

ESTUDO HISTOQUÍMICO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO NO ALCOOLISMO CRÔNICO

M. L. FERRAZ* — A. A. GABBAI** — A. S. B. OLIVEIRA***
A. P. J. FERRARI* — S. J. MISZPUTEN**** — A. FERREIRA NETO*****
A. CASTELO FILHO***** — B. SCHMIDT**

RESUMO — Vinte e dois pacientes alcoólatras crônicos foram submetidos a exame clínico neurológico e biópsia muscular. Eles apresentavam graus variáveis de fraqueza muscular proximal (cinturas escapular e pélvica), tendo um deles evoluído com quadro agudo de miopatia (avaliação pelo 'Manual Muscle Test', MMT). A principal alteração histológica observada é melhor evidenciada pela coloração da ATPase: atrofia muscular (95,3%), predominando nas fibras do tipo II A (71,4%) e, em 76% dos casos, alteração da imagem em mosaico à custa de agrupamentos de fibras musculares de mesmo tipo histoquímico ('type-grouping'). Secundariamente, em 63% dos casos, observa-se proliferação mitocondrial e conseqüente acúmulo lipídico intra-sarcoplasmático. No caso de instalação aguda da fraqueza muscular, o substrato anátomo-patológico é completamente diferente: presença de miosite, predominantemente intersticial, caracterizada por infiltrado linfoplasmocitário e numerosas imagens de necrose tipo degeneração cética de Zencker. Baseando-se em critérios histológicos, nossos dados sugerem que: a principal gênese da fraqueza muscular observada em pacientes alcoólatras crônicos tem natureza neurogênica (polineuropatia alcoólica); a atuação tóxica direta do etanol sobre o músculo esquelético está intimamente relacionada ao metabolismo mitocondrial; a chamada miopatia aguda alcoólica tenha etiologia inflamatória, do tipo viral.

Muscle histochemistry in chronic alcoholism.

SUMMARY — Twenty-two chronic alcoholic patients were assessed by neurologic examination and muscle biopsy. The patients manifested proximal muscular weakness to a variable extent. One case presented as an acute bout of myopathy, according to the Manual Muscle Test, MMT. The most prominent histologic feature observed was muscle atrophy (95.3%) better evidenced through the ATPase stain with the predominance of type II A fibers (71.4%). Lack of the mosaic pattern (type grouping) seen in 76% of the cases and an important mitochondrial proliferation with intrasarcoplasmatic lipid accumulation in 63% of the patients. In case of acute presentation of muscle weakness the pathological substrate is quite different, i.e. presence of myositis mainly interstitial characterized by lymphoplasmocytic infiltrate and several spots of necrosis like Zencker degeneration. Based on histologic criteria, our data suggest that: the main determinant of muscle weakness seen in chronic alcoholic patients is neurogenic in origin (alcoholic polyneuropathy); the direct toxic action of ethanol under the skeletal muscle is closely related to the mitochondrial metabolism; the so-called acute alcoholic myopathy has probably viral etiology.

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia (DN) e na Disciplina de Gastroenterologia Clínica (DGC) da Escola Paulista de Medicina (EPM): * Pós Graduando, DGC; ** Responsável pelo Setor de Patologia Neuromuscular, DN, EPM; *** Pós Graduando, DN; **** Professor Adjunto da DGC; ***** Médico Residente, DN, EPM; ***** Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, EPM.

Anormalidades hepáticas, cardíacas, hematológicas e metabólicas são geralmente aceitas como freqüentes ocorrências em pessoas que ingerem bebida alcoólica em excesso. Já a doença muscular que pode ocorrer em alcoólatras crônicas não é largamente conhecida. Entretanto, a miopatia alcoólica é relativamente comum e tem vários subtipos clínicos: assintomático, agudo, crônico, hipocalêmico e associado a cardiomiopatia. Duas formas de miopatia alcoólica são destacadas: a forma aguda com rabdomiólise, a qual é ocasionalmente complicada por mioglobínúria e insuficiência renal aguda; a forma crônica, muito mais comum, que é caracterizada por fraqueza e atrofia de músculos proximais.

Nossa investigação consiste em estudo clínico e histológico muscular de etilistas crônicos que foram admitidos na Enfermaria da Gastroclínica do Hospital São Paulo nos anos de 1986 e 1987.

MATERIAL E MÉTODOS

O grupo estudado é constituído de 22 pacientes (19 do sexo masculino e 3 do sexo feminino), cuja idade varia de 33 a 64 anos (média 47 anos). Todos são alcoólatras crônicos (ingestão superior a 80 g diárias de álcool por período de tempo superior a 10 anos) e hepatopatas (clínica e laboratorialmente). Em 8 pacientes foi diagnosticada cirrose mediante biópsia hepática transcútânea (realizada com a agulha de Vim-Silverman). Em todos os pacientes foi realizado exame clínico neurológico e a força muscular foi avaliada segundo o 'Manual Muscle Test' (MMT). Nas primeiras 24 horas de internação foram realizados os exames laboratoriais de rotina para esses pacientes: transaminases (TGO e TGP), bilirrubinas (BT e BD), eletroforese de proteínas, atividade de protrombina (AP) e creatinquinase (CK). Ainda, foi realizada endoscopia digestiva alta em todos os pacientes para pesquisa de varizes de esôfago.

