

DIFERENCIAÇÃO PRECOCE ENTRE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE E DE BECKER

ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL, ELETROFISIOLÓGICO, HISTOQUÍMICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE 138 CASOS

LINEU C. WERNECK * — LEILA E. FERRAZ ** — ROSANA H. SCOLA ***

RESUMO — Foram estudados por análise estatística 194 parâmetros clínicos, laboratoriais, eletrofisiológicos, histoquímicos e imuno-histoquímicos de 112 casos de distrofia muscular de Duchenne (DMD) e de 26 casos de distrofia muscular de Becker (DMB). Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre as duas doenças com respeito a época de início de diversos sintomas, dados do exame neurológico e alterações específicas na biópsia muscular. A biópsia muscular (BM) isolada foi diagnóstica em 52,7% dos casos de DMD e em 69,2% dos de DMB. Por imunofluorescência (60 casos) a distrofina estava ausente em 87% dos casos de DMD e apresentava falhas focais em todos os casos de DMB. A BM foi concordante com a imunofluorescência para distrofina em 82,6% dos casos de DMD e 71,4% dos de DMB. São feitos comentários a respeito dos dados encontrados e os da literatura, bem como sobre a dificuldade diagnóstica para diferenciação precoce das duas entidades.

PALAVRAS-CHAVE: Distrofia muscular de Duchenne e de Becker, diferenciação precoce, análise estatística de dados (clínicos, laboratoriais, eletromiográficos, histoquímicos, imuno-histoquímicos).

Early differentiation between Duchenne and Becker muscular dystrophy: clinical, laboratory, electrophysiologic, histochemical and immunohistochemical study of 138 cases

SUMMARY — 194 clinical, laboratory, electrophysiologic, histological, histochemical and immunohistochemical parameters were studied through statistical analysis in 112 cases of Duchenne muscular dystrophy (DMD) and in 26 cases of Becker muscular dystrophy (HMD). It was found a significant statistical difference ($p < 0.05$) between the two groups concerning the age of evaluation, beginning of symptoms, difficulty in walking, running, climbing and going downstairs, frequent falling down, support to walk, localized muscle pain, stopping climb stairs, and inability to walk. Muscle biopsy showed statistically significant ($p < 0.05$) differences between the two groups regarding the intensity of connective tissue and focal adipose tissue proliferation, presence of diffuse rounded atrophic and angulated fibers, diffuse hypertrophic and splitting fibers. There were also differences regarding excessive internal fibers nuclei, hypertrophic types 1 and 2 fibers, angulated atrophic fibers and focal increasing in the NADH-TR, angulated atrophic fibers in non-specific esterase, and accumulated NBT in the periphery of fibers in succinic dehydrogenase. Isolatedly muscle biopsy gave the correct diagnosis in 52.7% of DMD cases and in 69.2% of BMD cases. Dystrophin detection by immunofluorescence (60 cases) showed: absence in 87.0% of fibers in DMD cases, and sarcolemmal membrane discontinuities in all BMD cases. The muscle biopsy diagnosis had an agreement with the dystrophin results in 82.6% of DMD cases and 71.4% of BMD cases.

KEY WORDS: Duchenne and Becker muscular dystrophy, early diagnostic differentiation, statistical analysis of data (clinical, laboratory, electromyographic, histochemical, immunohistochemical).

Estudo realizado no Serviço de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas e Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UPPR), Curitiba: * Professor Titular de Clínica Médica (Neurologia); ** Neurologista e Mestranda de Medicina Interna. *** Neurofisiologista Clínica e Mestranda de Medicina Interna. Suporte parcial pelo CNPq, processo 820224/88-O'.

Dr. Lineu César Werneck — Rua Ewaldo Schiebler 780 - 82500 Curitiba PR - Brasil.

Em 1953, Becker chamou a atenção para uma família de pacientes com distrofia muscular que não seguia os padrões típicos descritos e aceitos como distrofia muscular progressiva de Duchenne (DMD), sugerindo a existência de entidade com caráter mais benigno», a qual, com o decorrer dos anos, foi denominada de distrofia muscular de Becker (DMB). Os sintomas da DMB são semelhantes aos da DMD, podendo se iniciar na mesma época da vida, tendo padrão genético semelhante, com investigação laboratorial e histológica idêntica, sendo a evolução clínica o ponto principal de distinção. Na DMB os pacientes chegam à idade adulta deambulando e com moderada incapacidade física, ao contrário daqueles com DMD, que deixam de deambular em torno dos 10 anos de idade e morrem em torno dos 20 anos ^{3,20,23}.

A diferenciação precoce é importante, pois irá orientar o médico, fornecer subsídios para aconselhamento genético e, ao permitir prognóstico mais preciso, irá ajudar a família no planejamento da vida do paciente a longo prazo. Tendo em vista esses objetivos, procuramos analisar casos de DMB e DMD, comparando aspectos clínicos, laboratoriais, eletrofisiológicos (eletromiográficos), histológicos, histoquímicos e imuno-histoquímicos de ambas as entidades, para verificar se existem dados que permitam diferenciação segura.

CASUÍSTICA

De 1436 biópsias musculares com histoquímica realizadas no período entre fevereiro-1977 e julho-1990, foram selecionados 138 casos, 112 de DMD (81,2%) e 26 de DMB (18,8%), utilizando os critérios que se seguem, baseados em dados obtidos da literatura ⁵.

(A) Distrofia Muscular de Duchenne — 1. pacientes do sexo masculino; 2. instalação da doença antes dos 5 anos de idade; 3. não deambulam mais aos 10 anos de idade; 4. creatinoquinase (CK) elevada; 5. eletromiografia com padrão «miopático»; 6. histologia indicando miopatia crônica ativa; 7. ausência de distrofina ou distrofina residual nas membranas das fibras musculares pela técnica de imunofluorescência.

