

# MIOPATIA OCULAR TIPO KILOH-NEVIN

## ESTUDO DE UM CASO COM ALTERAÇÕES HISTOQUÍMICAS E ULTRAESTRUTURAIS

LUIZ PASCUZZI \*

MARIA JOSÉ CAVALIERI \*\*\*

JOSÉ CANDIDO DE SOUZA DIAS \*\*

SONIA MARIA GAGIOTI \*\*\*

ROBERTO MELARAGNO FILHO \*\*\*\*

Em 1868, Von Graefe<sup>1</sup> descreveu uma doença na qual a paralisia de todos os músculos externos do olho fazia lembrar a paralisia bulbar progressiva e ulteriormente deu-lhe o nome de ophtalmoplegia externa crônica progressiva internuclear. Kiloh e Nevin, em 1951<sup>2</sup>, descreveram uma afecção distrófica e progressiva da musculatura extrínseca dos olhos e a denominaram de miopatia ocular. A doença, em muitos casos hereditária, na forma autossômica dominante irregular, tem seu início no adulto jovem, e lenta e progressivamente leva à ptose palpebral seguida de dificuldades para a movimentação do globo ocular em todas as direções. A motilidade ocular intrínseca não está afetada, constituindo sinal indispensável no diagnóstico diferencial da doença.

Embora as afecções da motilidade ocular extrínseca tenham sido já estudadas desde longa data, só em 1954 Schwarz e Liu<sup>3</sup> confirmaram o caráter miogênico da moléstia de Kiloh e Nevin. Mais recentemente, estudos histoquímicos e ultraestruturais ressaltaram a importância das alterações das miofibrilas e das mitocôndrias, embora para alguns autores tais anormalidades não sejam específicas.

Nossa finalidade é relatar um caso não familiar de miopatia ocular tipo Kiloh-Nevin com alterações distróficas em outros músculos do esqueleto e tecer algumas considerações sobre os achados histoquímicos e ultraestruturais.

### OBSERVAÇÃO

J. S., sexo masculino, 43 anos de idade, refere que desde há aproximadamente 10 anos começou a notar queda das pálpebras, que foi se agravando progressivamente. Depois surgiram dificuldades na movimentação dos olhos em todos os sentidos e

---

Trabalho do Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (H.S.P.E.): \* Neurologista; \*\* Encarregado do Setor de Microscopia Eletrônica do Serviço de Anatomia Patológica do H.S.P.E. de São Paulo; \*\*\* Biólogas do Setor de Patologia Experimental do Serviço de Anatomia Patológica do H.S.P.E.; \*\*\*\* Chefe do Serviço de Neurologia.

*Agradecimentos* — Os autores agradecem a colaboração da Srta. Ligia de Campos Galvão na composição datilográfica do original.

também diminuição bilateral da acuidade visual. Desde há um ano queixa-se de dores nas panturrilhas tipo câibras, constantes, acompanhadas de dificuldades na marcha e perda da força muscular em ambos os membros inferiores. O paciente refere cansaço fácil. *Antecedentes hereditários* — Pais vivos; a mãe sofreu acidente vascular cerebral; 8 irmãos vivos, e demais colaterais, sem particularidades. *Antecedentes pessoais* — Tabagista, antigo alcoólatra que há vários anos deixou de beber. Não refere ter tido outras doenças. *Exame físico geral* — Paciente lúcido, afebril, mucosas coradas, deambulando com dificuldade. Aparelho respiratório sem particularidades. Aparelho circulatório: auscultação cardíaca normal; pulso periférico regular, rítmico, 70 p/min.; Pressão arterial 120/80mmHg. Aparelho digestivo sem particularidades. Geniturinário sem particularidades. *Exame neurológico* — Paciente bem orientado no tempo e espaço, cooperante. Facies de tipo miopático. Apresenta paralisia completa da musculatura ocular extrínseca. A motilidade ocular intrínseca está conservada. O exame dos fundos oculares é normal. Acentuada hipotrofia bilateral dos músculos temporais e da mímica (Fig. 1). Não há fasciculações na língua. O restante dos nervos cranianos sem particularidade. Sistema motor: tônus e força muscular diminuídos globalmente. Hipotrofia bilateral dos músculos rizomélicos, notadamente os deltóides e peitorais. Hipotrofia bilateral dos músculos interósseos das mãos. Hipotrofia global da musculatura dos membros inferiores principalmente os músculos da cintura pélvica. Não há fasciculações. Os reflexos profundos estão diminuídos global e bilateralmente. A sensibilidade tanto superficial como profunda está conservada. Provas cerebelares normais. Marcha a pequenos passos com esboço de "steppage" bilateral.

*Exames complementares* — Exame hematológico: 5.400.000 eritrócitos/mm<sup>3</sup> com macrocitose e anisocitose; 9.900 leucócitos/mm<sup>3</sup> (bastonetes 3, segmentados 38, eosinófilos 8, linfócitos 42, monócitos 9) plaquetas 271.000/mm<sup>3</sup>. Hemossedimentação 1 mm/hora, Tempo de protrombina 72%. Fibrinogênio 220mg/dl. Creatinina (sangue) 9mh/dl. Creatinina (urina) 90mg/dl. Aldolase sérica 4u/ml. CPK 4u/ml. DHL 32u/ml. TGO 22u; TGP 18u; Colesterol 125mg/dl. Glicomucoproteínas 3,2mg/dl; Lipídeos totais 440mg/dl. Triglicérides 70mg/dl. Proteínas totais 6,2g/dl. Antistreptolisinas 625u. Complemento 250u. IgG 850m/dl. IgA 161mg/dl. O exame do líquido cefalorraquidiano foi normal. O estudo funcional da glândula tireoide foi normal. *Eletromiograma* — Desvios de padrão miopático em todos os músculos examinados (biceps, deltóides, orbiculares das pálpebras) mais acentuados nos orbiculares das pálpebras.

