

MIOPATIAS DISTAIS

ANÁLISE CLÍNICA, LABORATORIAL, ELETROMIOGRÁFICA, HISTOLÓGICO-HISTOQUÍMICA DE OITO CASOS

LINEU C. WERNECK *, CARLO D. MARRONE **, ROSANA H. SCOLA ***

RESUMO — As miopatias distais são entidades raras e de difícil classificação. Descrevemos oito casos de miopatias distais, cinco do sexo masculino e três do feminino, em que o início dos sintomas ocorreu aos 10 anos em cinco e aos 20 em três. O início dos sintomas se deu na musculatura distal dos membros inferiores e a seguir dos membros superiores, posteriormente afetando as porções proximais dos quatro membros. As enzimas séricas de origem muscular mostraram discreta elevação em cinco casos, moderada em um e importante em dois. As eletromiografias sugeriram miopatia primária em quatro, desinervação em dois e era de tipo neuromiopático em outro. As biópsias musculares revelaram sinais de envolvimento misto (miopatia e desinervação) em dois casos, miopatia crônica ativa em cinco e miopatia crônica em um. Quatro casos apresentavam vacúolos com conteúdo positivo na fosfatase ácida, em dois do tipo marginado. Seis casos mostraram importante aumento focal da fosfatase ácida, sugerindo patogenia com importante participação lisossomal. Dois dos casos foram classificados como miopatia distal autossômica recessiva variante de Welander; dois, como autossômica recessiva tipo Miyoshi; dois, como autossômica recessiva com vacúolos marginados (Myzuzawa e Nonaka); e dois, na classificação de miscelânea.

PALAVRAS-CHAVE: miopatias distais, distrofias musculares distais, miopatia com vacúolos marginados.

Distal myopathies: clinical, laboratory, electromyographic and histochemical study of eight cases.

SUMMARY — Distal myopathies are uncommon diseases presenting difficulties in the classification by the lack of sufficient knowledge on pathogenesis. We describe eight cases of distal myopathies (five male and three female patients) whose symptoms started at the age of 10 in five and 20 in three. Symptoms started in the distal muscles of lower limbs, following decreased strength in the distal portion of upper limbs, and later on involvement of proximal muscles. Serum enzymes increase was slight in five, moderate in one, and important in two. EMG suggested primary myopathy in four, denervation in two, and was mixed type in another. Muscle biopsies showed features of myopathy and denervation in two cases, active chronic myopathy in five, and chronic myopathy in another. Four cases had vacuoles with positive acid phosphatase reaction and in two cases rimmed vacuoles were found. Six cases had increase of focal phosphatase acid in the muscle fibers suggesting a lissome participation in the pathogenesis of the disease. Two cases were classified as recessive autosomal distal myopathy (Welander variant), two recessive autosomal (Miyoshi type), two autosomal recessive with rimmed vacuole (Myzuzawa and Nonaka type), and two as miscellany type.

KEY WORDS: distal myopathies, distal muscular dystrophy, distal myopathy with rimmed vacuoles.

Trabalho realizado no Serviço de Doenças Neuromusculares, Especialidade de Neurologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR): * Professor Titular de Clínica Médica (Neurologia); ** Residente de Doenças Neuromusculares; *** Médica Neurologista. Aceite: 14-maio-1993.

Prof. Lineu Cesar Werneck — Serviço de Doenças Neuromusculares, Hospital de Clínicas, UFPR - Rua General Carneiro 181, 3º andar - 80060-900 Curitiba PR - Brasil.

As distrofias musculares e as miopatias geralmente são caracterizadas no início por fraqueza e atrofia muscular proximal simétrica, em contraposição às neuropatias periféricas e doenças do neurônio motor inferior que têm localização usualmente distal. Este conceito apresenta inúmeras exceções, ficando em algumas ocasiões difícil classificar os pacientes conforme a apresentação clínica²⁸. Em 1951, Welander relatou 249 indivíduos de 72 famílias suecas com envolvimento muscular distal, que iniciava nos membros superiores (mãos), com característica autossômica dominante, de início na vida adulta, com eletromiografia e histologia sugestivas de envolvimento muscular primário²⁹. Posteriormente foram sendo relatados casos e famílias semelhantes, com envolvimento muscular distal nos membros inferiores, de início na adolescência, elevação da creatinoquinase e biópsia muscular com alterações distróficas, semelhantes às encontradas em distrofias musculares^{3,12,16,19}. A partir de 1980, surgiram relatos de casos clinicamente semelhantes, mas cuja histologia apresentava vacúolos margeados (rimmed vacuoles) com discreta proliferação de tecido conjuntivo endomisial, variação do diâmetro das fibras e aumento da reação da fosfatase ácida perivacuolar^{9,16,18}. Na microscopia eletrônica, esses vacúolos eram formados por coalescência de lisossomas, possuindo em seu interior figuras de mielina, filamentos de 8-20 nm ou estavam vazios^{14,17,18,25}.

No presente artigo relatamos oito casos de miopatia distal, alguns possuindo vacúolos margeados nas biópsias musculares, e discutimos a dificuldade em classificar essas entidades sob o ponto de vista histológico e clínico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados entre 2000 biópsias processadas a fresco e pela histoquímica, realizadas no período de 1976 a 1992, todos os casos de miopatias com início distal, cuja histologia era sugestiva de miopatia primária, tendo aspectos histológicos de distrofia muscular. Foram incluídos os casos em que foram encontrados vacúolos sugerindo corpos de inclusão citoplasmática na histoquímica e cortes por congelação.

Foram analisados história clínica, exame físico, exame neurológico, dados laboratoriais, eletromiografia, velocidade de condução nervosa e biópsia muscular. As biópsias musculares foram processadas após congelamento por cortes a fresco, utilizando as colorações de hematoxilina-eosina, tricromo de Gomori modificado, oil red O, PAS, cresil violeta e sirius red. Foram realizadas as reações para ATPases pH 4,3, 4,6 e 9,4, NADH-tetrazolium reductase, esterase inespecífica, fosfatase ácida, fosfatase alcalina, desidrogenase succínica, citocromo-c-oxidase e miofosforilase. Todos os casos que mostraram vacúolos marginados ou sugestivos de corpos de inclusão citoplasmática foram processados para microscopia eletrônica, para verificar se existiam filamentos nucleares e citoplasmáticos. Se esses filamentos fossem encontrados, eram retirados do estudo.