(B) Distrofia Muscular de Becker — 1. pacientes do sexo masculino; 2. deambulando após os 10 anos de idade ou classificados abaixo de 5 na escala de Vignos e Archibald, (pouca incapacidade física para membros inferiores); 3. CK elevada; 4. eletromiografia com padrão «miopático»; 5. histologia indicando miopatia crônica ativa; 6. falhas parciais focais nas membranas das fibras musculares na técnica da distrofina por imunofluorescência.

Com o auxílio da técnica de detecção de distrofina por imunofluorescência na membrana das fibras musculares, alguns casos que não preenchiam os critérios clínicos e laboratoriais mencionados também foram incluídos, principalmente os de início precoce e tardio.

MÉTODOS

Os casos de DMD e DMB foram analisados procurando-se comparar os parâmetros clínicos e laboratoriais que se seguem.

1. História clínica (presença ou ausência e idade em que surgiram) — História familiar, hipotonia neonatal, hipotonia na infância e atraso no desenvolvimento motor; dificuldade para deambular, correr, pular, subir e descer escadas; quedas frequentes, apoio para deambular, anormalidades na postura (lordose, cifose, dificuldade para manter a postura sentado e em bipedestação), confinamento ao leito; dores e câimbras musculares.

2. Exame físico e neurológico — Força muscular, atrofia e hipertrofia (músculos afetados e grau de envolvimento), tônus muscular, reflexos profundos, contraturas, postura e marcha; presença de manobra de Gowers e classificação na escala de Vignos e Archibald ²³.

3. Investigação — Creatinoquinase, desidrogenase láctica, aldolase e transaminases; VHS, mucoproteínas, creatinina, cálcio, potássio, T3, T4, líquido cefalorraquidiano, velocidade de condução nervosa e eletromiografia.

4. Biópsias musculares — Processadas a fresco e por histoquímica, conforme técnicas já publicadas ²⁴, sendo as anormalidades classificadas de acordo com a intensidade em que ocorreram (ausência, presença discreta, moderada e severa) nas seguintes colorações e reações: hematoxilina-eosina e tricromo de Gomori modificado (proliferação de tecido conjuntivo, infiltração por tecido adiposo, variação no diâmetro de fibras, grandes e pequenos aglomerados

de fibras atroficas, fibras angulares atroficas e hipertrófica® dispersas, fibras arredondadas atroficas dispersas, núcleos internos e grumos nucleares, necrose e fagocitose, segmentações, fibras basofílicas e infiltrado inflamatorio difuso excessivo); ATPases pH 9,4-4,6-4,3 (agrupamentos, predomínio, deficiência, atrofia e hipertrofia de tipos específicos de fibras); NADH-tetrazolium reduziase (fibras angulares! atroficas, sacabocados, alvos, aumento focal do NBT nas fibras, turbilhões, enrodilamentos e anéis); esterase inespecífica (fibras angulares escuras atroficas); fosfatase» acidia (fibras positivas, aumento focal em fibras, no interstício e nas áreas de fagocitose); fosfatase alcalina (fibras positivas e aumento no interstício); oil-red-O (acúmulo de lipídios nas fibras e interstício); desidrogenase succínica (identificação e acúmulo de mitocôndrias); Sirius red (acúmulo no tecido conjuntivo em torno das fibras musculares).

5. Imuno-histquímica para distrofina — Realizada em cortes de 4 miera de músculo congelado, incubando as secções com anticorpos policlonais antidistrofina de ovelhas, obtidos pela fusão de proteínas correspondentes aos amino-ácidos 407-815 (60 kDia) da molécula da distrofina, diluída a 1:1000 em tampão de fosfato-salino, utilizando imunoglobulina» biotinilada anti-ovelha e fluoreseeína-streptavidina, examinado com microscópio para imunofluorescência com epi-iluminação 25.

Os dados obtidos foram agrupados em variáveis com o auxílio de computador e foram realizadas correlações e comparações entre as duas entidades clínicas, utilizando os testes do qui-quadrado, de Fischer e t de Student, com auxílio de programa de estatística.

RESULTADOS

1. Dados clínicos — Dos 138 casos analisados, a média de idade dos pacientes com DMD por ocasião da avaliação era menor, bem como a idade de início dos sintomas; comparando-se as duas entidades, as diferenças foram estatisticamente significantes. Estatisticamente os pacientes com DMD iniciaram os sintomas com menor idade (DMD 3,71 anos e DMB 7,04), apresentando mais cedo quedas frequentes (DMD 3,92 e DMB 6,69), seguidas por dificuldades para subir escadas, descer escadas, correr, dificuldade para deambular, apoio para marcha e incapacidade de deambulação (somente 1 paciente com DMB necessitou de apoio para a marcha aos 58 anos de idade e somente 1 paciente com DMB deixou de deambular aos 16 anos de idade). Também os pacientes com DMD apresentaram dores musculares e câimbras localizadas em repouso com menor idade. Os demais dados analisados não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre as duas entidades (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação da época em que surgiram sintomas nos casos de distrofia muscular de Duchenne e de Becker, com o significado estatístico.

Dados clínicos	Duchenne	Becker	p =
Média de idade na avaliação (anos)	8,85 (3,00 - 16,24)	15,37 (3,49 - 61,00)	0,0000
Idade de início dos sintomas	3,71 (0 - 10,58)	7,04 (1,00 - 36,00)	0,0000
Média de idade de início dificuldades para:			
deambular	4,17	6,79	0,0004
correr	3,95	6,82	0,0109
subir escadas	5,21	12,24	0,0002
descer escadas	5,00	10,67	0,0158
Média de idade em que surgiram:			
quedas frequentes	3,92	6,69	0,0033
necessidade apoio marcha	7,18	34,85	0,0052
dores musculares localizadas	5,23	16,63	0,0012
Média de idade em que deixaram de:			
deambular	9,05	14,00 *	0,0885
subir escadas	6,93	58,00 *	0,0000

* somente um caso.