Durante a internação, o paciente apresentou melhora subjetiva das dores musculares, da marcha, e do cansaço, com a administração de Piridostigmina (2 comprimidos por dia), mas o quadro ocular e distrófico permaneceu inalterado.

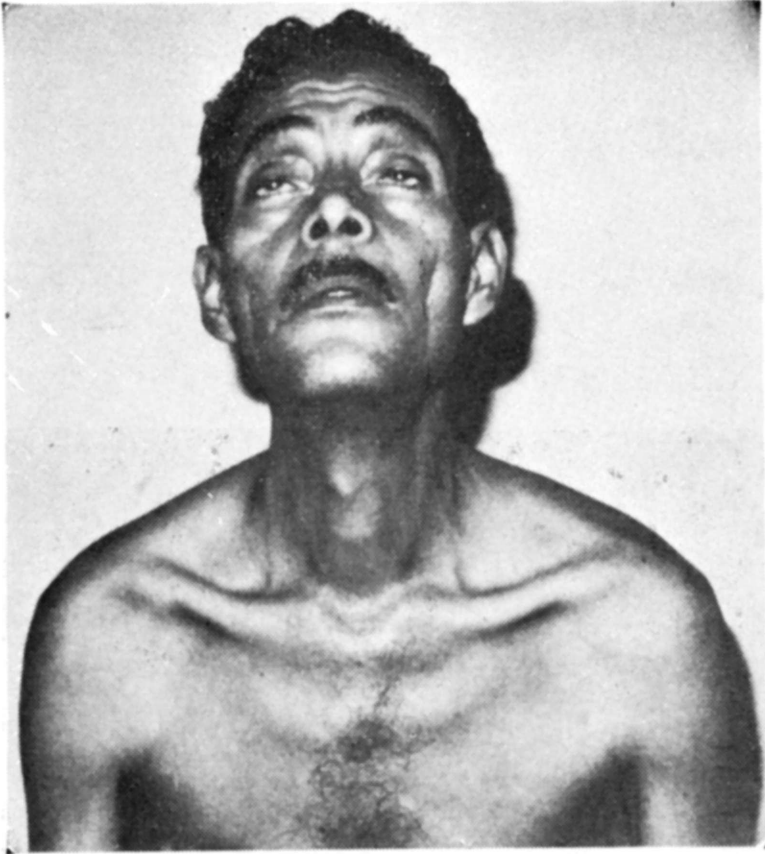
*Exames histoquímicos e ultraestruturais* — A biópsia foi feita no músculo biceps braquial esquerdo. Foram colhidos dois fragmentos: um para microscopia óptica e histoquímica e outro para microscopia eletrônica.

O primeiro fragmento foi congelado, sem fixação, segundo método do hexanonitrogênio líquido; foram efetuados cortes seriados de 10  $\mu$  em criostato, e realizadas colorações segundo métodos histológicos e histoquímicos. O segundo fragmento foi imediatamente colocado em glutaraldeído 2% em tampão cacodilato e mantido a 4°C. Após 2 horas de fixação, foi recortado e refixado em glutaraldeído a 2% por mais 12 horas, após o que foi refixado em tetróxido de ósmio 1% por 1 hora, sendo em

