase com pré-incubação em pH 4,3, fotomicroscópio Zeiss, objetiva 16X).*



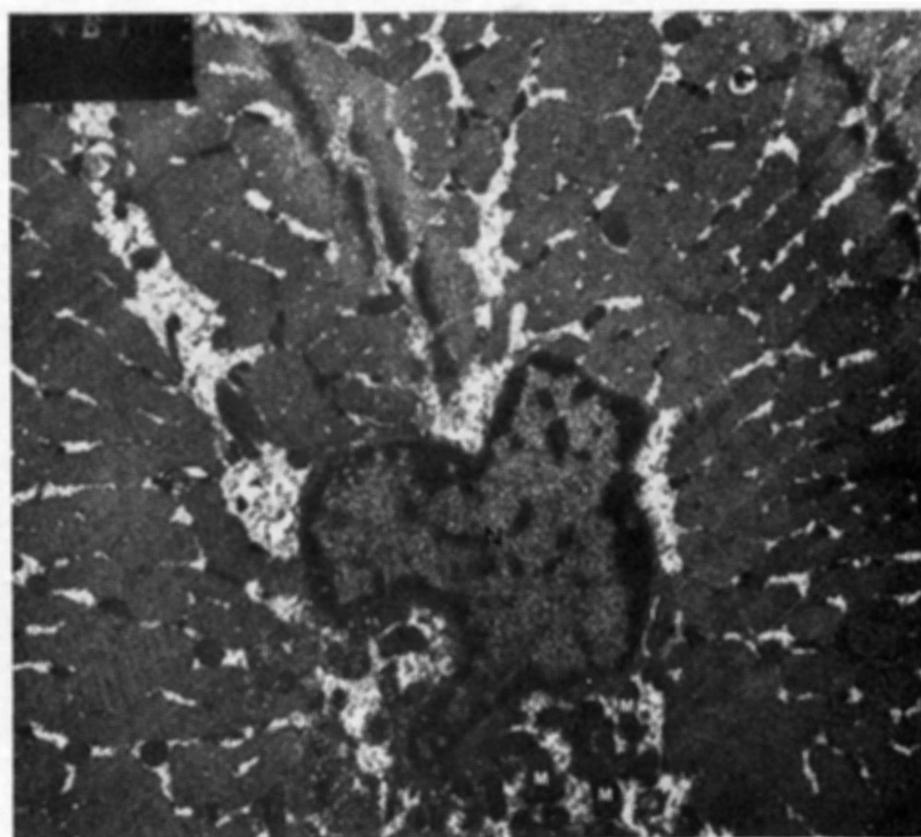
*Fig. 7 — Caso R.T. Axônios com aspecto em “contas-de-rosario” (Azul de metileno, fotomicroscópio Zeiss, objetiva 40X).*



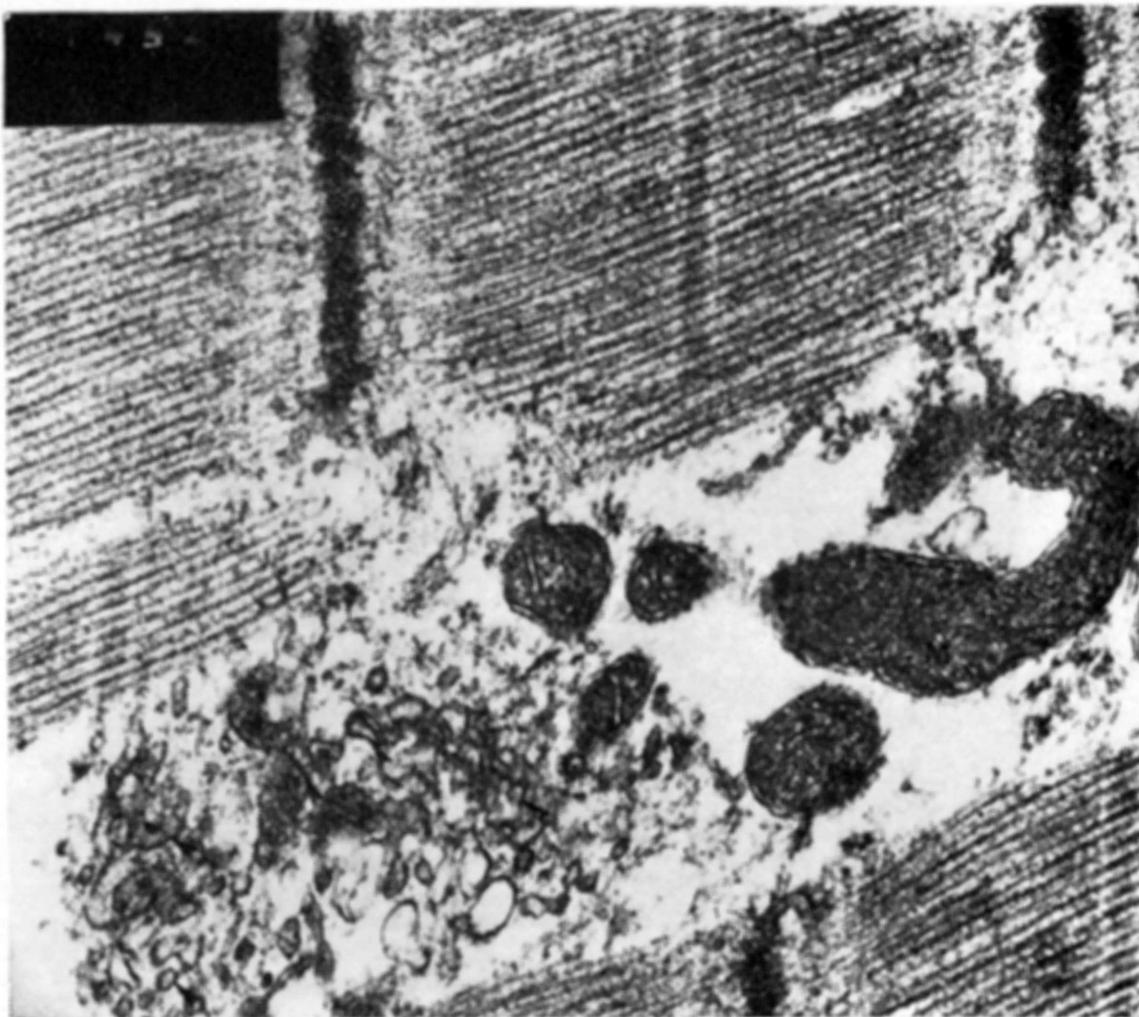
*Fig. 8 — Caso R.T. Corte longitudinal de fibras musculares mostrando cadeias de núcleos centrais (Azul de metileno, fotomicroscópio Zeiss, objetiva 40X).*