2. Exame neurológico — Nenhum dos 138 pacientes apresentava exame neurológico normal por ocasião da avaliação. Somente 1 dos pacientes com DMB não deambulava (parou aos 14 anos), enquanto 4 com DMD deixaram de deambular antes dos 10 anos (pararam aos 7,00, 8,83, 9,25 e 10,00 anos, respectivamente). O exame neurológico mostrou diferença estatística somente quanto à presença do reflexo aquiliano e ausência de atrofia muscular, mais frequentes nos pacientes com DMB, e maior impossibilidade para deambular nos pacientes com DMD ($p < 0,05$). Na escala de Vignos e Archibald, a maior parte dos pacientes com DMB (73,9%) encontrava-se nos graus 3 (sobe escadas somente com auxílio de corrimão) e 4 (deambula sem ajuda, não consegue subir escadas), enquanto apenas 50,0% dos pacientes com DMD encontravam-se classificados nos graus 3 e 4 na ocasião da avaliação (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne e Becker, conforme a escala de Vignos e Archibald.

Escala de Vignos e Archibald	Duchenne	Becker
0	—	—
1	3 (2,7%)	—
2	10 (8,9%)	5 (19,2%)
3	39 (34,8%)	13 (50,8%)
4	17 (15,2%)	6 (23,1%)
5	9 (8,0%)	—
6	9 (8,0%)	1 (3,8%)
7	15 (13,4%)	1 (3,8%)
8	9 (8,0%)	—
9	1 (0,9%)	—
Total	112	26
$p = 0,0661$		

3. Investigação — Na rotina laboratorial não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com DMD e DMB.

4. Biópsias musculares — Entre as 70 variáveis analisadas (alterações histológicas individuais), só foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em 13 ($p < 0,05$). Nos casos de DMD houve predomínio (com valor estatisticamente significativo) dos seguintes dados histológicos: proliferação de tecido conjuntivo, infiltração por tecido adiposo e fibras redondas atroficas difusas (Fig. 1). Nos casos de DMB houve predomínio (com valor estatisticamente significativo) dos seguintes dados histológicos: fibras angulares atroficas dispersas, fibras hipertróficas difusas, maior quantidade de fibras com núcleos internos, divisões, hipertrofia de fibras tipo 1, hipertrofia de fibras tipo 2, fibras angulares atroficas na NADH-tetrazolium reductase, aumento focal de NBT reduzido na NADH-tetrazolium reductase, fibras angulares atroficas na esterase inespecífica e acúmulo de NBT reduzido na periferia das fibras na desidrogenase succínica (Figs. 2 e 3; Tabela 3). Os diagnósticos histológicos que predominaram nas duas entidades foram miopatia crônica ativa em 75,9% dos casos de DMD e 96,2% nos casos DMB (Tabela 4). A biópsia muscular com histoquímica isolada, sem ter informações clínicas ou resultados da distrofinia por imunofluorescência, permitiu fazer o correto diagnóstico em 52,7% dos casos de DMD e 69,2% dos casos de DMB.

5. Imunofluorescência para distrofina — Estavam disponíveis para imunofluorescência 60 casos. Em 40 casos de DMD não foi detectada distrofina pela imunofluorescência, em 6 casos existiam raras fibras com pontos nas paredes das células ou raras fibras com atividade normal. Em 8 casos de DMB existiam falhas focais nas membranas das células e em 6, além das falhas, existiam fibras sem reação, dispersas entre as fibras com falhas ou normais (Fig. 4). Estatisticamente foi significativa a diferença (Tabela 5). Tendo como critério básico a presença de distrofina (DMD com ausência, fibras com pequenos focos de atividade nas membranas ou raras fibras com atividade e DMB com falhas focais ou raras fibras sem atividade entre fibras normais e ou com falhas focais), verificamos que a biópsia muscular foi: — concordante com o diagnóstico final em 38 casos (82,6%) de DMD e 10 casos (71,4%) de DMB; não concordante em 8 casos de DMD (17,4%) e em 4 casos de DMB (28,6%). Apesar de apresentar a biópsia muscular mais falhas no diagnóstico dos casos de DMB, esta relação não foi significativa (qui-quadrado).