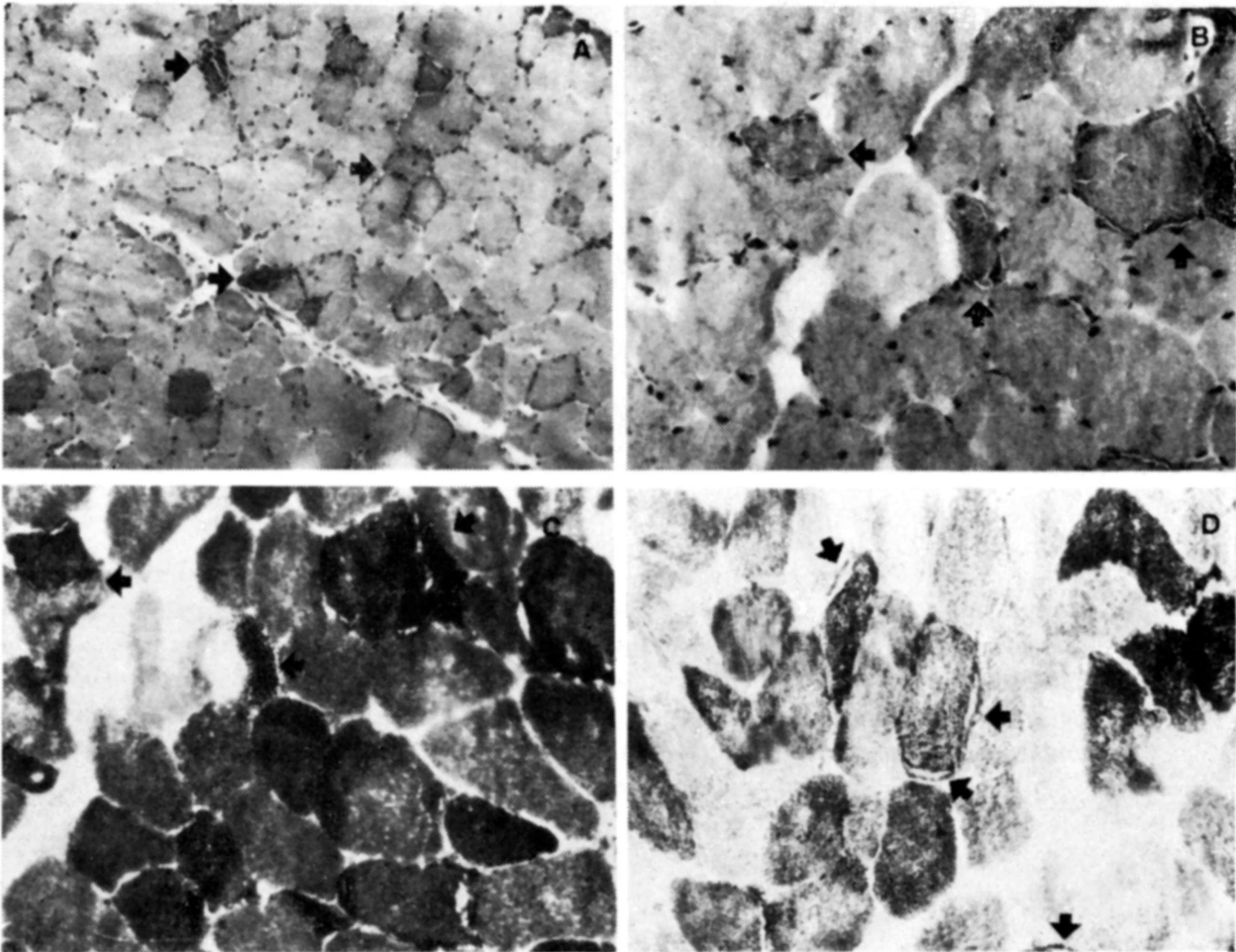
seguida levado à coloração em uranila por 12 horas. Após a desidratação em bateria de álcoois e acetona, foi incluído em resina poliésterica (Polylite 8001) e cortado em micrótomo Sorval MT2. Foram feitos "cortes espessos" de 0,5-1mm, corados com mistura de azul de toluidina e fucsina básica diluídas em polietilenoglicol. Os cortes ultrafinos foram corados em citrato de chumbo (Reynolds) por 5 minutos, lavados e encaminhados à observação em microscópio eletrônico Zeiss EM9.

*Microscopia óptica* — A coloração com hematoxilina-eosina (H.E.) mostrou abundantes fibras anormais esparsamente distribuídas; estas fibras apresentavam diâmetro normal ou diminuído e, ocasionalmente, núcleos centrais; algumas eram pequenas e angulares. Nas áreas subsarcolemais observaram-se depósitos de material basófilo (Fig. 2A). Internamente, algumas destas fibras apresentaram aspecto granular grosseiro, de coloração basófila; outras apresentaram aspecto de "rachaduras" da rede intermiofibrilar (ragged-red fibres). Na coloração de tricrômico modificado de Gomori, os depósitos subsarcolemais foram de cor vermelha intensa e a rede intermiofibrilar apareceu em cor vermelha mais acentuada que a dos normais, especialmente nas zonas de aspecto granular (Fig. 2B). Na reação para forma reduzida de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-tetrazólio-redutase (NADH-tr), estas fibras mostraram ser predominantemente do tipo I (Fig. 2C). A rede intermiofibrilar das mesmas apresentou-se marcadamente alterada, com regiões fortemente reativas, nas quais não foi possível distinguir o padrão normal da rede. As zonas correspondentes aos depósitos vermelhos na coloração pelo tricrômico reagiram intensamente, circundando áreas que não apresentaram reatividade (Fig. 2D). Escassas fibras também mostraram internamente pequenas regiões sem reatividade. Foram feitas as reações para adenosina-trifosfatase miofibrilar (ATPase) pH 9,4 e ATPase modificada com pré-incubação nos pHs 4,6 e 4,3. Novamente verificou-se nas fibras anormais o padrão de "rachaduras"; não apareceram porém regiões de coloração mais intensa como na reação para NADH-tr. Tanto na reação NADH-tr como para ATPase, a distribuição das fibras tipo I e tipo II foi em "tabuleiro de xadrez". A coloração pelo sudan black mostrou no citoplasma das fibras anormais a presença de depósitos lipídicos aumentados em número e tamanho em relação às fibras normais.