RESULTADOS

1. CASUÍSTICA

Preenchendo os critérios acima, foram encontrados oito casos, cuja idade variou de 17 a 47 anos, sendo cinco do sexo masculino e três do feminino. Cinco casos tinham história familiar (casos 1, 2, 5, 6 e 8). Os casos 1 e 2 eram irmãos. Os sintomas se iniciaram em torno de 10 anos de idade em 5 casos e aos 20 em três, sempre com redução da força nas extremidades dos membros inferiores (MMII), seguida de redução da força nos membros superiores (MMSS). Posteriormente, com a evolução, foram acometidas as porções proximais dos MMSS e MMII em todos os casos.

No exame da época da avaliação, sete casos apresentavam atrofia muscular das extremidades dos MMSS e MMII e somente um caso, atrofia nos MMII. A redução da força muscular era maior distalmente nas quatro extremidades em todos os casos e semelhante em um, sugerindo inclusive maior dificuldade proximal, devido ao grande envolvimento e longa evolução. Retrações e deformidades estavam presentes em três casos; em um caso nos MMSS e em dois nos quatro membros. Todos os pacientes eram hipotônicos. Os reflexos profundos estavam hipotativos ou ausentes. Não foi encontrado fenômeno miotônico à percussão em qualquer dos casos. A marcha era anormal em todos, tendo três casos marcha anserina com pés caídos,

três marcha escarvante, um marcha anserina e um não deambulava na ocasião da avaliação. A coordenação foi normal em todos, bem como todas as modalidades sensitivas.

OBSERVAÇÕES

Caso 1. SI, 20 anos de idade, cor branca, sexo feminino, relatava que desde a infância tem hipotonia generalizada e, a partir dos 10 anos, iniciou a apresentar dificuldades para subir escadas. Com 15 anos de idade notou diminuição de força muscular distal nos MMII e dificuldade para correr devido a redução da força muscular nos pés, não conseguindo elevá-los. Posteriormente, surgiu redução da força distalmente nos MMSS. Concomitantemente, dificuldade para correr devido a redução da força muscular nos pés, que não se elevavam normalmente. Aos 19 anos, sensação dolorosa nas pernas. Pai e um irmão (Caso 2) apresentam doença semelhante. No exame, atrofia muscular proximal discreta nos MMSS e distal importante nos MMSS e MMII; lordose lombar e retrações tendíneas nos cotovelos, que impediam a extensão completa dos braços, mais importante a esquerda; força muscular grau 4+ (MRCM) nos MMSS, tanto proximal como distal; nos MMII, músculos proximais com grau 4+ e distais 4-; hipotonia muscular generalizada; reflexo patelar hipoativo e demais, ausentes; marcha anserina com pés caídos.

Caso 2. JGI, 17 anos de idade, cor branca, sexo masculino, com quedas frequentes desde os 10 anos de idade, seguindo-se dificuldade para correr, subir e descer escadas. Diminuição da força muscular distal nos MMII aos 12, distal nos MMSS aos 13 e proximal de ambos os membros aos 15 anos. Lordose lombar desde os 7 anos de idade. Pai e irmão (Caso 1) com doença semelhante. No exame, atrofia muscular distal nos MMII e distal e proximal nos MMSS; lordose lombar acentuada; força muscular grau 4- nos músculos distais dos MMII e restante com 4+; hipotonia generalizada; reflexos profundos hipoativos nos MMSS e ausentes nos MMII; marcha anserina com pés caídos.

Caso 3. VMM, 22 anos de idade, sexo feminino, cor branca, começou aos 10 anos a apresentar dificuldade para deambular, correr e pular, acompanhada de quedas frequentes. Aos 12 anos notou diminuição de força nos músculos distais e logo após nos proximais, inicialmente nos MMII e depois nos MMSS. No exame, atrofia muscular distal dos MMSS e MMII; força muscular grau 4+ nos músculos proximais e 4- nos distais; tono normal; hiporreflexia profunda generalizada; marcha anserina com pés caídos.

Caso 4. JNC, 23 anos de idade, cor branca, sexo masculino, começou a apresentar a partir dos 10 anos de idade deformidade progressiva de ambos os pés, não conseguindo colocar a planta dos pés no chão, passando com o tempo a deambular na ponta dos pés sem dificuldades, conseguindo inclusive praticar futebol. Aos 11 anos, iniciou-se deformidade progressiva das mãos, punhos e cotovelos, tendo certa dificuldade para manejar objetos. Aos 14 anos, notou atrofia muscular simétrica dos músculos dos MMSS. Desde então, a força está inalterada. Portador de ceratocone, tendo sido submetido a transplante de córnea. No exame, limitação da extensão do cotovelo direito, incapacidade de flexão dos punhos, posição viciosa em flexão dos dedos, com incapacidade de sua extensão, pés cavos bilateralmente; atrofia muscular em todos os grupos musculares dos MMSS e MMII, com força muscular grau 4- proximal e 3 nas mãos; força muscular grau 4+ nos MMII, com tibiais anteriores grau 3; ausência de reflexos profundos nos membros superiores, com patelares e aquilianos normais; marcha anserina com flexão plantar de pés, mais à direita.

Caso 5. CAS, 20 anos de idade, sexo masculino, apresentou há 6 meses discreta dificuldade para deambular e há 3 meses notou redução do volume das pernas e da força nos MMII, deixando de jogar futebol. Há um mês necessita elevar os MMII para deambular. Refere que uma irmã tem também problemas para deambular, tendo pernas finas. No exame, escoliose e hiperlordose, atrofia de MMII, com força muscular grau 4- em mãos e 4+ braços; músculos proximais dos MMII com grau 4+ e grau 3 nos distais; reflexos profundos hipoativos em MMSS e ausência nos MMII; marcha escarvante.