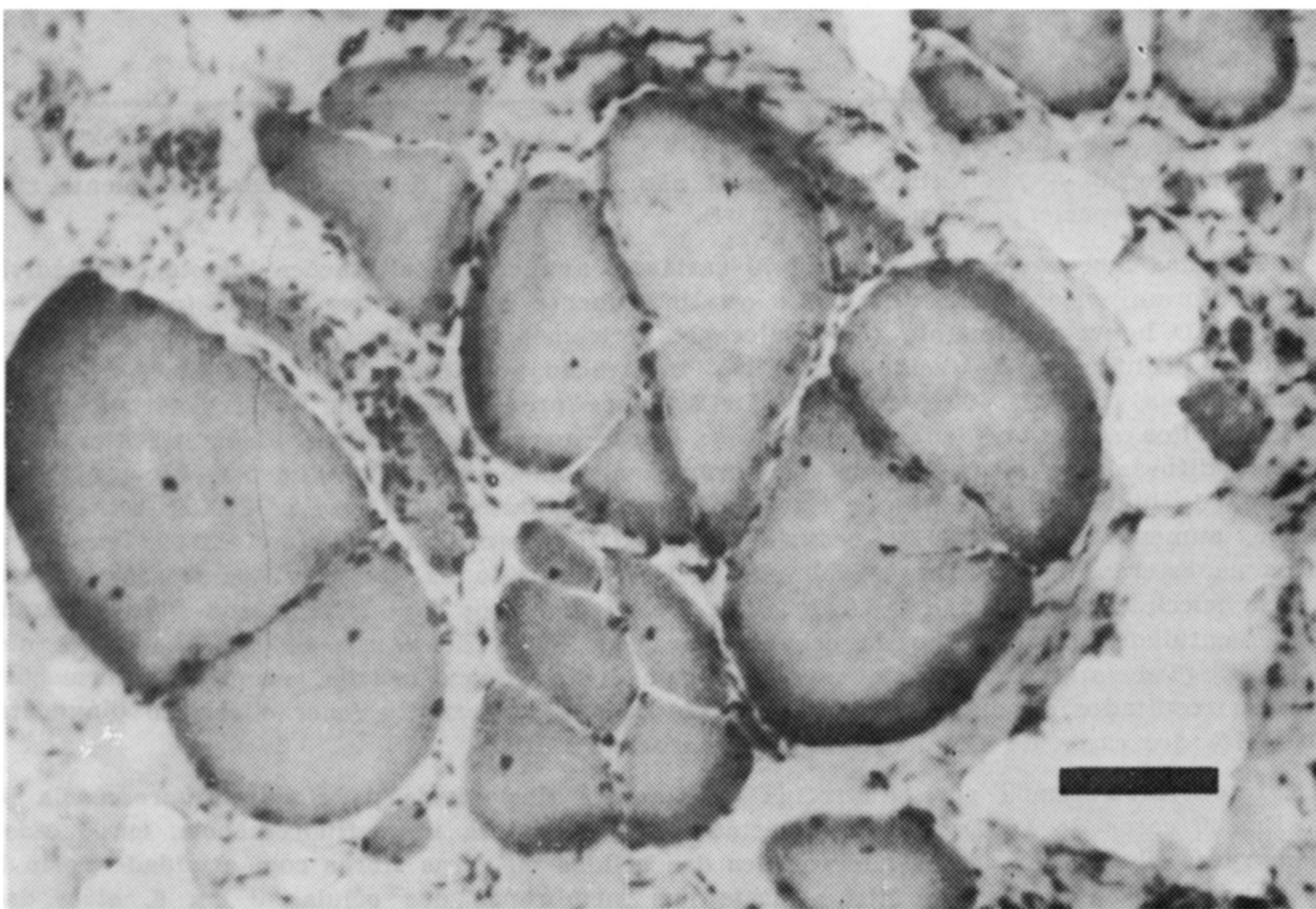
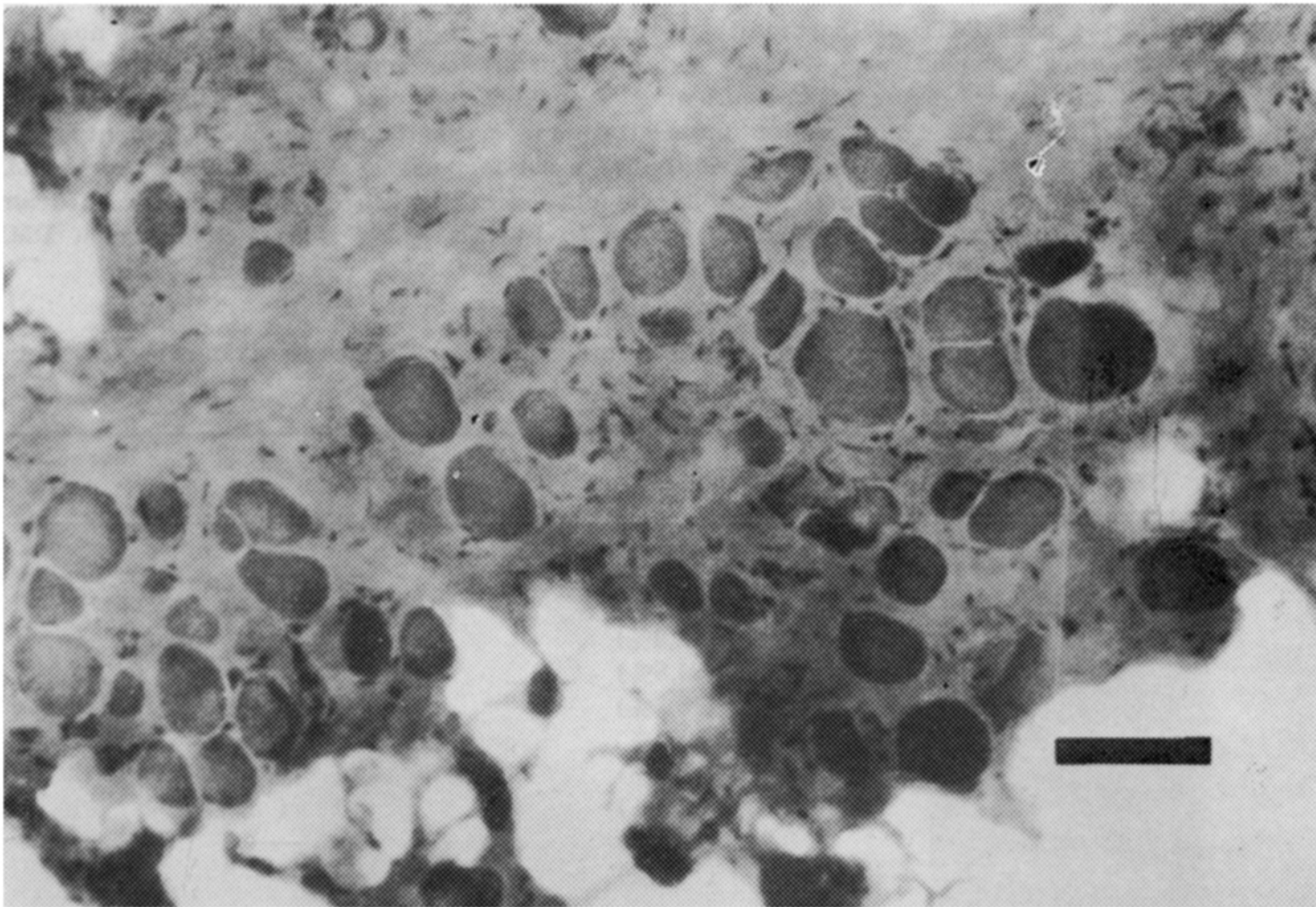


Fig. 1 (no alto) — Distrofia muscular de Duchenne. Proliferação de tecido conjuntivo endomisial, infiltração por tecido adiposo, variação no diâmetro e atrofia das fibras. Tricromo de Gomori modificado; barra = 100 micra.