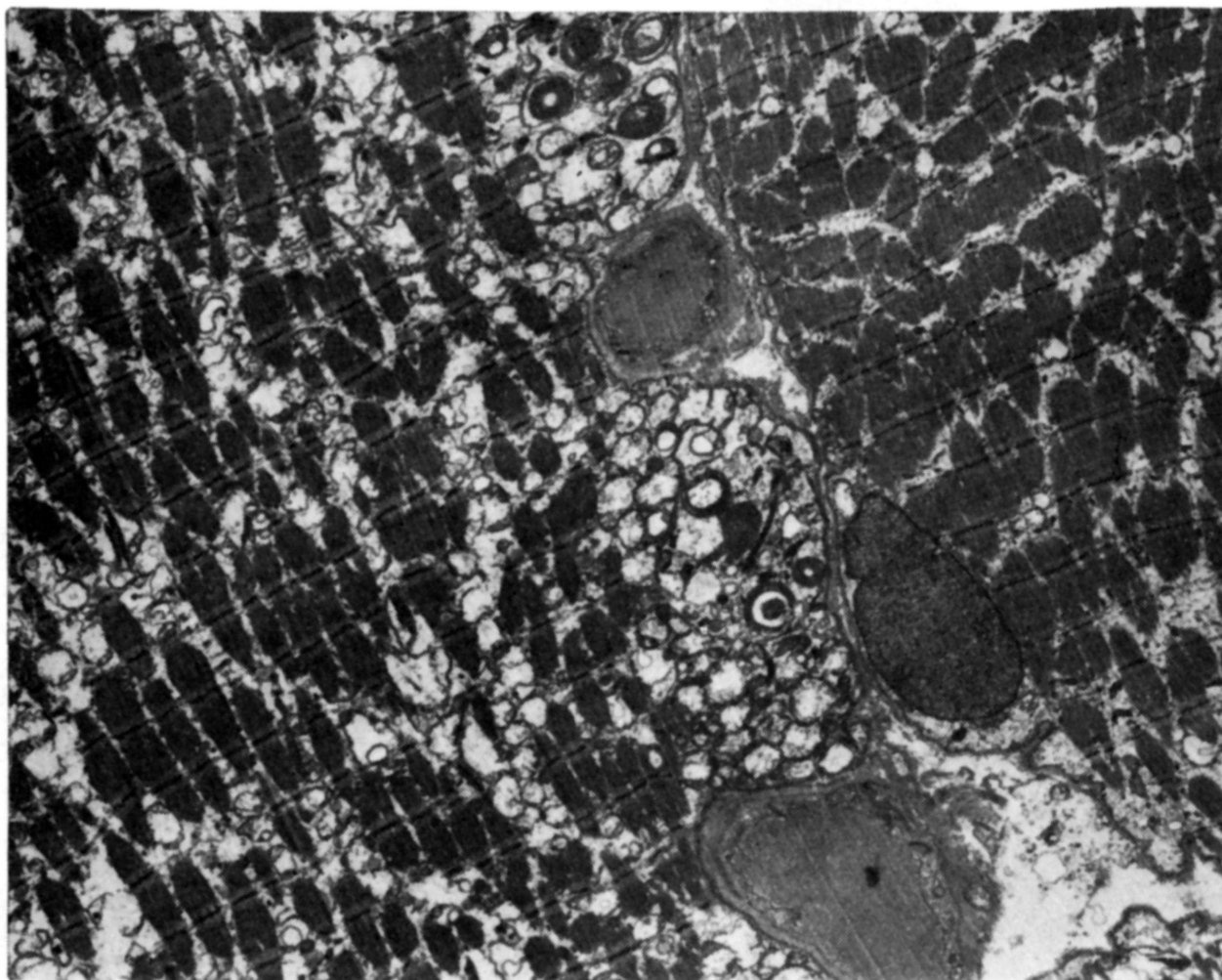
*Microscopia eletrônica* — Os achados de microscopia eletrônica incluíram a presença de fibras relativamente preservadas, ao lado de fibras intensamente alteradas. As fibras mais preservadas exibiam alterações não específicas, mostrando diminuição no diâmetro das miofibrilas e aumento do espaço intermiofibrilar, ao lado de mitocôndrias algo aumentadas de volume e por vezes rotas. As fibras que exibiam alterações mais marcadas mostravam grandes acúmulos de mitocôndrias em localização subsarcolemal. Essas organelas mostravam tamanhos variados, exibindo em sua maioria, inclusões cristalóides em suas matrizes. Por outro lado, em outras mitocôndrias notava-se a presença de inclusões idênticas localizadas entre as membranas mitocondriais interna e externa. As estruturas cristalóides citadas apresentavam-se constituídas por subunidades alongadas, que se dispunham paralelamente, em grupos em geral de três ou quatro. As subunidades apresentavam ainda periodicidade longitudinal e também aparentemente se uniam entre si por delgadas pontes. Algumas mitocôndrias localizadas mais internamente também mostravam aspectos idênticos. As fibras musculares que exibiam estas alterações mostravam também fenômenos atróficos mais acentuados (Figs. 3, 4, 5, 6).



