

MIOPATIA MITOCONDRIAL

RELATO DE 12 CASOS COM ESTUDO HISTOQUÍMICO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

B. H. KIYOMOTO * — *A. A. GABBAI* ** — *A. S. B. OLIVEIRA* *
B. SCHMIDT *** — *J. G. C. LIMA* ****

RESUMO — São relatados 12 pacientes com o diagnóstico de MM definidos histoquimicamente. Nove pacientes eram do sexo masculino e três do sexo feminino. A idade de início dos sintomas variou desde o período neonatal até os 35 anos de idade (mediana 14 anos). Foram identificadas como características principais a fraqueza muscular, oftalmoplegia e ptose palpebral em 10 pacientes. Um paciente apresentou quadro de intolerância aos exercícios e outro além da fraqueza muscular, alteração do comportamento. São discutidos aspectos clínicos e o diagnóstico diferencial de nossos pacientes.

Mitochondrial myopathy: report of 12 cases with histochemical study of skeletal muscle.

SUMMARY — Twelve patients with histologically defined mitochondrial myopathy are described. There were 9 males and 3 females. The age of onset ranged from birth to 35 years with a median of 14 years. The most common clinical picture was that of ophthalmoplegia, ptosis and muscle weakness found in 10 patients. One presented with exercise intolerance due to muscular aches and pains, and the other besides his muscular weakness had mental retardation and an aggressive behavior. The clinical presentation and differential diagnosis of these patients are discussed.

As miopatias mitocondriais (MM) são clínica e bioquimicamente um grupo heterogêneo de doenças tendo em comum um substrato anátomo-patológico que consiste numa proliferação mitocondrial anômala 2,12. Em 1959, Ernster e col¹ e, posteriormente, Luft e col.¹¹ em 1962, descreveram o caso de uma paciente de 35 anos de idade com quadro de hipermetabolismo, apresentando intolerância ao calor, polifagia, polidipsia, sudorese excessiva, emagrecimento e fraqueza desde a infância e em cuja biópsia muscular foram encontradas alterações funcionais e ultra-estruturais mitocondriais. A partir dessas observações, inúmeros casos foram publicados, com quadros clínicos bastante variáveis.

Tendo em vista que as MM são pouco reconhecidas em nosso meio 1,10,19,20 e que se manifestam sob as mais diversas formas clínicas 2, achamos oportuno o relato destes 12 pacientes, com estudo clínico, laboratorial e biópsia muscular com histoquímica.

MATERIAL E MÉTODOS

O material é constituído de 12 pacientes com diagnóstico de MM, selecionados entre os registros de 1600 biópsias musculares realizadas no Hospital São Paulo no período de 1984-1987. Os critérios histológicos para o diagnóstico de MM foram definidos pela presença de fibras musculares que exibiam proliferação mitocondrial intensa, contrastando com as demais fibras musculares («ragged-red fibers», RRF) (Figs. 1, 2, 3) ou pelo aumento generalizado das mitocôndrias (Fig. 4). Estas alterações foram detectadas por colorações pelo tricrômio de Gomori modificado (TG) e pela succinodesidrogenase (SDH).

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina: * Pós-graduação; ** Professor Adjunto; *** Professor de Pós-Graduação; **** Professor Titular.

Dra. Beatriz H. Kiyomoto — *Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina* — *Rua Botucatu 720 - 04023 São Paulo SP - Brasil.*