Biópsia muscular — A biópsia muscular foi realizada ao nível do músculo deltóide superficial esquerdo em todos os pacientes. Os fragmentos musculares obtidos foram processados de acordo com nova metodologia (30,31). São excisados 5 fragmentos cilíndricos de tecido muscular medindo 1,0x0,3 cm. O material é colocado, imediatamente após a excisão, sobre rocha de cortiça com 1,0 cm de diâmetro e 0,2 cm de espessura, preso a ela perpendicularmente com goma adragante e coberto inteiramente com talco comum, de maneira a não deixar visível qualquer parte da superfície do fragmento. O conjunto rocha, goma e fragmento muscular é imerso em nitrogênio líquido (-180°C) durante 20 segundos aproximadamente. Logo após, os blocos congelados são armazenados em caixa de isopor contendo gelo seco. Os cortes seriados são realizados em criostato a -22°C e técnicas rotineiras de coloração em anatomia-patológica e em histoquímica são a eles adaptadas. As colorações realizadas são: hematoxilina-eosina (HE), sudan vermelho (SV), tricrômico de Gomori modificado (TG), ácido periódico de Schiff (PAS), adenosina trifosfatase (ATPase) pré-incubada em diferentes pHs (9,4; 4,63; 4,35), nicotinamida desidrogenase tetrazolium reductase (NADH), succinodesidrogenase (SDH), alfa-glicerofosfato desidrogenase (α -GPD) e fosforilase (4). Todos os fragmentos são cortados e corados pela HE. O melhor fragmento, do ponto de vista histológico, é submetido a histoquímica. A interpretação dos cortes histológicos foi realizada em microscópio óptico marca Nikon, modelo Labo Fot-F, com aumentos variáveis de 40 a 1150 um, acoplado com máquina fotográfica Nikon, modelo F3.

RESULTADOS

Detalhes clínicos — Na tabela 1 e mostrada a freqüência dos achados clínicos nos 22 pacientes. Não há diferenças entre os sexos. Câibras, usualmente comprometendo as panturrilhas, são os sintomas mais comuns. Presença de atrofia e fraqueza muscular são achados constantes na maioria dos pacientes, mas freqüentemente não tinham sido referidas no exame de admissão. A maioria dos pacientes (60%) apresenta evidência clínica de polineuropatia periférica. Na tabela 2 são mostrados os resultados dos exames laboratoriais realizados nos 22 pacientes. A dosagem da atividade da enzima CK em um dos pacientes, que se mostrou portador de miopatia aguda alcoólica, foi extremamente elevada (12000 U.I.). Já nos outros pacientes, aumento da atividade da enzima CK foi observado em 6 pacientes (27,2%), nunca ultrapassando mais que 15 vezes seu valor máximo da normalidade. Foi realizada endoscopia digestiva alta em todos os pacientes para pesquisa de varizes de esôfago, que foi positiva em 11 pacientes (50%). O diagnóstico da hepatopatia crônica alcoólica foi confirmado por estudo histológico em 8 pacientes (36,2%); nos demais pacientes a biópsia não foi realizada devido a condições precárias de coagulação.

	N	Porcentagem do total (%)
Total (nº de pacientes)	20	90
Cãibra muscular	7	31,8
Fraqueza muscular	17	77,3
Atrofia muscular	11	50
Parestesia e/ou dormência	7	31,8
Algia	1	4,5
Hipoestesia táctil dolorosa	6	27,2
Hiporreflexia	10	45,4

Tabela 1 — Achados clínicos em alcoólatras crônicos (N = 22) em %.

Biópsias musculares — As alterações histológicas observadas nas biópsias musculares dos 21 pacientes com comprometimento muscular crônico estão representadas na tabela 3. As principais alterações histológicas observadas são: atrofia muscular e formação de 'type grouping'. A atrofia muscular está presente em quase todos os casos (95,3%), sendo considerada severa ou moderada em 42% dos casos. As fibras musculares atroficas assumem forma angular e observa-se nitida predominância pelas fibras tipo II A (71,4%) (Fig. 1). Por outro lado, as imagens de hipertrofia são menos importantes (60%) sendo, na grande maioria, discretas (40%). As segmentações são igualmente discretas e são seletivas para as fibras hipertróficas. Com a ATPase pré-incubada em diferentes pHs (9,4; 4,63; 4,35) a imagem de mosaico, habitualmente oferecida pelos diferentes tipos de fibras musculares, está alterada à vista da presença de agrupamentos ('type-grouping') (76%) (Fig. 2). Os agrupamentos fasciculares e não-fasciculares aparecem em porcentagens semelhantes. Em 30% dos casos, notam-se centralizações nucleares. A proliferação mitocondrial ocorre em 63% dos casos, sendo severa em 28,6%. Num destes casos há formação de 'ragged-red fibers', visualizadas em 10% das fibras musculares examinadas (Fig. 3). Paralelamente, observa-se acúmulo lipídico