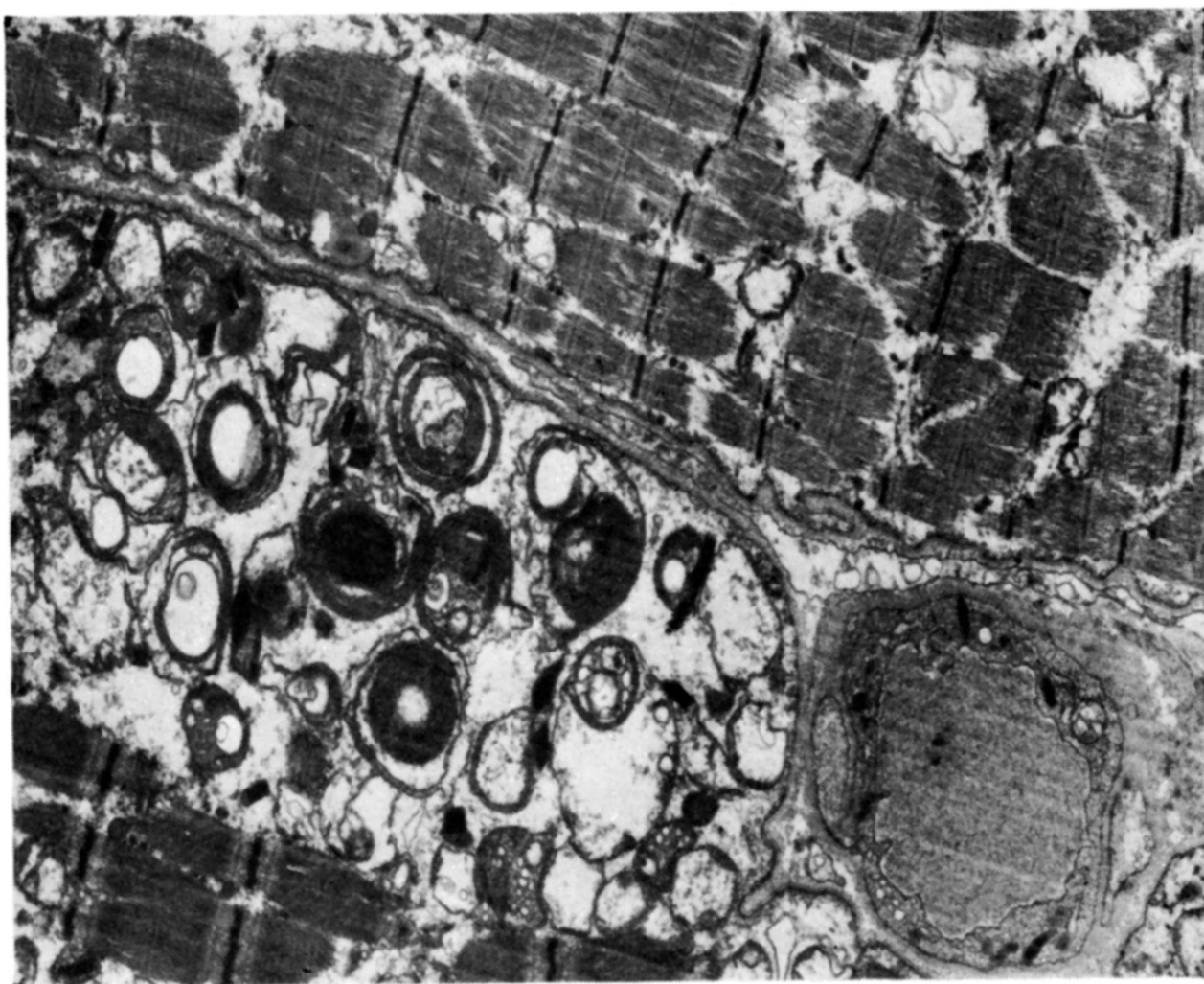
*Fig. 1 — Caso J. S. Ptose palpebral e facies miopática.*



*Fig. 2 — Caso J. S. Em A, setas assinalando fibras alteradas (H. E. 6,3 x); em B, setas assinalando "ragged red fibres" (Tricrômico de Gomori modificado 16 x); em C, setas assinalando fibras do tipo I anômalas ("ragged red fibres") (NADH — tr 16 x); em D, setas assinalando zonas de depósito subsarcolemal não reativas (NADH — tr 16 x).*