Caso 6. TX, 18 anos de idade, sexo feminino, relatava episódios de edema de pernas e pés, que aumentavam com a deambulação, sem dor importante desde os 14 anos. Nos últimos dois anos, dificuldade para ficar na ponta dos pés. Há um ano, passou a notar atrofia de MMII, concomitante a redução da força muscular, determinando certa dificuldade na marcha e quedas frequentes. Episódios de cãibras musculares nos MMII sem relação com exercício. Há 6 meses, dificuldade para subir escadas pela astenia, necessitando de uso de corrimão. Um irmão, com 21 anos de idade, com doença semelhante. No exame, força muscular normal nos MMSS, grau 4+ nos músculos proximais dos MMII e 4- nos distais; discreta atrofia e

retração de gastrocnêmios; reflexos profundos hipoativos nos MMSS e ausentes nos MMII; marcha com discreta redução da dorsiflexão, sugerindo escarvante.

Caso 7. AB, 25 anos de idade, sexo masculino, notou aos 22 anos redução da força muscular nos MMII, com episódios de súbita flexão da coxa, necessitando de se agachar para não cair. Na época, redução da força muscular dos MMSS. Nos últimos meses, progressão dos sintomas. No exame, lordose acentuada e atrofia muscular generalizada, com força muscular grau 3 proximal e 4+ nos distais dos MMSS; nos MMII grau 4+ nos músculos proximais e 3 nos distais, tendo paralisia do tibial anterior (grau 0); hipotonia generalizada discreta; marcha miopática, deambulando somente com apoio.

Caso 8. AXS, 47 anos de idade, sexo masculino, vem tendo dificuldades para correr desde a infância, por sentir as pernas fracas. Progressivamente a dificuldade à marcha foi piorando e há 5 anos deambula somente com apoio. Nos últimos anos, começou a apresentar também redução da força nos MMSS. Três irmãos com problemas semelhantes. No exame, hipertrofia de músculos proximais e atrofia distais de MMSS e MMII, com força muscular nos MMSS com grau 2 nos músculos proximais e 4- nos distais; nos MMII grau 2 nos proximais e 3 nos distais; tono diminuído nos MMII; arreflexia profunda generalizada; não deambula e bipedestação com apoio.

2. INVESTIGAÇÃO

Os exames laboratoriais básicos, como hemograma, VHS, glicemia, sódio, potássio, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, mucoproteínas, proteína C reativa, parcial de urina e líquido cefalorraquidiano, estavam normais.

As enzimas séricas apresentavam discreta elevação em cinco casos, elevação moderada em um e estavam muito aumentadas em dois (Tabela 1).

As eletromiografias mostraram padrão de envolvimento muscular primário em quatro (Casos 1, 2, 3, 6), desinervação em dois (Casos 4 e 8), neuromiopática (mista) em um (Caso 5) e não foi realizada em um (Caso 7).

As velocidades de condução nervosa e motora estavam normais em todos os casos em que foi estudada (Casos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 8).

3. BIÓPSIA MUSCULAR

Não foi possível fazer biópsia em músculos distais, pois em alguns casos a força muscular estava muito reduzida, assim como pela dificuldade em interpretar músculos de antebraços, mãos e pés (falta de padrão histoquímico). Foram estudados o músculo biceps braquial em três casos, o quadríceps em quatro casos e o gastrocnêmio em um caso. As biópsias musculares tiveram certa variabilidade com relação às alterações histológicas específicas; em algumas o diagnóstico anatomopatológico foi de desinervação e miopatia crônica (mista) (Casos 1 e 2) e nas demais, miopatia crônica ativa (Casos 3, 5, 6, 7 e 8) e miopatia crônica (Caso 4) (Tabela 2; Figs. 1, 2 e 3).

Tabela 1. Níveis das enzimas séricas em oito casos de miopatias distais.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Creatinoquinase (normal até 70 U/l)	240.0	600.0	100.0	103.0	6230.0	6450.0	256.0	134.0
Aldolase (normal até 3.1 U/l)	9.0	2.25	2.25	2.7	44.4	NR	NR	1.9
Desidrogenase láctica (normal até 240)	180.0	349.0	202.0	127.0	634.0	NR	210.0	120.0
Transam. glutâmica oxaloacética (40)	120.0	58.0	40.0	8.7	59.0	151.0	NR	19.0
Transam. glutâmica pirúvica (45)	135.0	19.0	35.0	NR	76.0	134.0	NR	19.0

NR, não realizado.

Tabela 2. Alterações histológicas em 8 casos de miopatias distais.