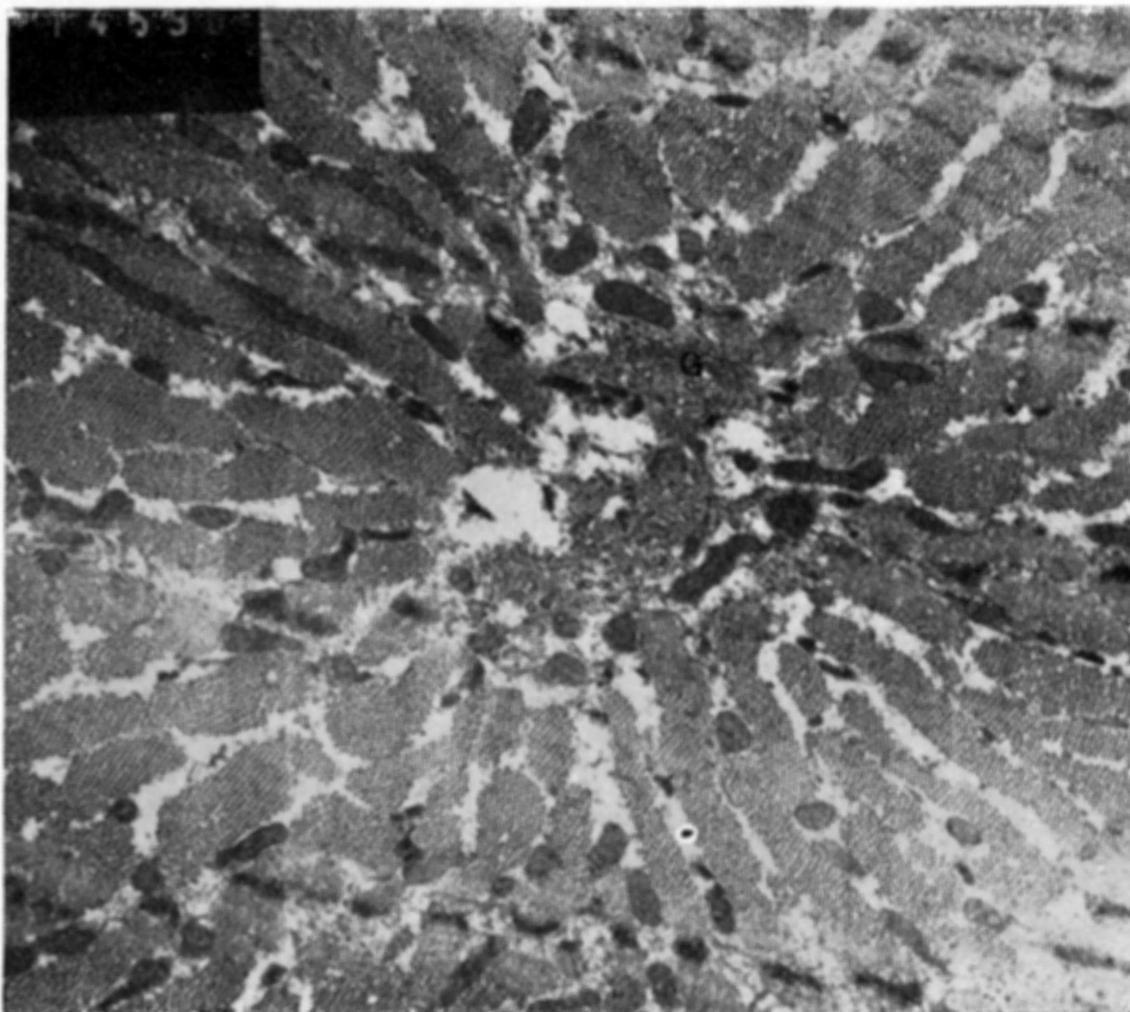
*Fig. 9 — Caso R.T. Corte transversal de fibras musculares mostrando fluorescência em anel em uma fibra (centro). Imunofluorescência direta utilizando conjugado anti-IgG (Fotomicroscópio Zeiss, objetiva 40).*



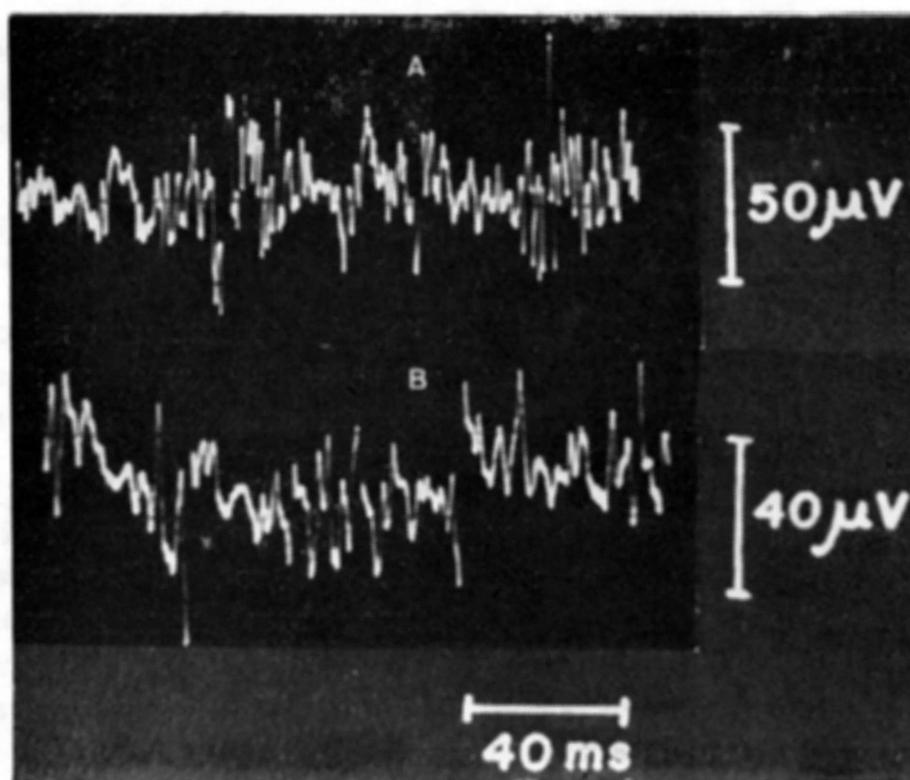
*Fig. 10 — Caso R.T. Eletromicrografia de corte transversal de fibra muscular mostrando centralização de núcleo (N) e acúmulo de mitocôndrias (M) em áreas adjacentes (Reynolds, 28.500X).*