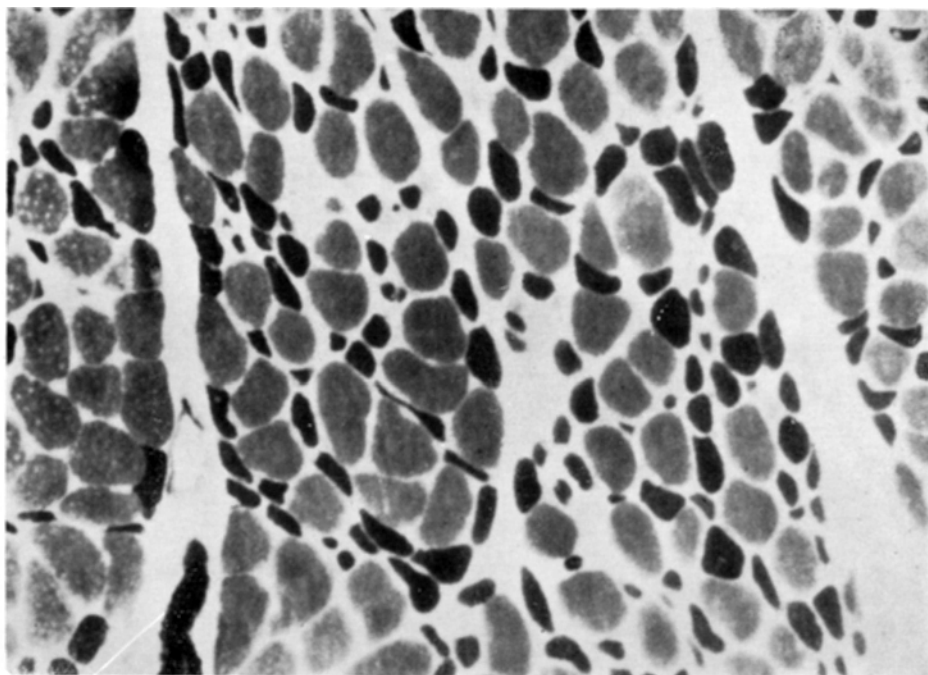


Fig. 1 — Aspecto da atrofia angular seletiva para as fibras do tipo II. ATPase 9,4 (× 125).

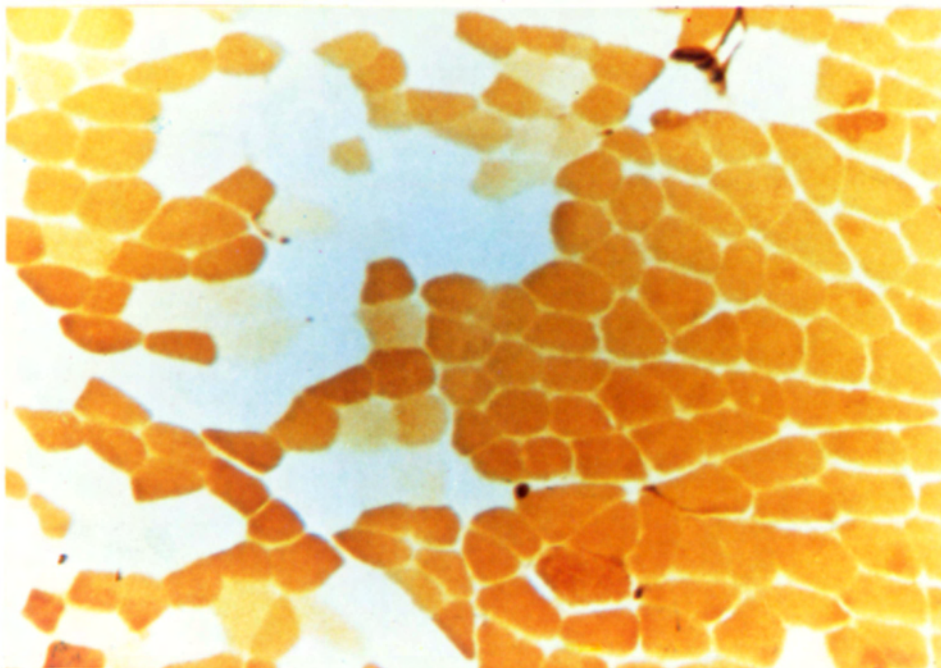


Fig. 2 — Alteração do padrão em mosaico a custa da formação de agrupamentos de fibras de um mesmo tipo histoquímico type-grouping, tipo fascicular. ATPase 4,63 (x 125).

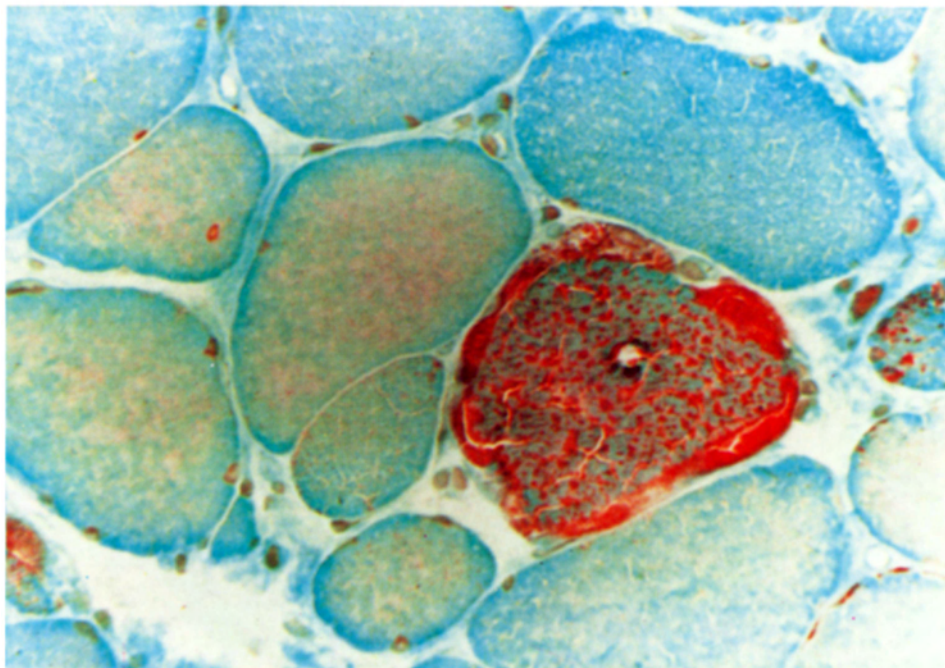


Fig. 3 — Presença de uma fibra muscular apresentando proliferação mitocondrial, evidenciada pela intensa fucsinofilia que as mitocôndrias mostram ao tricrômico de Gomori modificado Ragged-Red Fiber (x 500).