Fig. 2 (em baixo) — Distrofia muscular de Becker. Fibras hipertróficas em segmentação, excesso de núcleos centrais, proliferação de tecido conjuntivo e infiltração por tecido adiposo. Hematoxilina-eosina; barra = 100 micra.

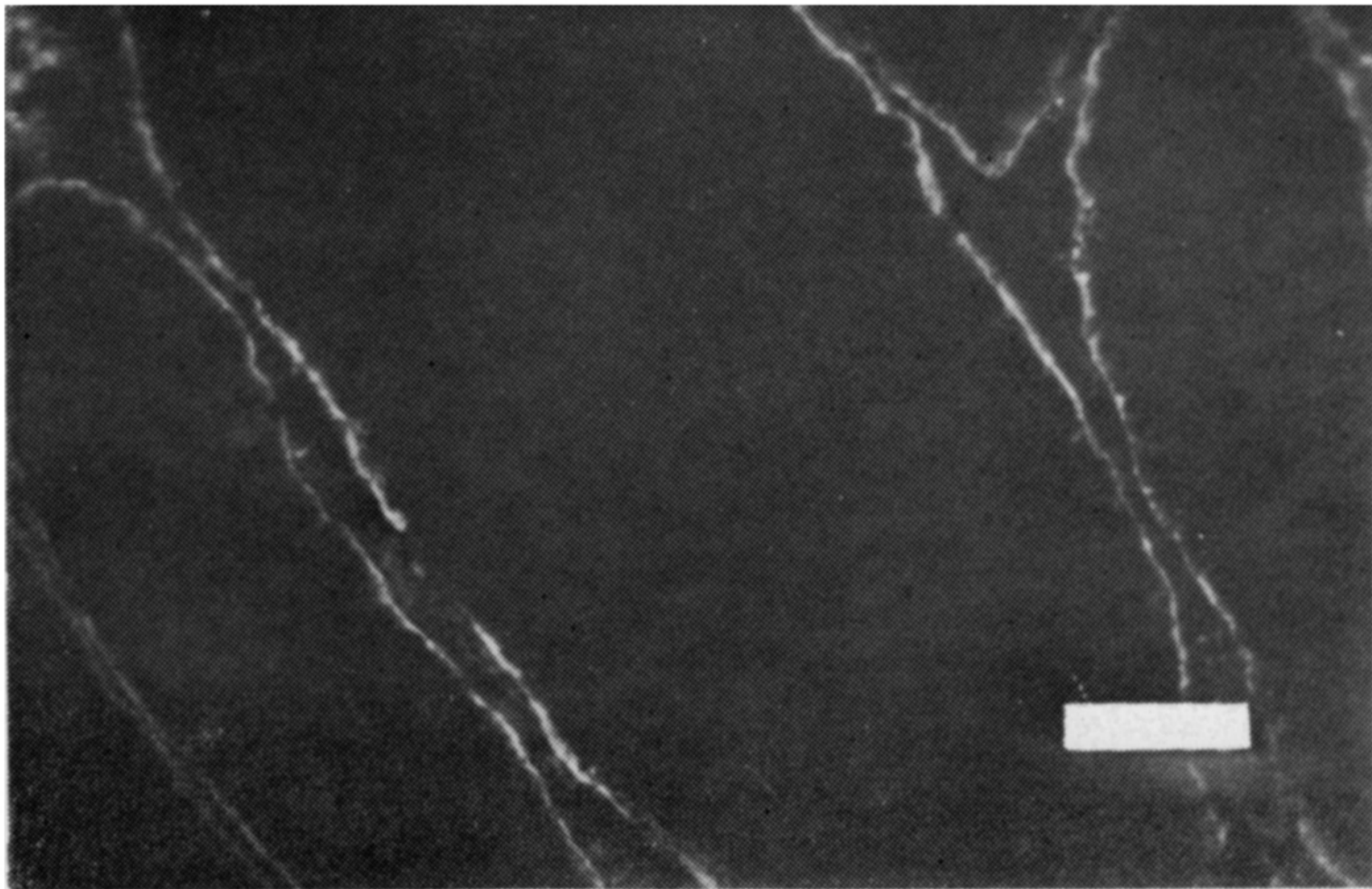
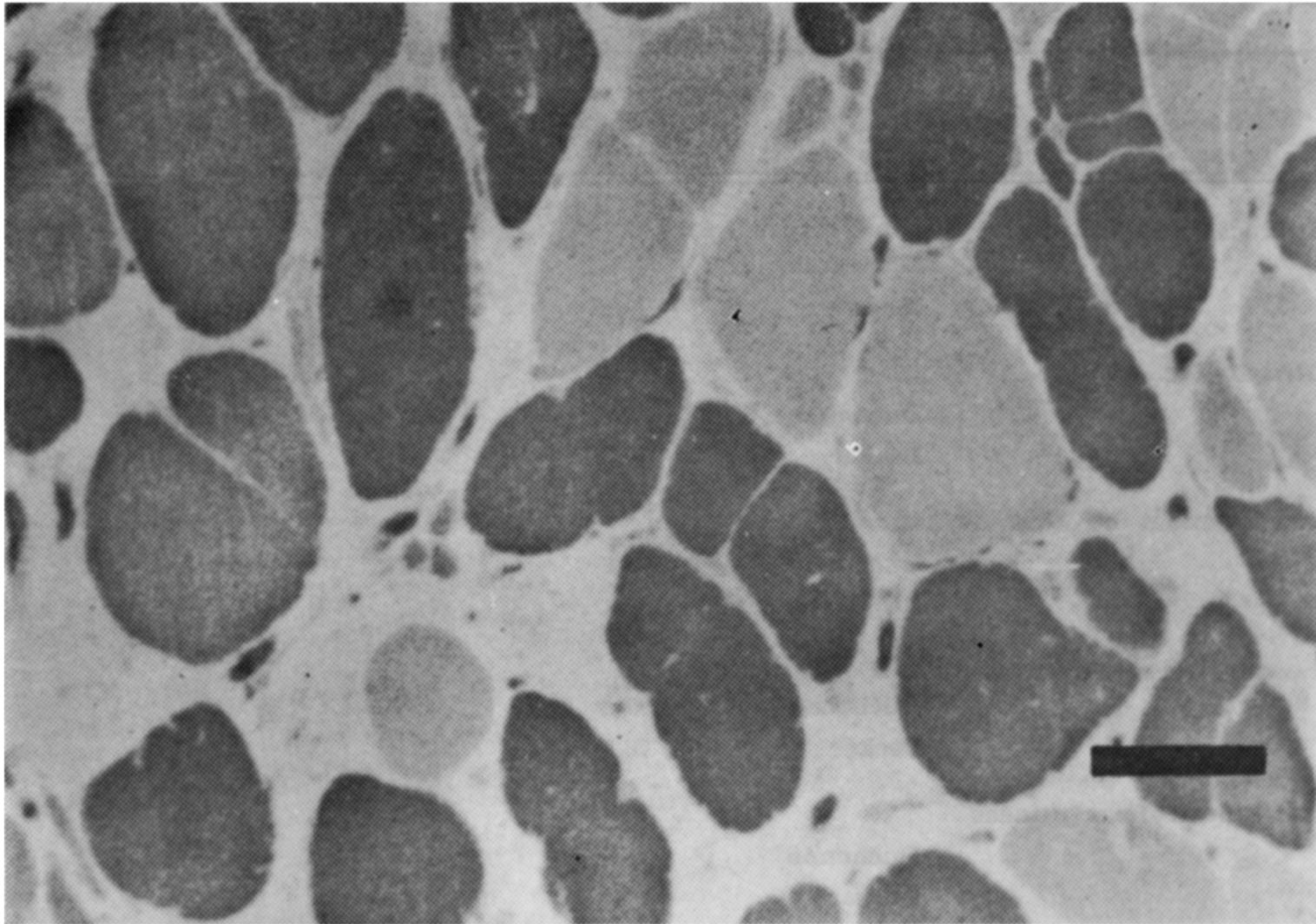