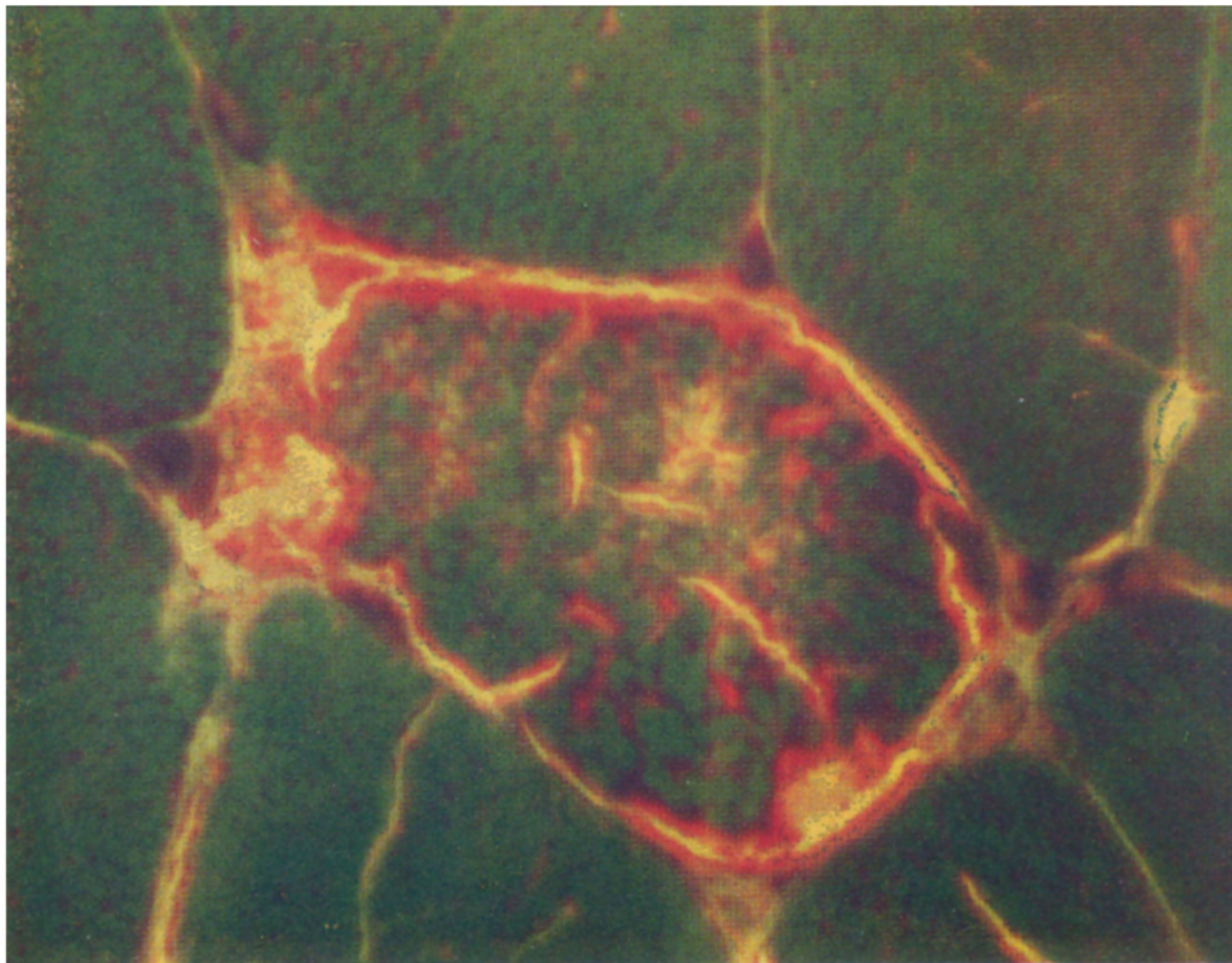
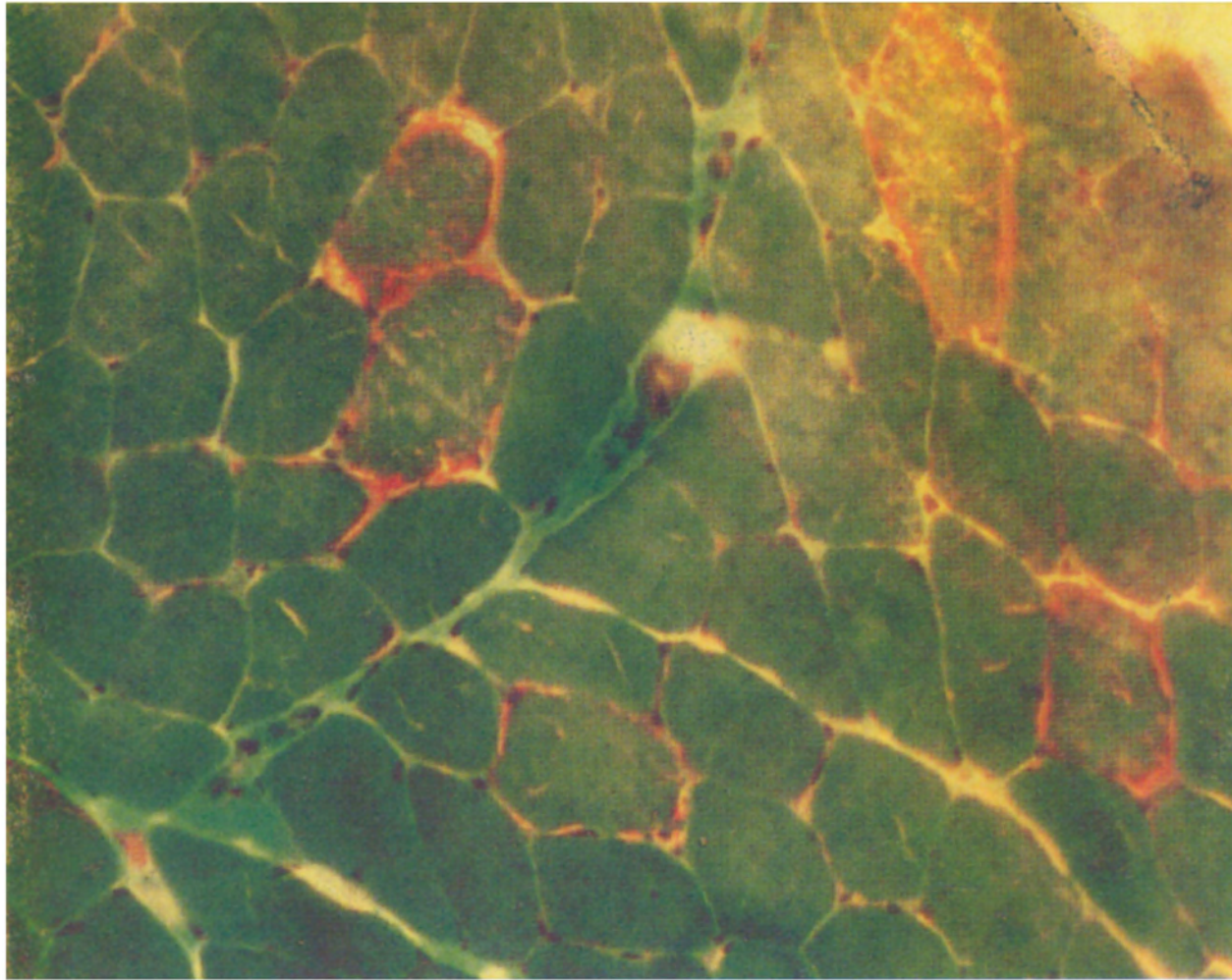


