

# MIOPATIA NEMALÍNICA COM CORPOS INTRACITOPLASMÁTICOS ESFERÓIDES

## RELATO DE CASO

HELGA C.A. AZEVEDO\*, MARY S. CARVALHO\*\*, SUELI K. NAGAHASHI -MARIE\*\*\*,  
MARTHA N.S. DELGADO\*, ALZIRA A. SIQUEIRA-CARVALHO\*,  
PAULO N.B. SALUM\*\*\*, JOSÉ A. LEVY\*\*\*\*.

**RESUMO** - Os autores relatam o caso de paciente do sexo feminino de 18 anos de idade com fraqueza lentamente progressiva nos quatro membros desde a infância, sem antecedentes relevantes. O exame neurológico mostrou déficit motor discreto proximal e distal com retração muscular leve ao nível de ombros, cotovelos, articulações coxo-femorais, joelhos e tornozelos; hipotrofia muscular nas pernas e pés: reflexos presentes e sensibilidade normal. Creatinofosfoquinase com aumento de uma vez e meia o valor normal. Eletro-neuromiografia: diminuição de amplitude e duração dos potenciais de ação e traçado de interferência paradoxal, compatíveis com afecção muscular primária. Biópsia muscular em congelação (HE, Gomori, PAS, ATPases, NADH, SDH, fosfatases ácida e alcalina, citocromo-c-oxidase e Oil-red-O) revelou afecção muscular primária caracterizada pela presença de corpos nemalínicos e corpos intracitoplasmáticos esféricos. Os corpos nemalínicos podem ser encontrados com diferentes alterações das fibras musculares, porém essa associação é rara. Este é o segundo relato da associação entre corpos nemalínicos e esféricos.

**PALAVRAS-CHAVE:** miopatia nemalínica, corpos intracitoplasmáticos esféricos.

### **Nemalinic myopathy with intracytoplasmic spheroid bodies: case report**

**ABSTRACT** - The authors report the case of a female patient, 18 years of age, with slowly progressing weakness in upper and lower limbs since childhood. There were no significant antecedents. The neurologic examination showed mild proximal and distal motor deficit with a slight muscular retraction at the level of shoulders, elbows, coxofemoral joints, knees and ankles; muscular hypotrophy in the legs and feet; reflexes were present and sensitivity was normal. Creatinephosphokinase showed an increase of one and a half times the normal value. Electroneuromyography: decrease in the amplitude and duration of action potentials and excessive recruitment of motor units, compatible with a primary muscular disease. A muscle biopsy with frozen sections (HE, Gomori, PAS, ATPases, NADH, SDH, acid and alkaline phosphatases, cytochrome oxidase and Oil-red-o) revealed a primary muscular disease characterized by the presence of nemalinic and intracytoplasmic spheroid bodies. Nemalinic bodies have been described with different structural abnormalities of muscle fibers; however, such association is rare. This is the second case report of concomitant occurrence of nemalinic and spheroid bodies.

**KEY-WORDS:** nemalinic myopathy, intracytoplasmic spheroid bodies.

As miopatias congênitas são doenças musculares geneticamente determinadas, definidas em bases morfológicas por alteração estrutural da fibra muscular aparentemente específica, com

manifestação clínica precoce caracterizada por hipotonia e não progressão<sup>10,11</sup>. Entretanto, esta definição, cada vez mais, está sujeita a correções: as alterações estruturais que caracterizam as várias miopatias congênitas não são verdadeiramente específicas a este grupo de doenças, além do que há intensa heterogeneidade fenotípica entre as famílias, alguns pacientes começando a doença na vida adulta e outros com curso clínico mais severo do que o esperado<sup>2,5-7,11,16,17,19-21</sup>. Dessa forma, o predomínio de uma característica morfológica sobre qualquer outra alteração, o início precoce e o curso clínico relativamente não progressivo seriam características que permitiriam o estabelecimento das miopatias congênitas como categoria distinta de doença, restando, porém, alguns casos em que, no futuro, somente o emprego de estudos de genética molecular permitirá o diagnóstico<sup>11</sup>. Ainda em relação à grande variabilidade e inespecificidade das alterações estruturais nas miopatias congênitas, reconhece-se a possibilidade de alterações estruturais distintas em membros de uma mesma família e de mudanças do padrão histológico em um mesmo paciente no decorrer da vida, além de associação de mais de uma anormalidade estrutural no mesmo paciente<sup>1,3,8,12</sup>.