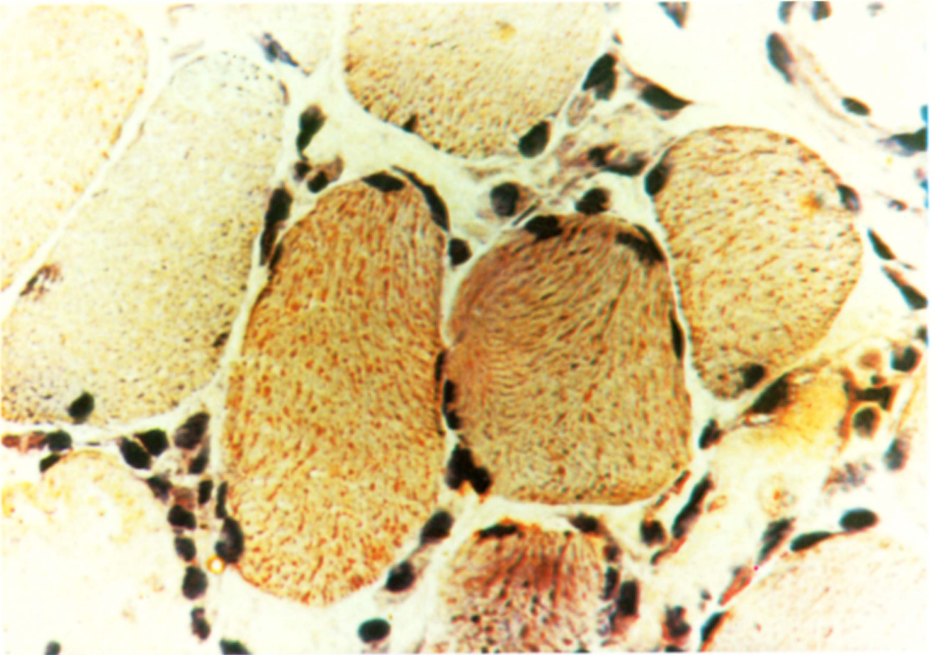


Fig. 4 — As gotículas de gordura intrassarcoplasmáticas são melhor evidenciadas pela coloração do sudan vermelho (x 500).



Fig. 5 — As fibras musculares apresentam falhas irregulares de atividade oxidativa oferecendo as fibras aspecto característico do tipo moth-Eaten NADH (x 500).

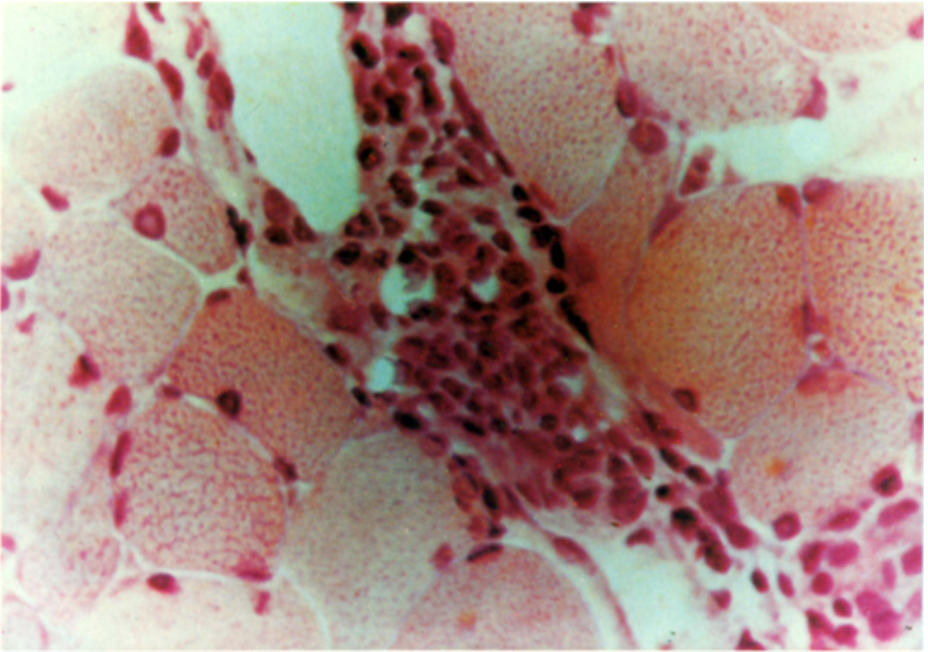


Fig. 6 — Detalhe do infiltrado inflamatório linfoplasmocitário perivascular.