Fig. 1 (em cima) — Presença de inúmeras «ragged-red fiber» que assumem intensa fucsino-fíla com a colocação pelo (TG, ×125).
Fig. 2 (em baixo) — Detalhe em maior aumento de uma «ragged-red fiber» (TG, ×500).

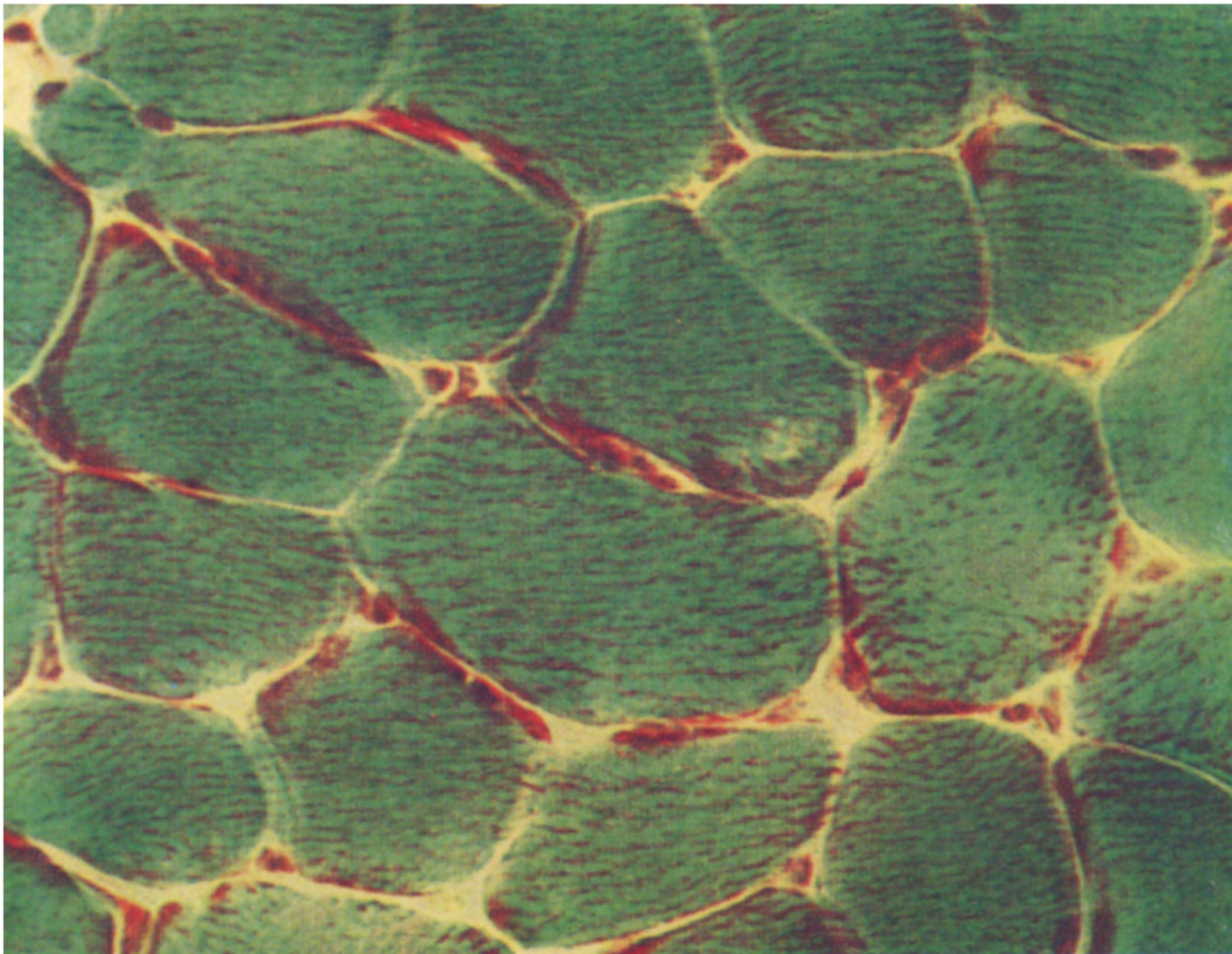
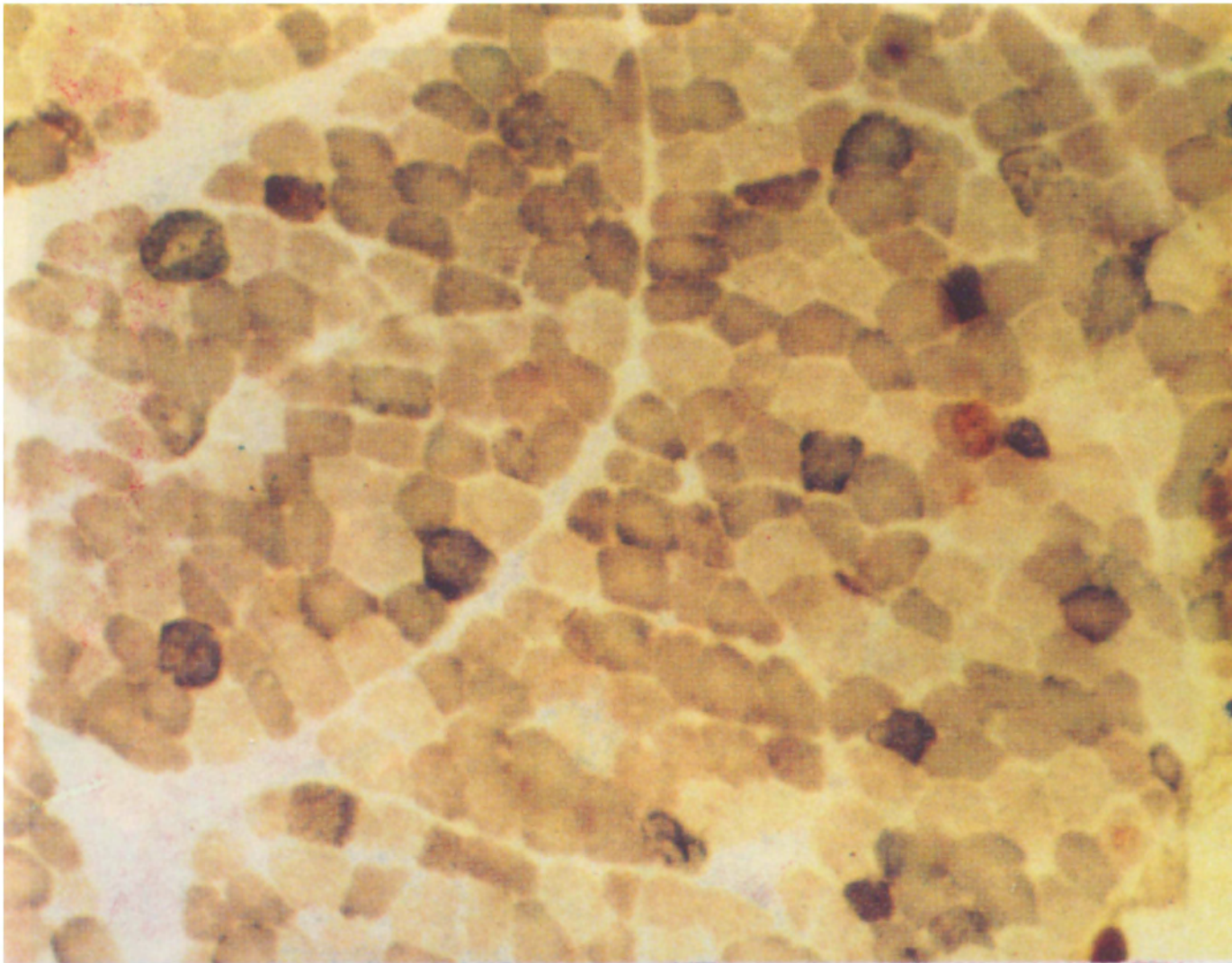