Goebel Lenard<sup>13</sup> classificam as miopatias congênitas segundo critérios morfológicos, agrupando-as na dependência do componente da fibra muscular que dá origem ao defeito estrutural. Assim, entre as miopatias congênitas relacionadas a anormalidades da banda Z, descrevem-se a miopatia nemalínica e as miopatias relacionadas a distúrbios do desmin, caracterizadas por corpos intracitoplasmáticos de vários tipos. No grupo das miopatias relacionadas ao desmin, encontram-se a miopatia com corpos citoplasmáticos propriamente ditos, a miopatia com corpos esféricos, a miopatia com corpos de Mallory, a miopatia com corpos sarcoplasmáticos e a miopatia com corpos grânulo-filamentosos. Tanto as miopatias nemalínicas como aquelas com corpos esféricos são associadas a anormalidades das bandas Z: os bastões são formados por treliças ou redes gigantes e regulares de discos Z e os corpos esféricos são formados por desmin ou esqueletina, um dos componentes dos filamentos intermediários, situados entre o final das linhas Z e o sarcoplasma filamentosos<sup>4,10,13</sup>.

Nosso objetivo é apresentar o caso de uma paciente com a rara associação de miopatia nemalínica com corpos esféricos, acompanhada pelo Grupo de Moléstias Musculares da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

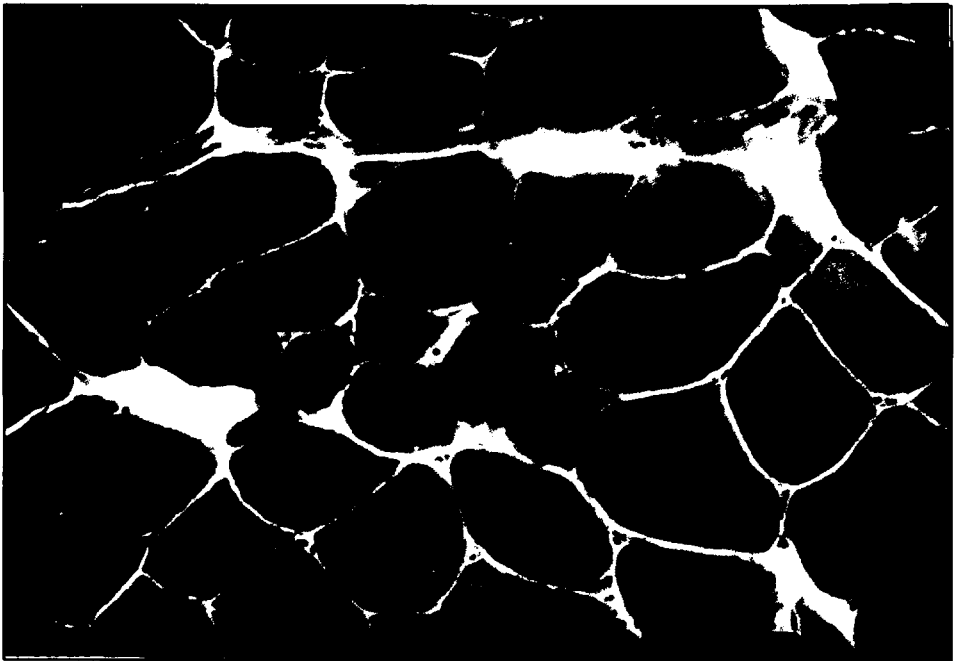
## RELATO DO CASO

IG, 18 anos, feminina, branca. Os genitores informavam que a paciente apresentou dificuldade para deambular desde os 5 anos de idade e fraqueza lentamente progressiva de 4 membros a partir dos 9 anos. Os pais não eram consanguíneos e não havia outros antecedentes dignos de nota. O exame neurológico mostrou: psiquismo e linguagem normais para a idade; déficit motor discreto proximal e distal dos 4 membros e retração muscular leve com tendência à flexão nos ombros, cotovelos, articulações coxo-femorais, joelhos e tornozelos; marcha normal, sendo impossível andar nos calcanhars; hipotrofia muscular nas pernas e pés; reflexos presentes; coordenação, sensibilidade e nervos cranianos normais. A investigação laboratorial mostrou creatinfosfoquinase de 57 UI (normal até 36). A eletroneuromiografia mostrou velocidades de condução sensitivas e motoras normais, diminuição da amplitude e duração dos potenciais e traçado de interferência paradoxal, sem descargas miotônicas, compatível com quadro de afecção muscular primária.