CASO NUMERO	1	2	3	4	5	6	7	8
Músculo estudado	Biceps Braç.	Biceps Braç.	Biceps Braç.	Gastroc nermio	Quadri ceps	Quadri ceps	Quadri ceps	Quadri ceps
HEMATOXILINA-EOSINA-TRICROMO DE GOMORI MODIFICADO								
Prolifer.tec.conjunt.endomisial	0	+	+	++	+	+	+	+
Infiltração tecido adiposo	0	+	0	+	0	0	+	+++
Varição diâmetro das fibras	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
Diâmetro máximo (micra)	90	120	160	180	150	155	150	180
Diâmetro mínimo (micra)	30	20	20	30	15	10	15	12
Fibras anguladas atroficas	+	0	0	0	0	++	+	++
Atrofia de pequenos grupos	0	+	0	0	0	0	+	0
Núcleos centrais (%)	5	20	50	20	5	25	15	30
Grumos nucleares	0	0	0	0	0	0	0	+
Necrose	0	+	++	0	++	++	+	+
Infiltrado inflam.perivascular	0	0	0	0	+	+	0	0
Fagocitose	0	+	++	0	+	++	+	+
Fibras basofílicas	0	0	+	0	++	++	0	+
Fibras em segmentação	0	+	+	+++	++	++	++	+
Fibras enrodilhadas	0	0	0	+	+	0	0	0
Vacúolos	+	+	0	0	0	0	0	0
Vacúolos marginados	0	0	0	0	0	0	+	++
ATPASES								
Predomínio de fibras tipo 1	0	+	+	0	0	0	+	+
Predomínio de fibras tipo 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrofia de fibras do tipo 1	+	+	+	+	+	+	+	+
Atrofia de fibras do tipo 2	+	0	+	+	+	+	0	0
Hipertrofia de fibras do tipo 1	+	0	+	+	+	+	+	+
Hipertrofia de fibras do tipo 2	+	+	+	+	+	+	+	+
NADH-Tetrazolium reductase								
Fib. angulares escuras atroficas	+	0	+	0	+	+	+	+
Aumento focal de NBT reduzido	+	++	0	0	++	0	++	++
Sacabocados	++	+	+++	+	++	0	+	++
Turbilhões	++	+	+	+	++	+	++	+
Anéis	++	+	0	+	+	0	0	++
ESTERASE INESPECÍFICA								
Angulares atroficas	+	+	+	0	+	+	+	+
FOSFATASE ÁCIDA								
Fibras positivas	+++	++	0	0	++	++	+	0
Aumento focal	+++	+++	+++	0	+	+	+++	+++
Cél. inflam. e mononucleares	0	+	+	0	++	++	+	+
Mononucleares perivasculares	0	0	0	0	+	+	0	0
Paredes vacuolares positivas	0	0	0	0	0	0	++	++
Conteúdo do vacúolo positivo	+	+	0	0	0	0	++	+
FOSFATASE ALCALINA								
Fibras positivas	0	0	+	0	++	+++	0	0
DESIDROGENASE SUCCINICA								
Acúmulo sub-sarcolemal	+	+	0	0	0	0	++	++

Oil red O, PAS, cresil violeta e miofosforilase não mostraram anormalidades.

0 = Ausente ou normal; + = Raro ou discreto; ++ = Ocasional ou moderado; +++ = Frequente, abundante ou severo.

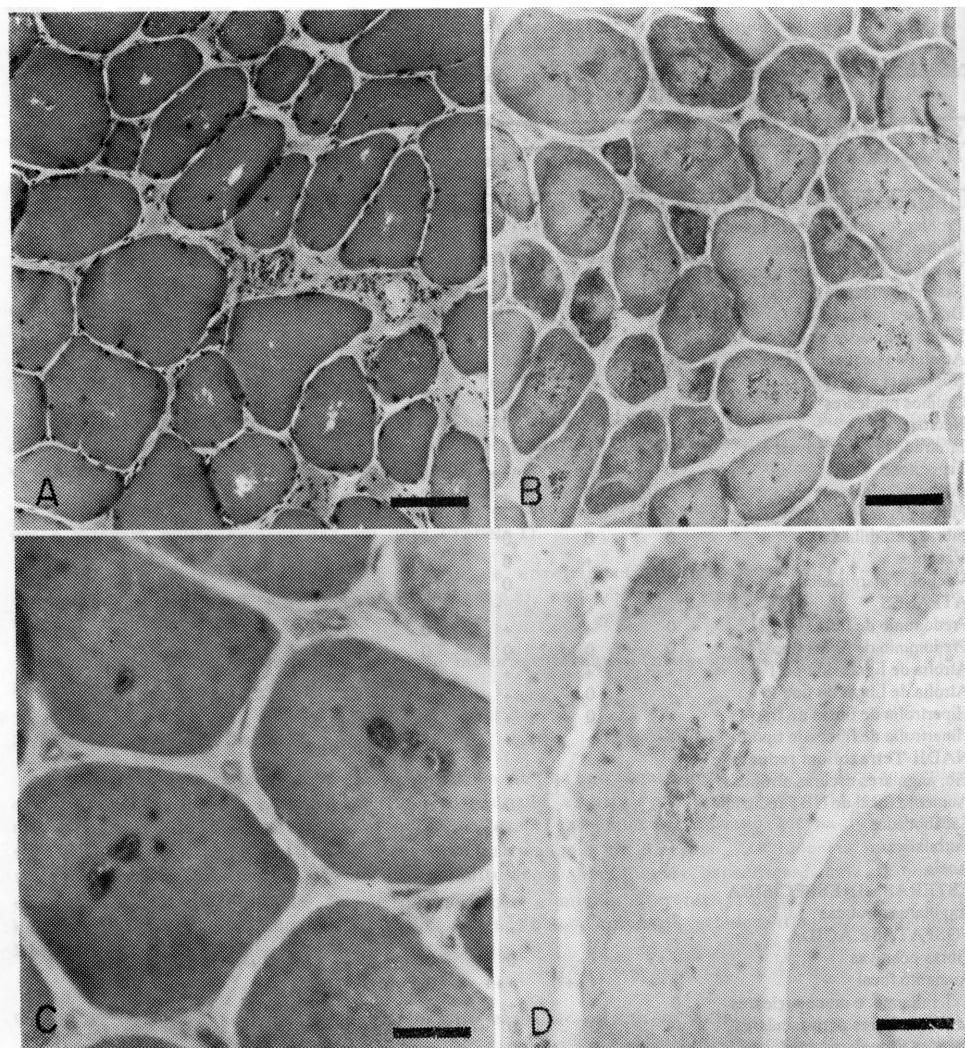


Fig. 1. Caso 2.

- A: fibras hipertróficas e atróficas, núcleos centrais e vacúolos (hematoxilina-eosina; barra=100 micra);
- B: aumento focal importante da atividade, com formação de microvacúolos (fosfatase ácida; barra=100 micra);
- C: vacúolos na fase inicial (fosfatase ácida; barra=25 micra);
- D: corte longitudinal, com vacúolo autofágico já formado (fosfatase ácida; barra=25 micra).