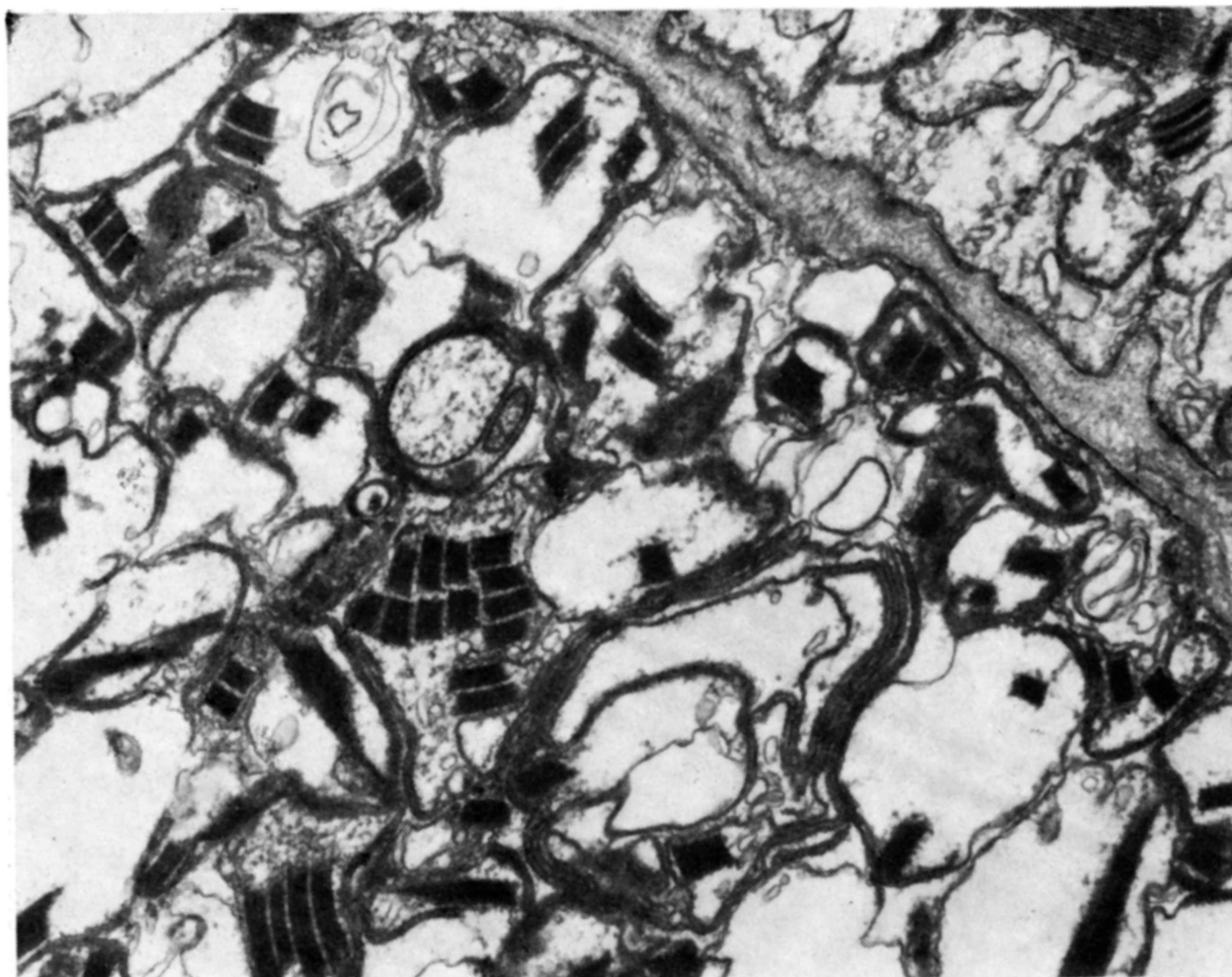


*Fig. 3 — Caso J. S. Eletromicrografia onde se notam duas fibras musculares, sendo que a do quadrante superior direito mostra apenas discreto grau de atrofia e mitocôndrias volumosas. A outra exibe, além de atrofia fibrilar acentuada, acúmulo de mitocôndrias na região subsarcolemal. As mitocôndrias são volumosas, com formas bizarras, e mostram em suas matrizes, inclusões cristalóides. Algumas mitocôndrias mostram alterações semelhantes mais intensas (5.400 x).*

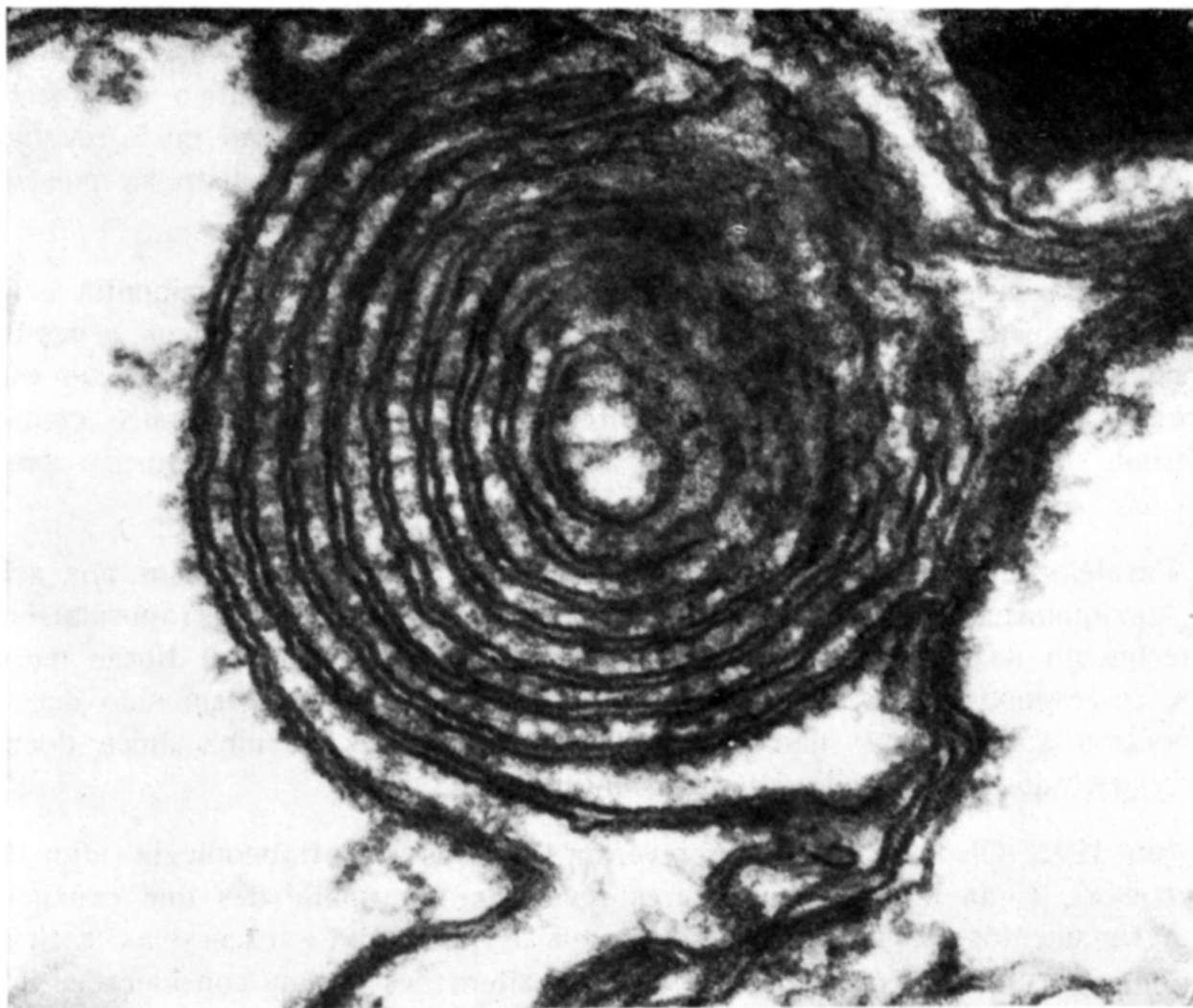


*Fig. 4 — Caso J. S. Eletromicrografia exibindo em maior aumento as alterações mitocôndrias descritas na eletromicrografia anterior (14.100 x).*