*Fig. 11 — Caso R.T. Eletromicrografia mostrando mitocôndria gigante (M) e elementos do sistema tubular de transmissão (setas) proliferados (Reynolds, 84.000X).*



*Fig. 12 — Caso R.T. Eletromicrografia de corte transversal de fibra muscular em área próxima ao núcleo centralizado mostrando o aspecto radiado que assumem as miofibrilas a partir desta área. Vê-se nessa região o aparelho de Golgi (G) (Reynolds, 28.500X).*



*Fig. 13 — Modelos eletromiográficos de máximo esforço de padrão miopático, registrados em um músculo infraespinhoso em fase de reinervação (A), e em um músculo extensor longo dos dedos do pé, do território de um nervo fibular comprimido (B).*

Revisamos os casos publicados até 1978 e encontramos 56, que com o nosso perfazem 57 casos; em 37 destes casos os primeiros sintomas clínicos se manifestam na infância ou na adolescência e 20 restantes na idade adulta, sendo que 16 pertencem a uma só família, que apresentavam quadro clínico de distrofia muscular tipo cintura-membros, descrita por MacLeod & col.<sup>27</sup>. Assim diferenciam-se três formas desta moléstia: uma de início precoce ou infanto-juvenil; outra tardia ou da idade adulta, da qual separamos uma terceira, forma de MacLeod por ter características clínicas e hereditárias próprias. Em relação à evolução, a forma precoce pode ser grave; assim três membros da família de afetados publicada por Van Wijngaarden & col.<sup>41</sup> morreram ainda recém-nascidos, o caso de Engel & col.<sup>17</sup> morreu com 18 meses de vida, e o caso de Munsat & col.<sup>28</sup> veio a falecer com 8 anos de idade. Em todos estes casos complicações respiratórias foram a causa dos óbitos. Dentro deste grupo incluímos dois irmãos estudados por Bradley & col.<sup>10</sup> cuja moléstia se iniciou na infância e adolescência, que vieram a falecer com 34 anos de idade.

Os dados obtidos sobre a vida intrauterina de nossa paciente, o quadro neurológico observado desde seu nascimento e as mal-formações congênitas observadas também em outros casos<sup>4,23,26,30,32,37</sup> manifestam tratar-se de moléstia congênita.

Os 16 casos da família descrita por MacLeod & col.<sup>27</sup> seguem um tipo de herança autossômica dominante bem definida. Outros 21 casos familiares, sem

dados suficientes para estabelecer com firmeza seus tipos de herança têm sido descritos<sup>10,13,24,29,31,32,33,34,41</sup> sugerindo tratar-se de moléstia hereditária. Nos restantes casos, incluindo o nosso, não se realizaram biópsias musculares dos pais aparentemente normais, portanto não é possível descartar a possibilidade de existirem portadores sub-clínicos, como foi demonstrado em alguns dos 21 casos familiares anteriormente citados.

Como outras miopatias, esta moléstia pode comprometer o miocárdio, manifestando-se por alterações eletrocardiográficas<sup>23,28,37,40</sup> como em nosso caso. O comprometimento do miocárdio pode evoluir para insuficiência cardíaca como no caso de Bethlem & col.<sup>7</sup> e de Brooke & Willianson<sup>11</sup>.

Em relação ao comportamento das enzimas séricas, Schochet & col.<sup>33</sup> revisaram os resultados da dosagem da CPK de 20 casos publicados até 1972 dos quais somente em 8 estava aumentada. Encontramos mais 7 casos publicados depois dessa data, com estudo da CPK, dos quais apenas estava levemente aumentada em um dos casos de Pepin & col.<sup>31</sup>. Nossa paciente apenas apresentava a aldolase ligeiramente aumentada.

Há evidências de comprometimento do sistema nervoso central nesta moléstia; assim, os casos de Spiro & col.<sup>37</sup>, Coleman & col.<sup>13</sup> e de Munsat & col.<sup>28</sup> sofriam de crises convulsivas. Outros autores encontraram alterações eletrencefalográficas<sup>26,30,34,36</sup>. Um dos irmãos relatados por Bradley & col.<sup>10</sup> apresentou demência juvenil progressiva. Van Wijngaarden & col.<sup>41</sup> registrou uma família de afetados, alguns de inteligência normal e outros retardados. O caso de Sousa & col.<sup>36</sup> também acusava pelos testes psicológicos uma provável "síndrome orgânica cerebral". Nossa paciente é uma criança com dificuldades escolares.

A incontinência urinária, a facilidade para vomitar e o lacrimejamento apresentados pela nossa paciente sugerem comprometimento do sistema nervoso autônomo. O caso de Munsat & col.<sup>28</sup> sofria também de incontinência urinária e transitoriamente apresentou vômitos, ainda que estes últimos pareçam ser sintomáticos, como acontecia no caso de Spiro & col.<sup>37</sup>. Não encontramos na literatura consultada referências a lacrimejamento.