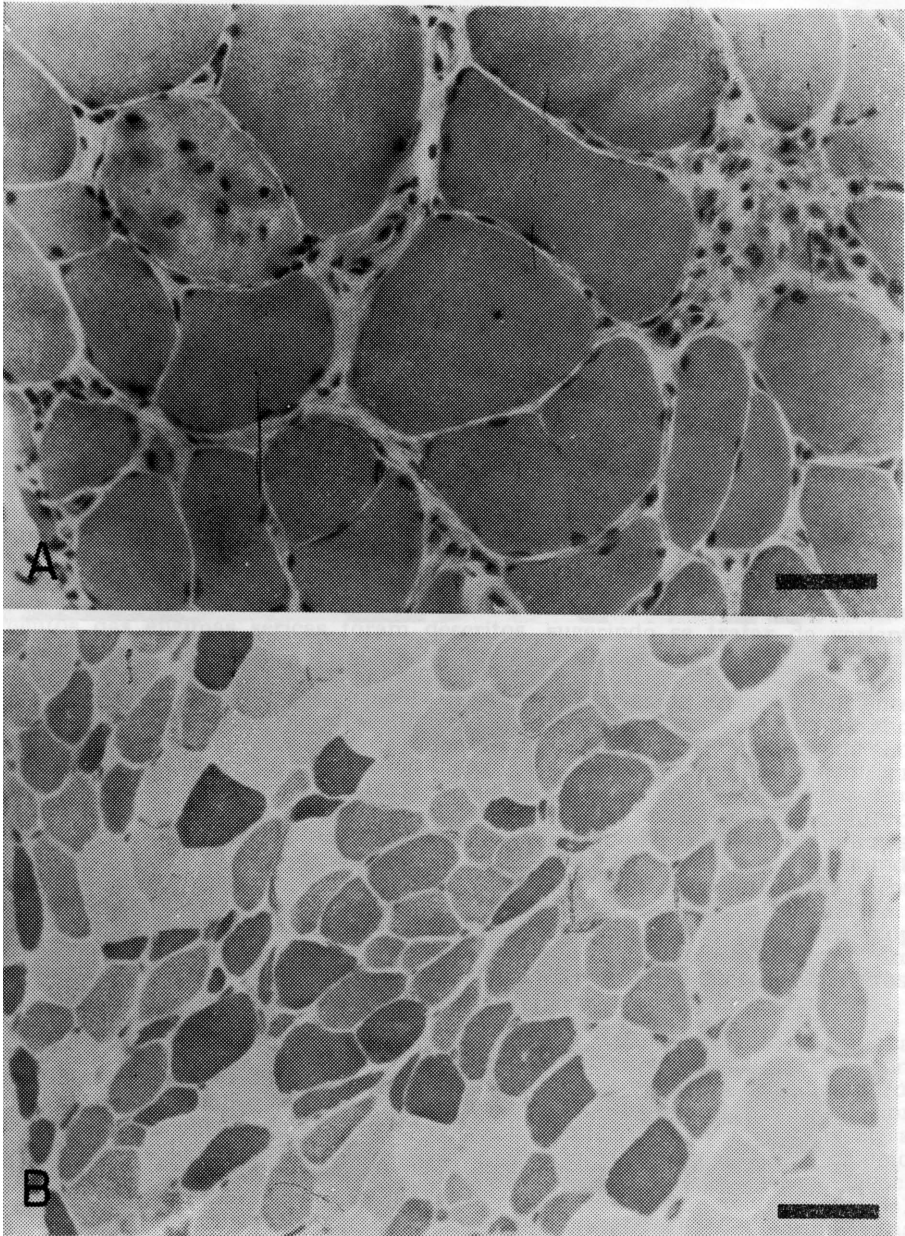


Fig. 2. Caso 5.

- A:** fibras hipertróficas, atróficas e em segmentação; fibras com necrose e fagocitose (hematoxilina-eosina; barra=10 micra);
- B:** atrofia e hipertrofia de todos os tipos de fibras (ATPase pH 4,6; barra=100 micra).