Foi realizada biópsia muscular no bíceps, sendo o material encaminhado para congelamento. Na biópsia observava-se grande variação no calibre das fibras musculares, com presença de fibras arredondadas, fendidas e hipertróficas. Notavam-se inclusões intracitoplasmáticas de limites pouco definidos, variando de 18,7 a 31,2 µm, predominantemente em fibras de pequeno calibre tipo I, que se coravam em vermelho-alaranjado na hematoxilina-eosina e verde mais escuro que o citoplasma normal no Gomori modificado, não se corando nas reações oxidativas (ATPase, NADH e SDH). Ocorria intenso acúmulo de estruturas citoplasmáticas em forma de bastões ("rods") ou aglomerados formando massas disformes, de cor púrpura no Gomori modificado, espalhadas pelo citoplasma de forma desordenada, e por vezes deslocadas para a periferia, presentes tanto nas fibras pequenas como nas grandes, e mesmo no interior das inclusões citoplasmáticas. Havia ainda ligeira positividade das fibras musculares na reação da fosfatase ácida, denotando discreto aumento da atividade lisossomal, proliferação do conjuntivo endomisial e predomínio de fibras tipo I. Os vasos eram de aspecto



*Fig 1. Inclusões citoplasmáticas vermelho-alaranjado que correspondem aos corpos esféricos. Observa-se, ainda, variação no calibre das fibras, com presença de fibras arredondadas e hipertróficas (HE).*



*Fig 2. Estruturas citoplasmáticas em forma de bastões ("rods") formando aglomerados de cor púrpura e que correspondem aos corpos nemalínicos. Os corpos esféricos aparecem como inclusões de cor mais escura que o citoplasma normal (Gomori modificado).*

normal. Os achados morfológicos apontaram para uma afecção muscular primária, caracterizada pela presença de inclusões citoplasmáticas de dois tipos: corpos intracitoplasmáticos do tipo esférico e corpos nemalínicos, com predomínio de fibras tipo 1. Diagnóstico: afecção muscular congênita estrutural nemalínica associada a corpos intracitoplasmáticos tipo esférico (Figs 1 e 2).

## DISCUSSÃO

A paciente desse relato apresenta uma miopatia de início na infância, curso clínico lento e benigno (13 anos de evolução e ainda deambulando) e caracterizada pela associação incomum de bastões, do tipo encontrado na miopatia nemalínica, e de corpos intracitoplasmáticos do tipo esférico. Por si só, cada um desses achados já é incomum e pode ocorrer de forma inespecífica em várias situações que serão discutidas com mais detalhe no decorrer deste artigo. Nonaka<sup>18</sup> foi o primeiro a relatar anteriormente a associação de miopatia nemalínica e corpos intracitoplasmáticos do tipo esférico, numa criança de 10 anos, caso esporádico, com comprometimento congênito, grave e progressivo, dos 4 membros.

A miopatia nemalínica faz parte das miopatias congênicas estruturais e foi descrita em 1963 por Shy e cols<sup>22</sup>. Existem duas formas clínicas<sup>4,16,17,19</sup>. A primeira, conhecida como forma congênita, caracteriza-se por hipotonia ao nascimento, características dismórficas (face alongada, palato em ogiva, pé plano e cifose) e retardo do desenvolvimento motor, levando frequentemente à morte, mas podendo evoluir na infância com hipotonia e fraqueza muscular de caráter não progressivo. A segunda forma clínica, ou do adulto, tem expressão clínica variável: desde um paciente assintomático até aquele com déficit muscular severo e progressivo, ou mesmo com fraqueza difusa e leve desde a infância, como parece ser o caso da paciente deste relato. Ambas as formas podem cursar com contraturas e cardiopatia, a metade dos pacientes pertencendo à forma progressiva, com morte por insuficiência respiratória<sup>10</sup>. O padrão de herança é autossômico dominante com penetrância variável na maioria das famílias afetadas, sendo que o defeito fundamental parecendo ser a deficiência do mecanismo de controle (ou da proteína estrutural) que iria normalmente limitar a actinina ao disco Z, estando ligado ao cromossomo 1, região p13 a p25<sup>4,13</sup>.