Fig. 3 (em cima) — As «ragged-red fiber» apresentam intensa atividade oxidativa pela SDH, destacando estas fibras das demais (SDH, $\times 40$).

Fig. 4 (em baixo) — Proliferação generalizada de mitocôndrias tanto subsarcolemal como intrasarcolemática (TG, $\times 350$).

Foram estudados 12 pacientes, 9 do sexo masculino 3 do sexo feminino, cujas idades variaram de 2 a 41 anos (mediana 14 anos). Após exame clínico e neurológico e graduada a força muscular (Manual Muscle Test-MMT9) foram realizados exames laboratoriais que incluíram: hemograma completo, glicemia, uréia, creatinina, sódio, potássio, exame de urina, creatinoquinase, T3, T4, eletrocardiograma e RX de tórax. Dez pacientes foram submetidos a eletroneuromiografia (ENMG) e dois a tomografia computadorizada do cérebro (TC).

A biópsia muscular foi realizada no músculo deltóide esquerdo, com anestesia local, sendo realizadas as colorações para a hematoxilina-eosina (HE), TG, ácido periódico de Schiff (PAS) e Sudan negro (SN). Foram realizadas as seguintes reações histoquímicas: ATPases pH 9,4, 4,63 e 4,34, nicotinamida desidrogenase tetrazolium redutase (NADH e SDH, conforme técnicas já estabelecidas 4.

RESULTADOS

Aspectos clínicos — A idade de início dos sintomas variou desde o período neonatal (casos 6 e 7) até os 35 anos (caso 8) (Tabela 1). O sinal clínico observado com mais frequência foi ptose palpebral bilateral em 10 pacientes (casos 1* 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 11) (Tabela 2). Um paciente (caso 1) apresentou diplopia no início do quadro que regrediu após

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Idade	6a	24a	17a	14a	13a	2a	8a	41a	31a	11a	15a	16a
Sexo	M	M	M	M	M	M	F	M	F	M	F	M
Início dos sintomas	1a	14a	14a	10a	11a	1m	1m	35a	27a	9a	9a	7a
História familiar	—	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—
Fraqueza muscular	—	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—
Quedas frequentes	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	—	—
Queda da pálpebra	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
Crise convulsiva	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Dor muscular pós-exercício	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Diplopia	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—

Tabela 1 — Sintomas em 12 pacientes com MM.