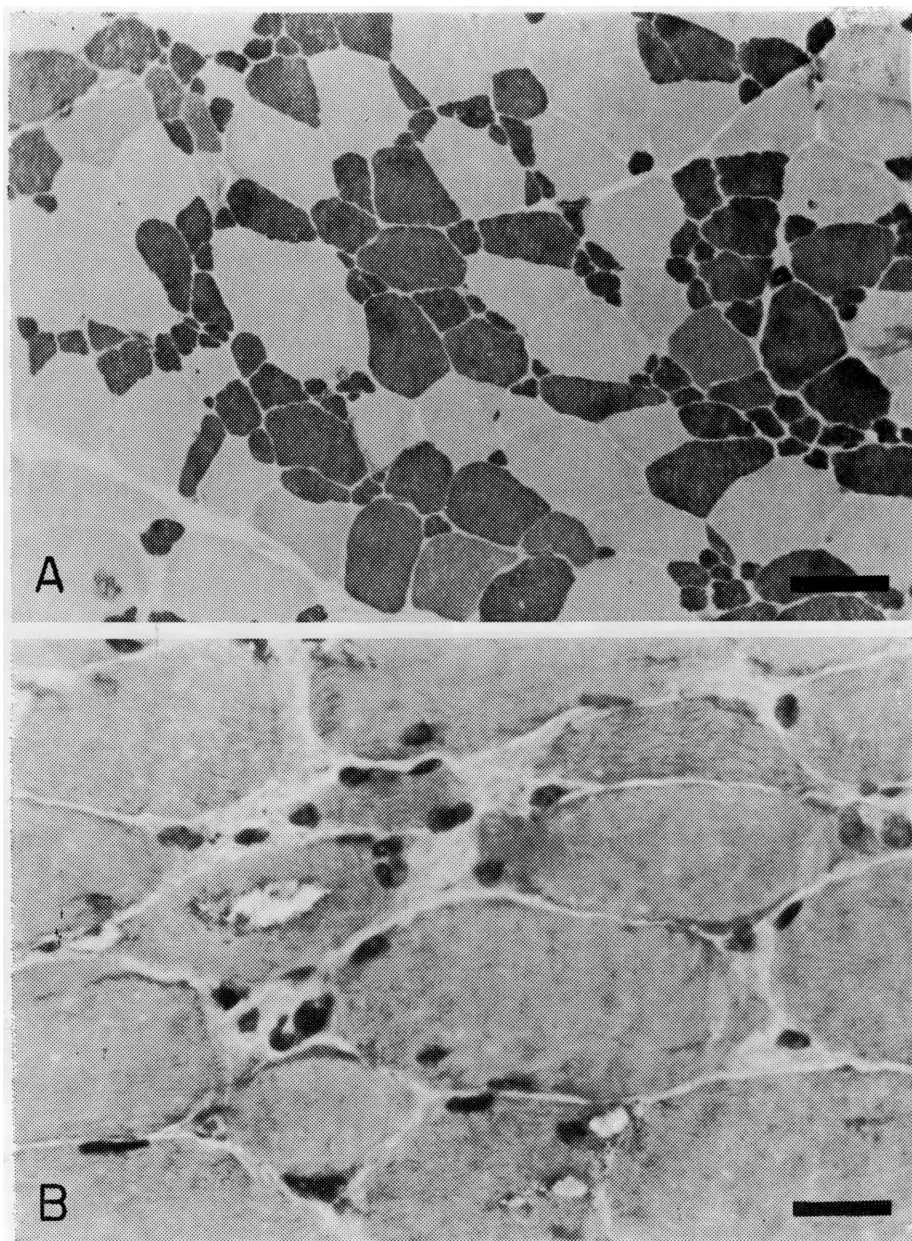


FIG. 3. CASO 1.

A: predomínio e atrofia de fibras do tipo 1, com hipertrofia de fibras dos tipos 1 e 2 (ATPase pH 4,6; barra=100 micra);

B: vacúolos marginados (hematoxilina-eosina; barra=25 micra).

COMENTÁRIOS

Até o momento não existe classificação adequada para as miopatias distais, devido à heterogenicidade clínica, genética e anatomopatológica. Do ponto de vista prático, procuramos agrupar os casos, tendo por base o padrão de herança, aspectos clínicos e alterações anatomopatológicas. Desta forma, dividimos em: 1. Miopatia distal hereditária autossômica dominante: A, início em mãos (Welander); B, início nas pernas (variante de Welander). 2. Miopatia distal hereditária autossômica recessiva: A, distrofia muscular distal autossômica recessiva (Miyoshi); B, miopatia distal com vacúolos margeados (Mizusawa e Nonaka); C, miscelânea 4,7,13,22.

A miopatia distal tardia hereditária de Welander, tem padrão de herança autossômico dominante, afetando principalmente pacientes de origem escandinava, iniciando-se os sintomas geralmente entre os 40 e 60 anos de idade. Na fase inicial existe envolvimento dos músculos distais dos membros superiores para movimentos finos, com redução progressiva da mobilização dos músculos extensores da mão, seguido dos músculos intrínsecos da mão, com atrofia muscular. Com a evolução surge atrofia e redução da força dos músculos extensores distais dos quatro membros e, mais raramente, dos flexores. Somente pequena percentagem tem envolvimento muscular proximal. A creatinoquinase está normal ou discretamente elevada e a eletromiografia tem padrão miopático. A histologia revela envolvimento muscular primário, com variação do diâmetro das fibras, ocasionais núcleos centrais, fibrose endomisial e infiltração por tecido adiposo. Existem também fibras necróticas com fagocitose, bem como fibras hipertróficas e atroficas, sem padrão específico de distribuição 2,12,29.

Casos com padrão de herança, clínica e histologia semelhante, mas com o início na porção distal dos membros inferiores, início mais precoce e importantes aumentos das enzimas séricas foram descritos, sugerindo se tratar de variante da descrição de Welander 8,13,20,23.

A partir de 1967, Miyoshi e col.¹⁶ descreveram diversos casos de pacientes com miopatia distal, com herança autossômica recessiva e início até os 20 anos de idade. Nesses casos, a redução da força e a atrofia muscular distal eram mais importantes inicialmente nos membros inferiores, determinando quedas e dificuldades na marcha. Os músculos mais afetados eram o gastrocnêmio e sóleos, difundindo-se posteriormente para os outros músculos proximais dos membros inferiores. Raramente a progressão era tão importante que impossibilitasse a marcha. Os músculos dos antebraços eram levemente afetados, diminuindo a força nas mãos, embora não existisse atrofia de seus músculos intrínsecos. A creatinoquinase estava bastante elevada (20 a 100 vezes o valor normal) e a eletromiografia apresentava padrão de envolvimento muscular primário. A biópsia muscular apresentava importantes alterações de origem miopática, com proliferação de tecido conjuntivo, infiltração de tecido adiposo, necrose, fagocitose e sinais de regeneração, semelhantes a distrofia muscular de Duchenne¹⁶.

A medida em que foram sendo estudados maior número de casos de miopatias distais, foram sendo descritos casos com herança autossômica recessiva, com início mais precoce, envolvendo predominantemente os músculos dos membros inferiores (tibiais anteriores) e com curso mais rápido que nos descritos anteriormente. A eletromiografia apresentava padrão miopático e havia moderada elevação da creatinoquinase. A biópsia muscular, além dos dados sugestivos de miopatia primária, com ocasionais fibras anguladas atroficas, sem necrose e fagocitose importante, apresentavam vacúolos delimitados por membrana (marginados). O conteúdo desses vacúolos era constituído de material basofílico granular na hemotoxilina-eosina e vermelho púrpura no tricromo de Gomori modificado. Os vacúolos ocorriam em fibras do tipo 1 e 2, com predomínio em fibras do tipo 1. As fibras com os vacúolos tinham coloração forte na NADH-tetrazolium redutase, na menadione ligada a alfa-glicerofosfato desidrogenase e na esterase não específica, mas eles não se coravam com o oil red O e PAS. Os vacúolos pequenos eram fortemente positivos na fosfatase ácida, enquanto os maiores tinham reação somente na periferia. A microscopia eletrônica mostrava que alguns vacúolos tinham membranas limitantes finas e ausência de comunicação com os túbulos transversais. O conteúdo variava, mas possuíam no seu interior corpos lamelares concêntricos, corpos mielinoídes, glicogênio, material filamentar, mito-

côndrias degeneradas e debris celulares amorfos. Esses vacúolos foram considerados de origem autofágica, oriundos de lisossomas com ou sem atividade de fosfatase ácida. Aparentemente os vacúolos marginados correspondem a reação inespecífica da fibra muscular, que pode ocorrer em diversas situações, como distrofia óculo-faríngea, atrofia espinhal juvenil e miosite por corpos de inclusão citoplasmática^{9,14,18,19,25}.