A diplesia facial, a ptose palpebral bilateral e a limitação dos movimentos oculares observadas em nossa paciente, foram frequentemente notados nesta moléstia. Dos 57 casos levantados da literatura, 31 apresentavam ptose palpebral sendo que, 10 da forma infanto-juvenil e os 16 da forma de MacLeod não apresentavam esse sinal. Esses sinais fazem pensar em miastenia, especialmente quando os pacientes se queixam de fadiga muscular, como os casos de Sher & col.<sup>34</sup>, Bradley & col.<sup>10</sup>, a mãe da família descrita por Karpati & col.<sup>24</sup>, pelo caso 1 de Pepin & col.<sup>31</sup> e o nosso caso. Todavia, não encontramos sinais eletrofisiológicos, nem histopatológicos da miastenia grave, de acordo com todos os autores.

Observam-se nestes pacientes deficit de músculos proximais, junto de alterações da motricidade que sugerem uma participação do sistema nervoso periférico. Deste modo foram observados, como em nosso caso, hipotrofia muscular

distal, pés caídos e abolição de reflexos profundos e do reflexo H. Em relação à sensibilidade apenas observamos em nossa paciente dores musculares durante o exercício físico. Karpati & col.<sup>24</sup> observaram também este sintoma numa mãe e filha afetadas. Outros autores, como Bethlem & col.<sup>7</sup> encontram hipoestesia distal em sua paciente que tinha um irmão que sofria de polineuropatia congênita, com velocidades de condução nervosa acentuadamente retardada, e como Headington & col.<sup>22</sup> que encontraram também hipoestesia superficial e vibratória distais em seu paciente de 34 anos.

Brooke & Williamson<sup>11</sup> foram os primeiros a pesquisar o reflexo H, observando que os potenciais evocados H, eram de pequena amplitude e que eram bloqueados pelo encurtamento passivo dos músculos gastrocnêmicos, em vez de serem facilitados, como acontece em pessoas normais. Este comportamento do reflexo H foi confirmado por Radu & col.<sup>32</sup> e por Inokuchi & col.<sup>33</sup>. Em nossa paciente o reflexo H estava bilateralmente abolido. Interpretamos este achado como comprometimento das vias do arco reflexo monossináptico H, independentemente dos fusos musculares. Este resultado coincide com a abolição dos reflexos aquileus apresentada também pela nossa paciente.

Os potenciais espontâneos registrados em nossa paciente, ainda que com características de fibras musculares, não eram potenciais de deservação (fibrilações ou pontas positivas), nem potenciais de placas mio-neurais, pois tinham forma —+, não desapareciam espontaneamente nem pela modificação da posição do eletrodo, e não se acompanhavam, a maior parte deles, do ruído característico das fibrilações. Durante o repouso muscular, foram registradas algumas pontas positivas de curta duração, e duas descargas, uma atípica e outra miotônica (Fig. 1).

Durante o esforço leve registramos potenciais de unidade motora de amplitude normal, predominantemente polifásicos de duração aumentada, junto de potenciais de unidade motora simples, de duração normal ou diminuída (Fig. 1). Esta combinação de potenciais se manifestava nos resultados da EMG quantitativa (Tabelas 1 e 2), por médias de duração normais ou aumentadas, da totalidade desses potenciais. Durante o máximo esforço eram registrados traçados de interferência de amplitude normal, ainda que no extensor curto dos dedos do pé foi observado um traçado de amplitude baixa, e no tibial anterior um traçado rarefeito de amplitude aumentada. Deste modo, o quadro eletromiográfico de nossa paciente caracterizava-se por atividade voluntária predominantemente de padrão miopático, associada a numerosos potenciais espontâneos de curta duração.

Foram realizados exames de EMG, em apenas 32 casos, dos 56 da literatura consultada. As conclusões diagnósticas são variadas: 20 casos eram de padrão miopático, sendo que no caso de Kinoshita & Cadman<sup>26</sup>, foram registradas pontas positivas, descargas miotônicas e fasciculações; no caso de Munsat & col.<sup>28</sup> pontas positivas, fibrilações e descargas miotônicas, e fibrilações no caso de Bethlem & col.<sup>8</sup>. Em 4 casos o padrão era neurogênico; este grupo é constituído pelo paciente de Radu & col.<sup>32</sup>, um paciente de Headington & col.<sup>22</sup> que apresentava pontas positivas, fibrilações e fasciculações e por mais dois

casos descritos respectivamente por Bethlem & col.<sup>7</sup> e Van Wijngaarden & col.<sup>41</sup> que mostravam fibrilações. Em mais 3 casos foram registrados eletromiogramas de padrão miopático e neuropático. Este último era observado em músculos distais. Neste grupo está incluído outro caso de Headington & col.<sup>22</sup> que mostrava potenciais espontâneos e descargas atípicas. Estas últimas, junto a numerosas fibrilações, são descritas também no caso de Sousa & col.<sup>36</sup>. Em 5 casos os resultados foram inconclusivos. A este grupo pertencem o caso de Spiro & col.<sup>37</sup> que mostrava numerosos potenciais espontâneos de curta duração e algumas fibrilações, e o caso de Engel & col.<sup>17</sup> em que são descritas fibrilações, potenciais espontâneos e pontas positivas de curta duração, que lembram às encontradas em nosso caso.

Os diversos potenciais espontâneos encontrados nesta moléstia, acompanhavam eletromiogramas voluntários de padrão diferente: miogênicos, neuro-miogênicos e inconclusivos. A atividade espontânea contínua, as descargas atípicas e miotônicas, como também as fasciculações, podem ser resultado de defeitos de neurônios motores ou de placas mio-neurais em manter em repouso as respectivas fibras musculares. Em nenhum dos casos desta moléstia foram observadas atrofia ou necroses segmentares de fibras musculares, que expliquem a presença de fibrilações e/ou pontas positivas. Assim é provável que todos os potenciais espontâneos observados nesta moléstia dependem de distúrbios da inervação de fibras musculares.

A etiopatogenia da atividade eletromiográfica voluntária de padrão miopático é discutida. Sica & Sanz<sup>35</sup>, estudando seu paciente com eletromiogramas de padrão neuro-miopático mediante a técnica de contagem de unidades motoras, encontraram um deficit dessas unidades em vários músculos distais, atribuindo esse deficit a um defeito dos neurônios motores desses músculos. Os potenciais de ação musculares de baixa amplitude registrados em nossa paciente podem ser explicados pela mesma causa.