Legenda: MM, miopatia mitocondrial; m, mês; a, ano; M, masculino; F, feminino; +, presente; —, ausente.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Diminuição força												
MMSS P	—	—	+	+	+	?	+	—	+	+	—	—
D	—	—	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—
Diminuição força												
MMII P	—	—	—	—	+	?	+	—	+	+	—	—
D	—	—	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—
Diminuição força												
pESCOÇO F	+	—	+	+	+	+	+	—	+	+	—	—
E	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—
Ptose palpebral	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
Oftalmoplegia	—	—	+	+	+	—	—	+	—	—	+	—
Hipotonia	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—
Fraqueza orbicular olhos	—	—	+	+	+	?	+	—	+	—	—	—
FO	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl	nl	*	nl
Sinal de Babinski	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Diplopia	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabela 2 — Anormalidades encontradas no exame neurológico de 12 pacientes com MM.

Legenda: MM, miopatia mitocondrial; +, presente; —, ausente, ?, não foi possível avaliar pela não colaboração; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; FO, fundo de olho; nl, normal; *, degeneração pigmentar da retina em sal e pimenta; F, proximal; D, distal; F, flexão; E, extensão.

6 meses da primeira consulta e outros dois pacientes (casos 3 e 11) apresentavam à história queixa de diplopia, que foi transitória. Os casos 2 e 5 apresentavam acentuação da ptose palpebral ao final do dia. A diminuição da força muscular, encontrada em 8 pacientes, foi predominantemente proximal e na musculatura do pescoço. Nunca foi inferior a grau 3 (Tabela 3). Alguns pacientes apresentaram: crise convulsiva única com EEG normal e TC com atrofia cortical parietal bilateral (caso 11), alteração de comportamento (agressividade) com deficiência de concentração e insônia (caso 10) e dores musculares e fraqueza após exercícios (caso 12).

Exames subsidiários — Os exames subsidiários foram normais, com exceção do eletrocardiograma que se mostrou anormal nos casos 1 e 8 e da creatinoquinase, com discreto aumento no caso 11. A ENMG, realizada em 10 casos, mostrou-se normal em 9. Apenas o caso 5 apresentou características miopáticas restritas ao músculo orbicular dos olhos. A TC realizada em dois pacientes, mostrou atrofia cortical na região parietal no caso 11 e foi normal no caso 10.

Biópsia muscular — Como já definido, a principal alteração histológica observada foi a presença das RRF (Figs. 1, 2, 3) ou proliferação mitocondrial difusa (Fig. 4). A segunda alteração histológica mais importante foi a predominância de fibras tipo I, sem a presença de «type groupings». Atrofia tipo poligonal, leve e moderada de fibras I e II foi encontrada em 10 casos. As demais alterações histológicas observadas, necrose em 2 casos inflamação em 2 casos, centralização nuclear em 3 casos e proliferação do tecido conjuntivo em 2 casos foram discretas (Tabela 4).

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Flexão do pescoço	4	5	4	4	4	3	4	5	4	4	5	5
Extensão do pescoço	5	5	5	4	5	3	3	5	4	4	5	5
Deltóide	5	5	4	4	4	?	4	5	4	4	5	5
Supra-espinhoso	5	5	4	5	4	?	4	5	4	3	5	5
Infra-espinhoso	5	5	4	5	3	?	4	5	4	3	5	5
Serratil anterior	5	5	4	5	4	?	4	5	4	3	5	5
Biceps braquial	5	5	4	5	4	?	5	5	4	5	5	5
Triceps braquial	5	5	4	5	4	?	5	5	4	5	5	5
Braquiorradial	5	5	4	5	4	?	5	5	4	5	5	5
Flexão dos dedos	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Oponente do polegar	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Extensão dos dedos	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Abdutor curto do polegar	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Abdutor do 5 dedo	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
1º interósseo	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Interósseos	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Músculos abdominais	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Músculos paravertebrais	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Ileo psoas	5	5	5	5	5	?	3	5	4	3	5	5
Glúteo máximo	5	5	5	5	4	?	4	5	4	3	5	5
Adutores da coxa	5	5	5	5	5	?	5	5	4	4	5	5
Glúteo médio	5	5	5	5	4	?	4	5	4	4	5	5
Quadriceps	5	5	5	5	5	?	5	5	4	5	5	5
Flexão do joelho	5	5	5	5	5	?	5	5	4	5	5	5
Dorsiflexão do pé	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Extensor longo do halux	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Flexão plantar do pé	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Inversão do pé	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Eversão do pé	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Flexão dos artelhos	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5
Extensor curto dos artelhos	5	5	5	5	5	?	5	5	5	5	5	5

Tabela 3 — Força muscular por grupo muscular (MMT) em 12 pacientes com MM.