A miopatia nemalínica já foi vista em associação com central core, miopatia mitocondrial, multicore e desproporção congênita de tipo de fibra<sup>1,3,12</sup>. Bastões podem também ser encontrados de forma inespecífica em distrofia muscular, miopatia centronuclear, rabdomiomas, polimiosites, miopatia distal e disfagia cricofaríngea, parecendo ser uma reação não específica de um disco Z alterado, produzida por vários agentes agressores como tenotomia, inflamação e doença vascular<sup>4,10</sup>. Como em relação às outras miopatias congênicas, é o achado de bastões no músculo dentro do contexto clínico apropriado, e não apenas o fato de que os bastões estão presentes, que constitui a miopatia nemalínica.

As inclusões intracitoplasmáticas foram inicialmente descritas como achados inespecíficos, causados por degeneração do disco Z com rompimento da estrutura fina da fibra muscular e ocorrendo em fibras denervadas e várias doenças neuromusculares tipo distrofia miotônica, distrofia muscular, miopatias inflamatórias, paralisias periódicas, miopatias mitocondriais, miosite por corpos de inclusão e neuromiopia induzida experimentalmente pelo maleato de perhexilina<sup>5,9</sup>. Classicamente são descritas, na microscopia de luz, como estruturas redondas ou ovais, de tamanho variável e aparecendo como defeitos claros nas reações oxidativas, basofílicas na hematoxilina-eosina e cor vermelho púrpura no Gomori; quando examinadas à microscopia eletrônica, apresentam um centro denso, formado por filamentos compactados ligados às linhas Z adjacentes, e camadas externas concêntricas de filamentos tipo actina ou desmin<sup>2,4,5,9</sup>. Gradualmente, surgiram descrições de miopatias em que os corpos intracitoplasmáticos com as características descritas anteriormente eram a alteração fundamental na biópsia muscular, começando a ser empregado o termo miopatia por corpo citoplasmático<sup>10,11,13</sup>. O grupo é heterogêneo: vários casos são esporádicos, havendo descrições de famílias com padrão autossômico dominante e recessivo; geralmente os sintomas de atrofia proximal,

fatigabilidade e câimbras começam na vida adulta, mas alterações mínimas podem ser detectadas na infância, em vários casos a doença resultando em perda ponderal significativa, cardiopatia e insuficiência respiratória progressiva e severa.

A associação de bastões e corpos citoplasmáticos já foi descrita na miopatia pelo vírus da imunodeficiência humana tipo II (HIV)<sup>6,7,21</sup>. A característica principal e mais frequente da miopatia pelo HIV é a necrose de fibras musculares isoladas com infiltrado inflamatório mononuclear, ocorrendo, em menor proporção, atrofia de fibras tipo II, corpos citoplasmáticos e/ou bastões. Atualmente acredita-se que a lesão muscular seja secundária a alterações imunitárias desencadeadas pelo vírus e não à ação direta do vírus sobre a fibra muscular.

Desde o reconhecimento da miopatia com corpos citoplasmáticos, começou-se a dar mais atenção às várias descrições de diferentes tipos de corpos intracitoplasmáticos. Apesar de alguns autores ainda agruparem todas as miopatias com corpos intracitoplasmáticos como uma única entidade, sob o nome genérico de miopatia com corpos citoplasmáticos, a tendência atual é considerá-las separadamente, porém como constituintes do grupo de miopatias ligadas ao desmin<sup>9,13</sup>. Assim, há 5 formas de miopatias ligadas ao desmin e com corpos intracitoplasmáticos de diferentes tipos: a miopatia com corpos citoplasmáticos propriamente dita, a miopatia com corpos esferóides, a miopatia com corpos tipo Mallory, a miopatia com corpos sarcoplasmáticos e a miopatia com corpos grânulo-filamentosos. A miopatia por depósito de desmin parece definir apenas uma faceta de uma rara desordem em que ocorre desarranjo e degradação miofibrilar, havendo necessidade de maiores estudos para se definir a relação entre os seus subtipos.

A miopatia por corpos esferóides foi descrita em 1978 por Goebel e col<sup>14</sup> e caracteriza-se por atrofia muscular e fraqueza lentamente progressivas de início na adolescência, podendo se estender por mais de 50 anos, com associação ocasional de tremor, disfagia e mialgia<sup>15</sup>. O padrão de herança é autossômico dominante, mas já foram descritos casos isolados<sup>9,15</sup>. O músculo contém coleções de massas esféricas de 2 a 15 µm, maiores e mais numerosas que os corpos citoplasmáticos, com coloração verde no tricrômico e desprovidas de atividade oxidativa, usualmente ocorrendo em fibras tipo I, que são constituídas ultraestruturalmente de filamentos finos enveloados de 12-15 nm de diâmetro misturados a manchas e linhas com densidade de disco Z; a periferia pode ser positiva para desmin e também estar ocupada por mitocôndrias, glicogênio, filamentos desorganizados e discos Z com estiramento<sup>9,13</sup>.