Inokuchi & col.<sup>23</sup> comentam, citando Warmolts & Engel (1970), que o padrão eletromiográfico miopático pode ser observado em degenerações axonais, defeitos da transmissão neuro-muscular e em anormalidades do somal neural. De acordo com estas observações, tenho registrado traçados de padrão miopático durante os primeiros estágios de reinervação muscular e no território muscular de troncos nervosos afetados por compressões crônicas (Fig. 13). Estas duas condições patológicas são modelos eletromiográficos miopáticos resultantes de enervações defeituosas e de um deficit do fluxo axonal. Por outro lado, a gênese dos potenciais polifásicos, como os encontrados em nosso caso, depende na maioria das vezes de um retardo ou defeito da condução nervosa dos respectivos neurônios motores. As explicações puramente miogênicas da gênese desses potenciais deixam margem a dúvidas.

Ainda que tenhamos encontrado velocidades de condução nervosa moderadamente diminuídas (Tabela 3), não consideramos estes resultados significativos. Em mais de 12 casos da literatura nos quais foram realizadas medidas de condução nervosa, estas foram consideradas normais. Todavia, sob o ponto de vista eletrofisiológico, estes resultados não afastam a existência de neurônios degenerados ou com distúrbios axonais nos nervos explorados com essa técnica.

A curva de I/D realizada no músculo bíceps braquial esquerdo, não mostrou sinais de degeneração axonal, observando-se que a reobase estava diminuída e a cronaxia aumentada. Assim, parece que o quadro eletrofisiológico e especialmente a atividade eletromiográfica espontânea e voluntária, observada em nossa paciente e nos casos da literatura, pode ser explicada por defeitos da função dos neurônios motores de acordo com Radu & col.<sup>32</sup> e Sica & Sanz<sup>35</sup>. A diversidade dos resultados obtidos pela EMG provavelmente correspondem a estágios e formas de evolução diferentes do comprometimento neurogênico nesta moléstia.

Na área do ponto motor, delimitada para a realização da curva de I/D, do músculo bíceps braquial esquerdo, foi retirado material para biópsia muscular. O estudo com coloração vital do ponto motor mostrou ramos nervosos intramusculares sem ramificações, que surgiram fenômenos de reinervação em consequência de anteriores desenervações. Observamos terminações anormais "em contas de rosário" (Fig. 7). Harriman & Haleem<sup>21</sup> que são os únicos a utilizar também esta técnica, obtiveram os mesmos resultados. Estes achados parecem de grande interesse pois são as únicas demonstrações diretas de comprometimento morfológico do sistema nervoso periférico nesta moléstia. Engel & col.<sup>17</sup>, Munsat & col.<sup>28</sup> e Van Wijngaarden & col.<sup>41</sup> não encontraram anormalidades morfológicas no cérebro, medula nem em troncos nervosos periféricos das necrópsias de seus casos.

Entretanto, os achados de maior interesse desta moléstia que têm suscitado maiores discussões e aberto novos caminhos na compreensão de sua etiopatogenia, são os resultados da biópsia muscular. O aspecto histológico mais característico que define o diagnóstico, é a presença de núcleos centrais em cadeia, relatados por os autores e que podem estar presentes em 15% das fibras musculares<sup>41</sup> até em 95% a 100% dessas fibras<sup>13,17,28,34</sup>. Em nosso caso encontramos 35% das fibras musculares com núcleos centrais. Constatamos que a coloração vital com azul de metileno é excelente para evidenciar as formações de longas cadeias de núcleos centrais em numerosas fibras musculares (Fig. 8). Por este motivo Sher & col.<sup>34</sup> começaram a denominar esta miopatia com o termo de centro-nuclear, denominação adotada por muitos autores.

Não observamos sinais de fagocitose, miofagia, basofilia nem alterações degenerativas ou inflamatórias, de acordo com todos os autores. Também não encontramos sinais de fibrose nem de infiltração gordurosa, relatadas em outros casos<sup>21,22,27,36,37</sup>.

Em relação aos resultados obtidos pela histoquímica nas preparações com PAS não observamos acúmulos celulares de glicogênio, como os achados por Spiro & col.<sup>37</sup>.

As preparações com enzimas oxidativas (SDH e NADH-Tr) mostraram pouca diferenciação dos tipos de fibras (Fig. 3) de acordo com outros autores<sup>13,22,28,41</sup>. Nos cortes transversais havia aumento da atividade oxidativa em áreas centrais, às vezes formando faixas em torno das zonas claras correspondentes a núcleos centrais. Nos cortes longitudinais os núcleos foram representados por zonas claras separadas por áreas de hiperatividade enzimática (Fig.

4). Estes achados com enzimas oxidativas coincidem com a maioria dos autores 4,7,8,13,21,22,23,24,26,28,31,32,34,37 que descrevem aumento ou diminuição da atividade oxidativa em áreas centrais de fibras musculares, que indicam alterações quantitativas da atividade mitocondrial.

As reações com ATPase, mostraram uma diferenciação nítida de tipos de fibras, constatando-se que 71% delas eram do tipo I, com diâmetro diminuído (média de 30  $\mu$ ). O predomínio e hipotrofia de fibras tipo I foram relatados em numerosos casos 4,7,8,11,17,21,23,24,30,31,32.

Bethlem e col.<sup>7</sup> foram os únicos a observar que os núcleos centrais predominavam nas fibras tipo I. Em raras fibras do nosso caso notavam-se zonas centrais não reagentes à ATPase, achado característico desta moléstia 4,6,7,13,22,23,24,26,27,28,30,31,32,34,37,41, indicando deficit ou ausência de miofibrilas na região central dessas células musculares. O método do tricrômico de Gomori modificado confirmou apenas a presença de núcleos centrais.

As reações de fosfatase ácida e alcalina foram negativas no interior das fibras musculares. Somente os casos de Bethlem & col.<sup>8</sup> e Headington & col.<sup>22</sup> apresentavam essas reações positivas em áreas centrais de fibras musculares. As reações para fosforilase não mostraram alterações apenas Spiro & col.<sup>37</sup> encontraram alterações quantitativas dessas enzimas na região central de fibras musculares.