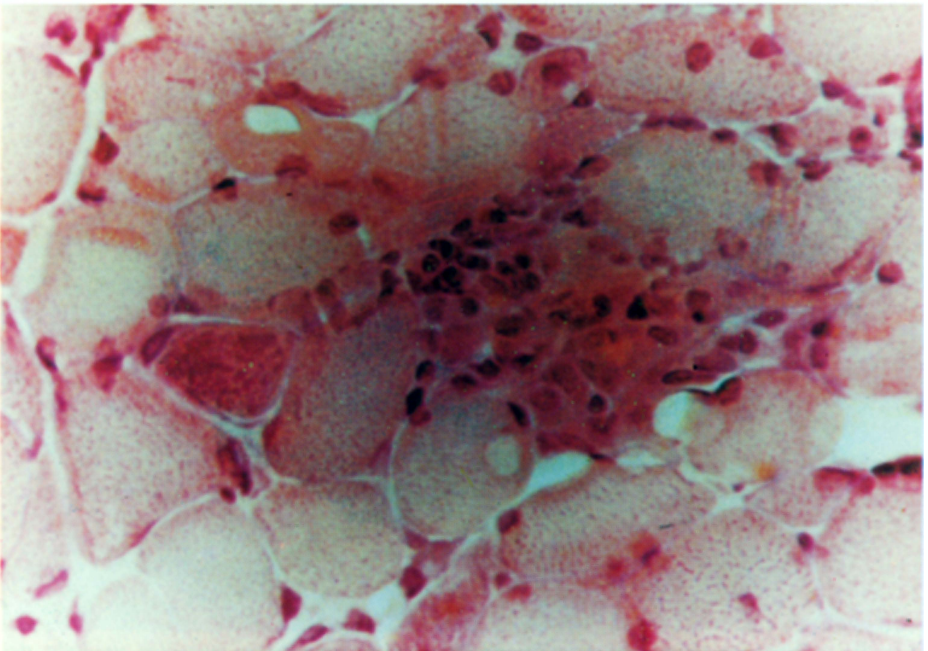


Fig. 7 — Detalhe do infiltrado inflamatório linfoplasmocitário intersticial.

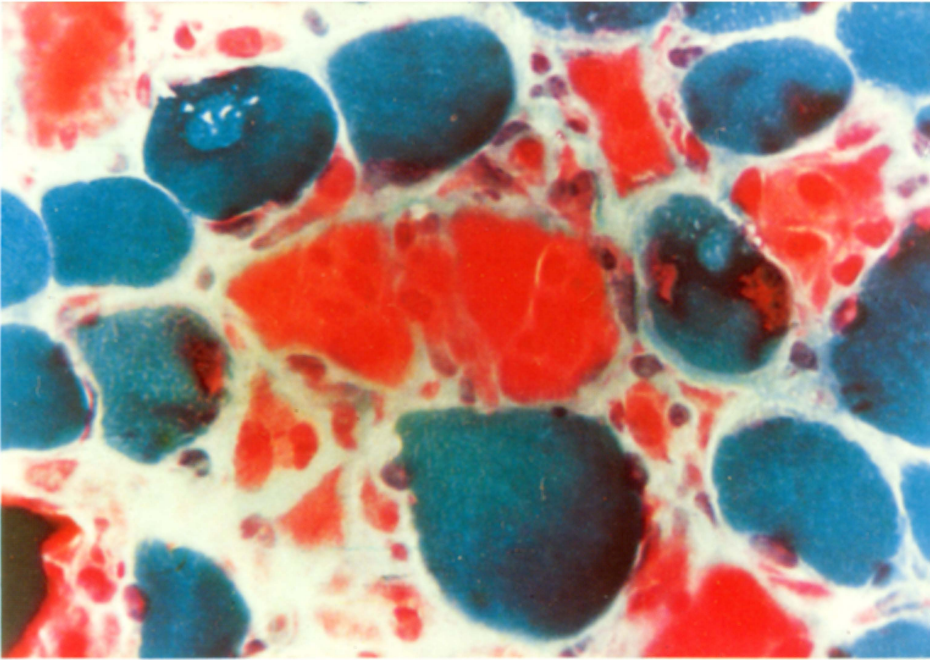


Fig. 8 — As necroses musculares apresentam intensa fucsinofilia com o Gomori (degeneração cêrea de Zencker); as fibras parecem se incendiar (x 150).