Fig. 3 (no alto) — Distrofia muscular de Becker. Segmentações, hipertrofia e atrofia de fibras do tipo 1 (fibras escuras) e do tipo 2 (fibras claras). ATPase pH 9,4; barra = 100 micra.

Fig. 4 (em baixo) — Distrofia muscular de Becker. Falhas focais grandes e pequenas nas membranas plasmáticas das fibras musculares. Imunofluorescência para distrofina; barra = 30 micra.

Tabela 3. Alterações histológicas encontradas em distrofias musculares de Duchenne e Becker, conforme a intensidade e seu significado estatístico.

Alterações histológicas (%)		Normal	Discreto		p =
			Moderado	Severo	
Proliferação tec. conjuntivo					
	Duchenne		25,9	73,1	
	Becker		74,1	29,0	0,0000
Infiltração tec. adiposo					
	Duchenne	0,9	42,9	56,3	
	Becker	19,2	65,4	15,4	0,0000
Fibras redondas atroficas difusas					
	Duchenne	3,6	46,4	50,0	
	Becker		80,8	19,2	0,0062
Fibras angulares dispersas					
	Duchenne	97,2	1,8	0,9	
	Becker	76,9	23,1		0,0002
Fibras hipertróficas difusas					
	Duchenne	48,2	50,9	0,9	
	Becker	7,7	80,8	11,5	0,0000
Núcleos internos					
	Duchenne	30,9	68,2	0,9	
	Becker	3,8	92,3	3,8	0,0117
Divisões					
	Duchenne	51,8	39,1	9,1	
	Becker	26,9	38,5	34,6	0,0019
Hipertrofia de fibras tipo 1					
	Duchenne	58,7	39,4	1,8	
	Becker	30,8	69,2		0,0216
Hipertrofia de fibras tipo 2					
	Duchenne	48,6	47,7	3,8	
	Becker	3,8	73,1	23,1	0,0000
Fibras angulares atroficas na NADH-TR					
	Duchenne	99,1	0,9		
	Becker	84,6	15,4		0,0032
Aumento focal-NADH					
	Duchenne	98,2	1,8		
	Becker	84,6	15,4		0,0125
Fibras angulares atroficas na esterase					
	Duchenne	92,5	7,5		
	Becker	57,7	42,3		0,0000
Acúmulo NBT periferia na SDH					
	Duchenne	100,0			
	Becker	98,0	12,0		0,0101

Tabela 4. Diagnósticos anátomo-patológicos em 138 casos de distrofia muscular (por congelação, a fresco e histoquímica).

Diagnósticos anátomo-patológicos	Duchenne	Becker
Miopatia ativa		1 (3,8%)
Miopatia crônica	3 (2,7%)	
Miopatia crônica ativa	80 (75,9%)	30 (96,2%)
Miopatia crônica, estadio final	12 (10,7%)	
Miopatia crônica ativa com acúmulo de lipídios	2 (1,8%)	
Músculo em estadio final, impossível o diagnóstico	10 (8,9%)	
Total de casos p = 0,0397	112	26

Tabela 5. Detecção da distrofina por imunofluorescência em 60 casos de distrofias musculares de Duchenne e Becker.