*Fig. 5 — J. S. Eletromicrografia onde se evidenciam mitocôndrias gigantes, de formas intensamente alteradas, com inclusões cristalóides, nas quais se notam a constituição periódica dessas estruturas (28.500 x).*



*Fig. 6 — Caso J. S. Eletromicrografia mostrando mitocôndria com crista interna de forma espiralada. No interior de outra mitocôndria nota-se inclusão cristalóide (174.000 x).*

#### COMENTARIOS

Dentro do quadro das miopatias, o conceito de miopatia ocular sempre foi muito discutido, embora a denominação original dada por Kiloh e Nevin<sup>2</sup> em 1951 esteja amplamente justificada.

Em 1969, Drachman e col.<sup>7</sup> fazendo estudo experimental denervando os músculos extra-oculares do cão, demonstraram que a associação de oftalmoplegia externa progressiva com miopatias sistêmicas ou neuropatias sugeriria que a oftalmoplegia pode ter diferentes etiologias.

Também em 1969, Magora e Zauberman<sup>8</sup> relataram 6 casos de pacientes com miopatia ocular, todos eles de incidência esporádica, exceto um que tinha um irmão com distrofia muscular progressiva, forma facioescapulohumeral; um outro paciente apresentava comprometimento de outros músculos esqueléticos; um terceiro paciente evidenciava comprometimento de poucos músculos faciais; as dosagens enzimáticas em todos os casos foram normais; pelo contrário, a



eletromiografia demonstrou em todos os casos desvios de padrão miopático, e fizeram notar a importância dos estudos eletromiográficos e enzimáticos nos familiares do paciente, a fim de detectar formas subclínicas. Para os autores, a miopatia ocular deve ser considerada como um tipo específico de distrofia muscular progressiva, com características particulares quanto ao início, evolução e achados clínicos. A oftalmoplegia raramente aparece na distrofia muscular progressiva.

O nosso caso apresenta todas as características clínicas da miopatia ocular com comprometimento distrófico dos músculos faciais e rizomélicos e também fenômenos de natureza miastênica, com boa resposta clínica à medicação específica. Estes fenômenos unidos às dores musculares, achados pouco comuns, poderiam ser devidos a uma alteração metabólica a nível de transmissão neuromuscular.

Paralelamente a esses achados clínicos, tentamos correlacioná-los aos achados histoquímicos e ultraestruturais. O aspecto de mitocôndrias anormais e o aparecimento de depósitos subsarcolemais ou citoplasmáticos em fibras musculares, correspondentes a acúmulos de mitocôndrias e lipídeos, tem sido descrito por outros autores<sup>9,10,11</sup> não parecendo ser indicativas de uma única doença, mas sugerindo um tipo de alteração inespecífica.

Em 1972, Olson e col.<sup>19</sup> descreveram 7 casos de oftalmoplegia idiopática progressiva, cujas biópsias musculares revelaram anormalidades que consistiam em agrupamentos de mitocôndrias normais e anormais e excessivas gotículas de lipídeos ("ragged red fibers"). Essas alterações foram consideradas miopáticas. Ocasionalmente foram vistas também fibras pequenas e angulares. Nesse mesmo artigo os autores relacionam esse conjunto de anormalidades com a síndrome oculo-crânio-somática, com fibras "ragged-red". Ulteriormente, outros autores tem descrito a oftalmoplegia plus com fibras "ragged-red"<sup>13,14,15</sup>.

O exame histoquímico da biópsia muscular do nosso caso mostrou alterações semelhantes àquelas descritas por Olson e col.<sup>12</sup>, onde a presença abundante de fibras "ragged red" foi fortemente sugestiva de oftalmoplegia idiopática progressiva.

As alterações mitocondriais descritas no exame ultraestrutural foram importantes devendo-se notar principalmente a enorme quantidade de inclusões cristalóides em suas matrizes. Parece claro que estas anormalidades são referidas como aspectos ultraestruturais não específicas de várias miopatias<sup>16,17</sup>.

Concluindo, nosso caso constitui uma miopatia ocular com importantes alterações histoquímicas e ultraestruturais. Do ponto de vista clínico, chama a atenção a fatigabilidade e as dores musculares, estas raramente descritas, e com boa resposta à administração da piridostigmina. Tudo isso sugeriria que a miopatia ocular também está associada a um defeito da transmissão neuromuscular; pela importância das anormalidades a nível mitocondrial, não é raro que alguma carência enzimática, geneticamente determinada e neurogenicamente modulada, tenha papel fundamental na etiologia e patogenia desta afecção.