Pelas reações de imunofluorescência direta de tecido muscular foram observadas fibras com fluorescência em forma de anel, de modo que seu centro se apresentava escuro e as bordas mostraram halos fluorescentes (Fig. 9). Apenas Headington & col.<sup>22</sup> empregaram também esta técnica de imunofluorescência direta com anti-soros anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-IgE, fibrinogênio e B<sub>1c</sub>(C3), observando também fibras musculares com padrão fluorescente anelado ou em alvo em um de seus dois casos, interpretando esses depósitos de imunoglobulinas e de C3, como manifestação inespecífica de comprometimento celular, não detectado nas preparações de parafina, nem de histoquímica. A ausência de depósitos vasculares de imunoglobulinas indica que não existe processo inflamatório.

Julgamos que as reações de imunofluorescência direta positiva para IgG poderiam ser indicativas de uma lise ou imaturidade das estruturas da membrana celular das fibras musculares afetadas, permitindo a difusão das imunoglobulinas para o interior da fibra de acordo com Kent<sup>25</sup>. O padrão em anel da imunofluorescência poderia ter relação com o padrão das reações histoquímicas (presença de uma região central não corada). Parece-nos que seriam interessantes maiores estudos da membrana das fibras musculares nesta moléstia.

A microscopia eletrônica em nosso caso confirmou a presença de núcleos centrais que as vezes eram alinhados ou alongados (Fig. 10) e de acúmulos de mitocôndrias de tamanho variável e de formas bizarras, situadas na região central das fibras musculares rodeando os núcleos e ocupando o espaço internuclear: Estes achados confirmam as observações com microscopia óptica e as reações observadas nas preparações com enzimas oxidativas na histoquímica. Por outra

parte estas alterações ultramicroscópicas já foram descritas por todos os autores revisados até 1976 por Sousa & col.<sup>86</sup>. Nas preparações ultramicroscópicas do nosso caso encontramos também alterações de miofibrilas, caracterizadas por variações moderadas de seus diâmetros e disposições radiais a partir da área central de algumas delas (Fig. 12). Notamos também mitocôndrias gigantes situadas entre as miofibrilas e elementos do sistema T em posições anômalas (Fig. 11). Headigton & col.<sup>22</sup> observaram em um de seus casos, uma diminuição estatisticamente significativa do número de miofibrilas na região axial em relação à região subsarcolemal. Sugeriram também que as miofibrilas da região axial eram de menor diâmetro que as situadas na periferia da fibra muscular.

Em relação à etiopatogenia, a presença de fibras musculares com núcleos centrais e ausência de miofibrilas na zona central, sugere um retardo da maturação dessas fibras na fase gestacional em aparecem os miotubos em consequência de provável distúrbio da inervação, de acordo com Spiro e col.<sup>87</sup>. Todavia, Kinoshita & Cadman<sup>26</sup> e Coleman & col.<sup>18</sup> discordam em comparar miotubos às fibras musculares com essas características, apoiados no menor diâmetro dos miotubos fetais humanos em relação aos diâmetros das fibras musculares de seus casos.

Parece-nos que é acertada a comparação das fibras musculares nesta moléstia com miotubos pois as alterações da citoarquitetura dessas fibras correspondem à definição de Tello (1917)<sup>89</sup> de miotubos. Este autor define como miotubos, as células musculares embrionárias a partir do momento em que aparecem as primeiras camadas de miofibrilas na periferia da célula muscular, com presença de núcleos centrais, até o momento em que os núcleos se localizam na periferia da célula muscular e esta fica preenchida completamente de miofibrilas. Tello demonstrou que a diferenciação e maturação das células musculares, fusos e corpúsculos sensitivos é regida pelos neurônios motores e sensitivos correspondentes.

Os miotubos se caracterizam sob o ponto de vista histoquímico, segundo Dubowitz<sup>14</sup>, por uma elevada atividade enzimática oxidativa e por um déficit de atividade ATPase na região central dessas células musculares.

Um retardo da maturação das fibras musculares durante o período gestacional, provavelmente é também responsável pela ausência de diferenciação de tipos de fibras mediante as enzimas oxidativas. Sabe-se que em ratos, a diferenciação de tipos de fibras mediante o emprego da ATPase é mais precoce do que a diferenciação mediante as enzimas oxidativas, havendo uma fase da vida embrionária em que a diferenciação das fibras musculares é nitida para ATPase e não se diferenciam na maneira de reagir frente as enzimas oxidativas de acordo com Dubowitz<sup>14</sup> e Haltia & col.<sup>20</sup>. Embora em seres humanos não haja estudos comparativos entre a diferenciação das fibras pela ATPase e pelas enzimas oxidativas é possível supor que as fibras musculares de nossa paciente tenham sofrido uma "parada" no desenvolvimento em uma fase em que a diferenciação pela ATPase já estaria estabelecida, mas não mediante as enzimas oxidativas.

Coleman & col.<sup>13</sup> comentam que a ausência de diferenciação oxidativa é característica comum aos miotubos, e as fibras musculares da miopatia nemalínica e na "central core disease". É possível que nessas miopatias a parada ou distúrbio da maturação acontece em fase mais tardia. Radu & col.<sup>32</sup> comentam que a central core disease cujas fibras têm núcleos periféricos, dependeria de distúrbios da maturação mais tardios do que a miopatia miotubular.

Por outro lado, sabemos que os motoneurônios determinam a diferenciação das células musculares embrionárias, como foi demonstrado por Askanas & col.<sup>3</sup> ao comprovar que quando são deservados músculos embrionários de galinha, suas células musculares não se diferenciam histoquimicamente. Assim se confirmam as observações de Tello<sup>39</sup> em 1917.

Engel & Karpati (1968)<sup>17</sup> demonstraram que é possível retardar a maturação dos miotubos encontrados em músculos de camundongos normais recém-nascidos, quando esses músculos são experimentalmente deservados. Engel & col.<sup>17</sup> apoiados nessa experiência e no achado de fibras musculares hipotróficas e com características de miotubos, pertencentes ao tipo I, deduziram que este quadro histológico dependeria do deficit de um "fator" do nervo motor necessário à maturação das fibras musculares ou a um defeito das mesmas para assimilar esse "fator". Engel & Warmolts<sup>18</sup> desenvolvem ainda mais a hipótese, de deficit de fatores neuronais.