A fim de separar as formas de distrofias musculares distais autossômicas recessivas, que aparentemente têm alta incidência no Japão, Nonaka e col.¹⁹ propuseram a seguinte diferenciação: 1) distrofia muscular distal autossômica recessiva (Miyoshi): início no adulto jovem, com envolvimento inicial nos membros inferiores (principalmente gastrocnêmios), creatinoquinase marcadamente elevada, progressão rápida e alterações anatomopatológicas mimetizando distrofia muscular tipo Duchenne; 2) miopatia distal com vacúolos margeados (Mizuzawa e Nonaka), semelhante à anterior, mas com atrofia muscular predominante nos músculos peroneais, aumento de leve a moderado da creatinoquinase e histopatologia com discreto aumento de tecido conjuntivo, presença de vacúolos margeados (rimmed vacuoles), aumento da fosfatase ácida nos vacúolos ou em suas paredes (alteração lisossomal). As diferenças clínicas e histológicas, poderiam traduzir fisiopatogenia diferente entre as duas formas das doenças¹⁹.

Na literatura, verificamos que existem registros de casos que não se enquadram nas descrições acima, esporádicos ou autossômicos recessivos, que dificultam a classificação. Esses casos relatados têm início na juventude ou na vida adulta precoce, com aumentos variáveis da creatinoquinase e eletromiografia com padrão miopático. Na histologia foram encontrados vacúolos marginados, além de importante proliferação de tecido conjuntivo, infiltração por tecido adiposo, necrose, fagocitose e variação importante no diâmetro das fibras. Esses casos parecem ficar entre os de distrofia muscular distal com herança autossômica recessiva (Miyoshi) e os com vacúolos marginados (Nonaka)^{7,22,27}. Também devemos salientar o relato de Edstrom, em que foram encontrados corpos sarcoplasmáticos com filamentos de skeleton, sugerindo entidade diferente^{3,4}.

A patogenia do processo das diversas formas de miopatias distais não está esclarecida sugerindo tratar-se de uma miopatia primária, pelas alterações histológicas e eletromiográficas. No entanto, em alguns casos foram encontradas, na eletromiografia e nas biópsias musculares, alterações que sugerem um componente neurogênico. Nas eletromiografias foram detectados padrões de desinervação ou padrão misto, isto é, sinais de miopatia entremeados com os de desinervação, principalmente devido a presença de fibrilações e ondas positivas, tendo raros casos aumento da voltagem e duração dos potenciais de ação^{2,9,25,27}. Nas biópsias musculares podem ser encontradas fibras anguladas atroficas na NADH-tetrazolium reductase e esterase inespecífica, que também são frequentes em desinervação. No entanto, as fibras anguladas atroficas, as fibrilações e ondas positivas, não são específicas para desinervação, sendo também encontradas nas miopatias primárias, como distrofia fascio-escápulo-umeral, polimiosites, distrofias óculo-faríngeas, distrofias óculo-crânio-somáticas, miastenia grave e distrofia muscular de Becker^{9,31}. Estudos anteriores sugerem que as fibrilações e ondas positivas correspondem, na histologia, aos fragmentos das fibras musculares secundárias a necrose segmentar, que podem tomar a forma angulada, não indicando necessariamente processo neurogênico primário³¹. A presença de alterações histológicas sugestivas de miopatia crônica, pouca necrose e fagocitose, a presença de importante aumento focal na fosfatase ácida que evolui para vacúolos, com paredes marginadas ou não, sugerem que os lisossomas têm papel importante na patogênica dessas miopatias. Esses vacúolos provavelmente são de origem autofágica, oriundos da fusão de lisossomas primários e fagossomas, estreitamente relacionados a ativação do sistema lisossomal, determinando elevação de diversos enzimas (fosfatase ácida, catepsinas e beta-glucoronidase)¹⁶⁻¹⁹.

Do ponto de vista clínico, deve ser feito o diagnóstico diferencial com atrofia muscular espinhal, neuropatias periféricas motoras, distrofia miotônica, polimiosite distal, distrofia óculo-faríngea, distrofia escápulo-peroneal e miopatia por corpos de inclusão citoplasmática. Com o auxílio da história clínica e familiar, creatinoquinase, eletromiografia e biópsia muscular, esta tarefa fica mais fácil. No entanto, quando existem vacúolos marginados, as biópsias musculares são muito parecidas com as de miopatias com corpos de inclusão citoplasmática

e óculo-faríngea, sendo necessária a microscopia eletrônica para fazer a diferenciação. A presença de filamentos nucleares de 10-20nm de diâmetro por 1 a 5nm de comprimento indica miopatia de corpos de inclusão citoplasmática e de filamentos de 8.5 por 3.5nm sugere distrofia óculo-faríngea. Deve-se ressaltar que, nas miopatias distais com vacúolos marginados e miopatia por corpos de inclusão citoplasmática, é possível encontrar filamentos semelhantes no citoplasma, mas raramente no núcleo 5,6,10,15,26.

Comparando nossa casuística com a literatura, verificamos que os Casos 1 e 2 se classificam como miopatias distais autossômicas dominantes (variante de Welander); os Casos 5 e 6, do tipo autossômica recessiva (tipo Miyoshi); os Casos 7 e 8, do tipo autossômica recessiva com vacúolos marginados (tipo Mizuzawa e Nonaka); e os Casos 3 e 4, por não se enquadrarem em nenhum dos acima, foram classificados na categoria de miscelânea, principalmente pela falta de história familiar. Nenhum dos pacientes era de origem asiática e todos eram caucasianos. As alterações histológicas foram sugestivas de distrofias musculares, com fibras em degeneração e regeneração, necrose e fagocitose. Nos Casos 5 e 6, foi encontrado discreto infiltrado inflamatório perivascular, constituído de mononucleares e macrófagos, sem invadirem as paredes dos vasos, como pode ocorrer ocasionalmente em distrofias musculares e em miopatias metabólicas 1,15,21. Coincidentemente, esses casos é que apresentavam maiores aumentos da creatinoquinase e não mostraram qualquer resposta terapêutica aos corticosteróides e imunossuppressores ministrados. Os Casos 7 e 8 tinham vacúolos marginados sem, no entanto, terem sido encontradas, na microscopia eletrônica, estruturas compatíveis a corpos de inclusão citoplasmática 10,11.