Dentro do nosso conhecimento, este é o primeiro relato de associação de corpos nemalínicos e corpos intracitoplasmáticos do tipo esferóide em um caso esporádico, de início na infância, de miopatia congênita. Como a paciente deste relato representa um caso esporádico, não se pode sugerir uma nova forma de miopatia congênita para explicar o seu quadro, parecendo haver, preferencialmente, uma associação fortuita de duas alterações estruturais, mas com origem comum. Por outro lado, sem o surgimento de outras doenças nos seus 13 anos de evolução, seria improvável que essa associação fosse secundária a processo sistêmico, neste sentido assemelhando-se ao paciente descrito por Nonaka<sup>18</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Afifi AK, Smith JW, Zellweger H. Congenital nonprogressive myopathy: central core disease and nemaline myopathy in one family. *Neurology* 1965; 15:371-381.
2. Banker BQ, Engel AG. Basic reactions of muscle. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, (eds). *Myology* New York: McGraw-Hill 1994; 832-880.
3. Bethlem J, Arts WF, Dingemans KP. Common origin of rods, cores, miniature cores and focal loss of cross-striations. *Arch Neurol* 1978; 35:555-566.
4. Bodensteiner JB. Congenital myopathies. *Muscle Nerve* 1994; 17:131-144.
5. Cullen MF, Johnson MA, Mastaglia FL. Pathological reactions of skeletal muscle. In Mastaglia FL, Detchant W (eds). *Skeletal muscle pathology*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1992:123-184.
6. Dalakas MC. Retrovirus related muscle disease. In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). *Myology*. New York: McGraw-Hill 1994;1419-1437.

7. Dalakas MC, Pezeshkpour GH. Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988; 23 (Suppl): S38-S48.
8. Engel AG. Late onset rod myopathy ( a new syndrome ?) : light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clin Proc* 1966; 41:713-741.
9. Engel AG, Banker BQ. Ultrastructural changes in diseased muscle. In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). *Myology*. New York: McGraw-Hill, 1994; 889-1017.
10. Fardeau M. Congenital myopathies. In Mastaglia FL, Detchant W (eds). *Skeletal muscle pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 237-281.
11. Fardeau M, Tomé FMS. Congenital myopathies. In Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). *Myology*, New York: McGraw-Hill, 1994; 1487-1532.
12. Fukunaga H, Osame M, Igata A. A case of nemaline myopathy with ophthalmoplegia and mitochondrial abnormalities. *J Neurol Sci* 1980; 46:169-177.
13. Goebel HH, Lenard HG. Congenital myopathies. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds). *Handbook of clinical neurology*, Vol 62: Myopathies. Amsterdam: Elsevier 1992; 331-368.
14. Goebel HH, Muller J, Gillen HW, Merritt AD. Autosomal dominant "spheroid body myopathy". *Muscle Nerve* 1978; 1:14-26.
15. Halbig L, Goebell HH, Hopf HC, Moll R. Spheroid-cytoplasmic complexes in a congenital myopathy. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147:300-307.
16. Hopkins IJ, Lindsey JR, Ford FR. Nemaline myopathy: a long term clinicopathologic study of affected mother and daughter. *Brain* 1966; 89:299-310.
17. Martinez BA, Lake BD. Childhood nemaline myopathy: a review of clinical presentation in relation to prognosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:815-820.
18. Nonaka I. [Atlas de morfologia muscular para clínicos]. Tokyo: Niporindish-Kosha, 1993: 90.
19. Paulus W, Peiffer J, Becker I, Roggendorf W, Schumm F. Adult-onset rod disease with abundant intranuclear rods. *J Neurol* 1988; 235:343-347.
20. Shimomura C, Nonaka I. Nemaline myopathy: comparative muscle histochemistry in the severe neonatal, moderate congenital, and adult-onset forms. *Pediatr Neurol* 1989; 5:25-31.
21. Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus associated myopathy: analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 1988; 24:79-84.
22. Shy GM, Engel WK, Sommers JE, Wanko T. Nemaline myopathy: a new congenital myopathy. *Brain* 1963; 86:793-810.