O predomínio de fibras tipo I sugere uma etiologia neurogênica diferente dos fenômenos de reinervação que seguem às degenerações axonais. Deste modo a superpopulação de fibras tipo I pode ser explicado como consequência de um defeito congênito dos neurônios motores que determinam as diferentes características bioquímicas das fibras tipo I e tipo II.

Sabe-se que as fibras tipo I são as primeiras em diferenciar-se histoquimicamente no músculo fetal humano segundo Farkas-Bargeton & col.<sup>19</sup>. As fibras tipo I são mais especializadas pois contêm maiores quantidades de miosina, maior número e complexidade de mitocôndrias e retículos sarcoplasmáticos mais complexos do que as fibras tipo II de acordo com Dubowitz<sup>14</sup>. Por outro lado a miosina das fibras tipo II é semelhante à miosina fetal, ao passo que a miosina das fibras tipo I é mais diferenciada como observaram em músculos de vários mamíferos Syrový & Gutmann<sup>38</sup>. Bajusz<sup>5</sup> e Engel & Karpati<sup>17</sup>, em trabalhos experimentais de deservação, mostraram que as fibras tipo II entram mais rapidamente em atrofia do que as fibras tipo I. Duchén<sup>16</sup> observou que os músculos vermelhos do camundongo intoxicado com toxina botulínica, se restauram mais rapidamente que os músculos brancos.

Estas diferenças em relação à complexidade da estrutura bioquímica e do comportamento diferente das fibras musculares tipo I e II frente a estados patológicos dos respectivos motoneurônios, poderiam explicar como as unidades motoras do tipo I e II estão diferentemente afetadas. Dessa forma o predomínio de unidades motoras tipo I seria devido ao fato de serem mais resistentes a distúrbios neurogênicos.

## RESUMO

São apresentados os resultados dos exames clínicos, eletrofisiológicos e do estudo do ponto motor, da imunofluorescência, da histoquímica e da ultramicroscopia da biópsia muscular de um caso de miopatia miotubular. São discutidos estes resultados em relação aos achados de 56 casos desta moléstia consignados na literatura até 1978, sendo dada ênfase à etiopatogenia.

## SUMMARY

*Myotubular myopathy: clinical, electrophysiological and histological study of a case.*

A case of myotubular myopathy in a 10 years old girl is reported. Clinically, palpebral ptosis, ocular movements limitation, facial diplegia, positivity of Gower's test, muscular hypotrophy distal, foot drop and deep absent reflexes were found. These signals were described by most of authors, besides symptoms referred, like partial urinary incontinency and frequent vomits. Reflexes H absents and teary in our patient were observed but were not described in the other cases of the literature. Routine laboratory tests were within normal limits; only aldolase was lightly elevated. In all muscles examined it was noted a spontaneous electromyographic activity with  $+—$  of  $2,64 \pm 1,33$  ms,  $36,87 \pm 30,87$   $\mu$ V and  $88,13 \pm 24,82$  /s of frequency without characteristics of deservation potentials of myoneural plates. The voluntary electromyographic activity was of myopathic pattern. A curve I/D made in the motor point of braquial biceps muscle was normal. The biopsy was made in the motor point of this muscle for histochemical, electron, immunofluorescence and vital stain microscopy. The biopsy showed 35% of fibras with central nuclei, predominance and hypotrophy of type I fibres, in some of them there were not myofibrils in the central zone, and poor differentiation between the fibre types in oxidative enzymes reactions. The electron microscopy confirmed the histochemical studies. The direct immunofluorescence was positive in some fibres. The vital stain showed beaded subterminal motor fibres. The clinical, electromyographic and principally histological findings suggest a innervation congenital disorder of muscle fibres.

## REFERENCIAS

1. ALONSO, J. L. — Eletromiografia. Revista Brasileira de Fisiatria (Belo Horizonte) 1:153, 1972.
2. ALSOP, D. W. — Rapid single-solution polychrome staining of semithin apoxy sections using polyethylene Glycol 200 (PEG 200) as stain solvent. Stain Technol. 49:265, 1974.
3. ASKANAS, V.; SHAFIQ, S. A. & MILHORAT, A. T. — Histochemistry of culture aneural chick muscle: morphologic maturation without differentiation of fibers types. Exp. Neurol. 37:218, 1972.

4. BADURSKA, B.; FIDZIANSKA, A.; KAMIENIECKA, Z.; PROT, J. & STRUGALSKA, H. — Myotubular myopathy. *J. Neurol. Sci.* 8:563, 1969.
5. BAJUSZ, E. — Red skeletal muscle fibers: relative independence of neural control. *Science* 145:938, 1964.
6. BETHLEM, J.; MEIJER, A. E. F. H.; SCHELLENS, J. P. M. & VROOM, J. J. Centronuclear myopathy. *Europ. Neurol.* 1:325, 1968.
7. BETHLEM, J.; VAN WIJNGAARDEN, G. K.; MEIJER, A. E. F. H. & HULSMANN, W. C. — Neuromuscular disease with type I fiber atrophy, central nuclei, and myotube-like structures. *Neurology (Minneapolis)* 19:705, 1969.
8. BETHLEM, J.; VAN WIJNGAARDEN, G. K.; MUMENTHALER, M. & MEIJER, A. E. F. H. — Centronuclear myopathy with fiber atrophy and myotubes. *Arch. Neurol. (Chicago)* 23:70, 1970.
9. BRADLEY, W. G. — Disorders of Peripheral Nerves. Blackwell, Oxford, 1974.
10. BRADLEY, W. G.; PRICE, D. L. & WATANABE, C. K. — Familiar centronuclear myopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 33:687, 1970.
11. BROOKE, M. H. & WILLIAMSON, T. — An adult case of type I muscle fiber hypotrophy: an abnormality of monosynaptic reflex function. *Neurology (Minneapolis)* 19:280, 1969.
12. CHAYEN, J.; BITENSKI, L. & BUTCHER, R. G. — Practical Histochemistry. John Willy & Sons, London, 1973.
13. COLEMAN, R. F.; THOMPSON, L. R.; NIEHUIS, A. W.; MUNSAT, T. L. & PEARSON, C. M. — Histochemical investigation of myotubular myopathy. *Arch. Path.* 86:365, 1968.
14. DUBOWITZ, V. — Developing and diseased muscle: a histochemical study. *Spastics international, Medical Publications Research. Monograph* 2:106, 1968.
15. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H. — Muscle Biopsy: A Modern Approach. Saunders, London, 1973.
16. DUCHEN, L. W. — Changes in motor innervation and cholinesterase localization induced by botulinum toxin in skeletal muscle of the mouse: differences between fast and slow muscles. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 33:40, 1970.
17. ENGEL, W. K.; GOLD, G. N. & KARPATI, G. — Type I fiber hypotrophy and central nuclei: a rare congenital muscle abnormality with a possible experimental model. *Arch. Neurol. (Chicago)* 18:435, 1968.
18. ENGEL, W. K. & WARMOLTS, J. H. — The motor-unit disease affecting in toto or portio. In DESMEDT, J. E. — *New Developments in Electromyography and Clinical Neurology.* Karger Libri, Basel, vol. 1, pág. 141-177, 1973.
19. FARKAS-BERGETON, E.; DIEBLER, M. F.; ARSÉNIO-NUNES, M. L.; WEHRLÉ, R. & ROSENBERG, B. — Étude de la maturation histochimique, quantitative et ultrastructurale du muscle foetal humain. *J. Neurol. Sci.* 31:245, 1977.
20. HALTIA, M.; BERLIN, O.; SCHUCHT, H. & SOURANDER, P. — Post-natal differentiation and growth of skeletal muscle fibers in normal and undernourished rats: a histochemical and morphometric study. *J. Neurol. Sci.* 36:25, 1978.
21. HARRIMAN, D. G. F. & HALEEM, M. A. — Centronuclear myopathy in old age. *J. Path.* 108:237, 1972.