Tipo de alteração	Duchenne	Becker
Ausência de reação	40 (87,0%)	0
Ausência, focos de atividade ou raras fibras c/reação	6 (13,0%)	0
Fibras s/reação e falhas focais	0	6 (42,9%)
Falhas focais	0	8 (57,1%)
Total p = 0,0000	46	14

COMENTARIOS

Desde as primeiras descrições relatando uma forma benigna da distrofia muscular progressiva ligada ao sexo (DMB), ficou clara a dificuldade na distinção desses pacientes daqueles com DMD, pela similaridade de apresentação clínico-patológica, diferenciando-se somente pela benignidade dos casos 3,17,22,27.

A maioria dos casos da DMB já tem sintomas antes dos 10 anos de idade, existindo casos em que eles se iniciam antes dos 5 anos de idade, ficando difícil diferenciar da DMD 3,21,22,27. Devido à maior preservação da força muscular, os pacientes com DMB usualmente ainda deambulam aos 16 anos de idade, assim permanecendo acima dos 30 anos, com relatos de sobrevida média que variam da terceira à oitava década 3,17,21,22,27. Os casos de DMD, por apresentarem afecção muscular maior, deixam de deambular em torno dos 10 anos de idade, raramente sobrevivendo após os 20 anos de idade 3,27. No entanto, alguns casos de DMD ainda deambulam após os 10 anos de idade e apresentam maior preservação da força muscular, sugerindo uma forma mais benigna da DMD, quando comparados a outros pacientes da mesma idade⁴, formando categoria classificada por alguns autores como «outliners» 4. Estes fatos foram perfeitamente demonstrados em nosso grupo, no qual os pacientes com DMD apresentavam sintomas precocemente, ao contrário daqueles com DMB, que tinham sintomas com início mais tardio, que dependiam principalmente da musculatura de membros inferiores (Tabela 1).

O exame neurológico dos pacientes com DMD e DMB, apesar de apresentar algumas diferenças estatisticamente significantes, não diferencia uma entidade da outra pois, em ambas, há acometimento de musculatura de cinturas pélvica e escapular, progressiva redução de força, principalmente proximal, redução ou ausência de reflexos tendinosos, pseudo-hipertrofia de panturrilhas, contraturas musculares e, na sequência, dificuldade progressiva para deambular e manobra de Gowers presente. Entretanto, as épocas em que surgem essas alterações são precoces na DMD, ao contrário da DMB, em que ocorrem tardiamente, com evolução mais lenta e mais benigna. Portanto, o exame neurológico não permite diferenciação entre as duas entidades na fase precoce 3,9,10,17,18,20,21,27.

A creatinoquinase geralmente está bastante elevada tanto na DMD como na DMB, principalmente nos pacientes mais jovens 3,17,27. A medida em que a doença progride, pela destruição gradativa do tecido muscular, essa enzima tende

a ter seus níveis séricos reduzidos, chegando a níveis próximos ao normal. Portanto, as enzimas séricas não permitem diferenciar uma doença da outra^{3,27}, fato que também constatamos no presente estudo.

Nos relatos da literatura é referido que os casos de DMB e os de DMD apresentam eletromiografia com padrão miopático^{1,2,7}, embora na revisão de Bradley e cols sejam apontados exames sugestivos de desinervação em alguns casos de DMB. Nossos casos apresentam todos os critérios para serem catalogados como de tipo «miopático», sendo a atividade espontânea ocasional interpretada como devida a necrose segmentar de fibras^{2,6}.

Os estudos histopatológicos dos casos de DMB são semelhantes aos dos de DMD na fase pré clínica ou precoce, em que existem necrose com fagocitose, fibras basofílicas com pouca proliferação de tecido conjuntivo, infiltração por tecido adiposo e variação do diâmetro de fibras^{16,17,20}. A esses dados foram sendo agrupados novos achados, como atrofia e hipertrofia de fibras, fibras em divisão, fibras atróficas anguladas, agrupamentos e grumos nucleares^{3,16,20}. Estes últimos dados, junto com a eletromiografia de padrão neuropático, sugeriram a possibilidade de desinervação concomitante em alguns casos da mesma família³.

No presente estudo, os dados histológicos correspondentes a miopatias crônicas e de longa evolução foram os que apresentaram maior significância estatística, favorecendo a DMB, exceto a proliferação de tecido conjuntivo e infiltração de tecido adiposo, que era muito mais importante na DMD. A variação no diâmetro das fibras não teve diferença estatística, como apontado na literatura^{3,20}, possivelmente porque nossos casos foram submetidos a biópsia com menor idade. Não foi detectado, em nosso material, aumento significativo de grumos nucleares e agrupamentos, somente número aumentado de núcleos internos e fibras angulares em maior número nos casos de DMB. Estes dados podem auxiliar na sua diferenciação com DMD. A média de idade dos pacientes estudados em nosso Serviço foi menor que a descrita na literatura^{3,20}, além do que nosso seguimento e a utilização da técnica de detecção da distrofina por imunofluorescência, nos casos precoces, permitiram catalogar os pacientes adequadamente.