Legenda: MM, miopatia mitocondrial; MMT, manual muscle test; 0, ausência de contração muscular; 1, somente contração muscular; 2, realiza movimento ativo sem ação da gravidade; 3, realiza movimento ativo contra ação da gravidade; 4, realiza movimento contra certa resistência; 5, normal; ?, não realizado por falta de colaboração do paciente.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HE												
Necrose	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—
Regeneração	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inflamação	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Fibra hialina	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Atrofia	++	+	+	+	—	—	+	+	+	++	+	++
Centralização nuclear Gomori	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Tecido conjuntivo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Mitochondria (% de RRF)	*	1,25	0,5	8,0	*	1,7	*	3,0	5,0	*	5,25	*
ATP ase												
Mosaico	PI	NL	NL	PI	NL	PI	NL	NL	NL	PI	PI	NL
Atrofia	++	+	+	+	—	—	+	+	+	++	+	++
	II	II	Ie	II			Ie	Ie	II	I	I	II
			II				II	II				
% de fibras I	70	50	50	80	50	95	50	60	50	80	80	50

Tabela 4 — Alterações histológicas observadas nas biópsias musculares de doze pacientes com MM.

Legenda: MM, miopatia mitocondrial; —, ausente; +, raro ou discreto; ++, moderado; +++, severo; PI, predominância de fibras do tipo I; NL, normal; RRF, «ragged-red fibers»; I, fibras do tipo I; II, fibras do tipo II; *, proliferação difusa.

COMENTÁRIOS

Em nossos casos, o grupo de pacientes com oftalmoplegia e fraqueza muscular foi o mais frequente (10 casos; Dados semelhantes foram obtidos por Petty e col.^{1^A} em 198b). Um dos nossos pacientes (caso 12) apresentava intolerância aos exercícios e outro (caso 10), além da fraqueza muscular, apresentava alteração do comportamento. O diagnóstico de MM é quase sempre suspeitado na presença de oftalmoplegia, o que não ocorre quando predominam sinais e sintomas de acometimento do sistema nervoso central^{6,17}. Isso talvez explique a menor frequência deste último grupo na literatura¹⁵. Na síndrome de oftalmoplegia externa crônica progressiva não há comumente diplopia, devido ao acometimento quase sempre bilateral e simétrico da musculatura ocular extrínseca¹⁸. Deve-se ressaltar o achado de diplopia em três de nossos casos (1, 3 e 11), que foi transitório, e a acentuação da ptose palpebral ao final do dia em dois casos (2 e 5), levando à suspeita de miastenia gravis. Foram tratados inicialmente com anticolinesterásicos em outro serviço, não apresentando melhora. Testes eletrofisiológicos para detecção de distúrbios de transmissão neuromuscular foram normais. Nestes casos, a presença de proliferação mitocondrial evidenciada pela biópsia muscular permitiu o diagnóstico de MM. Ressalta-se também que em alguns casos de miastenia gravis forma ocular não existe flutuação dos sintomas, com pouca resposta aos anticolinesterásicos⁸.

Ptose palpebral e limitação da movimentação ocular também são observadas em algumas miopatias congênitas, particularmente na miopatia centronuclear e no multicores¹⁸. Os pacientes 6 e 7 apresentavam ptose palpebral e hipotonia neonatal, mas o diagnóstico de MM foi estabelecido pela biópsia muscular.

A intolerância ao exercício, com fraqueza e dores musculares após esforços físicos, não muito frequente na MM, sugestivas de algumas glicogenoses e lipidoses, foi encontrada em nosso caso 12. Isto pode indicar que este paciente tenha um outro defeito metabólico associado, não detectado pela histologia.