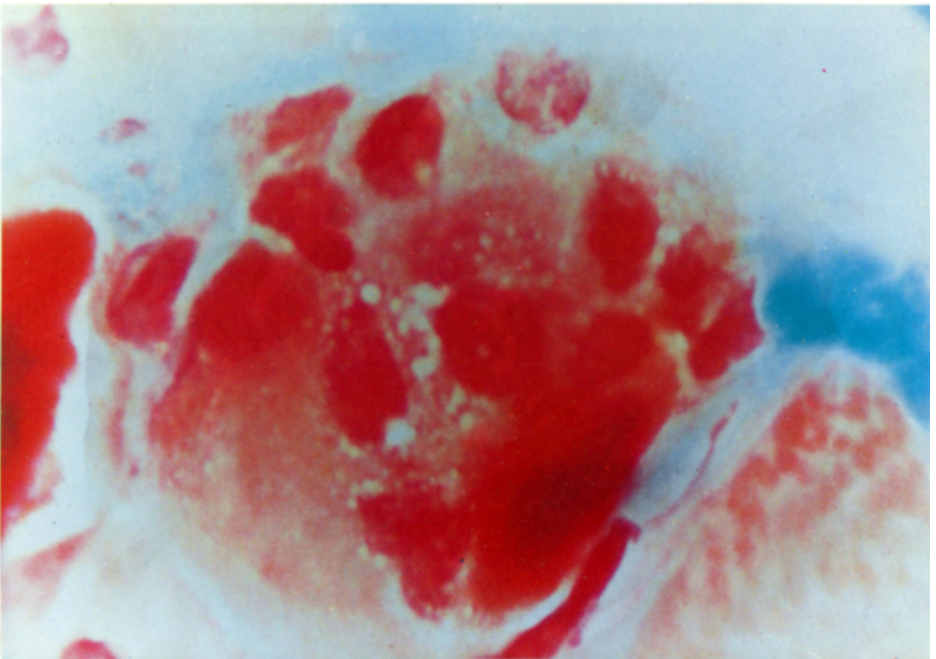


Fig. 9 — Presença de hipereosinofilia no interior de uma fibra muscular ao lado de infiltrado inflamatório representado por macrófagos.

em qualquer das biópsias. O substrato anátomo-patológico verificado no paciente com miopatia aguda é diferente dos demais. Caracteriza uma mioosite linfoplasmocitária difusa tendo, em meio, numerosas imagens de fibras necróticas predominando as necroses (Figs. 6 e 7). Com o TG, as áreas necróticas apresentam intensa fuscino-filia, características de degeneração cêrea de Zencker (Fig. 8). Observam-se, ainda, massas hipereosinofílicas intra-sarcoplasmáticas, sugestivas de inclusão viral (Fig. 9) e freqüentes imagens de regeneração. A ATPase mostra atrofia muscular seletiva para as fibras II A e presença de 'type grouping' não fascicular.

COMENTARIOS

O comprometimento do sistema muscular esquelético é comum em alcoólatras³⁴. A presença de neuropatia periférica foi há muito tempo reconhecida^{10,19}, mas a miopatia alcoólica primária foi individualizada só recentemente⁹. A grande maioria dos autores divide a doença muscular alcoólica em 5 tipos: assintomático, agudo, crônico, hipocalémico e associado a cardiomiopatia. Nossos casos referem-se aos tipos agudo e crônico.

A miopatia aguda alcoólica (MAA) caracteriza-se clinicamente por surto abrupto de dor, inchaço e fraqueza muscular, com predomínio para os membros inferiores. As enzimas musculares estão extremamente elevadas²⁴. Os pacientes que desenvolvem MAA são, em sua grande maioria, alcoólatras crônicos. Nosso paciente que desenvolveu miopatia aguda é alcoólatra crônico e preenche os critérios clínicos para o diagnóstico da MAA. O substrato anátomo-patológico, descrito neste caso, está de acordo com aqueles da literatura²². A principal alteração histológica observada é a necrose maciça das fibras musculares, com freqüentes imagens de degeneração cêrea de Zencker. Paralelamente, observa-se proliferação mitocondrial difusa e formação de type-grouping. A degeneração de Zencker não pode ser considerada patognomônica da MAA, tendo em vista que ela está presente em outras entidades nosológicas, tais como leptospirose²⁹ e febre tifóide³³. Segundo Martinez e col.²², o estudo ultraestrutural do músculo esquelético em MAA revela alterações inespecíficas (alteração das cristas mitocondriais e necroses múltiplas). A proliferação mitocondrial observada em nosso caso, é achado freqüente em alcoólatras. Por outro lado, a presença de 'type-grouping' é descrita pela primeira vez num caso de MAA, atestando comprometimento associado do nervo periférico. O paciente apresentou melhora rapidamente progressiva após a parada da ingestão de álcool, com retorno às atividades profissionais cerca de 30 dias após o início do surto. A incidência de MAA não pode ser estabelecida com precisão. Acredita-se que seja rara²³, mas Kahn e Meyer¹² sugerem que esta forma de miopatia alcoólica possa ocorrer com maior freqüência que suspeitada clinicamente (cerca de 8%).

O mecanismo patogênico pelo qual o álcool produz necrose muscular ainda não está estabelecido³⁴. Douglas e col.³ sugerem tratar-se de problema vascular, baseados em suas observações, em que a administração de etanol intra-arterial causaria constricção vascular e isquemia muscular. Entretanto esses efeitos não foram corroborados por Blachley e col.¹, que examinaram o fluxo sanguíneo muscular no músculo grácil de cachorros pós-infusão de etanol. Perloff e col.²⁴ sugerem que a diminuição da atividade da fosforilase observada em seus pacientes seja a responsável pela necrose muscular. Entretanto, Victor³⁴ refere que a fosforilase não está diminuída em todos os pacientes alcoólatras; em nenhum de nossos pacientes verificou-se alteração da atividade fosforilásica. Song e Rubin³² apresentaram evidências de que o álcool tem ação tóxica direta sobre o músculo, independente de qualquer fator nutricional. Esta ação se basearia na inibição da recaptção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático²⁶. Entretanto, Haller e Knochel⁷ e Haller e Drachman⁶ demonstraram, convicentemente a importância do fator nutricional na gênese da miopatia alcoólica. Esses autores conseguiram reproduzir rhabdmiólise aguda alcoólica (necrose com aumento de CK e mioglobulinúria) em ratos expostos ao álcool por períodos de 2 a 4 semanas, sendo posteriormente privados de alimentos. Knochel e col.¹⁵ relatam que a hipofosfatemia, observada habitualmente em 50% dos pacientes, tem importância na gênese da mionecrose. Outras alterações eletrolíticas que podem estar implicadas são a deficiência de potássio²⁵ e magnésio¹¹. Knutsson e Katz¹⁶ mostraram alterações na membrana sarcoplasmática de rãs expostas ao etanol, com aumento da permeabilidade para certos ions.