O gene dessas distrofias musculares encontra-se na região Xp21 do cromossoma X. Cerca de 1/3 dos casos de DMD estão associados com novas mutações^{1,18,19}. A determinação do locus do gene da distrofia muscular progressiva de Duchenne permitiu identificar o respectivo produto, uma proteína de 400 kilodaltons que foi chamada distrofina, existente em pessoas normais e associada às tríades do sistema sarcotubular^{1,2,14}. A heterogeneidade das apresentações clínicas e a variação da intensidade dos sintomas, em formas mais benignas como a distrofia muscular de Becker, parecem estar relacionadas ao nível e intensidade das deleções que ocorrem no DNA dos pacientes^{9,10,18,25}. Estudos mais detalhados do curso clínico de indivíduos afetados mostram que pacientes com DMD e DMB exibem heterogeneidade considerável, variando desde o fenotipo da forma clássica de DMD até várias formas de DMB. Esta heterogeneidade torna o prognóstico incerto para o médico e a avaliação, para novas terapêuticas, mais difícil. Grande parte desta heterogeneidade é, provavelmente, devida a lesões moleculares diferentes no locus da DMD e da DMB, embora tenham sido relatadas algumas exceções⁷.

Utilizando dados de clínica, assim como dados laboratoriais e histológicos, em algumas ocasiões não é possível chegar a um diagnóstico final adequado em todos os casos. Com a identificação da distrofina na parede das células musculares normais e sua ausência nos casos de DMD, novos horizontes se abriram para a classificação correta das distrofias musculares^{2,12,25}. Novas pesquisas, utilizando critérios clínicos, histológicos e imunocitoquímicos, com maior número de pacientes em diversas idades e graus de evolução, são necessárias a fim de que se conheça o grau de sensibilidade da técnica da imunofluorescência para distrofina, principalmente quando são investigados casos com baixa idade.

Agradecimento — Agradecemos a Srta. Sumiço Nakagawa pela assistência técnica nas preparações histológicas e nas imunofluorescências.

REFERÊNCIAS

1. Baunbach LL, Chamberlain P, Ward PA, Farwell NJ, Caskey CT. Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology* 1989, 39:465-474.

2. Bonilla E, Samitt CE, Miranda AF, Hays AP, Salviat G, DiMauro S, Kunkel L, Hoffman BP, Rowland LP. Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. *Cell* 1988, 54:447-452.
3. Bradley WG, Jones MZ, Mussini JM, Fawcett PRW. Becker-type muscular dystrophy. *Muscle & Nerve* 1978, 1:111-132.
4. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Miller JP, Provice MA, Cidd Group. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the «power» of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle & Nerve* 1983, 6:91-103.
5. Brooke MN, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy: I. The design of the protocol. *Muscle & Nerve* 1981, 4:186-197.
6. DeSilva S, Drachman DB, Mellits D, Kunkel RW. Prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1987, 44:818-822.
7. Forrest SM, Cross CS, Speer A, Gardner-Medwin C, Burn J, Davies KB. Preferential deletion of axons in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Nature* 1987, 329:638-639.
8. Grimm T. Becker dystrophy. In Engel AG, Banker BQ (eds): *Myology*. New York: McGraw-Hill, 1986.
9. Gutmann DH, Fischbeck KH. Molecular biology of Duchenne and Becker muscular dystrophy: clinical applications *Ann Neurol* 1989, 26:189-194.
10. Hart KA, Hodgson S, Walker A, Cole CG, Johnson L, Dubowitz V, Bobrow M. DNA deletion in mild and severe Becker muscular dystrophy. *Hum Genet* 1987, 75:281-285.
11. Hoffmann EP, Brown RH Jr, Hunkel LH. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987, 51:919-928.
12. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, Harris JB, Watterston R, Brooke M, Specht L, Kupsky W, Chamberlain J, Caskey T, Shapiro F, Kunkel LM. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1988, 318:1363-1368.
13. Hoffmann EP, Hudecki MS, Rosenberg PA, Polina CM, Kunkel LM. Cell and fiber-type distribution of dystrophin. *Neuron* 1988, 1:411-420.
14. Hoffman EP, Knudson CM, Campbell KP, Kunkel LH. Subcellular fraction of dystrophin to the triads of the skeletal muscle. *Nature* 1987, 330:754-758.
15. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AF, Feener C, Kunkel LH. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987, 50:509-517.
16. Mabry CC, Roeckel IE, Munich RL, Robertson D. X-linked pseudohypertrophic muscular dystrophy with a late onset and slow progression. *N Engl J Med* 1965, 273:1062-1070.
17. Markand ON, North RR, D'Agostinho AN, Daly DD. Benign sex-linked muscular dystrophy. *Neurology* 1969, 19:617-633.
18. Medori R, Brooke MH, Waterston H. Genetic abnormalities in Duchenne and Becker dystrophies: clinical correlations. *Neurology* 1989, 39:461-465.
19. Monaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, Bertelson CJ, Kurnit DM, Kunkel LH. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature* 1986, 323:646-650.
20. Ringel SP, Carrol JE, Schold SC. The spectrum of mild X-linked recessive muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1977, 34:408-416..
21. Shaw RF, Dreifus FB. Mild and severe forms of X-linked muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1969, 20:451-460.
22. Shaw RF, Markand ON, North RR, D'Agostino AN, Daly DD. Benign sex-linked muscular dystrophy. *Neurology* 1969, 19:617-633.
23. Walton JN, Gardner-Medwin D. Progressive muscular dystrophy and the myotonic disorders. In Walton JN: *Disorders of Voluntary Muscle*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1981.
24. Werneck LC. O valor da biópsia muscular em neurologia. *Rev. Bras. Clin Terap* 1981, 10 (edição especial): 2-22.
25. Werneck LC, Bonilla E. Distrofina na diferenciação das distrofias de Duchenne e Becker: estudo imuno-histoquímico comparado com o estadió clínico, enzimas séricas e biópsia muscular. *Arq Neuro-Psiquiat (Sao Paulo)* 1990, 48:454-464.
26. Werneck LC, Lima JGC, Koehler H. Correlation between specific histological and electromyographic findings in neuromuscular disorders. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1988, 46:264-271.
27. Zellweger H, Hanson JW. Slowly progressive X-linked recessive muscular dystrophy (Type IHa). *Arch Intern Med* 1967, 120:525-535.