## RESUMO

É relatado um caso de miopatia ocular tipo Kiloh-Nevin não-familiar com importantes alterações histoquímicas e ultraestruturais. O paciente apresentava fenômenos de natureza miastênica e dores musculares, achados pouco comuns. Do ponto de vista histopatológico foram assinaladas a abundante quantidade de "fibras rasgadas" ("ragged-red fibres") e a predominante atrofia nas fibras musculares tipo I. Também o estudo ultraestrutural mostrou a importância das alterações mitocondriais, notadamente a abundância de inclusões cristalóides na matriz mitocondrial. Os autores concluem tecendo considerações sobre a provável alteração à nível da transmissão neuromuscular, atribuindo a algum fator enzimático geneticamente determinado a etiopatogenia da miopatia.

## SUMMARY

*Kiloh-Nevin ocular miopathy: a case report with histochemical and ultrastructural abnormalities.*

A non-familiar case of Kiloh-Nevin ocular myopathy with important histochemical and ultrastructural abnormalities is reported. The patient, a 43 year-old male presented with 10 year long, progressive ocular ophthalmoplegia, myasthenic symptoms and severe muscular pain, an uncommon finding in this type of myopathy. The histochemical study showed muscular atrophy, mainly in type I fibres and a great amount of ragged-red fibres. Of particular interest, in this case, was the ultrastructural finding of severe mitochondrial abnormalities with a lot of inclusions in the cristae matrix; nevertheless these changes are not specific. The authors suggest a possible abnormality in the neuro-muscular transmission system and a genetically controlled enzymatic factor as responsible for the aetiology and pathogenesis of the Kiloh-Nevin ocular myopathy.

## REFERENCIAS

1. VON GRAEFE, A. — Verhandlungen arztlicher Gessellschaften, Berl. Klin. Wschr. 5:125, 1868.
2. KILOH, L. G. & NEVIN, S. — Progressive dystrophy of the external ocular muscle (ocular myopathy) Brain 74:115, 1951.
3. SCHWARZ, G. A. & LIU, C. N. — Chronic progressive external ophthalmoplegia. Arch. Neurol. Psychiat (Chicago) 69:64, 1953.
4. CHAYEN, J.; BITENSKY, L. & BUTCHER, R. G. — The preparation of sections In Practiacal Histochemistry. John Willey & Sons Ltd., London New York — Sydney-Toronto, 1973.
5. DUBOWITZ, M. D. & BROOKE, M. H. — Histological and histochemical stain and reations. In Muscle Biopsy: A Modern Approach. W. B. Saunders Co. Ltd., London — Philadelphia — Toronto, 1973.

6. ALSOP, D. W. — Rapid single-solution polychrome staining of semithin epoxy sections using polyethylene glycol 200 (PEG 200) as a stain solvent. *Stain Technol.* 49:265, 1974.
7. DRACHMAN, D. A.; WETZEL, N.; WASSERMAN, M. & NAITO, H. — Experimental denervation of ocular muscles. *Arch. Neurol. (Chicago)* 21:170, 1969.
8. MAGORA, A. & ZAUBERMAN, H. — Ocular miopathy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 20:1, 1969.
9. PRICE, H. M.; GORDON G. B.; MUSANT, T. L. & PEARSON, C. M. — Myopathy with atypical mitochondria in type I skeletal muscle fibres: histochemical and ultrastructural study. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 26:475, 1967.
10. MAIR, W. G. P. & TOMÉ, F. M. S. — Atlas of the Ultrastructure of Diseased Human Muscle. Churchill Livingstone, Elinburg — London, 1973.
11. D'AGOSTINO, A. N., ZITER F. A.; HALLISON, M. L. & BRAY, P. F. — Familial myopathy with abnormal muscle mitochondria. *Arch. Neurol. (Chicago)* 18:388, 1968.
12. OLSON, W.; ENGEL, W. K.; WALSH, G. O. & EINAUGLER, R. — Oculocranio somatic neuromuscular diseases with "ragged red" fibres. *Arch. Neurol. (Chicago)* 26:193, 193, 211, 1972.
13. OKAMURA, K.; SANTA, T.; NAGAL, K. & OMAL, T. — Congenital oculoskeletal myopathy with abnormal muscle and liver mitochondria. *J. Neurol. Sci.* 27:79, 1976.
14. COERS, C.; TELLERMAN-TOPPET, N.; GIRARD, J. M.; SZLIWOOSKI, H.; BETHLEM, J. & VAN WINGAARDEN, J. — Changes in motor innervation and histochemical pattern of muscle fibres in some congenital myopathies. *Neurology (Minneapolis)* 26:1046, 1976.
15. CASTAIGNE, P.; LHERMITTE, F.; ESCOUROLLE, R.; CHAIN, F.; FARDEAU, M.; HAUW, J. J.; CURET, J. & FLAVIGNY, C. — Etude anatomo-clinique d'une observation d' "ophtalmoplegia-plus" avec analyses des lésions musculaires, nerveuses centrales, oculaires, myocardiques e thyroïdiennes. *Rev. Neurol. (Paris)* 133:369, 1977.
16. MORGAN-HUGHES, J. A. & MAIR, W. G. P. — Atypical muscle mitochondria in oculoskeletal myopathy. *Brain* 96:215, 1973.
17. PICCOLO, G.; COSI, V.; SCELSI, R. & MARCHETTI, C. — A case of progressive external ophtalmoplegia (Kiloh-Nevin type) with abnormal mitochondria. *Eur. Neurol.* 15:325, 1977.

*Serviço de Neurologia — Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo — Rua Pedro de Toledo 1800 — 04039 São Paulo, SP — Brasil.*