A presença de hipereosinofilia em grande número de fibras musculares em nosso caso de MAA, permite sugerir que em paciente alcoólatra crônico, imunodeprimido, uma mioosite viral se instale e seja o fator real desencadeante da mionecrose observada na MAA. Tal inflamação viral explicaria, além da hipereosinofilia, o componente inflamatório observado (infiltrado linfoplasmocitário intersticial difuso), que não pode ser totalmente relacionado às imagens de macrofagia, cujo elemento inflamatório é o ma-

cróforo. O material viral poderia estar presente nas extensas áreas lucentes ou nos acúmulos de material osmiofílico, de densidade semelhante à das linhas Z das miofibrilas, descritos nos relatos ultraestruturais de Kahn e Meyer¹², Martinez e col.²² e Klinkerfuss e col.¹⁴. A hipótese de uma etiologia viral explicaria, ainda, a presença de MAA nos casos descritos na literatura em que, na história dos pacientes, não se observa ingestão alcoólica intensa prévia¹⁷.

A miopatia crônica alcoólica (MCA) ainda não pode ser considerada como entidade nosológica distinta³⁴. Clinicamente, caracteriza-se por fraqueza muscular proximal (cinturas pélvica e escapular) de instalação insidiosa e evolução progressiva após período de semanas ou meses. A atrofia muscular é moderada, não há mialgias e/ou edema. O comprometimento nutricional é comum. Muitos casos apresentam sinais de polineuropatia periférica, dificultando sobremaneira a individualização de miopatia primária crônica secundária ao alcoolismo. A maioria dos pacientes apresenta melhora da fraqueza muscular com abstinência alcoólica; entretanto, a recuperação é mais lenta do que na MAA. Os resultados de nossos estudos com biópsia muscular nos 21 pacientes com MCA corroboram os de séries descritas anteriormente²⁰. Hanid e col.⁸ e Martins e col.²⁰ ressaltam que a principal alteração histológica, observada em seus pacientes com MCA, é a atrofia seletiva de fibras tipo II. Esta seletividade da atrofia para as fibras tipo II também foi descrita por Farias e Reyes⁵. Esses autores consideram-na como alteração histológica miopática; entretanto, as ilustrações presentes nos referidos trabalhos são características de amiotrofia neurogênica³⁴. Em nossos casos, a atrofia seletiva para as fibras tipo II está presente em 71,4% dos pacientes e preferimos seguir a interpretação dada por Victor³⁴, relacionando a uma lesão ao nível do sistema nervoso periférico considerando que a segunda alteração histológica mais importante, em nossos casos, foi a presença de 'type-grouping' (76%). A presença de 'type-grouping' na biópsia muscular constitui o substrato anátomo-patológico patognomônico de processo neurogênico¹⁸. Essas conclusões corroboram as de Rossouw e col.²³. Estes autores também descreveram alterações histológicas musculares típicas de processo neurogênico: fibras atroficas angulares agrupadas, centralizações nucleares, 'type-grouping'. Victor³⁴, baseando-se em critérios clínicos e histológicos pessoais e em revisão bibliográfica completa sobre o tema, conclui taxativamente que a MCA não existe e que a etiologia da fraqueza muscular observada em pacientes alcoólatras crônicos seja puramente neurogênica (polineuropatia alcoólica).

Em nossa opinião, acreditamos que a neuropatia alcoólica seja a principal, mas não a única das causas da sintomatologia na MCA. Baseamo-nos na alta porcentagem de proliferação mitocondrial e lipídose muscular observada em nossos casos (62%). Tais alterações mitocondriais já foram citadas anteriormente^{2,13,27}. Corroborando nosso pensamento, Martin e col.²¹, estudando o seguimento de 151 pacientes com história de alcoolismo crônico, notaram que aqueles que pararam de ingerir álcool apresentaram, invariavelmente, melhora objetiva da função muscular, frequentemente desacompanhada de qualquer indicio de recuperação clínica da neuropatia periférica. Nos casos em que os pacientes mativeram o consumo de álcool, houve evolução do quadro clínico mediante perda progressiva de força muscular. Acreditamos, portanto, que a ingestão alcoólica prolongada, mesmo sem sintomas neuromusculares, cause lesões na fibra muscular, às vezes não facilmente identificadas na microscopia óptica, com alterações mitocondriais importantes e conseqüente déficit de fornecimento energético para estas fibras.

Em conclusão, o estudo histoquímico do músculo esquelético em 22 pacientes alcoólatras crônicos (21 com miopatia crônica e - com miopatia aguda) forneceram subsídios fortemente sugestivos de que: 1. a principal gênese da fraqueza muscular observada em pacientes alcoólatras crônicos é de natureza neurogênica (polineuropatia); 2. a atuação tóxica direta do etanol sobre o músculo esquelético está intimamente relacionada ao metabolismo mitocondrial; 3. a miopatia aguda alcoólica tenha etiologia inflamatória, do tipo viral.