Tendo em vista os dados expostos, verificamos que as miopatias distais, na verdade, correspondem a uma síndrome miopática de início distal, com características genéticas, clínicas, laboratoriais e histopatológicas heterogêneas, possivelmente devido a diversos fatores etiológicos.

Agradecimentos — Agradecemos a Sumico Naskawa e Angela Chiquito, pelo auxílio técnico nas preparações histológicas.

REFERÊNCIAS

1. Banker BQ, Engel AG. Basic reaction of muscle. In Engel AG, Banker BQ: *Myology, basic and clinical*. New York: McGraw-Hill, 1988.
2. Edstrom L. Histochemical and histopathological changes in skeletal muscle of late-onset hereditary distal myopathy (Welander). *J Neurol Sci* 1975, 26:147-157.
3. Edstrom L, Thronell L-C, Eriksson A. A new type of hereditary distal myopathy with characteristic sarcoplasmic bodies and intermediate (skeletal) filaments. *J Neurol Sci* 1990, 47:171-190.
4. Edstrom L, Wroblewski R. Sarcoplasmic bodies in distal myopathy compared with nemalinea rods. *J Neurol Sci* 1981, 49:341-352.
5. Fukuhara N, Kumamoto T, Tsubaki T, Mayuzumi T, Nita H. Oculopharyngeal muscular dystrophy and distal myopathy. *Acta Neurol Scand* 1982, 65:458-461.
6. Harding AF, Thomas PK. Distal and scapuloperoneal distribution of muscle involvement occurring within a family with type I hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol* 1980, 224:17-23.
7. Isaacs J, Badenhorst M, Whistler T. Autosomal recessive distal myopathy. *J Clin Pathol* 1988, 41:188-194.
8. Kuhn E, Schroder M. A new type of distal myopathy in two brothers. *J Neurol* 1981, 226:181-185.
9. Kumamoto T, Fukuhara N, Nagashima M, Kanda T, Wakabayashi M. Distal myopathy: histochemical and ultrastructural studies. *Arch Neurol* 1982, 39:367-471.
10. Lindberg C, Borg K, Edstrom L, Hedstrom A, Oldfors A. Inclusion body myositis and Welander distal myopathy: a clinical, neurophysiological and morphological comparison. *J Neurol Sci* 1991, 103:76-81.
11. Lotz BP, Engel AG, Nishing H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. *Brain* 1989, 112:727-747.
12. Marksberry WR, Griggs RC. Distal myopathies. In Engel AG, Banker BQ: *Myology*. New York: McGraw-Hill, 1986, p 1313-1325.

13. Marksberry WR, Griggs RC, Leach RP, Lapham LW. Late onset hereditary distal myopathy. *Neurology* 1974, 23:127-134.
14. Matsubara S, Tanabe H. Hereditary distal myopathy with filamentous inclusions. *Acta Neurol Scand* 1982, 65:363-368.
15. Mastaglia FL, Walton JN. Inflammatory myopathy. In Mastaglia FL, Walton JN: *Skeletal muscle pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
16. Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, Kusaka K, Nishino H. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as new type of progressive muscular dystrophy. *Brain* 1986, 109:31-54.
17. Mizusawa H, Kurisaki H, Takatsu M, Inoue K, Mannen T, Toyokura Y, Nakanishi T. Rimmed vacuolar distal myopathy. *J Neurol* 1987, 234:137-145.
18. Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981, 51:141-155.
19. Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K. Autosomal recessive distal muscular dystrophy: a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Ann Neurol* 1985, 17:51-59.
20. Orrico D, Tomelleri G, Grandis D, Fincati E, Fiaschi A. Sporadic adult onset distal myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 50:107-108.
21. Schmalbruch H. The muscular dystrophies. In Mastaglia FL, Walton JN: *Skeletal muscle pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
22. Scopetta C, Vaccario ML, Casali C, Trapani G, Mennuni G. Distal muscular dystrophy with autosomal recessive inheritance. *Muscle & Nerve* 1984, 7:478-481.
23. Sumner D, Crawford MD'A, Harriman DGF. Distal muscular dystrophy in an English family. *Brain* 1971, 94:51-60.
24. Sundaram MB, Ashenurst EM. Polymyositis presenting with distal and asymmetrical weakness. *Can J Neurol Sci* 1981, 8:147-149.
25. Sunohara N, Nonaka I, Kamei N, Satoyoshi E. Distal myopathy with rimmed vacuole formation. *Brain* 1989, 112:65-83.
26. Tomé FMS, Askanas VK, Engel WK, Alvarez RB, Lee CS. Nuclear inclusions in innervated cultured muscle fibers from patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology* 1989, 39:926-932.
27. Vaccario ML, Scopetta C, Bracaglia R, Uncini A. Sporadic distal myopathy. *J Neurol* 1981, 224:291-295.
28. Walton JN. Clinical examination, differential diagnosis and classification. In Walton JN: *Disorders of voluntary muscle*. Ed 5. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988, p 487-518.
29. Welander L. Myopathia distalis tarda hereditaria. *Acta Med Scand* 1951, 141 (Suppl):1-24.
30. Werneck LC. O valor da biópsia muscular em neurologia: análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. *Rev Bras Clin Terap* 1981, 10(Ed Esp):2-24.
31. Werneck LC, Lima JGC, Koehler H. Correlation between specific histological and electromyographic findings in neuromuscular disorders. *Arq Neuropsiquiatr* 1988, 46:264-271.