Laboratorialmente, a maioria dos nossos pacientes apresentava níveis normais de creatinoquinase (6 casos) e pouco elevada em um (valores menores que o dobro

do normal). A dosagem de creatinoquinase não é útil para o diagnóstico de MMiS. O eletrocardiograma estava alterado nos casos 1 (bloqueio incompleto do ramo direito) e caso 8 (bloqueio atrioventricular de primeiro grau). Acreditamos que estes pacientes apresentavam uma forma incompleta da síndrome de Kearns-Sayre. É provável que eles, à semelhança dos portadores da síndrome completa, compartilhem do alto risco de óbito pelo defeito de condução cardíaca^{3,16}. A TC, realizada em dois pacientes, mostrou-se normal no caso 10 e com atrofia cortical parietal bilateral no caso 11. São descritos na literatura: hipodensidade dos núcleos da base e substância branca, atrofia cortical cerebral, cerebelar e de tronco cerebral^{5,15}.

Recentemente, investigações bioquímicas permitiram detectar as diversas deficiências enzimáticas, possibilitando algumas tentativas de tratamento. O uso de ácido fólico, vitaminas K e C e corticosteróides apresentaram resultados controversos¹⁴. O tratamento que tem mostrado bons resultados é o uso da coenzima Q10, mesmo nos casos em que a deficiência não é específica¹³.

REFERÊNCIAS

1. Cruz MW, André C, Hahn MD, Mattos JP, Maranhão P Filho, Silva ES, Novis S. Síndrome de Kearns-Sayre: relato de caso com instalação rápida e documentação anatomo-patológica. *Rev Bras Neurol* 1989, 25:55-60.
2. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo D. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985, 17 : 521-538.
3. Donzeau JP, Constans R, Conte D, Rochiccioli P, Bernadet P, Bounhorne JP, Calazel P. Ophthalmoplégie externe progressive et troubles de la conduction ventriculaire: à propos de 3 nouvelles observations. *Arch Mal Coeur* 1977, 8:875-882.
4. Dubowitz V, Brooke MH. *Muscle Biopsy: a Modern Approach*. London: WB Saunders. 1973.
5. Egger J, Kendall BE. Computed tomography in mitochondrial cytopathy. *Neuroradiology* 1981, 22 : 73-78.
6. Egger J, Lake. BD, Wilson J. Mitochondrial cytopathy: a multisystem disorder with ragged-red fiber on muscle biopsy. *Arch Dis Child* 1981, 56 : 741-752.
7. Ernster L, Ikkos D, Luft R. Enzymic activities of skeletal muscle mitochondria: a tool in clinical metabolic research. *Nature* 1959, 184:1851-1854.
8. Evoli A, Tonali P, Bartocioni E, LoMonaco M. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand* 1988, 77:31-35.
9. Kendall HO, Kendall FP, Wadsworth GE. *Les Muscles: Bilan et Etude Fonctionnelle*. Ed. 2. Paris: Maloine, 1971.
10. Levy JA, Tsanaclis AM, Saraiva PAP, Mion CC, Salum PNB. Mitochondrial myopathy with respiratory muscle involvement: a case report. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1983, 41: 86-90.
11. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962, 41:1776-1804.
12. Morgan-Hughes JA. Mitochondrial myopathies. In: Mastaglia FL, Walton J (eds): *Skeletal Muscle Pathology*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1982.
13. Ogasahara S, Nishizawa Y, Yorifuji S, Soga F, Nakamura Y, Takahashi M, Hashimoto S, Kono N, Tarui S. Treatment of Kearns-Sayre syndrome with coenzyme Q10. *Neurology* 1986, 36 : 45-53.
14. Peterson PL, Martens ME, Chuan PL. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1988, 6 : 529-544.
15. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986, 109 : 915-938.
16. Rowland LP. «ophthalmoplegia plus» or Kearns-Sayre syndrome? *Arch Neurol* 1980, 37:256.
17. Shapira Y, Harel S, Russel A. Mitochondrial encephalomyopathies: a group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Isr J Med Sci* 1977, 13 : 161-164.
18. Tome F, Fardeau M. Ocular myopathies. In: Engel AG, Banker BQ (eds): *Myology*. New York: McGraw Hill, 1986, Vol 2, p 1327-1347.
19. Tosta ED. Chronic progressive external ophthalmoplegia: I.A quantitative histochemical study of skeletal muscles. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1988, 46 : 133-142.
20. Werneck LC, Abdalla H, Lohr A. Melas (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes): relato de um caso. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1987, 45:288-294.