REFERENCIAS

1. Blachley JD, Ferguson ER, Carter NW, Knochel JP — Chronic alcohol ingestion induces phosphorus deficiency and myopathy in the dog. *Trans Assoc Am Phys* 93:110, 1980.
2. Del Villar Negro A, Rivera Pomar JM — Skeletal muscle changes in chronic alcoholics patients: a conventional histochemical, ultrastructural and morphometric study. *Acta Neurol Scand* 70:185, 1984.
3. Douglas RM, Fewings JD, Casley-Smith JR — Recurrent rhabdomyolysis precipitated by alcohol: a case report with physiological and electron microscopic studies of skeletal muscle. *Aust Ann Med* 15:251, 1968.

4. Dubowitz V, Brooke MH — Muscle biopsy: a modern approach. Saunders, New York, 1973.
5. Faris AA, Reyes MG — Reappraisal of alcoholic myopathy: clinical and biopsy study on chronic alcoholics without muscle weakness or wasting. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 34:86, 1971.
6. Haller RG, Drachman DE — Alcoholic rhabdomyolysis: an experimental model in rat. *Science* 208:412, 1980.
7. Haller RG, Knochei JP — Experimental alcoholic rhabdomyolysis: a histological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 39:358, 1980.
8. Hamid A, Slavin G, Muir W — Fiber type changes in striated muscle of alcoholics. *J Clin Pathol* 34:991, 1981.
9. Hed R, Larsson H, Wahlgren F — Acute myoglobinuria in alcoholism. *Acta Med Scand* 152:1459, 1955.
10. Jackson J — On a peculiar disease resulting from the use of ardent spiritus. *N Engl J Med Surg* 11:351, 1822.
11. Jones JE, Shane SR, Jacobs WH, Flink EB — Magnesium balance studies in chronic alcoholism. *Ann NY Acad Sci* 162:934, 1969.
12. Kahn LB, Meyer JS — Acute myopathy in chronic alcoholism. *Am J Clin Pathol* 53:516, 1970.
13. Kiessling KH, Pilstrom L, Karlsson J, Piehl K — Mitochondrial volume in skeletal muscle from young and old physically untrained and trained healthy men and alcoholics. *Science* 44:547, 1973.
14. Klinkerfuss G, Bleisch V, Diogo MM, Perkoff GT — A spectrum of myopathy associated with alcoholism: II. Light and electron microscopic observations. *Ann Intern Med* 67:493, 1967.
15. Knochei JP, Bilbrey GL, Fuller TJ — The muscle cell in chronic alcoholism myopathy. *Ann NY Acad Sci* 252:274, 1975.
16. Knutsson E, Katz S — The effect of ethanol on the membrane permeability to sodium and potassium ions in frog muscle fibers. *Acta Pharmacol* 25:54, 1967.
17. Koffler A, Friedler RM, Massry SG — Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 85:23, 1976.
18. Kugelberg E, Welander L — Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol Psychiat* 75:500, 1956.
19. Lettsom JC — Some remarks on the effects of lignum quassiae amarac. *Memoirs Med Soc Lond* 1:128, 1787.
20. Martin FC, Slavin G, Levin AJ, Peters TJ — Investigation of the organelle pathology of skeletal muscle in chronic alcoholism. *J Clin Pathol* 37:448, 1984.
21. Martin F, Ward K, Slavin G, Levis J, Peters TJ — Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Quart J Med* 218:233, 1985.
22. Martinez AJ, Hoosmand H, Faris AA — Acute alcoholic myopathy: enzyme histochemistry and electron microscopy findings. *J Neurol Sci* 20:245, 1973.
23. Oh SJ — Alcoholic myopathy. *Ann Rev Med* 22:125, 1971.
24. Perkoff GT, Hardy P, Vélez Garcia E — Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *N Engl J Med* 274:1277, 1966.
25. Rubenstein AE, Wainapel SF — Acute hipok 'emic myopathy in alcoholism, a clinical entity. *Arch Neurol* 34:553, 1977.
26. Rubin E — Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. *N Engl J Med* 301:28, 1979.
27. Rubin E, Katz AM, Lieber CS, Stein EP, Puzskia S — Muscle damage produced by chronic alcohol consumption. *Am J Pathol* 83:499, 1976.
28. Rossouw JE, Keeton RG, Hewletti RH — Chronic proximal muscular weakness in alcoholics. *S Afr Med J* 50:2095, 1976.
29. Schmidt B, Diamant D, Gabbai AA, Saad FA — Lesions musculaires de la maladie de Weil (leptospirosis). 2ème Réunion du Club Français de Neuropathologie, Paris, 1984.
30. Schmidt B, Gabbai AA — A biópsia muscular em pediatria: Apresentação de 320 casos estudados através de nova metodologia, 'a dança dos farabeufs'. *SLAIP XXIV, XXIV Reunião Anual* 9, 1986.
31. Schmidt B, Gabbai AA, Oliveira ASE, Braga MB Jr, Castelo-Filho A, Laredo J Filho — Biópsia muscular: nova metodologia, 'a dança dos farabeufs'. *Rev Bras Ortop* 23:21, 1988.
32. Song SK, Rubin E — Ethanol produces muscle damage in human volunteers. *Science* 175:327, 1972.
33. Stuart BM, Puilen RL — Thyroid: clinical analyses of 360 cases. *Arch Intern Med* 78:629, 1946.
34. Victor M — Toxic and nutritional myopathies. In Engel AG, Banker BQ (eds): *Myology. Basic and Clinical*. Vol 2 McGraw-Hill, San Francisco, 1987, pg 1807.