22. HEADINGTON, J. T.; McNAMARA, J. O. & BROWNELL, A. K. — Centronuclear myopathy: histochemistry and electron microscopy. — *Arch. Pathol.* 99:16, 1975.
23. INOKUCHI, T.; UMEZAKI, H. & SANTA, T. — A case of type I muscle fiber hypotrophy and internal nuclei. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (London)* 38: 475, 1975.
24. KARPATI, G.; CARPENTER, S. & NELSON, R. F. — Type I muscle fiber atrophy and central nuclei: a rare familial neuromuscular disease. *J. Neurol. Sci.* 10:489, 1970.
25. KENT, S. P. — Diffusion of plasma proteins into cells: a manifestation of cell injury in rabbit skeletal muscle exposed to lecithinase C. *Arch. Pathol.* 88:407, 1969.
26. KINOSHITA, M. & CADMAN, T. E. — Myotubular myopathy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 18:265, 1968.
27. McLEOD, J. G.; BAKER, W. C.; LETHLEAN, A. K. & SHOREY, C. D. — Centronuclear myopathy with autosomal dominant inheritance. *J. Neurol. Sci.* 15:375, 1972.
28. MUNSAT, T. L.; THOMPSON, L. R. & COLEMAN, R. F. — Centronuclear (myotubular) myopathy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 20:120, 1969.
29. ORTIZ DE ZARATE, J. C. & MARUFFO, A. — The descending ocular myopathy. *Europ. Neurol.* 3:1-12, 1970.
30. PeBENITO, R.; SHER J. H. & CRACCO, J. B. — Centronuclear myopathy: clinical and pathological features. *Clin. Pediatr.* 17:259, 1978.
31. PÉPIN, B.; MIKOL, J.; GOLDSTEIN, B.; HAGUENAU, M. & GODLEWSKI, S. — Forme familiale de myopathie centronucléaire de l'adulte. *Rev. Neurol. (Paris)* 132:845, 1976.
32. RADU, H.; IONESCU, V.; RADU, A.; PALER, V.; ROSU, A. M. & MARIAN, A. — Hypotrophic type I muscle fibers with central nuclei, and central myofibrillar lysis preferentially involving type II fibers. *Europ. Neurol.* 11:108, 1974.
33. SCHOCHET, S. S.; ZELLWEGGER, H.; IONASESCU, V. & McCORMICK, W. F. — Centronuclear myopathy: disease or a syndrome? Light and electron-microscopic study of two cases and review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 16:215, 1972.
34. SHER, J. H.; RIMALOVSKI, A. B.; ATHANASSIADES, T. J. & ARONSON, S. M. — Familial centronuclear myopathy: a clinical and pathological study. *Neurology (Minneapolis)* 17:727, 1967.
35. SICA, R. E. P. & SANZ, O. P. — Neuropathy in myotubular or centronuclear myopathy. *Arq. Neuro-psiquiatr. (São Paulo)* 35:247, 1977.
36. SOUSA, R. P.; MIRANDA, D.; PERPETUO, F. O. L.; CAMPOS, G. B. & VULETIN, J. C. — Miopatia miotubular ou centronuclear: relato de um caso e revisão da literatura. *Arq. Neuro-Psiquiatr. (São Paulo)* 35:247, 1977.
37. SPIRO, A. J.; SHY, G. M. & GONATAS, N. K. — Myotubular myopathy: persistence of fetal muscle in an adolescent boy. — *Arch. Neurol. (Chicago)* 14:1-14, 1966.
38. SYROVY, I. & GUTMANN, E. — Differentiation of myosin in soleus and extensor digitorum longus muscle in different animal species during development. *Pflugers Arch.* 369:85, 1977.
39. TELLO, J. F. — Genesis de las terminaciones nerviosas motrices y sensitivas, en el sistema locomotor de los vertebrados superiores: histogénesis muscular. *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid* 15:101-199, 1917.

40. VITAL, C. L.; VALLAT, J. M.; MARTIN, F.; LE BLANC, M. & BERGOUIGNAN, M. — Étude clinique et ultrastructurale d'un cas de myopathie centronucléaire (myotubular myopathy) de l'adulte. — Rev. Neurol. (Paris) 123:117, 1970.
41. VAN WIJNGAARDEN, G. K.; FLEURY, P.; BETHLEM, J. & MEIJER, A. E. F. H. — Familiar myotubular myopathy. Neurology (Minneapolis) 19:901, 1969.

*Setor de Eletromiografia — Hospital do Servidor Público — Caixa Postal 8570 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.*